GERALDO BRASILEIRO FILHO

Bogliolo Patologia

NONA EDIÇÃO

Bogliolo
Patologia

O GEN | Grupo Editorial Nacional, a maior plataforma editorial no segmento CTP (científico, técnico e profissional), publica nas áreas de saúde, ciências exatas, jurídicas, sociais aplicadas, humanas e de concursos, além de prover serviços direcionados a educação, capacitação médica continuada e preparação para concursos. Conheça nosso catálogo, composto por mais de cinco mil obras e três mil e-books, em www.grupogen.com.br.

As editoras que integram o GEN, respeitadas no mercado editorial, construíram catálogos inigualáveis, com obras decisivas na formação acadêmica e no aperfeiçoamento de várias gerações de profissionais e de estudantes de Administração, Direito, Engenharia, Enfermagem, Fisioterapia, Medicina, Odontologia, Educação Física e muitas outras ciências, tendo se tornado sinônimo de seriedade e respeito.

Nossa missão é prover o melhor conteúdo científico e distribuí-lo de maneira flexível e conveniente, a preços justos, gerando benefícios e servindo a autores, docentes, livreiros, funcionários, colaboradores e acionistas.

Nosso comportamento ético incondicional e nossa responsabilidade social e ambiental são reforçados pela natureza educacional de nossa atividade, sem comprometer o crescimento contínuo e a rentabilidade do grupo.

Bogliolo Patologia

Geraldo Brasileiro Filho
Professor Titular de Patologia,
Faculdade de Medicina,
Universidade Federal de Minas Gerais,
Belo Horizonte-MG.

Nona edição

■ O autor deste livro e a EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA. empenharam seus melhores esforços para assegurar que as informações e os procedimentos apresentados no texto estejam em acordo com os padrões aceitos à época da publicação, *e todos os dados foram atualizados pelo autor até a data da entrega dos originais à editora*. Entretanto, tendo em conta a evolução das ciências da saúde, as mudanças regulamentares governamentais e o constante fluxo de novas informações sobre terapêutica medicamentosa e reações adversas a fármacos, recomendamos enfaticamente que os leitores consultem sempre outras fontes fidedignas, de modo a se certificarem de que as informações contidas neste livro estão corretas e de que não houve alterações nas dosagens recomendadas ou na legislação regulamentadora. *Adicionalmente, os leitores podem buscar por possíveis atualizações da obra em http://gen-io.grupogen.com.br.*
■ O autor e a editora se empenharam para citar adequadamente e dar o devido crédito a todos os detentores de direitos autorais de qualquer material utilizado neste livro, dispondo-se a possíveis acertos posteriores caso, inadvertida e involuntariamente, a identificação de algum deles tenha sido omitida.
■ Direitos exclusivos para a língua portuguesa
Copyright © 2016 by
EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA.
Uma editora integrante do GEN | Grupo Editorial Nacional
Travessa do Ouvidor, 11
Rio de Janeiro – RJ – CEP 20040-040
Tels.: (21) 3543-0770/(11) 5080-0770 | Fax: (21) 3543-0896
www.grupogen.com.br | editorial.saude@grupogen.com.br
■ Reservados todos os direitos. É proibida a duplicação ou reprodução deste volume, no todo ou em parte, em quaisquer formas ou por quaisquer meios (eletrônico, mecânico, gravação, fotocópia, distribuição pela Internet ou outros), sem permissão, por escrito, da EDITORA GUANABARA KOOGAN LTDA.
■ Capa: Editora Guanabara Koogan
Produção digital: Geethik
■ Ficha catalográfica

B83b
9. ed.

Brasileiro Filho, Geraldo
Bogliolo, patologia/Geraldo Brasileiro Filho. – 9. ed. – Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2016.
il.
ISBN 978-85-277-2983-3
1. Patologia. I. Bogliolo, Luigi, 1908-1981. II. Título.

16-32147 CDD: 616.07
CDU: 616

Colaboradores

Albina Messias de Almeida Milani Altemani
Professora Titular de Patologia, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP, Campinas-SP.
Alfredo José Afonso Barbosa
Professor Titular de Patologia, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte-MG.
Aloísio Felipe-Silva
Chefe do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Universitário, USP, São Paulo-SP.
Amaro Nunes Duarte Neto
Professor Assistente da disciplina de Emergências Clínicas e do Departamento de Patologia, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo-SP.
Ana Maria Arruda Lana
Professora Adjunta de Patologia, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte-MG.
Antonio Carlos Martins Guedes
Professor Titular de Dermatologia, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte-MG.
Arlete Hilbig
Professora Associada de Clínica Médica, Faculdade de Ciências Médicas, UFSCPA, Porto Alegre-RS.
Athanase Billis
Professor Titular de Patologia, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP, Campinas-SP.
Carlos Alberto Basilio-de-Oliveira
Professor Emérito de Patologia, UNIRIO, Rio de Janeiro-RJ.
Carlos Eduardo Tosta
Professor Emérito, Faculdade de Medicina, UnB, Brasília-DF.
Carlos Musso
Professor Associado de Patologia, Centro de Ciências da Saúde, UFES, Vitória-ES. Professor Titular da Universidade de Vila Velha, Vila Velha-ES.
Cláudia Martins Carneiro
Professora Associada de Patologia Geral e Citologia Clínica, Escola de Farmácia, UFOP, Ouro Preto-MG.
Cristiane Bedran Milito
Professora Adjunta de Patologia, Faculdade de Medicina, UFRJ. Professora Titular de Patologia, Faculdade de Medicina de Petrópolis, Petrópolis-RJ.
Daísa Silva Ribeiro David
Médica Assistente, Doutora, do Serviço de Transplante Renal, Hospital das Clínicas, FMUSP, São Paulo-SP.
Daniel Ribeiro Moreira
Médico Patologista, Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte-MG.
Daniel Vitor de Vasconcelos Santos
Professor Adjunto de Oftalmologia, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte-MG.
Denise Maria Avancini Costa Malheiros
Professora de Patologia, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo-SP.
Eduardo Paulino Júnior
Professor Assistente de Patologia, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte-MG.
Eliana Almeida Gomes Reis
Pesquisadora Voluntária da FIOCRUZ, Salvador-BA.
Eliane Maria Ingrid Amstalden
Professora Associada de Patologia, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP, Campinas-SP.
Enio Cardillo Vieira

Professor Emérito de Bioquímica, Instituto de Ciências Biológicas, UFMG, Belo Horizonte-MG
Evandro Sobroza de Mello
Professor Doutor de Patologia, Faculdade de Medicina, USP. Coordenador do Laboratório de Patologia do Insti-tuto do Câncer do Estado de São Paulo – ICESP, USP, SãoPaulo-SP.
Fabio Rocha Fernandes Tavora
Patologista do Hospital de Messejana. Diretor do Laboratório Argos, Forteleza-CE.
Fabíola Del Carlo Bernardi
Professora Adjunta de Patologia, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo, SãoPaulo-SP.
Fausto Edmundo Lima Pereira
Professor Emérito de Patologia, Centro Biomédico, UFES, Vitória-ES. Professor Titular da Universidade Vila Velha, Vila Velha-ES.
Fernanda de Barros Correia Cavalcanti
Médica Patologista, Laboratório CICAP, São Paulo-SP.
Fernando Augusto Soares
Professor Titular de Patologia Geral, Faculdade de Odontologia, USP. Diretor do Departamento de Anatomia Patológica, A. C. Camargo Cancer Center, São Paulo-SP.
Fernando Carlos de Landér Schmitt
Diretor do Departamento de Medicina, Laboratório Nacional de Saúde, Luxemburgo.
Francine Hehn de Oliveira
Professora Assistente de Patologia, Faculdade de Medicina, UFRGS, Porto Alegre-RS.
Geraldo Brasileiro Filho
Professor Titular de Patologia, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte-MG.
Gil Benard
Professor de Dermatologia, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo-SP.
Gil Patrus Pena
Patologista do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte-MG.
Heitor Franco de Andrade Júnior
Professor Associado de Patologia, Faculdade de Medicina, USP. Chefe do Laboratório de Protozoologia, Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, USP, São Paulo-SP.
Helenice Gobbi
Professora Titular de Patologia, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte-MG.
Helmut Heinsen
Professor Titular, Instituto de Psiquiatria, Universidade de Wuerzburg, Alemanha.
Igor Santos Costa
Diretor Médico, Laboratório Argos, Fortaleza-CE.
Isabela Werneck da Cunha
Patologista e Pesquisadora do A. C. Camargo Cancer Center, São Paulo-SP.
Jacqueline Isaura Alvarez-Leite
Professora Titular de Bioquímica, Instituto de Ciências Biológicas, UFMG, Belo Horizonte-MG.
João Carlos Pinto Dias
Pesquisador do Centro de Pesquisas Rene Rachou, FIOCRUZ, Belo Horizonte-MG. Membro do Comitê de Doenças Parasitárias da OMS.
José Carlos Morais
Professor Titular de Patologia, Faculdade de Medicina, UFRJ, Rio de Janeiro-RJ.
José de Souza Andrade-Filho
Professor Titular de Patologia, Faculdade de Ciências Mé-dicas de Minas Gerais. Coordenador do Serviço de Anatomia Patológica do Hospital Felício Rocho, Belo Horizonte-MG.
José Eymard Homem Pittella
Professor Titular de Patologia, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte-MG.
José Vassallo
Professor Titular de Patologia, Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP, Campinas-SP.
Juliana Ribeiro de Freitas
Patologista do Instituto Médico Legal, Salvador-BA.
Lea Tenenholz Grinberg
Profressora-Doutora de Patologia, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo-SP. Professora Assistente de Neurologia e

Patologia, Universidade da Califórnia, São Francisco, EUA.

Leandro Aurélio Liporoni Martins
Médico Patologista do Hospital das Clínicas da FMUSP e do Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo-SP.

Leila Chimelli
Pesquisadora Visitante do Instituto Nacional do Câncer. Rio de Janeiro-RJ. Docente do Programa de Pós-Graduação UFRJ e INCA, Rio de Janeiro-RJ.

Leonardo de Abreu Testagrossa
Patologista do Hospital das Clínicas da FMUSP e do Hospital Sírio-Libanês, São Paulo-SP.

Lígia Maria Barbosa Coutinho
Professora Emérita de Patologia, Faculdade de Ciências Médicas, UFCSPA, Porto Alegre-RS.

Luciano de Figueiredo Borges
Professor Adjunto de Citologia e Histologia, Instituto de Ciências Biológicas, UFMG, Belo Horizonte-MG.

Lúcia de Noronha
Professora da Escola de Medicina, PUC-Paraná, Curi-tiba-PR.

Luciano Neder
Professor Titular de Patologia, Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, USP, Ribeirão Preto-SP.

Luiz Alberto Benvenuti
Médico Chefe do Laboratório de Anatomia Patológica, Instituto do Coração (INCOR), HC-FMUSP, São Paulo-SP.

Luiz Antonio Rodrigues de Freitas
Professor Associado de Patologia, Faculdade de Medicina, UFBA. Pesquisador Titular da FIOCRUZ. Salvador-BA.

Luiz Fernando Bleggi Torres
Professor Titular de Patologia Médica, UFPR. Pesquisador Titular do Instituto de Pesquisa Pelé Pequeno Príncipe, Curitiba-PR.

Luiz Fernando Ferraz da Silva
Professor de Patologia, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo-SP.

Luiz Fernando Lima Reis
Diretor de Pesquisa do Instituto Sírio-Libanês de Ensino e Pesquisa, Sociedade Beneficente de Senhoras, Hospital Sírio-Libanês, São Paulo-SP.

Luiz Otávio Savassi Rocha
Professor Emérito de Clínica Médica, Faculdade de Medicina, UFMG, Belo Horizonte-MG.

Marcello Franco
Professor Titular – Afiliado de Patologia, Escola Paulista de Medicina, UNIFESP, São Paulo-SP.

Marcelo Simão Ferreira
Professor Titular de Infectologia, Faculdade de Medicina, UFU, Uberlândia-MG.

Maria Aparecida Marchesan Rodrigues
Professora Titular de Patologia, Faculdade de Medicina, UNESP, Botucatu-SP.

Maria Cláudia Nogueira Zerbini
Professora Assistente de Patologia, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo-SP.

Maria de Lourdes Higuchi
Diretora do Laboratório de Patologia Cardíaca do Instituto do Coração (INCOR), HC-FMUSP, São Paulo-SP.

Maria Imaculada Muniz-Junqueira
Professora Titular de Imunologia, Faculdade de Medicina, UnB, Brasília-DF.

Maria Irma Seixas Duarte
Professora Titular de Patologia, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo-SP.

Maria Raquel Santos Carvalho
Professora Associada de Genética, Instituto de Ciências Biológicas, UFMG, Belo Horizonte-MG.

Marisa Dolhnikoff
Professora Associada de Patologia, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo-SP.

Marta de Lana
Professora Associada de Parasitologia Clínica, Escola de Farmácia, UFOP, Ouro Preto-MG.

Mitermayer Galvão dos Reis
Professor Titular, Faculdade de Medicina, UFBA. Professor Titular de Patologia, Escola Bahiana de Medicina. Pesquisador Titular, FIOCRUZ, Salvador-BA. Professor Visitante da Universidade de Yale, EUA.

Moisés Salgado Pedrosa
Médico Patologista, Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte-MG.

Myriam Dumas Hahn
Professora Adjunta de Patologia, Faculdade de Medicina, UFF, Niterói. Professora Visitante de Patologia, Faculdade de Ciências Médicas, UERJ, Rio de Janeiro-RJ.
Patrícia Maluf Cury
Professora Livre-Docente de Patologia, Faculdade de Medicina, FACERES, São José do Rio Preto-SP.
Paulo Feijó Barroso
Professor Associado de Doenças Infecciosas e Parasitárias, Faculdade de Medicina, UFRJ, Rio de Janeiro-RJ.
Paulo Hilário Nascimento Saldiva
Professor Titular de Patologia, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo-SP.
Paulo Sampaio Gutierrez
Médico Patologista do Laboratório de Anatomia Patológica do Instituto do Coração (INCOR), HC-FMUSP, São Paulo-SP.
Regina Célia Rodrigues de Moraes Abdulkader
Médica do Laboratório de Fisiopatologia Renal, Hospital das Clínicas, FMUSP, São Paulo-SP.
Roberto Pinto Paes
Professor Adjunto de Patologia, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo-SP.
Rodrigo Panno Basilio-de-Oliveira
Professor Adjunto de Patologia, Escola de Medicina e Cirurgia, UNIRIO, Rio de Janeiro-RJ.
Romeu Cardoso Guimarães
Pesquisador do Laboratório de Biodiversidade e Evolução Molecular, Instituto de Ciências Biológicas, UFMG, Belo Horizonte-MG.
Rosely Antunes Patzina
Médica Patologista, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina, USP, São Paulo-SP.
Sergio Rosemberg
Professor Titular de Patologia (aposentado), Faculdade de Medicina, USP. Professor Titular de Neuropediatria, Faculdade de Medicina da Santa Casa de São Paulo, São Paulo-SP.
Sheila Jorge Adad
Professora Associada de Patologia, Faculdade de Medicina, UFTM, Uberaba-MG.
Solange Silveira Pereira
Professora Adjunta de Patologia da Nutrição e Dietoterapia, Departamento de Nutrição e Saúde, UFV, Viçosa-MG.
Stanley de Almeida Araújo
Professor Assistente de Patologia, Escola de Medicina, UFOP, Ouro Preto-MG. Médico Patologista, Hospital das Clínicas, UFMG, Belo Horizonte-MG.
Tereza Cristina Bortolheiro
Professora Assistente de Hematologia, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo-SP.
Thais Mauad
Professora Associada de Patologia, Faculdade de Medicina, USP, São Paulo-SP.
Thales de Brito
Professor Emérito de Patologia, Faculdade de Medicina, USP. Pesquisador do Instituto de Medicina Tropical de São Paulo, USP, São Paulo-SP.
Tomás Zecchini Barrese
Professor Instrutor de Patologia, Faculdade de Ciências Médicas da Santa Casa de São Paulo, São Paulo-SP.
Tullia Cuzzi Teichner
Professora Associada de Patologia, Faculdade de Medicina, UFRJ, Rio de Janeiro-RJ. Pesquisadora Associada, Instituto de Pesquisa Clínica Evandro Chagas, FIOCRUZ, Belém-PA.
Venâncio Avancini Ferreira Alves
Professor Titular de Patologia, Faculdade de Medicina, USP. Diretor da Divisão de Anatomia Patologia do Hospital das Clínicas, FMUSP, São Paulo-SP.
Vera Demarchi Aiello
Médica Chefe do Laboratório de Anatomia Patológica, do Instituto do Coração (INCOR), HC-FMUSP, São Paulo-SP.
Vera Lúcia Garcia Calich
Professora Titular de Imunologia, Instituto de Ciências Biomédicas, USP, São Paulo-SP.
Vera Lucia Nunes Pannain
Professora Titular de Patologia, Faculdade de Medicina, UFRJ, Rio de Janeiro-RJ.
Victor Piana de Andrade
Patologista e Pesquisador do A. C. Camargo Cancer Center, São Paulo-SP.

Washington Luis Conrado dos Santos
Professor Adjunto de Patologia, Faculdade de Medicina, UFBA, e Escola Baiana de Medicina e Saúde Pública. Pesquisador Titular da FIOCRUZ, Salvador-BA.

Prefácio à 9ª edição

Lançar uma nova edição deste livro, que agora completa 45 anos, é sempre motivo de enorme orgulho e justa satisfação. Mantendo-se fiel ao objetivo da obra, a presente edição continua com a preocupação de fornecer aos leitores, sobretudo estudantes, informações atualizadas e úteis para o aprendizado da Patologia e para orientação da prática profissional da Medicina.

Para atingir a sua finalidade, a obra tem duas preocupações principais: reunir informações lastreadas em bases científicas e transmiti-las por meio de linguagem clara, concisa e objetiva. Com a notável e veloz expansão do conhecimento, não é fácil incorporar, no espaço limitado do livro, todas as novidades trazidas pela Ciência. Também desafiadora é a seleção dos novos conhecimentos de fato relevantes para explicar os fenômenos fisiológicos e patológicos. A extraordinária expansão da Ciência, em particular da biologia molecular, trouxe avanços notáveis na elucidação da estrutura, da regulação e da função dos ácidos nucleicos e das proteínas, o que permite hoje entendimento mais amplo e mais profundo de tantos processos normais e patológicos. Identificar as informações importantes para a compreensão das lesões e distingui-las daquelas que ainda são possibilidades constitui tarefa nada fácil.

Nesta edição, procurou-se incorporar, nas diferentes lesões e doenças, informações moleculares que parecem de fato relevantes, sem se preocupar apenas com a descrição de dados moleculares ainda sem vinculação segura com os fenômenos patológicos. Nossa preocupação limitou-se à abordagem das moléculas ou das vias metabólicas que têm reconhecido envolvimento na etiologia, nos mecanismos patogenéticos, nas lesões morfológicas, nas alterações funcionais e nas intervenções terapêuticas. O formidável progresso alcançado nos últimos anos no tratamento de muitas doenças, em particular do câncer, deve-se em grande parte justamente ao conhecimento das modificações genéticas e epigenéticas responsáveis por alterações em proteínas essenciais em diferentes vias metabólicas. Para os estudantes e para os profissionais da saúde, conhecer tais elementos é essencial para a escolha das melhores condutas, que sempre devem estar embasadas em princípios científicos.

A linha editorial do livro permanece como nas edições passadas, tendo sido mantidos quase todos os capítulos da edição anterior. Na parte de Patologia Geral, alguns capítulos foram desmembrados (Alterações do Interstício e Reparo de Lesões), além de o Capítulo 5 ter sofrido expansão considerável sobre vários aspectos do funcionamento celular normal. Espera-se que tal conteúdo facilite a compreensão dos processos patológicos descritos ao longo do livro.

Editor e colaboradores esperam que o livro cumpra a sua missão de contribuir para a sólida formação em Patologia. Seremos gratos a todos aqueles que apresentarem sugestões que possam aprimorar a obra ou que indicarem eventuais enganos ou incorreções, os quais serão prontamente corrigidos na primeira reimpressão.

Ao lado da alegria por mais esta edição, quero expressar o meu mais profundo agradecimento a todos os que a tornaram realidade. Antes de tudo, o meu Muito Obrigado aos colaboradores, a maioria veteranos, outros que só agora se juntaram ao nosso grupo. Trabalharam conosco quase uma centena de colegas, todos professores e/ou profissionais destacados que atuam nas várias regiões brasileiras, alguns no exterior. Com o melhor da sua capacidade e experiência, todos trouxeram contribuição valiosa; nossos leitores saberão reconhecer o trabalho e o valor de cada um deles. Renovo o agradecimento à Sra. Sheila Márcia Oliveira Reis, pelo trabalho dedicado, primoroso e cada vez mais qualificado de elaboração dos desenhos esquemáticos, que tanto ajudam na compreensão do texto. Sou grato ainda à Sra. Maria Célia Graveli Neves, pelo trabalho de secretaria nas diversas fases de preparação da obra. Agradeço também à Editora Guanabara Koogan/Grupo GEN, em especial à Juliana Affonso e Tatiane Carreiro da Silva, que, juntamente com a sua dedicada equipe, tudo fizeram para que a presente edição tivesse o padrão editorial que, orgulhosamente, podemos oferecer aos leitores. O momento é também propício para renovar agradecimentos a todos os meus Mestres, com quem aprendi ao longo de toda a minha vida; aqui incluo também os milhares de estudantes que tive nos últimos 40 anos. Com estes, muito aprendi e continuo aprendendo no convívio cordial, prazeroso e sempre estimulador. Por último, fica o agradecimento particular à minha esposa, Elza, que compreende (pelo menos em parte) as minhas ausências na nossa família, a qual, além de Tiago e Juliano, nossos filhos, conta ainda com a nossa nora Mariana e as nossas netas Clara e Júlia.

Geraldo Brasileiro Filho
Abril de 2016

Prefácio à 1ª edição

A ideia de fazer um texto de Patologia que substituísse, para os estudantes e médicos brasileiros, os livros estrangeiros, com a mesma categoria, amadureceu quando fui eleito Presidente da Sociedade Brasileira de Patologistas. Prontamente e com entusiasmo, muitos colegas aprovaram, contribuindo com o apoio e o incentivo sem os quais a obra não teria chegado a conclusão.

Não obstante, muitos tropeços surgiram durante a caminhada, alguns devidos a fatalidade, retardando a conclusão do livro mais do que, no inicio da empreitada, se poderia prever. Dois princípios foram preliminarmente estabelecidos quanto as características do texto.

Em primeiro lugar assentou-se, evitando teorias e pormenores estritamente morfológicos – de interesse apenas doutrinário ou válidos para uma única categoria de estudiosos, os patologistas –, que se procuraria apresentar, embora resumidamente, os fenômenos morfológicos e patológicos em seu relacionamento com as alterações da função, de modo a aplainar o caminho para o estudante, propiciando-lhe uma melhor compreensão e avaliação dos fenômenos clínicos. Estamos convencidos de que os processos mórbidos e suas manifestações clínicas só podem ser entendidos justa e plenamente, em sua essência e evolução, pelo médico que possua sólida cultura básica, notadamente de bioquímica, fisiologia e patologia. Consideramos, por isso, grave erro toda organização de ensino médico que encurte ou restrinja o tempo que deve ser dedicado ao estudo dessas matérias fundamentais, permitindo o acesso as disciplinas clinicas, que são de índole aplicativa, sem que o estudante tenha tido meios de assimilar convenientemente os fundamentos indispensáveis de bioquímica, fisiologia, patologia.

Em segundo lugar, concordou-se em dar o relevo necessário a certos aspectos regionais da patologia cosmopolita e em desenvolver a parte da patologia tropical que, ainda, assola o Brasil, e que, nos textos estrangeiros de Patologia, mesmo nos mais difundidos, e amiúde tratada de modo algo superficial, quando não ignorada ou exposta incorretamente.

O leitor julgara se, em um texto destinado principalmente aos estudantes, foram atingidos esses objetivos. Sabemos que a obra apresenta lacunas e falhas; por isso, seremos gratos por toda crítica construtiva, aproveitando-a para melhorar eventuais edições futuras.

Cumpre-me agradecer – e o faço penhoradamente – aos valorosos colaboradores que não me abandonaram durante o extenuante trabalho e aos muitos que me ajudaram e incitaram a não esmorecer, não obstante as graves dificuldades, os tropeços, as interrupções impostas pela fatalidade. Esses amigos são tão numerosos que se torna impossível citá-los todos.

Esta obra deve ser considerada um fruto da Sociedade Brasileira de Patologistas, cuja fundação se deve, primordialmente, ao entusiasmo de um Colega que, mais tarde, transferiu-se para outro país: o Dr. Athys Quadros; a compreensão encontrada, nos primórdios, no ambiente universitário curitibano, principalmente por parte do seu Reitor, Prof. Suplicy de Lacerda; ao apoio decidido de muitos patologistas brasileiros de vários Estados da União, do norte ao sul do País; finalmente, a confraternização de quase todos os patologistas do Brasil.

Deve-se também – e justo registrar – a Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais, pelo ambiente acolhedor que nela sempre encontrei, sereno, bem mineiro, propício ao estudo, e que nunca me negou, dentro de suas possibilidades, os meios, o tempo, os recursos para que o trabalho pudesse progredir.

Um agradecimento muito especial vai a todos os componentes do Departamento de Patologia da minha Faculdade, desde o Professor Adjunto mais graduado até o pessoal técnico e os serventes, pela constância com que me acompanharam no longo caminho.

Por fim, desejo agradecer a Editora e aos seus componentes que colaboraram amavelmente e com competência. De modo especial, aos senhores Abrahão Koogan e M. Palma Costa. Ao primeiro, pela larga visão com que enfrentou as responsabilidades de uma empreitada nada fácil e de resultado incerto. Ao segundo, pela paciência beneditina com que ouvia meus pedidos, procurando ajudar-me para uma solução satisfatória dos problemas editoriais.

L. Bogliolo

B. Horizonte (MG), 1971

Material suplementar

Este livro conta com o seguinte material suplementar:

- Ilustrações da obra em formato de apresentação (restrito a docentes).

O acesso ao material suplementar é gratuito, bastando que o docente se cadastre em: http://gen-io.grupogen.com.br.

GEN-IO (GEN | Informação Online) é o repositório de materiais suplementares e de serviços relacionados com livros publicados pelo GEN | Grupo Editorial Nacional, maior conglomerado brasileiro de editoras do ramo científico-técnico-profissional, composto por Guanabara Koogan, Santos, Roca, AC Farmacêutica, Forense, Método, Atlas, LTC, E.P.U. e Forense Universitária.

Os materiais suplementares ficam disponíveis para acesso durante a vigência das edições atuais dos livros a que eles correspondem.

Sumário

1

Introdução à Patologia

Fausto Edmundo Lima Pereira

P*atologia* significa, etimologicamente, estudo das doenças (do grego *pathos* = doença, sofrimento e *logos* = estudo, doutrina). Essa definição, no entanto, é algo incompleta e precisa ser mais bem qualificada. Antes de tudo, é preciso considerar que o conceito de Patologia não abrange todos os aspectos das doenças, que são muito numerosos e poderiam confundir a Patologia Humana com a Medicina – esta o ramo do conhecimento e da prática profissional que aborda todos os elementos ou componentes das doenças e sua relação com os doentes. Na verdade, a Medicina é *a arte e a ciência de promover a saúde e de prevenir, curar ou minorar os sofrimentos produzidos pelas doenças*. A Patologia é apenas uma parte nesse todo muito vasto e complexo.

Feitas essas considerações, a Patologia pode ser entendida como *a ciência que estuda as causas das doenças, os mecanismos que as produzem, os locais onde ocorrem e as alterações moleculares, morfológicas e funcionais que apresentam*. Ao tratar desses aspectos, a Patologia assume grande importância na compreensão global das doenças, pois fornece as bases para o entendimento de outros elementos essenciais, como prevenção, manifestações clínicas, diagnóstico, tratamento, evolução e prognóstico.

▸ Saúde e doença

Os conceitos de Patologia e de Medicina convergem para um elemento comum: a doença. A definição de doença pode ser entendida a partir do conceito biológico de adaptação, que é uma propriedade geral dos seres vivos representada pela capacidade de ser sensível às variações do meio ambiente (irritabilidade) e de produzir respostas (variações bioquímicas e fisiológicas) capazes de adaptá-los. Essa capacidade varia em diferentes espécies animais e em diferentes indivíduos de uma mesma espécie, pois depende de mecanismos moleculares vinculados, direta ou indiretamente, ao patrimônio genético. Pode-se definir **saúde** como *um estado de adaptação do organismo ao ambiente físico, psíquico ou social em que vive, de modo que o indivíduo se sente bem (saúde subjetiva) e não apresenta sinais ou alterações orgânicas (saúde objetiva).* Ao contrário, **doença** *é um estado de falta de adaptação ao ambiente físico, psíquico ou social, no qual o indivíduo se sente mal (*tem *sintomas) e/ou apresenta alterações orgânicas evidenciáveis objetivamente (sinais clínicos).* Para as ciências da saúde humana, é importante considerar que o conceito de saúde envolve o ambiente em que o indivíduo vive, tanto no seu aspecto físico como também no psíquico e no social. Por essa razão, os diversos parâmetros orgânicos precisam ser avaliados dentro do contexto do indivíduo. Número elevado de hemácias, por exemplo, pode ser sinal de policitemia se a pessoa vive ao nível do mar, mas representa apenas um estado de adaptação para o indivíduo que reside em grandes altitudes.

Saúde e normalidade não têm o mesmo significado. A palavra saúde é utilizada em relação ao indivíduo, enquanto o termo normalidade (normal) é utilizado em relação a parâmetros de parte estrutural ou funcional do organismo. O normal (ou a normalidade) é estabelecido a partir da média de várias observações de determinado parâmetro, utilizando-se, para o seu cálculo, métodos estatísticos. Os valores normais para descrever parâmetros do organismo (peso de órgãos, número de batimentos cardíacos, pressão arterial sistólica ou diastólica etc.) são estabelecidos a partir de observações de populações homogêneas, de mesma etnia, que vivem em ambientes semelhantes e cujos indivíduos são saudáveis dentro do conceito enunciado anteriormente.

■ Elementos de uma doença | Divisões da patologia

Todas as doenças têm causa(s) que age(m) por mecanismos variados, os quais produzem alterações moleculares e/oumorfológicas nas células e tecidos, resultando em alterações funcionais no organismo ou em parte dele e produzindo manifestações subjetivas (sintomas) ou objetivas (sinais). A Patologia cuida dos aspectos de **Etiologia** (estudo das causas), **Patogênese** (estudo dos mecanismos), **Anatomia Patológica** (estudo das alterações morfológicas dos tecidos que, em conjunto, recebem o nome de lesões) e **Fisiopatologia** (estudo das alterações funcionais de órgãos e sistemas afetados). O estudo dos sinais e sintomas das doenças é objeto da *Semiologia*, cuja finalidade é, junto com exames complementares, fazer o diagnóstico delas (*Propedêutica*), a partir do qual se estabelecem o prognóstico, o tratamento e a prevenção (Figura 1.1).

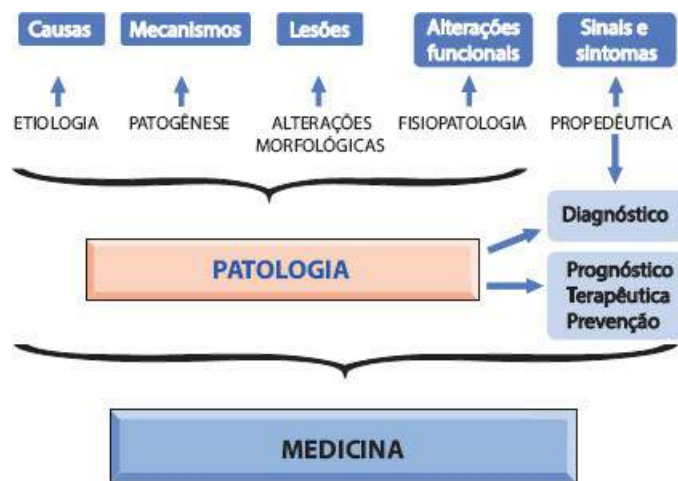



Figura 1.1 Elementos de uma doença e sua relação com as áreas de estudo da Patologia e da Medicina.

Diferentes doenças têm componentes comuns e elementos particulares. Pneumonia lobar, meningite purulenta e tuberculose são doenças diferentes que têm em comum o fato de serem causadas por bactérias e de apresentarem lesões inflamatórias. Em cada órgão afetado por elas, existem alterações morfológicas e funcionais próprias de cada uma delas. Considerando esse aspecto, a Patologia pode ser dividida em dois grandes ramos: Patologia Geral e Patologia Especial. A **Patologia Geral** estuda os aspectos comuns às diferentes doenças no que se referem às suas causas, mecanismos patogenéticos, lesões estruturais e alterações da função. Por isso mesmo, ela faz parte do currículo de todos os cursos das áreas de Ciências Biológicas e da Saúde. Já a **Patologia Especial** se ocupa das doenças de um determinado órgão ou sistema (sistema respiratório, cavidade oral etc.) ou estuda as doenças agrupadas por suas causas (doenças infecciosas, doenças causadas por radiações etc.). Dentro dessa abrangência, tem-se a Patologia Médica, a Patologia Veterinária e a Patologia Odontológica. Nos currículos de Medicina, a disciplina Patologia Especial dos Sistemas é quase sempre denominada Anatomia Patológica Especial ou, simplesmente, Anatomia Patológica, já que os patologistas tradicionalmente dão maior ênfase ao componente morfológico das doenças. No entanto, os aspectos etiopatogenéticos e fisiopatológicos das doenças são indispensáveis para um bom diagnóstico, uma boa prevenção e uma boa terapêutica, sendo essa a abordagem mais adequada para a correta formação do profissional de saúde.

Com o objetivo de conhecer os elementos comuns às diferentes doenças, a Patologia Geral envolve-se tanto com doenças humanas como com as dos animais, sejam eles de laboratório ou não. Aliás, a Patologia Geral tem importante componente experimental, a partir de modelos induzidos em vários animais de laboratório. Por outro lado, como as doenças representam um estado de desvio da adaptação – nelas não ocorrem fatos biológicos novos, mas apenas desvios de fenômenos normais –, a compreensão da Patologia Geral exige conhecimentos pelo menos razoáveis sobre os aspectos morfológicos, bioquímicos e fisiológicos das células, tecidos, órgãos e sistemas orgânicos normais.

O profissional médico especializado em Patologia é conhecido como **anatomopatologista** ou, simplesmente, **patologista**. O campo de atuação do patologista varia em diferentes países. Nos EUA, ele é responsável não só pelos diagnósticos anatômicos (baseados no estudo morfológico das lesões), como também por aqueles feitos com a utilização de métodos laboratoriais (análises clínicas). No Brasil, a Patologia Clínica (diagnóstico de alterações orgânicas pelo emprego de métodos de laboratório) se separou da Anatomia Patológica, ficando os patologistas encarregados apenas dos diagnósticos morfológicos. Por tratar dos aspectos comuns às doenças como um todo, a Patologia Geral pode ser campo de especialização para qualquer profissional das áreas biológica e da saúde.

Por motivos didáticos, neste texto a Patologia será abordada nas suas 2 grandes divisões. Até o Capítulo 13, serão considerados os aspectos comuns a todas as lesões e doenças, envolvendo as suas causas (etiologia), os mecanismos patogenéticos (patogênese ou patogenia), as alterações morfológicas (anatomia patológica) e os distúrbios funcionais (fisiopatologia). Os Capítulos 14 a 34 tratarão das doenças nos diversos órgãos e sistemas.

Agressão | Defesa | Adaptação | Lesão

Qualquer estímulo da natureza – dependendo da sua intensidade, do tempo de atuação e da capacidade de reação do organismo (que envolve também o patrimônio genético) – pode constituir uma agressão. Contra esta, o organismo monta respostas variadas, procurando defender-se ou adaptar-se. Muitas vezes, o indivíduo adapta-se a essa situação, com pouco ou nenhum dano. Em muitos casos, porém, surgem lesões variadas, agudas ou crônicas, responsáveis pelas doenças.

As **agressões** podem se originar no ambiente externo ou a partir do próprio organismo. De modo muito resumido, agressões podem ser provocadas por agentes físicos, químicos e biológicos, além de por alterações na expressão gênica ou por modificações nutricionais ou dos próprios mecanismos defensivos do organismo. As principais causas de lesões (agressões) serão discutidas em detalhes no Capítulo 3.

Os mecanismos de **defesa** contra agentes externos são muito numerosos. Ao lado de barreiras mecânicas e químicas existentes no revestimento externo e interno (pele e mucosas), o organismo conta com diversos mecanismos defensivos: (1)

contra agentes infecciosos (genericamente denominados patógenos), atuam a fagocitose, o sistema complemento e, sobretudo, a reação inflamatória (a expressão morfológica da resposta imunitária); esta tem dois componentes: (a) resposta inata, que surge imediatamente após agressões; (b) resposta adaptativa; (2) contra agentes genotóxicos (que agridem o genoma), existe o sistema de reparo do DNA; (3) contra compostos químicos tóxicos, incluindo radicais livres, as células dispõem de sistemas enzimáticos de detoxificação e antioxidantes. É importante salientar que, com certa frequência, os próprios mecanismos defensivos podem se tornar agressores. A desregulação da reação imunitária, por exemplo, para mais ou para menos, está na base de muitas doenças prevalentes. A resposta imunitária será estudada nos Capítulos 4 e 11.

A **adaptação** refere-se à capacidade das células, dos tecidos ou do próprio indivíduo de, frente a um estímulo, modificar suas funções dentro de certos limites (faixa da normalidade), para ajustar-se às modificações induzidas pelo estímulo. A adaptação pode envolver apenas células (ou suas organelas) ou o indivíduo como um todo. No primeiro caso, têm-se inúmeras situações: (1) pré-condicionamento das células à hipóxia, que permite a sobrevivência delas em condições de baixa disponibilidade de O_2; (2) hipertrofia do retículo endoplasmático liso (REL) por substâncias nele metabolizadas (p. ex., a administração de fenobarbital provoca hipertrofia do REL em hepatócitos); (3) hipertrofia muscular por sobrecarga de trabalho (do miocárdio do ventrículo esquerdo na hipertensão arterial, da musculatura esquelética em atletas ou em pessoas que fazem trabalho físico vigoroso etc.). A resposta adaptativa geral, inespecífica e sistêmica que o organismo monta frente a diferentes agressões por agentes físicos, químicos, biológicos ou emocionais é conhecida como *estresse*.

Lesão ou processo patológico é o conjunto de alterações morfológicas, moleculares e/ou funcionais que surgem nas células e tecidos após agressões. As alterações morfológicas que caracterizam as lesões podem ser observadas a olho nu (alterações macroscópicas) ou ao microscópio de luz ou eletrônico (alterações microscópicas e submicroscópicas). As alterações moleculares, que muitas vezes se traduzem rapidamente em modificações morfológicas, podem ser detectadas por métodos bioquímicos e de biologia molecular. Os distúrbios funcionais manifestam-se por alterações da função de células, tecidos, órgãos ou sistemas e representam os fenômenos fisiopatológicos.

Como as doenças surgem e evoluem de maneiras muito variadas, as lesões são dinâmicas: começam, evoluem e tendem para a cura ou para a cronicidade. Por esse motivo, elas são também conhecidas como **processos patológicos**, indicando a palavra "processo" uma sucessão de eventos (usando uma analogia, pode-se pensar nos processos burocráticos, que ficam registrados em folhas sucessivas, numeradas, dentro de uma pasta). Por essa razão, o aspecto morfológico de uma lesão varia de acordo com o momento em que ela é examinada. Os aspectos cronológicos das doenças estão indicados na Figura 1.2.

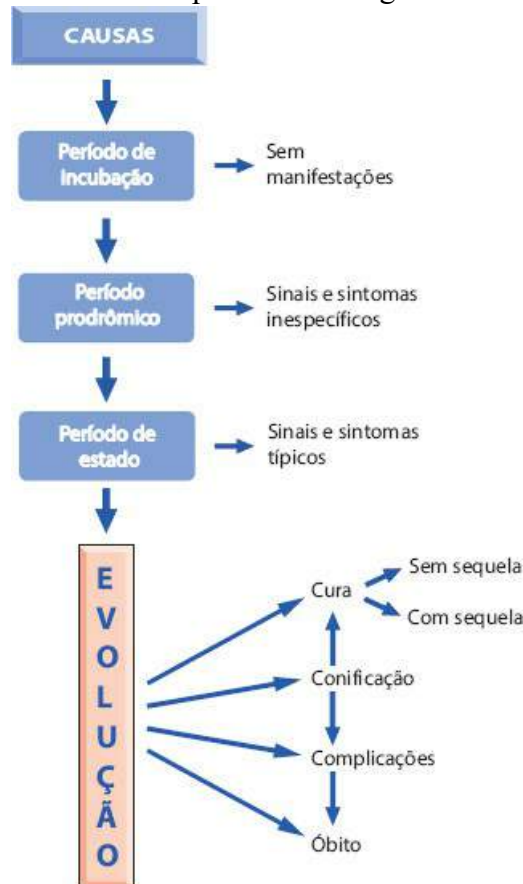



Figura 1.2 Aspectos cronológicos de uma doença.

O alvo dos agentes agressores são as moléculas, sobretudo as macromoléculas de cuja ação dependem as funções vitais. Portanto, toda lesão se inicia no nível molecular. As alterações morfológicas celulares surgem em consequência de modificações na estrutura das membranas, do citoesqueleto, do núcleo e de outros componentes citoplasmáticos, além do acúmulo de substâncias nos espaços intracelulares. Qualquer que seja a sua natureza, a ação dos agentes agressores se faz por

dois mecanismos: (1) ação direta, por meio de alterações moleculares que se traduzem em modificações morfológicas; (2) ação indireta, por intermédio de mecanismos de adaptação que, ao serem acionados para neutralizar ou eliminar a agressão, induzem alterações moleculares que resultam em modificações morfológicas. Desse modo, os mecanismos de defesa, quando acionados, podem também causar lesão no organismo (Figura 1.3). Isso é compreensível, uma vez que os mecanismos defensivos em geral são destinados a destruir invasores vivos, os quais são formados por células semelhantes às dos tecidos; o mesmo mecanismo que lesa um invasor vivo (p. ex., um microrganismo) é potencialmente capaz de lesar também as células do organismo invadido.

Apesar da enorme diversidade de agentes lesivos existentes na natureza, a variedade de lesões encontradas nas doenças não é muito grande. Isso se deve ao fato de os mecanismos de agressão às moléculas serem comuns aos diferentes agentes agressores; além disso, com frequência as defesas do organismo são inespecíficas, no sentido de que são semelhantes diante de agressões distintas. Duas situações exemplificam a afirmação anterior. Muitos agentes lesivos agem pela redução do fluxo sanguíneo, o que diminui o fornecimento de oxigênio para as células e reduz a produção de energia. A redução da síntese de ATP pode ser provocada também por agentes que inibem enzimas da cadeia respiratória; já outros diminuem a produção de ATP porque impedem o acoplamento da oxidação com o processo de fosforilação do ADP; há ainda agressões que aumentam as exigências de ATP sem induzir aumento proporcional do fornecimento de oxigênio. Em todas essas situações, a deficiência de ATP interfere nas bombas eletrolíticas, nas sínteses celulares, no pH intracelular e em outras funções que culminam com o acúmulo de água no espaço intracelular e em uma série de alterações ultraestruturais que recebem, em conjunto, o nome de *degeneração hidrópica.*

São, portanto, diferentes os agentes agressores capazes de produzir uma mesma lesão por meio de redução absoluta ou relativa da síntese de ATP. Por outro lado, a ação do calor (queimadura), de um agente químico corrosivo ou de uma bactéria que invade o organismo é seguida de respostas teciduais que se traduzem por modificações da microcirculação e pela saída de leucócitos e de plasma dos vasos para o interstício. Nessas três situações, ocorre uma *reação inflamatória*, que é uma modalidade comum e muito frequente de resposta do organismo frente a agressões muito variadas. Nas inflamações, os leucócitos são mobilizados por agressões diferentes, porque muitos deles são células fagocitárias, especializadas em matar microrganismos e em fagocitar tecidos lesados para facilitar a reparação ou a regeneração. Por essa razão, é fácil compreender que, quando os leucócitos são estimulados por agressões diversas, eles possam também produzir lesão nos tecidos. Do exposto, fica claro: a própria resposta defensiva (adaptativa) que o agente agressor estimula no organismo pode também contribuir para o aparecimento de lesões.

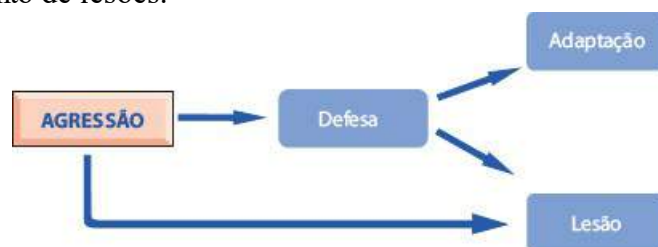



Figura 1.3 Respostas do organismo às agressões.

Pode-se dizer, portanto, que as lesões têm um componente que resulta da ação direta do agente agressor e de um elemento decorrente da ação dos mecanismos de defesa acionados. Na verdade, em muitas situações, os mecanismos de defesa, inatos ou adaptativos, são até mesmo os principais responsáveis por lesões; é o que ocorre nas doenças de natureza imunitária e nas infecções, nas quais os mecanismos imunitários de defesa contra o agente infeccioso também lesam os tecidos. Para exemplificar essas afirmações, na Figura 1.4 estão representados os mecanismos de necrose da pele induzida pelo calor, destacando-se a ação direta do agente e a ação indireta por meio de danos à microcirculação e pelos mecanismosdefensivos.

Toda agressão gera estímulos que induzem, nos tecidos, respostas adaptativas que visam torná-los mais resistentes às agressões subsequentes. Os estímulos geradores dessas respostas não são ainda bem conhecidos, mas já se tem ideia de algumas reações muito conservadas na natureza. A expressão de proteínas do estresse, também chamadas proteínas do choque térmico (em inglês HSP, de *heat shock proteins*), ocorre em todo tipo de célula diante das mais variadas agressões, daí o porquê de sua denominação. Tais proteínas induzem várias respostas adaptativas, como aumento da resistência à desnaturação de proteínas, aumento da estabilidade de membranas, entre outras, elevando assim a resistência das células às agressões. Exemplos ilustrativos dessas várias situações serão mostrados ao longo do livro.

■ Classificação das lesões e das doenças | Nomenclatura

A classificação e a nomenclatura das lesões são ainda motivo de divergências, não havendo consenso dos estudiosos sobre o significado de muitas palavras utilizadas para identificar alguns processos. Como o objetivo da Patologia é o estudo das lesões e doenças, é necessário que tais lesões sejam classificadas e tenham uma nomenclatura adequada. Neste texto, procurar-se-á conceituar os termos utilizados para denominar as lesões e utilizá-los exclusivamente de acordo com o conceito estabelecido.

Ao atingirem o organismo, as agressões comprometem um tecido (ou um órgão) no qual existem: (1) células

(parenquimatosas e do estroma); (2) componentes intercelulares (interstício ou matriz extracelular); (3) circulação sanguínea e linfática; (4) inervação. Após agressões, um ou mais desses componentes podem ser afetados, simultaneamente ou não. Desse modo, podem surgir lesões celulares, danos ao interstício, distúrbios locais da circulação e da inervação ou alterações complexas que envolvem muitos dos componentes teciduais ou todos eles (Figura 1.5). Por esse motivo, as lesões podem ser classificadas em cinco grupos, definidos de acordo com o alvo atingido. É importante lembrar que, dada a interdependência entre os componentes estruturais dos tecidos, as lesões não surgem isoladamente nas doenças, sendo comum a sua associação.

As **lesões celulares** podem ser separadas em dois grupos: letais e não letais. As **lesões não letais** são aquelas em que as células continuam vivas, podendo ocorrer retorno ao estado de normalidade depois de cessada a agressão; a letalidade ou não letalidade está ligada à qualidade, à intensidade e à duração da agressão, bem como ao estado funcional ou ao tipo de célula atingida. Dependendo desses fatores, uma mesma agressão pode provocar lesão não letal em uma célula e causar morte em outro tipo celular. Os exemplos de lesão não letal são muitos. De um lado, as agressões podem modificar o metabolismo das células, induzindo o acúmulo de substâncias intracelulares (degenerações), ou podem alterar os mecanismos que regulam a proliferação e a diferenciação celular (originando hipotrofias, hipertrofias, hiperplasias, hipoplasias, metaplasias, displasias e neoplasias). Outras vezes, acumulam-se nas células pigmentos endógenos ou exógenos, constituindo as pigmentações. As **lesões letais** são representadas pela necrose (morte celular seguida de autólise), pela apoptose (morte celular não seguida de autólise) e por outros tipos de morte celular reconhecidos mais recentemente.

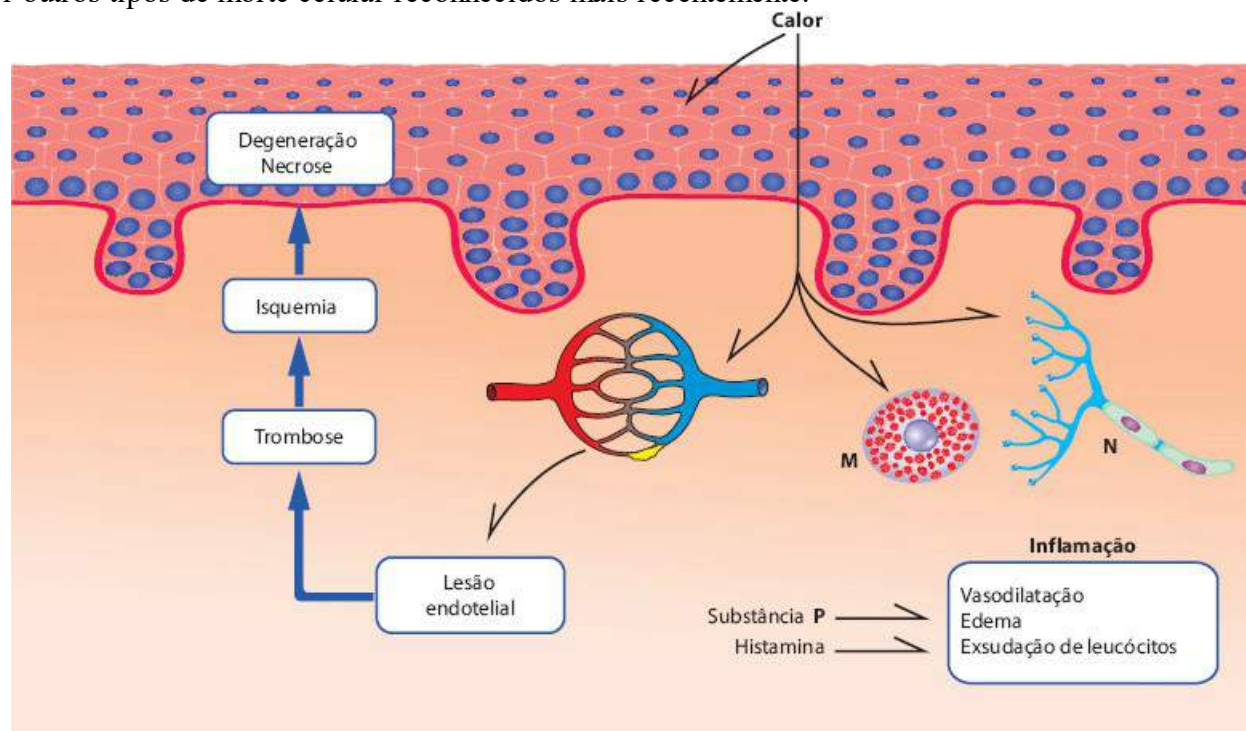



Figura 1.4 Ações do calor sobre a pele. A agressão direta na epiderme causa degeneração e necrose por desnaturação de proteínas; sobre os mastócitos (M) e terminações nervosas (N), induz a liberação de mediadores que resultam em reação inflamatória; atuando na microcirculação, lesa o endotélio e provoca trombose, causando isquemia, anóxia e necrose da pele.

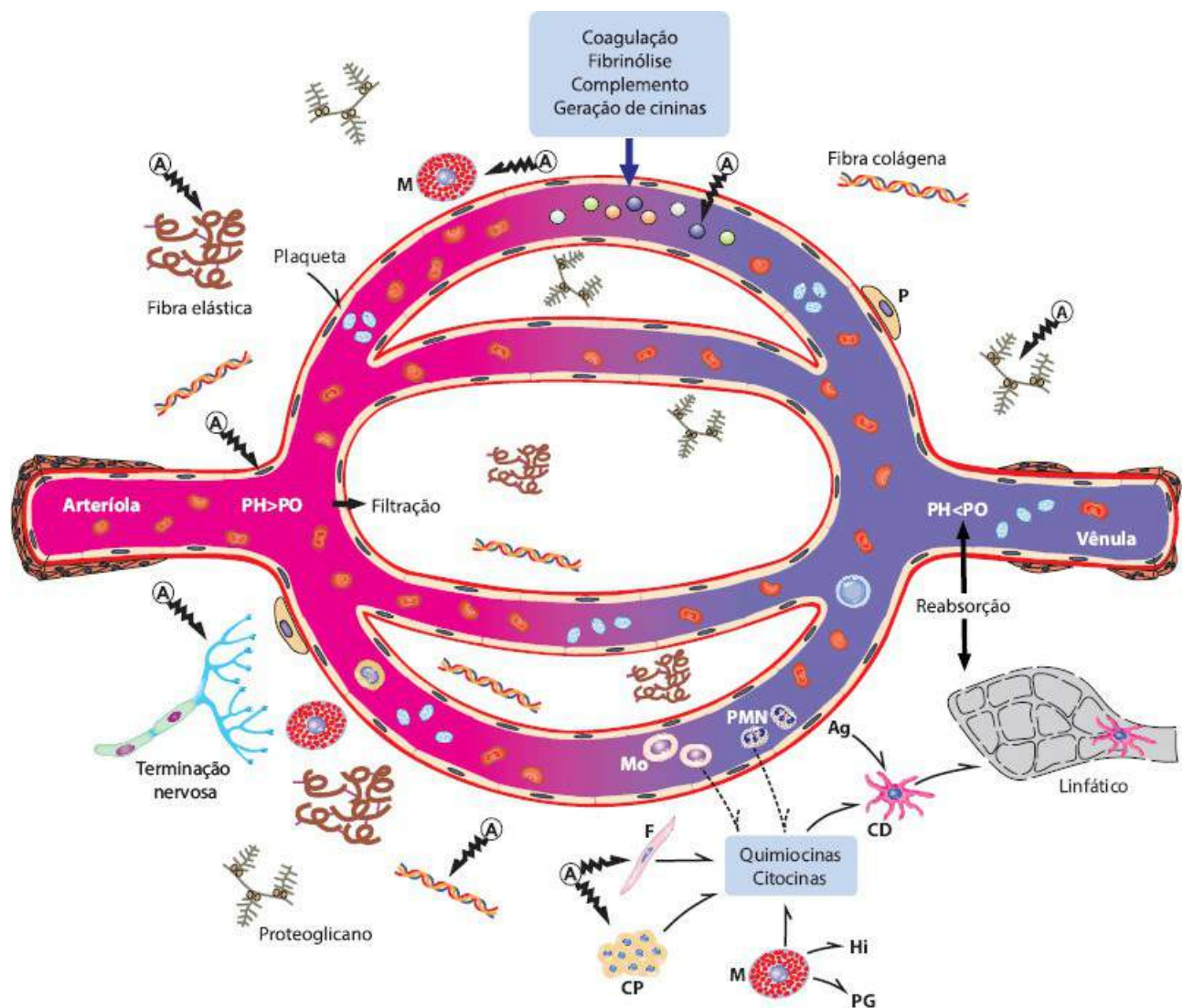



Figura 1.5 Esquema dos componentes de um órgão. Estão indicados: circulação sanguínea, vasos linfáticos, células do parênquima (CP), células dendríticas (CD), células do estroma (F), pericitos (P), inervação, interstício ou matriz extracelular com fibras (colágenas e elásticas) e substância fundamental, mastócitos (M) e células do sangue. A indica uma agressão qualquer. São mostrados ainda o sistema proteolítico de contato, histamina (Hi) e prostaglandinas (PG).PMN = polimorfonucleares neutrófilos; Mo = monócitos; PH = pressão hidrostática; PO = pressão oncótica; Ag = antígeno.

As **alterações do interstício** (da matriz extracelular) englobam modificações da substância fundamental amorfa e de fibras elásticas, colágenas e reticulares, que podem sofrer alterações estruturais e depósitos de substâncias formadas *in situ* ou vindas da circulação. Os depósitos de cálcio e a formação de concreções e cálculos no meio extracelular são estudados à parte.

Os **distúrbios da circulação** incluem: aumento, diminuição ou cessação do fluxo sanguíneo para os tecidos (hiperemia, oligoemia e isquemia); coagulação do sangue no leito vascular (trombose); aparecimento de substâncias ou corpos que não se misturam ao sangue e causam obstrução vascular (embolia); saída de sangue do leito vascular (hemorragia) e alterações das trocas de líquidos entre o plasma e o interstício (edema).

As **alterações da inervação** não têm sido abordadas nos textos de Patologia, mas, sem dúvida, devem representar lesões importantes, devido ao papel integrador de funções que o tecido nervoso exerce. As alterações locais dessas estruturas são, infelizmente, ainda pouco conhecidas.

A lesão mais complexa que envolve todos os componentes teciduais é a **inflamação**. Esta se caracteriza por modificações locais da microcirculação e pela saída de leucócitos do leito vascular, acompanhadas por lesões celulares e do interstício provocadas, principalmente, por ação de células fagocitárias e por alterações vasculares que acompanham o processo. Como será visto no Capítulo 4, a inflamação, que representa a efetuação da resposta imunitária, é a reação que acompanha a maioria das lesões produzidas por diferentes agentes lesivos.

Assim como é importante classificar e dar nomes às lesões, também as doenças precisam ser nomeadas e catalogadas. A denominação das doenças é assunto complexo, pois depende do conhecimento preciso das lesões, dos sinais e dos sintomas que nelas aparecem. Idealmente, uma doença deve receber um nome que traduza a característica essencial da sua natureza. Muitas vezes, a nomenclatura segue certa lógica, já que inclui o nome do órgão afetado e algum prefixo ou sufixo esclarecedor. Nessas condições, fica fácil reconhecer o processo patológico básico (gastrite, meningite e glomerulonefrite, por exemplo, são

doenças de natureza inflamatória do estômago, meninges e glomérulos, respectivamente). Para muitas doenças, a denominação indica a natureza e as características principais do processo (cardiopatia isquêmica, enteropatia perdedora de proteínas etc.). No enorme grupo de neoplasias, cada uma é designada, em geral, por nomes que seguem algumas regras, conforme será discutido no Capítulo 10 (carcinoma de células escamosas, linfoma de grandes células B etc.). Em muitos outros casos, porém, apenas o nome não é suficientemente indicativo de uma doença, como ocorre com grande número de epônimos (nome de quem descreveu ou descobriu a doença, local onde foi descrita etc.), os quais pouco têm a ver com a essência das lesões e da doença em si.

Para uniformizar a nomenclatura e para evitar que as doenças recebam nomes com base em critérios diferentes em diferentes países, a Organização Mundial da Saúde (OMS) criou a Classificação Internacional das Doenças (CID), de uso universal. Cada versão da CID é lançada com a expectativa de ser revista dentro de 10 anos. A última versão (CID-10) é de 1992; a próxima (CID-11) está prevista para 2018. Classificar doenças não é tarefa fácil, pois toda classificação dessa natureza deve incorporar informações sobre pessoas espalhadas ao redor do mundo, isso em razão das conhecidas variações geográficas. A classificação da OMS é feita por especialistas do mundo inteiro, os quais estabelecem os critérios e os fundamentos do diagnóstico das doenças. Com base nesses princípios, faz-se a *definição da doença* a partir de alguns sinais, sintomas e lesões que, entre vários outros, caracterizam uma determinada condição mórbida. A partir de tal definição, é feita a classificação da doença, recebendo cada uma delas um número próprio, devendo ser mencionado toda vez que o diagnóstico é estabelecido e registrado em documentos oficiais (prontuários, atestados médicos etc.).

Ao lado da nomenclatura, a classificação (taxonomia) das doenças tem notória importância prática, porque os profissionais de saúde precisam utilizar os mesmos termos e os mesmos princípios, a fim de que dados e informações obtidas em qualquer parte do mundo possam ser comparados. Tudo isso é de fato importante para o avanço do conhecimento sobre etiologia, patogênese, aspectos epidemiológicos, quadros clínicos, estratégias diagnósticas, respostas terapêuticas e medidas preventivas das diferentes doenças.

Cada nova classificação deve considerar não só elementos para melhor caracterizar as doenças quanto ao seu quadro clínico e a sua evolução, como, sobretudo, incluir os formidáveis conhecimentos obtidos, especialmente quanto ao melhor entendimento sobre os mecanismos patogenéticos proporcionado pelo extraordinário avanço dos aspectos moleculares envolvidos nos processos patológicos. Espera-se, deste modo, que uma classificação atualizada das doenças possa contribuir para orientar ações mais efetivas no sentido de prevenção, diagnóstico, tratamento e prognóstico. A tentativa ambiciosa é que os conhecimentos atuais e os novos permitam, por meiodo entendimento mais profundo das doenças e de suas particularidades, a individualização da enfermidade em cada paciente, o que se conhece como Medicina Personalizada – segundo esta, cada doença tem componentes particulares em cada indivíduo, tendo a sua abordagem terapêutica maior chance de sucesso quando leva em conta propriedades inerentes a cada pessoa.

Nos capítulos seguintes, todos esses aspectos das lesões e das doenças serão discutidos quanto aos seus aspectos comuns e suas particularidades em cada órgão e sistema orgânico. Neste texto, estão incluídos também capítulos sobre os mecanismos imunitários de agressão e as bases genéticas das doenças, não porque as lesões correspondentes estejam fora dos grupos relacionados nos parágrafos anteriores, mas pelo fato de os fatores imunitários e genéticos representarem peculiares e importantes agentes etiológicos originados no próprio organismo.

Ao se encerrar este capítulo, não se deve esquecer que lesões localizadas quase sempre são acompanhadas de respostas sistêmicas, induzidas não somente por estímulos nervosos aferentes como também por substâncias diversas liberadas na circulação pelos tecidos lesados. Tais respostas se relacionam à adaptação do organismo à agressão, facilitando os mecanismos defensivos e a modulação de seus efeitos.

▸ Leitura complementar

PEREZ-TAMAYO, R. *Mechanisms of Disease.* An Introduction to Pathology. Chicago: Year Book Medical Publishers Inc, 2nd ed. 1985.

RATHER, LS. Rudolph Virchow views on pathology. Pathological anatomy and cellular pathology. *Arch Pathol*, *82*: 197, 1966.

SHUTE, N. Personalized medicine. *Sci Am*, 306(5): 44, 2012.

2

Métodos de Estudo em Patologia

Geraldo Brasileiro Filho ■ Victor Piana de Andrade ■ Isabela Werneck da Cunha ■ Alfredo José Afonso Barbosa ■ Luiz Fernando Lima Reis

A Patologia conta com um arsenal poderoso de recursos tecnológicos. Ao lado dos procedimentos convencionais de análise macro e microscópica utilizados há muito tempo, nos últimos anos surgiram novos e diversificados instrumentos de estudo que trouxeram contribuição valiosa ao estudo das doenças. O conhecimento que se tem hoje dos diferentes processos patológicos deve-se, em boa parte, à utilização apropriada da tecnologia disponível. Por essa razão, é útil para o estudante e para o profissional das áreas biológica e da saúde o conhecimento básico sobre as ferramentas e as técnicas de estudo empregadas em Patologia. Por limitações de espaço e dentro dos objetivos de um texto como este, não poderão ser discutidos todos os meios de análise existentes, descrevendo-se apenas os procedimentos de maior aplicação para investigação ou para diagnóstico.

▸ Estudo morfológico

O estudo macro e microscópico das doenças constitui a forma tradicional de análise em Patologia, tanto para investigação como para diagnóstico. Amostras diversas podem ser analisadas por exames citológicos ou anatomopatológicos de biópsias, peças cirúrgicas e autópsias.

Exames citológicos

Os exames citológicos constituem importante meio de diagnóstico de muitas doenças, sobretudo neoplasias malignas e suas lesões precursoras, dos quais o melhor exemplo é o exame citológico para detecção precoce de câncer do colo uterino. Em todos os países em que programas de exame em massa da população foram implantados e bem conduzidos, a mortalidade por câncer cervical caiu de modo notável. Além de úteis no diagnóstico de lesões neoplásicas, os exames citológicos também se prestam à detecção de agentes infecciosos e parasitários.

As principais vantagens do diagnóstico citológico são a simplicidade, o baixo custo e a rapidez do resultado. A simplicidade está na coleta da amostra quando comparada a um procedimento cirúrgico invasivo e no preparo do material para análise e diagnóstico. O custo é substancialmente menor, pois não há necessidade do processamento histológico, permitindo a análise microscópica em alguns minutos após a coleta, em muitos casos direcionando a conduta imediata. As desvantagens estão na ausência da arquitetura tecidual (o que em algumas situações impede diagnóstico mais específico), na menor quantidade de material para análise e na necessidade de treinamento diagnóstico na área. A coleta, seguida de avaliação imediata da sua adequação, pode permitir o diagnóstico rápido, evitar a reconvocação do paciente para nova coleta e, mais importante ainda, direcionar a coleta de outras amostras para testes adicionais, como cultura para bactérias, fungos e bacilos álcool-acidorresistentes (BAAR) em casos de inflamação granulomatosa, dosagem de hormônios (p. ex., tireoglobulina e paratormônio) para distinção da origem tireoidiana e paratireoidiana de um nódulo cervical, citometria de fluxo para classificar lesão suspeita de linfoma de baixo grau ou extração de DNA e/ou RNA para testes moleculares.

O material para análise citológica pode ser obtido por meio de: (1) raspados da pele ou de mucosas; (2) secreções (da árvore traqueobrônquica, do conteúdo de cistos, da expressão mamilar, do tubo gastrointestinal); (3) líquidos (serosas, urina, líquido amniótico etc.); (4) punção aspirativa por agulha fina guiada por palpação ou ultrassonografia. Nesta, lesões nodulares de diversos órgãos (tireoide, mama, linfonodos etc.), sólidas ou císticas, podem ser diagnosticadas com boa precisão. É o caso da punção aspirativa de lesões tireoidianas, que, em mãos de profissionais experientes, é um método diagnóstico bastante sensível e específico.

A amostra de células deve ser adequadamente fixada. O fixador mais empregado é o álcool etílico em diferentes concentrações. Para os exames cervicovaginais, é importante que o esfregaço seja fixado imediatamente, ainda úmido, em álcool etílico a 95%; o ressecamento antes da fixação torna o esfregaço imprestável para o exame adequado das células, quando são corados pelo método de Papanicolaou. Por outro lado, esfregaços secos antes da fixação são muito usados em colorações hematológicas. Secreções ricas em muco (escarro, material do trato gastrointestinal) ou em proteínas (líquidos serosos) podem ser guardadas em geladeira por até 1 dia antes de serem encaminhadas ao laboratório, pois o muco protege as células, e as proteínas servem como nutrientes. Líquidos pobres em proteínas ou em muco (liquor, urina etc.) só podem ser mantidos na geladeira por poucas horas. Quando o material não puder ser encaminhado logo ao laboratório, é necessário fixá-lo em igual volume de etanol a 50%. A coloração universal dos esfregaços celulares é a de Papanicolaou, mas outros corantes também podem ser usados.

Mais recentemente, foi introduzida a citologia em monocamada, em que o modo de coleta, a coloração e a análise são os mesmos da citologia convencional, diferindo a fixação e o processamento da amostra. A amostra de células obtida por esfoliação ou aspiração é transferida para um frasco contendo o fixador e mantida em suspensão; não se faz o preparo de

lâminas neste momento. Os fixadores são diferentes e têm a propriedade de fixar as células homogeneamente, mas também de lisar as hemácias e quebrar os filamentos de muco. O frasco que contém as células em suspensão é colocado em equipamento apropriado que processa a amostra seguindo o protocolo de homogeneização e aspiração do líquido para passagem por uma membrana com poro de tamanho inferior ao das células epiteliais, até que uma monocamada de células cubra a membrana. A máquina identifica este momento pela resistência à passagem do aspirado. A membrana é então pressionada de encontro a uma lâmina de vidro com carga elétrica, sendo a monocamada de células transferida da membrana para a lâmina. As principais vantagens sobre a citologia convencional são a fixação mais homogênea (o que elimina os problemas de ressecamento e o excesso de sangue ou piócitos), concentração da amostra em apenas uma lâmina, possibilidade de automação da leitura, uma vez que as células estão dispostas lado a lado, e a preservação de amostra residual para testes complementares, como imunocitoquímica, para pesquisa de agentes etiológicos (p. ex., HPV em exame cervicovaginal) e de mutações em genes específicos (p. ex., *BRAF* em amostra de tireoide). As desvantagens são a perda variável do material extracelular e do componente inflamatório da lesão, além da maior complexidade e do custo envolvido no processamento.

O resultado do exame citológico é fornecido em termos do diagnóstico morfológico das doenças e complementado, quando possível, com outros dados de interesse clínico. Em geral, o patologista procura dar informações adicionais, como o achado de microrganismos ou, nos casos positivos para câncer, seu tipo citológico. Casos inconclusivos não são raros, e, com frequência, novas coletas devem ser feitas ou a lesão tem de ser biopsiada para se chegar ao diagnóstico definitivo.

Exames anatomopatológicos

Biópsias, que podem ser feitas para diagnóstico e/ou tratamento, são de dois tipos principais: (1) ablativas ou excisionais, quando se faz a extirpação ou exérese de toda a lesão; (2) incisionais, quando se retira apenas parte da lesão para diagnóstico. Tipos particulares de biópsias diagnósticas são: curetagens, biópsias endoscópicas, por agulha, por trepanação, dirigidas por aparelhos especiais, como colposcopia ou ultrassonografia e cerebral estereotáxica. O material colhido deve ser representativo e tratado de maneira adequada. Não é necessário que o tamanho seja exagerado. Com os recursos hoje disponíveis, fragmentos às vezes diminutos são suficientes para diagnóstico, desde que obtidos de locais apropriados, retirados com os devidos cuidados e processados convenientemente.

O material a ser colhido deve ser representativo. Biópsias de lesões ulceradas devem conter a margem de transição entre a úlcera e os tecidos adjacentes e subjacentes. Uma biópsia superficial pode conter somente material necrótico-inflamatório, não atingindo as lesões graves subjacentes. Lesões submucosas podem, ocasionalmente, não ser amostradas, como no caso de um tumor do estroma gastrointestinal (GIST) originado de tecidos moles da parede gástrica que cresce e eleva a mucosa gástrica; uma biópsia superficial nessa área pode não atingir o tumor. Assim, o cirurgião deve considerar muito bem as características anatômicas da lesão para obter material representativo; muitas vezes, uma biópsia mais alargada faz menos mal ao paciente do que a repetição de todo o procedimento. Biópsias às cegas de lesões esparsas e pequenas quase sempre significam sacrifício para o paciente e perda de tempo.

Peças cirúrgicas são provenientes de procedimentos para tratamento cirúrgico de diversas doenças, neoplásicas ou não. Podem ser simples, como a retirada da vesícula biliar, ou compostas ou radicais, nas quais, além do órgão ou estrutura principal (p. ex., mama), são ressecados linfonodos, tecidos adjacentes e outros componentes.

Exceto nos casos de exame por congelação ou para procedimentos especiais, o material obtido deve ser colocado em fixador o mais brevemente possível. Biópsias pequenas ressecam rapidamente e, assim, podem se tornar inadequadas para diagnóstico anatomopatológico. O fixador universal é o formaldeído a 4% (ou seja, formol bruto a 10%), tamponado (pH = 7,2), para que se preservem a morfologia e a integridade das moléculas que podem ser alvo de testes complementares. Dependendo do caso e da necessidade de técnicas especiais, outros fixadores (álcool, Zenker, Bouin, glutaraldeído etc.) podem ser usados. Amostras para imunofluorescência devem ser enviadas em solução salina tamponada em frasco imerso em gelo triturado ou em álcool a 70% resfriado, que preserva os tecidos por período mais longo. Demora na fixação do espécime, fixação em volume inadequado ou uso de fixador impróprio (concentração e pH) degrada macromoléculas (DNA, RNA e proteínas) e dificulta ou impede testes moleculares diagnósticos, prognósticos ou preditivos, como imuno-histoquímica, hibridação *in situ*, sequenciamento e expressão gênica por RT-PCR. Hoje, muitos medicamentos direcionados a moléculas específicas (terapia-alvo) estão disponíveis e dependem da demonstração, em cada caso, da existência do alvo para seu uso racional. A preservação subótima desses espécimes pode retirar do paciente a possibilidade de receber o tratamento mais adequado. A degradação dessas moléculas inicia-se 5 a 10 minutos após a retirada da amostra, tempo muito menor do que aquele que afeta a morfologia; portanto, mesmo materiais com morfologia adequada podem conter moléculas degradadas que impedem a análise molecular.

O volume do fixador deve ser de, pelo menos, 6 a 10 vezes aquele do espécime, uma vez que a pressão hidrostática é a maior responsável pela penetração do formol no espécime, em geral 1 mm por hora. Nunca se deve colocar uma amostra em recipiente de boca menor do que o próprio espécime, pois isso pode causar deformidades irreversíveis na peça. Peças achatadas ou biópsias de certos órgãos podem ser fixadas em placas de cortiça ou de papel, a fim de se evitarem dobras ou retrações que prejudicam a boa avaliação. O recipiente que contém a amostra deve ser convenientemente fechado de modo a evitar evaporação do fixador.

Todo material para exame citológico ou anatomopatológico deve ser acompanhado de requisição na qual constem dados de identificação do paciente, informes clínicos relevantes, resultados de exames complementares e hipóteses diagnósticas. Muitas vezes, doenças benignas podem simular lesões malignas, como em algumas imunopatias (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico) que provocam atipias celulares pronunciadas em líquidos de cavidades serosas; sem essa informação clínica, células mesoteliais de líquido ascítico podem ser interpretadas erroneamente como células cancerosas.

No laboratório de Anatomia Patológica, o patologista faz a dissecação, o exame macroscópico das amostras e a retirada de fragmentos representativos para o estudo histopatológico. Os fragmentos são processados manual ou automaticamente, passando por desidratação gradativa em alcoóis, diafanização em xilol, impregnação e inclusão em parafina. Os fragmentos de tecido são cortados em micrótomo, desparafinizados e corados. A coloração universal é a hematoxilina-eosina (HE), mas, com frequência, há necessidade de colorações especiais ou histoquímicas. Uma reação é considerada histoquímica quando é específica para determinada substância ou grupo químico. Existem diversas reações histoquímicas para os principais componentes das células (íons, lipídeos, polissacarídeos, proteínas, ácidos nucleicos etc.). No Quadro 2.1 estão listadas as principais colorações usadas e os produtos que elas coram. A imuno-histoquímica, por sua importância e abrangência, será descrita adiante.

Quadro 2.1 Colorações e principais estruturas e substâncias coradas

Colorações	Estruturas coradas
Hematoxilina-eosina	Coloração histológica universal
Método de Papanicolaou	Coloração citológica universal
Tricrômicos (Gomori, Masson, Mallory)	Fibras colágenas, músculo
Picrossirius	Fibras colágenas
Verhoeff-van Gieson	Fibras elásticas, colágeno, músculo
Impregnação pela prata	Fibras reticulares, melanina, axônio, placas neuríticas, emaranhados neurofibrilares
Prata (método de Fontana)	Melanina
Prata (método de Grocott ou GMS)	Fungos, corpúsculos de Donovan, bacilos diversos
Ácido periódico-Schiff (PAS)	Glicogênio, glicosaminoglicanos, membrana basal, fungos, parasitos
Azul alciano (*Alcian blue*)	Glicosaminoglicanos
Azul de toluidina	Glicosaminoglicanos e outras substâncias metacromáticas
Giemsa	Células sanguíneas, bacilos espiralados, leishmânias
Wade e Ziehl-Neelsen	BAAR
Ferrocianato de potássio (Perls)	Hemossiderina
Vermelho congo, violeta cristal	Amiloide
von Kossa	Cálcio
Sudão	Lipídeos
Dopa	Melanina (precursor)
Orceína	Fibras elásticas
Levaditi e Warthin-Starry	Espiroquetas
Carbolfucsina	Bactérias espiraladas
Grimelius	Células APUD
Ácido rubeânico	Cobre, ácidos graxos
Hematoxilina ácida fosfotúngstica	Músculo estriado, fibras gliais

Azul de tripan ou de metileno	Colorações vitais
Cresil violeta	Corpo celular dos neurônios
Weil-Weigert	Mielina
Golgi	Dendritos
Rodamina	Cobre

Além desse exame convencional, nos casos de urgência pode-se usar o método de congelação rápida dos tecidos e corte em micrótomos especiais (criostatos). O exame por congelação é empregado sobretudo no diagnóstico peroperatório, principalmente no diagnóstico de câncer ou de margem de segurança de tumores.

A obtenção de uma peça cirúrgica a fresco é uma boa oportunidade para coleta de fragmentos de tumores ou de outras doenças para preservação de material em nitrogênio líquido ou em *freezer* a –80°C. Por interromper a ação de proteases e outras enzimas, o congelamento preserva melhor a integridade dos ácidos nucleicos e proteínas e é útil na realização de testes moleculares complementares ao exame de rotina, tanto para diagnóstico como para fins investigativos. Quanto menor o tempo entre a retirada da amostra e o congelamento, mais real será o perfil molecular obtido da amostra. Em algumas instituições, a criação de banco de tumores tem sido de fundamental importância para o desenvolvimento de projetos de pesquisa com forte impacto na qualidade do conhecimento gerado.

Os cortes histológicos e as preparações citológicas são examinados em diversos tipos de microscópios, dos quais o mais usado é o *microscópio de luz* (ML). Além deste, há outros com dispositivos especiais e que servem para certos tipos de análise. O microscópio de luz polarizada detecta material polarizante, como cristais e diversas outras substâncias. O *microscópio de campo escuro* é útil na identificação de certos microrganismos, como espiroquetas. A grande vantagem do *microscópio de contraste de fase* é permitir a análise de células vivas, não coradas. O *microscópio invertido* é apropriado para estudo de células em cultura. O *microscópio de fluorescência*, equipado com fonte de luz ultravioleta, serve para examinar elementos fluorescentes nativos (autofluorescência) ou em reações de imunofluorescência. Tais microscópios possibilitam aumentos de até cerca de 1.000 vezes.

A análise por *microscopia digital* sofreu notável avanço. Por meio de escaneadores desenhados para capturar imagens de lâminas histológicas, as amostras podem ser analisadas na tela do computador, com resolução de imagem ligeiramente inferior à obtida no microscópio de luz, mas sem prejuízo para o diagnóstico. Os programas (*softwares*) acoplados a esses sistemas permitem ampla análise morfométrica, como medições precisas de área, contagem de eventos, quantificação automatizada da intensidade de corantes, incluindo a imuno-histoquímica, anotações e marcação de elementos específicos. Algumas dessas quantificações suplantam a subjetividade da interpretação humana e tornaram-se a metodologia de eleição para a determinação de biomarcadores úteis no diagnóstico e na decisão terapêutica. Outra grande vantagem é a capacidade de acesso remoto das imagens, que possibilita consultar a opinião de especialistas no mundo todo nos diferentes campos da Patologia, além de compartilhar casos em projetos de pesquisa interinstitucionais, com uma simplicidade antes impossível. As limitações para a implementação ainda mais ampla da microscopia digital são principalmente o custo dos equipamentos de escaneamento (US$ 50,000 a US$ 300,000), o tempo necessário para se escanear uma lâmina (1 a 5 minutos, dependendo do tamanho da amostra e da resolução desejada) e o tamanho das imagens nos arquivos digitais, necessitando de arquivo na ordem de *terabytes* para armazenar a rotina de poucos dias de biópsia em um laboratório convencional.

O *microscópio confocal* tem a grande vantagem de permitir a análise morfológica em planos de diversas profundidades. Os planos focalizados podem ser recombinados em computador acoplado ao microscópio, o que permite a construção de uma imagem tridimensional.

O *microscópio eletrônico* (ME) de transmissão fornece aumentos de até 1.000.000 vezes. O microscópio eletrônico de varredura tem a vantagem adicional de mostrar detalhes da superfície natural ou de fratura de diversas estruturas.

Autópsia ou **necrópsia** é o exame *post-mortem* de órgãos para se determinar a causa da morte e conhecer as lesões e as doenças existentes no falecido. A autópsia é completa quando todos os órgãos são dissecados e examinados detalhadamente. Esta é a autópsia médico-científica, realizada geralmente em grandes centros médicos, principalmente em hospitais de ensino, em que se procura não só determinar a causa da morte, mas também correlacionar os achados morfológicos com os clínicos. Assim, serve como valioso instrumento de pesquisa e excelente método de ensino-aprendizagem, possibilitando, entre outros, a realização de sessões clinicopatológicas. A autópsia pode também ser parcial, ou minimamente invasiva, quando apenas alguns órgãos são removidos por meio de incisões regionais, de reabertura de incisões cirúrgicas prévias ou de punção com agulha. Outro recurso valioso e que vem sendo aplicado cada vez mais no mundo todo, inclusive no Brasil, é o estudo imagenológico *post mortem* (por tomografia computadorizada ou ressonância magnética) do corpo todo, que permite detectar lesões às vezes pequenas em qualquer estrutura ou órgão, o que ajuda muito no exame necroscópico convencional.

Além da autópsia médico-científica, existe também a autópsia médico-legal, que é obrigatória por lei nos casos de morte violenta (homicídio, suicídio, acidentes de trânsito ou de trabalho etc.). Nesses casos, além da retirada de órgãos para exame morfológico, faz-se a coleta de sangue e de secreções para análise biológica e toxicológica, de projéteis de arma de fogo ou

de fragmentos de arma branca que vão compor as evidências a serem utilizadas nos julgamentos criminais.

Com o surgimento de inúmeras técnicas de diagnóstico por imagem a partir de 1970 (ultrassonografia, tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética etc.), houve declínio no interesse pela realização de autópsias em todo o mundo, pois se supunha que tais recursos possibilitariam o diagnóstico em vida de quase todos os casos. Com isso, na grande maioria dos centros médicos brasileiros e do exterior, o número de autópsias caiu bastante nas últimas décadas. No entanto, apesar dos inegáveis progressos alcançados com a aplicação desses recursos propedêuticos, a discordância entre os diagnósticos clínicos e os de autópsia ainda varia de 10 a 30%, mesmo nos melhores centros médicos de vários países. Portanto, a despeito do desinteresse de muitos, a autópsia continua sendo um exame médico de grande valor.

Ao lado das aplicações descritas, a autópsia tem grande interesse também em Saúde Pública, pois a possibilidade de fazer diagnósticos precisos torna as estatísticas sobre doenças mais confiáveis e informativas, o que é elemento essencial para planejar, implantar e acompanhar ações públicas de saúde.

▸ Imuno-histoquímica

Imuno-histoquímica é o método que utiliza anticorpos como reagentes específicos para detectar antígenos presentes em células ou tecidos. O produto da reação antígeno-anticorpo é examinado ao microscópio em preparados citológicos, em cortes histológicos de amostras incluídas em parafina ou em cortes obtidos de tecidos congelados e cortados em criostato; antígenos constituídos por estruturas subcelulares ou nelas depositados podem ser localizados pela microscopia eletrônica. Além de antígenos celulares e teciduais presentes em condições normais ou patológicas, a imuno-histoquímica é também utilizada para identificar elementos estranhos, como microrganismos de difícil reconhecimento por outros métodos, como vírus, fungos, bactérias e outros agentes infecciosos.

A primeira reação imuno-histoquímica foi realizada em meados do século 20, quando se introduziu a técnica de marcação de anticorpos com compostos fluorescentes para detectar antígenos teciduais. A partir de então, houve formidável avanço tecnológico, e hoje, graças à sua boa sensibilidade e especificidade, a imuno-histoquímica ocupa papel de destaque dentro do arsenal tecnológico utilizado em Patologia, tanto para diagnóstico como para investigação científica.

A imuno-histoquímica é uma técnica essencialmente qualitativa. Embora métodos quantitativos possam ser aplicados para determinar o número de elementos presentes ou a intensidade da reação, seu objetivo fundamental são o encontro e a localização topográfica de antígenos em tecidos. Nesse sentido, a imuno-histoquímica difere de outros testes imunológicos que fornecem resultados quantitativos, como radioimunoensaio, ELISA etc. Também é importante considerar que o produto da reação imuno-histoquímica deve ser sempre interpretado em conjunto com os achados morfológicos, e não simplesmente em termos de reação positiva ou negativa.

Os anticorpos empregados em uma reação imuno-histoquímica podem ser mono ou policlonais. Um antígeno em células ou tecidos pode ser reconhecido por sua ligação ao anticorpo seguida da aplicação de um sistema de detecção (imunofluorescente ou imunoenzimático) preparado para identificar a imunoglobulina utilizada inicialmente como anticorpo, chamada *anticorpo primário*. Em vez de anticorpos primários purificados, muitas vezes se utiliza antissoro obtido de animal imunizado ou de indivíduo que possui anticorpos no sangue circulante no decorrer de uma doença (p. ex., doença de Chagas).

Para seu reconhecimento, os anticorpos devem ser marcados com algum produto que depois possa ser visualizado seletivamente. São duas as formas de marcação mais utilizadas: substâncias fluorescentes e enzimas. No primeiro caso, tem-se a imunofluorescência; no segundo, as técnicas imunoenzimáticas. A imunofluorescência e as técnicas imunoenzimáticas constituem os dois grandes métodos comumente utilizados em microscopia de luz. Para a imuno-histoquímica ultraestrutural, são empregadas partículas elétron-densas para que a reação possa ser visualizada ao microscópio eletrônico; entre as mais utilizadas estão as partículas de ouro (pequenas esferas de 5 ou 10 nm de diâmetro). Partículas de ouro com diâmetros diferentes, conjugadas com anticorpos distintos, permitem detectar dois antígenos diversos em uma mesma preparação.

Imunofluorescência

A imunofluorescência pode ser direta ou indireta (Figura 2.1). Na direta, o anticorpo primário é ligado a um composto fluorescente; o mais usado é o isotiocianato de fluoresceína, que emite luz verde brilhante quando estimulado por luz ultravioleta. Na imunofluorescência indireta, um anticorpo primário liga-se ao antígeno de interesse. A substância fluorescente é conjugada a um anticorpo secundário, que, por sua vez, reconhece a porção Fc do anticorpo primário e com ele forma reação específica. Depois de processadas, as lâminas são examinadas ao microscópio de fluorescência equipado com fonte de luz ultravioleta. A imunofluorescência indireta é mais específica, uma vez que o anticorpo primário encontra-se livre do marcador e o sinal só aparece após duas ligações antígeno-anticorpo, o que possibilita maior especificidade e melhor controle da reação.

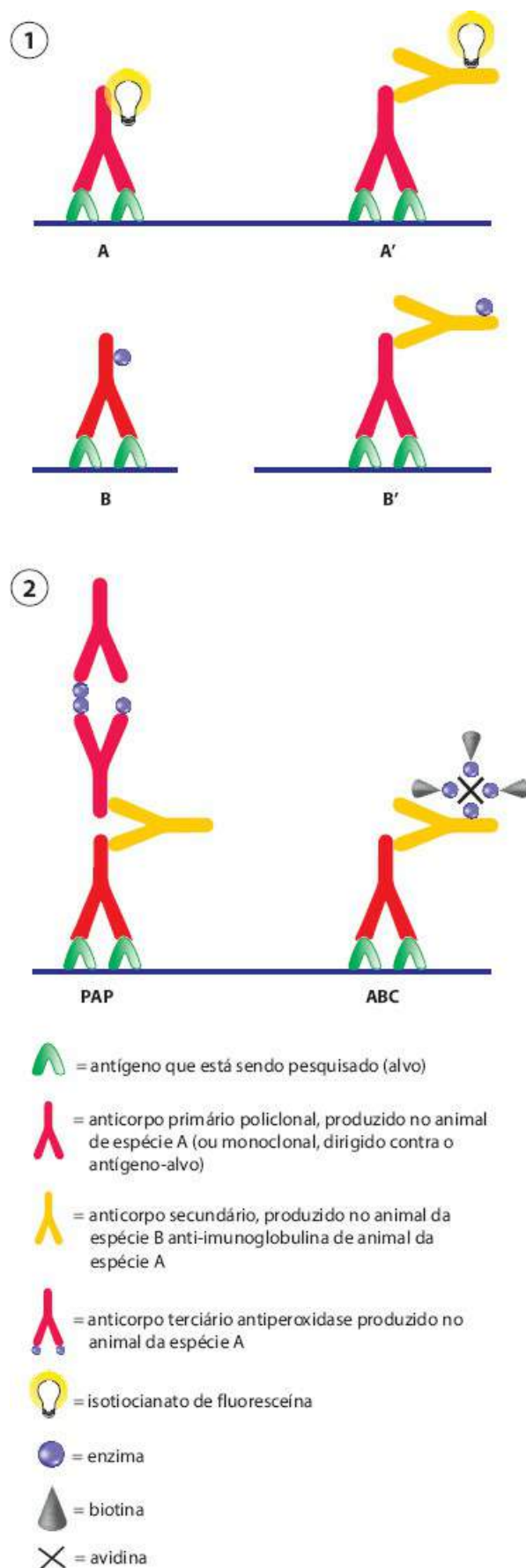
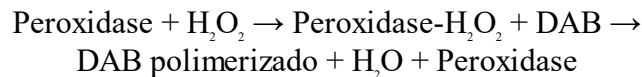



Figura 2.1 Esquema das principais reações imuno-histoquímicas. **1.** Imunofluorescência direta (A) ou indireta (A') e imunoperoxidase direta (B) ou indireta (B'). **2.** Peroxidase-antiperoxidase (PAP) e avidina-biotina-peroxidase (ABC).

Técnicas imunoenzimáticas

Na década de 1960 surgiram técnicas que empregam imunoglobulinas marcadas com enzimas. No caso, o sinal resulta da formação de um composto colorido no sítio da reação, o qual é gerado por ação da enzima sobre um substrato apropriado. A enzima mais utilizada é a peroxidase, razão pela qual se fala comumente em técnica de imunoperoxidase. O substrato da peroxidase é a H_2O_2; na presença de uma substância doadora de elétrons, a reação gera a partir desta um produto cromógeno que se precipita no local. Várias substâncias cromógenas podem ser utilizadas na reação imunoenzimática, entre elas tetra-

hidrocloreto de 3,3'-diaminobenzidina (DAB), aminoetilcarbazol, cloronaftol etc. O DAB é um dos substratos mais utilizados e gera coloração marrom-escura no sítio da reação. Por ser o DAB insolúvel em álcool e por formar um precipitado permanente, uma vez corados os cortes podem ser desidratados em álcool e xilol, montados entre lâmina e lamínula e armazenados indefinidamente para análises posteriores. Outras enzimas têm sido empregadas, como a fosfatase alcalina. Os princípios da reação e da revelação são os mesmos, só mudando os substratos. Como na marcação com compostos fluorescentes, as enzimas podem ser acopladas diretamente ao anticorpo primário (método direto) ou ao secundário (método indireto). Aqui também a técnica indireta é mais eficaz.

$$\text{Peroxidase} + H_2O_2 \rightarrow \text{Peroxidase-}H_2O_2 + \text{DAB} \rightarrow$$
$$\text{DAB polimerizado} + H_2O + \text{Peroxidase}$$

O desenvolvimento de outros métodos imunoenzimáticos veio aumentar a sensibilidade dessas técnicas. Três estratégias têm sido mais utilizadas: (1) peroxidase-antiperoxidase (PAP); (2) avidina-biotina-peroxidase (ABC); (3) cadeias poliméricas. O método **PAP** consiste na reação em cadeia de três anticorpos. O anticorpo primário, produzido no animal da espécie A (p. ex., coelho), reage com o antígeno-alvo. O anticorpo secundário, originado em espécie animal diferente de A (p. ex., cabra), reconhece especificamente a fração Fc das imunoglobulinas produzidas pelo animal da espécie A. O anticorpo terciário é um complexo antígeno-anticorpo formado por duas imunoglobulinas e três moléculas de peroxidase. As imunoglobulinas que o constituem são produzidas na mesma espécie que produziu o anticorpo primário (no caso, espécie A, coelho). O complexo formado é bastante estável, embora seja resultado de ligações iônicas (não covalentes). De tudo isso deriva a denominação do método: peroxidase-antiperoxidase. Conforme mostra a Figura 2.1, um braço da fração Fab do anticorpo secundário liga-se à Fc do anticorpo primário e o outro à Fc do anticorpo terciário ligado à peroxidase, formando com eles uma ponte. Para que essa ponte se forme, o anticorpo secundário (p. ex., de cabra contra coelho) deve estar em excesso molar em relação aos demais; em caso contrário, pode não haver disponibilidade suficiente de regiões Fab imunorreativas do anticorpo de cabra para reagir com o anticorpo de coelho ligado à peroxidase. Como, nesse caso, um número maior de moléculas de peroxidase fica disponível para atuar (três moléculas), esse método tem maior sensibilidade do que o método indireto, que possui apenas uma molécula de peroxidase por anticorpo primário.

Na técnica **ABC**, o anticorpo primário é livre e reage apenas com o antígeno de interesse, como ocorre no método PAP. O anticorpo secundário (produzido em espécie animal diferente daquela que gerou o anticorpo primário) fica ligado a moléculas de biotina, que têm forte afinidade por moléculas de avidina; avidina e biotina formam complexos estáveis. Outras moléculas de biotina acopladas a moléculas de peroxidase são introduzidas no meio da reação, gerando um complexo maior, avidina-biotina-peroxidase (Figura 2.1). Esse complexo apresenta também excesso de moléculas de peroxidase, como no PAP, em relação ao número de anticorpos primários reativos. Por essa razão, os métodos PAP e ABC apresentam elevada sensibilidade, o que permite a identificação de um grande número de sítios antigênicos em células e tecidos, mesmo em amostras fixadas de modo rotineiro. Com isso, são possíveis estudos retrospectivos de grande interesse científico e profissional, já que, nos laboratórios de Patologia, normalmente os fragmentos examinados para diagnóstico ficam armazenados em blocos de parafina.

O uso de cadeias poliméricas na revelação de uma reação imuno-histoquímica trouxe grande avanço à técnica, sendo considerado hoje o método mais sensível. Não há modificação conceitual em relação à reação ao complexo avidina-biotina-peroxidase; a mudança é que a reação é amplificada pela presença de múltiplas moléculas adaptadas a uma longa cadeia de dextran. Como a revelação da reação emite um sinal cromogênico mais intenso porque resultante de múltiplas reações enzimáticas para cada complexo antígeno-anticorpo, é possível reduzir a quantidade de anticorpo primário para produzir reação positiva, oferecendo duas vantagens: maior especificidade da reação e menor custo. A menor disponibilidade do anticorpo primário na solução faz com que este se ligue apenas a sítios de maior afinidade. Na prática, as reações ficam mais intensas, mais fáceis de interpretar e com menor coloração inespecífica (*background*).

Os fixadores paralisam a autólise e imobilizam os componentes teciduais, mantendo as relações estruturais entre seus constituintes e a morfologia aproximada de cada célula ou tecido. Como regra geral, os tecidos devem ser fixados o mais rapidamente possível após sua remoção. Quando processados para inclusão em parafina, devem-se evitar temperaturas acima de 60°C, que podem alterar os determinantes antigênicos e interferir na ligação deles com seus anticorpos. A fixação pode, às vezes, destruir ou mascarar grande número de determinantes antigênicos e, assim, gerar resultados falso-negativos. Outras vezes, a fixação inadequada pode alterar a morfologia ou interferir nos passos da própria reação imuno-histoquímica. Por essas razões, deve-se sempre empregar fixador adequado para o procedimento imuno-histoquímico que se pretende realizar, lembrando que diferentes antígenos apresentam diferente suscetibilidade aos vários fixadores. O formol tamponado e o fixador de Bouin são adequados para a preservação da maioria dos antígenos de interesse prático. Algumas vezes, a antigenicidade pode ser melhorada por meio de pré-tratamento dos cortes com enzimas proteolíticas. Outras vezes, para detectar melhor certos antígenos, usa-se o que se convencionou chamar de "métodos de recuperação antigênica", entre eles o de aquecer os tecidos em forno de micro-ondas ou em panela de pressão, utilizando-se soluções especiais para essa finalidade. Os métodos de recuperação antigênica são utilizados sobretudo em cortes histológicos de amostras obtidas há algum tempo, nem sempre fixadas de maneira ideal.

Com certa frequência, os epítopos de antígenos presentes em células ou tecidos, principalmente em membranas celulares e em delicadas terminações nervosas, são alterados pelos fixadores líquidos. Nesses casos, o congelamento da amostra é a maneira mais adequada de preservar tais moléculas. Tecidos congelados podem ser cortados em criostato imediatamente ou desidratados a frio (em câmara de vácuo a –40°C) e, posteriormente, incluídos em parafina, seguindo-se ou não fixação a vapor. Amostras tratadas com esse último procedimento apresentam imunorreatividade semelhante ou superior à obtida com cortes de congelação, mas têm vantagens adicionais, como preservar melhor a morfologia tecidual e poderem ficar estocadas por prazo indefinido.

■ Aplicações

O estudo morfológico convencional é suficiente para o reconhecimento e o diagnóstico anatomopatológico de grande parte das doenças. Em muitos casos, porém, as alterações histopatológicas são discretas ou imperceptíveis com os meios disponíveis de observação; outras vezes, são inespecíficas ou incaracterísticas, não permitindo conclusão diagnóstica. É nessas condições que técnicas mais avançadas de análise dão contribuição relevante e nas quais a imuno-histoquímica assume interesse especial. Na Patologia, as áreas que mais se beneficiaram dessa metodologia são as neoplasias e as doenças infecciosas, seja em relação ao diagnóstico mais preciso, seja em relação à etiopatogênese.

A classificação de tumores com base em critérios histogenéticos e no grau de diferenciação das células tem grande interesse e aplicação prática. Nesse sentido, a imuno-histoquímica tem contribuído de forma notável. A classificação precisa de muitas neoplasias depende essencialmente do encontro de marcadores antigênicos só identificáveis por reações com seus anticorpos. Por outro lado, não raramente o patologista se vê diante de tumores indiferenciados cuja natureza histogenética não pode ser definida com base em critérios puramente morfológicos. Nesses casos, a utilização de anticorpos para marcadores celulares pode distinguir, por exemplo, um carcinoma indiferenciado de um tumor mesenquimal (o achado de ceratinas em células neoplásicas indica origem epitelial do tumor). Tal fato tem interesse não somente acadêmico, pois cada tipo de tumor tem prognóstico particular e deve ser tratado de modo distinto, daí a necessidade de diagnóstico preciso.

Outra importante aplicação da imuno-histoquímica em neoplasias é a pesquisa de receptores para hormônios (p. ex., receptores de estrógenos no carcinoma da mama) ou para fatores de crescimento (p. ex., EGF) em tumores malignos. O comportamento biológico dessas neoplasias guarda certa relação com a expressão desses receptores celulares e, assim, sua pesquisa tem relevância para a orientação terapêutica. Também tem interesse o encontro de enzimas próprias de determinados órgãos (p. ex., fosfatase ácida prostática). Por esse motivo, a imuno-histoquímica tem sido aplicada também, com resultados promissores, na identificação da sede primária de tumores desconhecidos quando se analisam amostras de suas metástases. Outra importante contribuição é seu emprego na identificação de micrometástases, assim chamadas por constituírem lesões diminutas, constituídas por poucas células, que podem passar despercebidas em exames histológicos rotineiros, como na coloração por hematoxilina e eosina. Micrometástases são muito pesquisadas em linfonodos regionais próximos do tumor primário, entre eles o chamado linfonodo sentinela. Com o emprego da imuno-histoquímica, aumenta-se a possibilidade de se encontrarem células neoplásicas isoladas ou em pequeno número. Para essa finalidade, utilizam-se marcadores tumorais específicos, ou um conjunto de marcadores. Estudo com marcadores imuno-histoquímicos S-100, HMB45 e Melan-A, por exemplo, identificou metástases em linfonodos sentinelas em 10% dos pacientes com melanoma da pele que tinham exames prévios negativos pela histopatologia rotineira. Observações semelhantes têm sido relatadas em tumores de outros órgãos, como mama, cólon etc.

Nas doenças infecciosas e parasitárias, a contribuição da imuno-histoquímica é também muito valiosa. Na doença de Chagas crônica humana e experimental, por exemplo, o encontro de amastigotas é, em geral, difícil ao exame rotineiro, principalmente quando os ninhos são pequenos, com poucos parasitos, ou quando a morfologia dos amastigotas não está bem preservada. Com a imuno-histoquímica, os parasitos tornam-se mais evidentes e são vistos em maior número, podendo o diagnóstico ser feito com mais segurança (Figura 2.2). O mesmo acontece com outros agentes infecciosos presentes em células e tecidos. Hoje, estão disponíveis anticorpos eficazes para detecção da maioria dos vírus, bactérias, fungos e protozoários de importância clínica. Esses anticorpos e o desenvolvimento de métodos imuno-histoquímicos de alta sensibilidade, como PAP e ABC, muito têm contribuído para avanços no diagnóstico e no conhecimento científico de inúmeras doenças infecciosas.

Figura 2.2 Corte histológico de miocárdio de paciente com doença de Chagas crônica corado pelo método imunoenzimático da peroxidase-antiperoxidase (PAP), usando-se anticorpo primário anti-*Trypanosoma cruzi.* A preparação foi contracorada com hematoxilina. A *seta* indica ninho de amastigotas de *T. cruzi* no interior de uma célula miocárdica.

▸ Cultura celular

A técnica de cultura celular foi introduzida no início do século 20 e, desde então, tem contribuído de forma notável nas mais diferentes áreas da Biologia. Em Patologia, é muito útil na elucidação de muitos aspectos das doenças que não podem ser analisados adequadamente com os demais recursos.

Cultura celular consiste na manutenção e na multiplicação *in vitro* de células vivas. Para isso, células obtidas de diferentes maneiras são mantidas no interior de recipientes apropriados (frascos de vidro ou de plástico), em suspensão ou aderidas a uma superfície sólida ou semissólida, ficando banhadas por um meio de cultura. Um meio é considerado mínimo quando contém aminoácidos essenciais, vitaminas e sais; quando complementado por outros metabólitos (outros nutrientes, minerais etc.) é chamado meio completo. Os meios de cultura são muito bem definidos em termos de composição de substâncias, de pH, de concentração de nutrientes etc. Em geral, os meios de cultura são suplementados com soro proveniente de diferentes fontes (bovino, fetal, humano etc.). O soro no meio de cultura é importante por ser fonte de várias substâncias essenciais para a sobrevivência e a multiplicação das células, como proteínas diversas, fatores de crescimento, hormônios (insulina, hormônio de crescimento etc.), nutrientes variados e minerais. Todos os procedimentos de manipulação das células e dos meios de cultura devem ser feitos em ambiente adequado (capela de fluxo laminar) e em condições assépticas. Os frascos que contêm as células são mantidos em estufas a temperaturas e condições ambientais apropriadas.

Para manutenção das células em cultura, o meio deve ser trocado a intervalos regulares, de modo a garantir a remoção de produtos do metabolismo celular e assegurar a concentração ideal de todos os metabólitos. De acordo com a taxa de multiplicação celular, as culturas são repicadas a intervalos regulares para manter uma população estável.

No caso de células cultivadas pela primeira vez após sua remoção de um organismo, tem-se uma *cultura primária.* Esta pode ser conseguida a partir de células desagregadas, enzimática e/ou mecanicamente, de uma amostra de tecido ou migradas de um fragmento de tecido colocado em um frasco de cultura. Quando as células são mantidas indefinidamente em cultura, constituem *células estabelecidas.*

■ Aplicações

Como em cultura se trabalha com populações celulares homogêneas, sem interferência de outros tipos celulares e sem a participação de fatores externos além do meio de cultura, de composição conhecida, podem-se obter informações preciosas a respeito das propriedades e do comportamento biológico das células. No entanto, não se pode esquecer que células em cultura vivem em um ambiente artificial que não é, obviamente, idêntico ao que existe *in vivo. In vitro,* estão ausentes vários elementos reguladores da homeostase, principalmente os componentes nervoso e hormonal; além disso, as interações complexas e importantes que existem entre os vários tipos celulares *in vivo* são simplificadas *in vitro,* pois, em cultura, apenas um tipo celular está presente, faltando também a matriz extracelular. No ambiente em que as células são mantidas, a arquitetura tecidual, as relações mecânicas e as comunicações entre as células ficam perdidas ou simplificadas. Portanto, as informações obtidas devem ser interpretadas com a devida reserva. Para contornar algumas dessas limitações, mais recentemente têm sido empregados sistemas de cultura celular em três dimensões, nos quais fenômenos importantes como adesão celular, migração das células e biologia tumoral podem ser explorados com grandes vantagens sobre o modelo convencional.

A principal utilidade dos estudos *in vitro* é a análise do metabolismo e do comportamento celular. Como *in vitro* a grande maioria dos fatores externos pode ser controlada, é possível conhecer com precisão propriedades importantes das células e os efeitos dos mais diversos agentes moduladores do comportamento celular. Assim, por exemplo, podem-se conhecer em profundidade os mecanismos envolvidos na regulação, na síntese e no destino de produtos celulares (p. ex., proteínas), a influência de agentes externos na biologia das células (fatores de crescimento, hormônios, substâncias tóxicas), o papel da

informação genética nas atividades celulares, enfim, os múltiplos aspectos do funcionamento celular. Com os meios de análise disponíveis, é possível compreender melhor o comportamento das células em nível molecular. Ao lado disso, a cultura celular é também essencial para estudos em virologia. Por serem microrganismos intracelulares, os vírus sempre dependem de uma célula para sobreviverem e se multiplicarem.

O aprimoramento das técnicas de cultivo celular abriu ampla possibilidade para manipulações genéticas, bioquímicas e farmacológicas. Há várias maneiras de fazer com que diferentes substâncias interajam com as células e de verificar seus efeitos. Em primeiro lugar, pode-se simplesmente adicioná-las ao meio de cultura. Micromoléculas (p. ex., aminoácidos) podem penetrar nas células diretamente; no caso de macromoléculas, podem atuar mediante sua ligação com receptores de membrana, como é o caso dos hormônios em geral. Outra estratégia é a introdução de macromoléculas nas células mediante a técnica de microinjeção. Com ela, podem ser introduzidas várias substâncias agonistas ou antagonistas de determinada molécula que se quer estudar. Um bom exemplo é a injeção de anticorpos específicos para proteínas regulatórias intracelulares. Também se podem injetar moléculas de RNA *antisense* (segmento de RNA complementar a um mRNA) para bloquear a síntese de determinada proteína e verificar os efeitos celulares de sua falta. Por meio de procedimentos especiais, podem-se internalizar sequências de DNA conhecidas (transfecção) e estudar as interações desse segmento exógeno com o genoma da célula hospedeira. Também graças aos sistemas *in vitro,* são possíveis estudos de fusão celular, na qual duas células com genótipo/fenótipo diferentes (p. ex., uma maligna e outra não neoplásica) são fundidas em uma única. Com isso, podem ser explorados vários aspectos da interação entre células e, sobretudo, a influência dos fatores genéticos.

O estudo de células em cultura é feito por diferentes técnicas de análise fisiológica, farmacológica, bioquímica e genética. Podem ser analisados o meio de cultura (que corresponde ao ambiente extracelular), células inteiras, organelas celulares ou estruturas obtidas por procedimentos de fracionamento celular. As informações colhidas podem se referir, portanto, às células como unidades morfofuncionais ou a determinado componente celular (p. ex., membrana plasmática). Por todas essas considerações, fica claro que a cultura de células constitui instrumento altamente valioso para investigações em biologia celular. Na verdade, grande parte dos conhecimentos sobre muitas propriedades das células, de modo particular as relacionadas com proliferação e diferenciação, foi obtida com essa tecnologia.

Além de sua aplicação primordial em investigação, a cultura celular contribui também para o diagnóstico de muitas condições patológicas. Nesse sentido, merecem destaque os anticorpos monoclonais, de enorme importância no imunodiagnóstico de diferentes doenças. A produção desses anticorpos depende de cultivo e fusão *in vitro* de linfócitos com células de plasmocitoma (hibridomas).

Outra utilização importante nessa área é a análise citogenética. A partir do cultivo de células fetais presentes no líquido amniótico, é possível fazer estudos cromossômicos para diagnóstico pré-natal de doenças genéticas (p. ex., síndrome de Down). O estudo citogenético tem também grande utilidade em outras doenças, sobretudo no câncer, em que é possível detectar-se ganhos ou perdas cromossômicas ou translocações com importância diagnóstica, prognóstica e preditiva. Em células fetais, podem-se ainda pesquisar defeitos enzimáticos específicos (p. ex., doença de Tay-Sachs).

▸ Citometria

Citometria (cito = célula, metria = medição) é a medida de um componente físico ou químico de uma célula ou partícula. O método baseia-se na ligação específica de uma substância a determinado componente celular, o qual posteriormente é reconhecido seletivamente. Há dois tipos: citofotometria (ou citometria estática) e citometria de fluxo.

Na **citofotometria**, uma estrutura ou componente celular é corado especificamente por meio de uma reação histoquímica. Se apenas esse elemento for corado, quando colocado no caminho de um feixe luminoso há interferência na passagem de luz, que é proporcional à intensidade da coloração. Um sensor colocado após a preparação corada capta e quantifica a intensidade de luz que a ele chega. Comparando-se com a quantidade de luz que passa por estrutura não corada, pode-se determinar a quantidade da substância presente na amostra que reagiu com o corante. A citofotometria é um método trabalhoso e demorado, mas seus resultados são muito úteis. Por permitir a análise de células individuais, é possível avaliar constituintes celulares em células normais e em células alteradas por processos patológicos diversos. Uma aplicação da citofotometria em Patologia é a determinação do conteúdo de DNA nuclear em lesões proliferativas, principalmente em neoplasias malignas.

A **citometria de fluxo** é uma técnica mais avançada, mas que depende de equipamentos especializados, denominados citômetros de fluxo. Diferentemente da citofotometria, que utiliza células coradas em esfregaços ou em cortes histológicos, a citometria de fluxo é realizada com células em suspensão, e as medidas são feitas enquanto as células passam uma a uma em um aparelho através de um fluxo contínuo em frente a um feixe de luz (*laser*). O aparelho detecta de que forma uma célula interage com um raio *laser* e obtém duas informações: espalhamento da luz incidida (*scattering*) e emissão de fluorescência. Para se ter uma ideia do que isso significa, por meio dessas informações é possível comparar células quanto ao seu tamanho e à sua complexidade interna, permitindo, por exemplo, diferenciar linfócitos de neutrófilos, que possuem tamanho e constituintes citoplasmáticos bem diferentes. As células podem também ser tratadas com um fluorocromo que se liga especificamente à estrutura de interesse, o qual depois é reconhecido e quantificado por um sensor.

Fluorocromos são substâncias capazes de absorver energia da luz emitida por um raio *laser*, excitando suas moléculas, e de emitir um novo feixe de fótons com baixa energia em um comprimento de onda maior do que o de excitação. Dessa forma, a

emissão é detectada pelo equipamento (citômetro) e transformada em pulsos elétricos que são interpretados por *softwares* específicos de análise, em computador. Muitos fluorocromos podem ser usados para pesquisar diferentes constituintes celulares, como é o caso do DAPI (4-6-diamino-2-fenilindol) ou do iodeto de propídeo, que se ligam especificamente ao DNA. Outros são ligados a anticorpos direcionados a moléculas no interior ou na superfície das células, auxiliando na caracterização fenotípica e funcional de uma célula. Equipamentos modernos, com múltiplas fontes de laser, permitem a avaliação de até 8 marcadores ou anticorpos em uma mesma célula.

Células assim tratadas são passadas em um capilar de tamanho apropriado, de modo que apenas uma célula possa ser reconhecida de cada vez pelo sensor. Ao identificar tipos celulares por meio de marcadores específicos, a emissão do fluorocromo é captada e transferida para um computador, que fornece resultados quantitativos e qualitativos. Outra vantagem desse procedimento é a possibilidade de separar as células em diversas populações de acordo com determinados parâmetros (p. ex., volume). Por esse método, milhares de células podem ser analisadas em poucos minutos, de modo que grande número de amostras pode ser estudado em tempo curto.

As principais aplicações da citometria de fluxo são identificação e quantificação de populações celulares específicas, normais (tipos de linfócitos, macrófagos etc.) ou cancerosas, além de fornecer o conteúdo de várias moléculas (p. ex., DNA). É possível ainda, por meio de um citômetro de fluxo especial (*sorter*), separar células vivas segundo características desejadas e, dessa forma, cultivá-las *in vitro* ou realizar experimentos funcionais sem a contaminação de outros tipos celulares.

▶ Morfometria

Ao identificar em um corte histológico um pequeno número de leucócitos, o observador pode inferir que a inflamação presente é discreta (também representada pelo sinal gráfico +); inflamação moderada (++) ou acentuada (+++) indica número crescente de leucócitos, determinado subjetivamente por padrões visuais, sempre individuais e sujeitos a interpretação diferente por diferentes observadores. Esse é um exemplo de análise semiquantitativa, que é suficiente em muitas situações para dar informações sobre intensidade ou grandeza de determinado elemento.

Em muitas outras condições e principalmente em pesquisas científicas, porém, informações semiquantitativas são imprecisas, incompletas e/ou insuficientes. Nesses casos, a aplicação de recursos oferecidos pela morfometria, que fornece dados numéricos obtidos a partir de quantidades, dimensões e cores de estruturas celulares e/ou teciduais, torna-se necessária para se aplicarem testes estatísticos que permitam conclusões mais seguras. As facilidades hoje disponíveis nesse campo variam em uma extensa gama.

Por meio de oculares micrometradas ou de outros recursos ópticos, podem ser feitas medidas das dimensões de tecidos, células ou seus constituintes normais ou patológicos. Trata-se de procedimento de certo modo trabalhoso e demorado, mas que fornece informações precisas, como os demais métodos morfométricos. Como em tantos outros ramos do conhecimento, o desenvolvimento da computação eletrônica deu grande impulso nessa área. Com o surgimento dos primeiros computadores pessoais, no início da década de 1980, apareceram *softwares* capazes de realizar medidas e contagens em imagens digitalizadas (visão computacional, imagem digital). Com os recursos hoje disponíveis, especialmente com a utilização de colorações histoquímicas e, sobretudo, imuno-histoquímicas, dados numéricos sobre grande número de estruturas celulares e/ou teciduais podem ser obtidos de maneira rápida e segura, possibilitando análise quantitativa sobre os mais diversos aspectos das lesões e doenças.

▶ Técnicas de biologia molecular

Os avanços surpreendentes na biologia molecular forneceram aos patologistas outros métodos que permitiram avanços notáveis no diagnóstico anatomopatológico e no entendimento da patogênese de muitas doenças, sobretudo neoplásicas. Hoje, as técnicas de análise de DNA ou RNA são capazes de esclarecer várias questões antes não respondidas pelos métodos convencionais de estudo. Com novas e potentes ferramentas para análise, o estudo morfológico das doenças, tradicionalmente a atividade principal dos patologistas, ganhou novo e marcante impulso. Hoje, os patologistas não se preocupam apenas com os aspectos morfológicos, mas também com as alterações moleculares que precedem as alterações morfológicas ou que as justificam. A primeira e mais importante aplicação dessa nova realidade é a possibilidade de diagnósticos cada vez mais precoces e mais precisos. Os benefícios resultantes da associação dessa tecnologia mais refinada com a patologia convencional são inquestionáveis; como resultado, o conhecimento acerca de muitas doenças está aumentando de forma notável.

Em muitas doenças, certas alterações genéticas são marcadores de diagnósticos nosológicos (valor diagnóstico), algumas estão associadas ao comportamento biológico (valor prognóstico) e outras se referem à resposta ou resistência a determinados medicamentos (valor preditivo). Em algumas doenças, o maior conhecimento das alterações moleculares resultou em modificações expressivas na sua classificação, como é o exemplo notório das leucemias; em outros, deu mais suporte à classificação morfológica, como no caso dos tumores da tireoide. Outro bom exemplo dessa associação é a enorme quantidade de informação gerada pelos diversos Projetos Genoma, nos quais bancos de informações a respeito de alterações no DNA, no RNA e em proteínas são compilados em perfis moleculares a partir de centenas de amostras de tumores de cada local do organismo. Nesses estudos, a participação dos patologistas é sempre fundamental, no sentido de garantir a origem das

amostras utilizadas como fonte de DNA e/ou de RNA e na associação dos achados moleculares com os aspectos macro e microscópicos das lesões. Os avanços desses estudos, aliados aos progressos da robótica e, principalmente, da bioinformática, também introduziam na Patologia novas abordagens para a busca de alterações moleculares, com análises baseadas em modificações globais, em que milhares de genes e proteínas, em grande número de espécimes biológicos, podem ser analisados de uma só vez, isolados ou combinados entre si. Nesta seção, pretende-se descrever brevemente alguns desses procedimentos e suas aplicações, especialmente nas áreas que mais se beneficiaram desses avanços, como o câncer e as doenças infecciosas e genéticas. Em conjunto, os procedimentos de biologia molecular visam a detectar alterações em macromoléculas (proteínas e ácidos nucleicos). A identificação da presença ou de quantidade alterada dessas macromoléculas pode indicar a existência de um microrganismo patogênico ou seu material genético (vírus, bactérias etc.) ou ainda de um estado patológico, como o câncer.

Amostras

De uma forma ideal, a obtenção e o processamento de amostras para análise molecular devem contemplar dois requisitos: (1) manter as macromoléculas intactas; (2) preservar a morfologia das células e dos tecidos. Dentro desse princípio, o procedimento mais recomendado é obter amostras com o menor tempo possível de isquemia e congelá-las imediatamente em nitrogênio líquido.

Qualquer material biológico obtido de autópsias, peças cirúrgicas, biópsias, raspados celulares, punções, secreções, culturas celulares ou fluidos orgânicos pode ser fonte de macromoléculas para testes moleculares. O formol e o processamento histológico dos tecidos para o preparo de blocos de parafina e lâminas em geral causam danos às macromoléculas, como desnaturação proteica, mascaramento de epítopos e quebra de moléculas de DNA e RNA. Variações no pH das substâncias fixadoras são causa importante de quebras nas moléculas de ácidos nucleicos, razão pela qual o emprego de formol tamponado (pH = 7,2) é muito útil na preservação dessas macromoléculas. DNA obtido de amostras emblocadas em parafina, mesmo processadas dentro dos melhores padrões de qualidade, apresenta fragmentação das moléculas; cerca de metade das moléculas recuperadas nessas amostras mede 300 pares de bases ou menos. Embora amostras fixadas possam ser utilizadas para sequenciamento de genes específicos ou em *microarrays* com baixa resolução, tecnologia de larga escala ou de alta resolução depende de espécimes congelados. A extração de RNA de blocos de parafina é ainda um pouco mais problemática, já que ele é altamente suscetível à degradação, em consequência da existência ubíqua de RNAses nos utensílios e instrumentos. Em geral, fixadores que preservam o RNA à temperatura ambiente comprometem a morfologia celular. A exceção se faz para as pequenas moléculas de RNA não codificadoras, como os micro-RNA, que têm menos de 30 nucleotídeos e se mantêm bem conservadas mesmo em blocos de parafina. Os métodos para detectar DNA ou RNA têm avançado numa velocidade incrível, suplantando as dificuldades criadas pela fragmentação dos ácidos nucleicos; a cada dia mais informações relevantes podem ser extraídas dos blocos de parafina. Ainda assim, o bloco de parafina selecionado para um teste molecular deve conter sempre a amostra mais representativa (p. ex., um tumor), com menor tempo de isquemia fria (tempo até a fixação) e de arquivamento (a degradação continua após o embocamento), sem descalcificação e livre de necrose.

Para o isolamento de DNA ou RNA, tecidos ou células são digeridos, e os ácidos nucleicos são separados dos demais constituintes celulares por meio de um processo de extração com solventes orgânicos. Na prática, muitos fabricantes disponibilizam *kits* de extração para as diferentes macromoléculas (DNA, RNA total, incluindo RNA pequenos não codificadores, RNA mensageiro e proteínas), a partir de diferentes amostras (sangue, tecido fresco/congelado, tecido emblocado em parafina). A extração pode ser feita manualmente ou de modo automatizado. Ao fim da extração, é necessário avaliar o grau de pureza da macromolécula em suspensão, sua concentração e integridade. Tais características é que qualificam ou desqualificam uma amostra para determinado teste molecular.

Quando se deseja a extração de moléculas de uma população celular específica, pode ser feita microdissecção da amostra para eliminar células indesejadas, como células estromais ou inflamatórias, ou tecidos normais adjacentes a uma neoplasia. A microdissecção melhora o valor preditivo negativo dos testes moleculares e é fundamental em algumas situações. Microdissecação pode ser feita por mesoscopia, ou seja, uma lâmina contendo a amostra de um tumor é colocada sob uma lupa e, por comparação, com a lâmina histológica corada em hematoxilina e eosina, as áreas de maior interesse são retiradas com uma lâmina de bisturi e colocadas em um tubo plástico para extração de macromoléculas de interesse. Alternativamente, a microdissecção pode ser feita sob microscópio apropriado, chamado microscópio de dissecção a *laser*. Neste, a área ou células de interesse são selecionados por visão microscópica e um feixe de *laser* é usado removê-los e transferi-los para um tubo plástico, de onde serão extraídas as macromoléculas.

■ Princípios de biologia molecular

O dogma central da Biologia estabelece que uma sequência de nucleotídeos organizados na molécula de DNA contém informação genética que pode ser transcrita em RNA e esta por sua vez traduzida em uma cadeia polipeptídica. Além da estrutura primária definida pelo mRNA, após sua síntese as proteínas podem sofrer modificações pós-traducionais, como a adição de radicais (p. ex., fosforilação). Embora esta visão original ainda seja válida, hoje está claro que o trio DNA-RNA-proteínas é regulado por variáveis complexas, tanto genéticas (presentes na sequência de nucleotídeos do DNA) como

epigenéticas (não presentes na sequência nucleotídica). Ao lado disso, somente a menor parte (cerca de 2%) do DNA humano codifica proteínas, estando a maior parcela dele envolvida na produção de moléculas regulatórias. Intuitivamente, estudar proteínas seria a melhor maneira de compreender os elementos macro e microscópicos das doenças; no entanto, há muitas variáveis envolvidas na transcrição/tradução, além de a transcrição de um gene não terminar sempre em uma proteína funcionante. Além disso, o estudo de proteínas apresenta dificuldades adicionais, como fragilidade da molécula e impossibilidade de sua replicação. Por serem facilmente clonáveis, DNA e RNA são mais comumente estudados, sendo esta a base de muitas das técnicas moleculares descritas a seguir. Como o DNA é mais estável do que o RNA, é comum sintetizar DNA complementar (cDNA) a partir do RNA de interesse, para ser usado durante os ensaios, em vez do RNA propriamente dito.

Estrutura gênica

De forma simplificada, os genes contêm regiões codificadoras, denominadas éxons, e não codificadoras, chamadas íntrons, dispostas alternadamente; éxons e íntrons são nomeados por números consecutivos (éxon 1, íntron 1, éxon 2, íntron 2 e assim por diante). Os íntrons não codificam proteínas, mas suas sequências são fundamentais para a transcrição de pequenas moléculas regulatórias, como os micro-RNA. O número e a extensão de éxons e íntrons variam muito em cada gene. Essa sequência de éxons-íntrons fica flanqueada na extremidade 5’ do gene por uma região promotora, responsável pela modulação da intensidade da transcrição do gene; a região 3’ contém uma cauda poli-T, responsável pela estabilização do transcrito. O transcrito primário do gene abriga a sequência de bases complementares aos éxons e íntrons; ainda no núcleo, os íntrons são eliminados por meio de processamento próprio (*splicing*), colocando em série as sequências correspondentes aos éxons para formar o transcrito maduro (mRNA) (Figura 2.3). No retículo endoplasmático, o mRNA é traduzido em uma sequência polipeptídica.

Hibridação molecular

O DNA é uma molécula muito simples. Sua estrutura primária é formada por longas cadeias de apenas quatro nucleotídeos: adenilato (A), citidinato (C), guanidilato (G) e timidilato (T), unidos por ligações fosfodiéster. A estrutura secundária é formada por uma dupla hélice estabilizada por pontes de hidrogênio. Apesar de muito estável, a dupla hélice pode ser desfeita pelo calor ou por agentes químicos, processo chamado *desnaturação*. Todavia, as duas fitas de DNA se juntam logo que o agente desnaturante é removido. A renaturação é muito específica, pois pontes de hidrogênio só se formam entre A e T ou C e G. Assim, somente sequências exatamente complementares podem formar hélices duplas longas e estáveis. Como o sistema não tem memória, uma fita simples de DNA desnaturado pode associar-se com a fita da qual se separou ou com outra de sequência complementar introduzida no meio. Essa última forma de renaturação é chamada **hibridação**, e a sequência empregada para reconhecer o segmento procurado é denominada **sonda**.

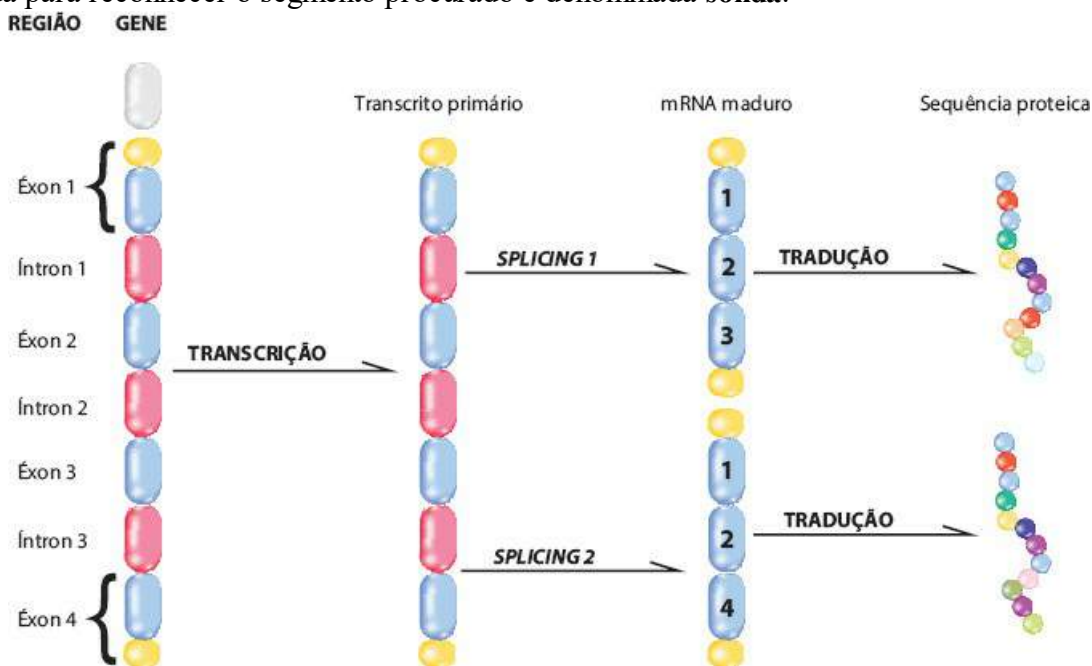



Figura 2.3 Estrutura de um gene. As regiões que contêm a informação para codificar proteínas constituem os éxons. Estes são numerados e interpostos por regiões contendo sequências com funções regulatórias, os íntrons. Na extremidade 5’, existe a região promotora do gene, a qual contém sítios de ligação para proteínas regulatórias (fatores de transcrição), com função de aumentar ou diminuir a afinidade da RNA polimerase. O transcrito primário contém a sequência de bases do mRNA ainda com os íntrons. Uma diversidade de mRNA maduros podem ser gerados a partir dessa sequência, por meio de processamento (*splicing*) dessa molécula, que elimina os íntrons e permite a formação de diferentes combinações de éxons. A tradução do mRNA maduro em proteínas ocorre nos ribossomos, onde se origina a sequência de aminoácidos. Para a síntese de uma proteína funcionante, várias etapas são ainda necessárias, como adição de radicais variados (ampliando ainda mais a

diversidade proteica de um mesmo gene), dobramento da cadeia polipeptídica para formar a estrutura terciária e, eventualmente, a combinação com outras proteínas em complexos proteicos.

Sondas de ácidos nucleicos

Uma sonda é um segmento com uma sequência conhecida de DNA ou de RNA obtido por clonagem molecular ou por síntese química, o qual é complementar a uma sequência de interesse (sequência-alvo) e contém um revelador que permite sua visualização seletiva. As sondas mais usadas são as de DNA.

As sondas de DNA comportam-se como os anticorpos usados na imuno-histoquímica, no sentido de que se ligam a um alvo e carregam uma marca. No entanto, a hibridação com sondas de DNA tem algumas vantagens sobre o imunodiagnóstico. Em primeiro lugar, o DNA é muito mais estável do que a maioria das proteínas. No caso de vírus, por exemplo, o DNA pode persistir estável em uma amostra mesmo após perda da viabilidade das partículas virais ou da antigenicidade de suas proteínas. Além disso, o método não depende da expressão gênica na amostra em estudo. Assim, pode-se diagnosticar uma infecção viral pelo achado do genoma do vírus sem necessidade de encontrar proteínas que representam produtos da sua expressão gênica. Usando a capacidade de se detectar o genoma viral e não marcadores de resposta ao vírus, foi possível explicar o fenômeno de latência na infecção pelo HIV. Existe enorme produção viral, da ordem de 10^7 partículas virais por dia, mesmo quando baixos índices de viremia são detectados e ainda não ocorreu a soroconversão. Como o vírus infecta outros tantos linfócitos T lançados diariamente pela medula óssea para compensar a eliminação dos linfócitos T auxiliares infectados por linfócitos T citotóxicos, o balanço da viremia é próximo de zero, levando a esse estado de aparente latência do vírus. No caso de neoplasias, conhecendo-se as alterações moleculares de cada tumor, é possível construir sondas para detectar translocações (sequências novas formadas pela fusão de segmentos de dois genes antes distantes no genoma) ou reconhecer amplificações específicas que auxiliam no diagnóstico.

Para que o produto de hibridação seja visível, é necessário que a sonda esteja marcada. Para essa marcação, podem-se utilizar compostos radioativos, geralmente ^{32}P, ou as chamadas sondas frias, em que o composto radioativo é substituído por substâncias fluorescentes ou acopladas a enzimas que, quando em contato com seu substrato, geram um cromógeno (Figura 2.4). Várias substâncias químicas não radioativas (biotina, digoxigenina) podem ser incorporadas às sondas e se mostram úteis em muitos sistemas de hibridação. A desvantagem das sondas frias é a sua menor sensibilidade, embora em certos sistemas de hibridação elas possam dar resultados quase comparáveis aos das sondas radioativas.

Reação de hibridação

Na reação de hibridação, tanto a sonda como a sequência-alvo são inicialmente desnaturadas pelo calor. A seguir, ambas ficam em contato por período variado de tempo, para que ocorra a hibridação propriamente dita. Logo depois, as preparações são lavadas para remover as sondas não ligadas às sequências-alvo e, finalmente, são reveladas. Quando se empregam sondas radioativas, a revelação é feita por autorradiografia. No caso de sondas frias, o resultado da hibridação aparece como composto fluorescente ou corado. Na hibridação com sondas biotiniladas, o princípio de aparecimento do sinal é o mesmo já descrito para a técnica imunoenzimática de ABC.

Quando a sequência-alvo está em seu local nativo, ou seja, em células ou em tecidos, e o resultado é interpretado em um contexto celular ou subcelular, tem-se a hibridação *in situ*. Se o DNA ou RNA de interesse é extraído das amostras, eluído e imobilizado por adsorção em membranas de náilon ou de nitrocelulose, trata-se de um *blot* (transferência). Se o material imobilizado é um DNA e a sonda também é de DNA, trata-se do *Southern blot* (Southern é o nome do pesquisador que desenvolveu o método). Quando o material fixado é um RNA e a sonda um cDNA, tem-se o *northern blot* (nome dado por analogia com a técnica anterior). Se se trata de uma proteína e a sonda é uma segunda proteína, geralmente anticorpo, tem-se o *western blot* (também por analogia). No caso de uma proteína imobilizada e um DNA como sonda, trata-se do *Southwestern blot*. O teste baseia-se na capacidade de certas proteínas se ligarem a regiões específicas do DNA, sendo esta propriedade usada para separar as proteínas com afinidade pelo DNA das demais. O exame é usado, entre outras finalidades, para caracterizar regiões promotoras de genes.

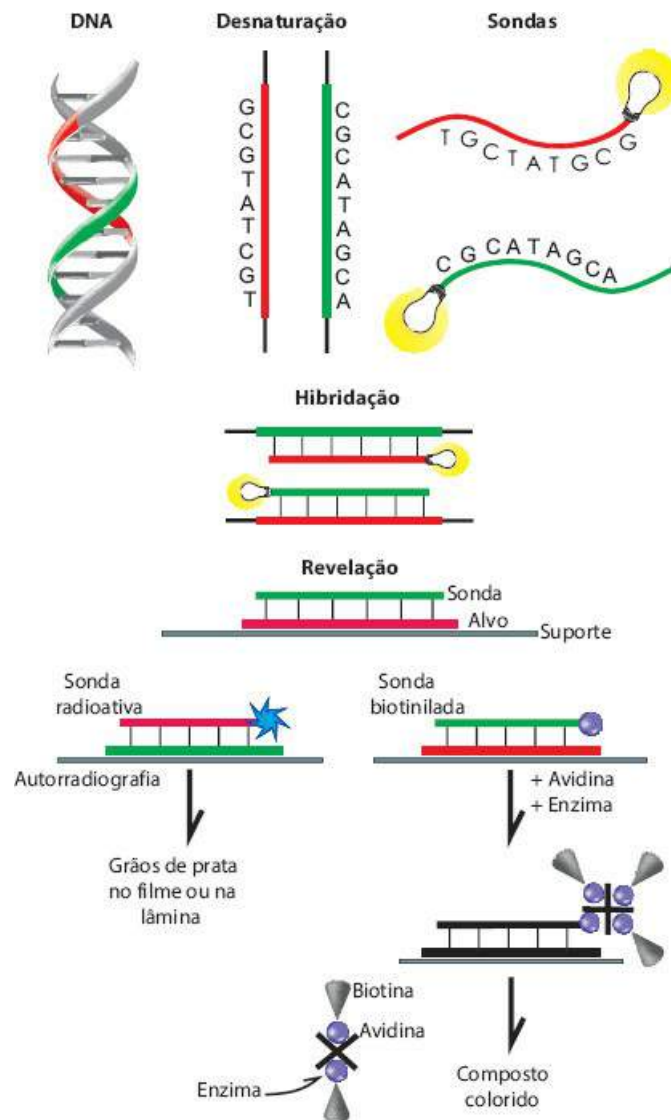



Figura 2.4 Princípios de hibridação molecular. O DNA que contém a sequência-alvo e a sonda marcada são inicialmente desnaturados pelo calor. Em seguida, a sonda e a sequência-alvo são colocadas em contato para hibridação e, depois, faz-se a revelação. Usando-se sondas radioativas, as preparações são submetidas a autorradiografia. Com sondas biotiniladas, as preparações são tratadas com o complexo avidina-biotina-enzima e incubadas com o substrato apropriado, o que resulta em um composto colorido.

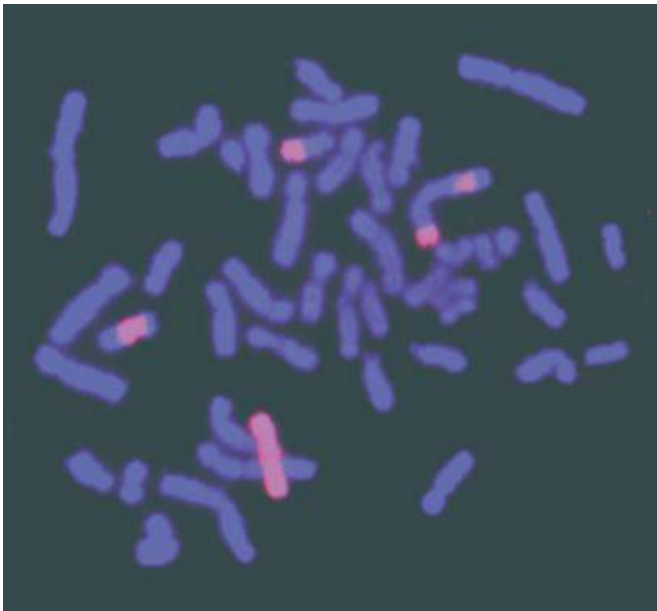



Figura 2.5 Detecção de translocação cromossômica pela técnica de FISH. A sonda do cromossomo 3 foi marcada com fluorocromo (cor rosa); os demais cromossomos aparecem em azul. Notar fragmentos do cromossomo 3 translocados em três outros cromossomos. (Cortesia da Dra. Silvia Regina Rogatto, Laboratório de Oncogenética, Departamento de Genética, IB, Unesp, Botucatu-SP.)

Na hibridação *in situ*, são utilizados cortes histológicos, esfregaços celulares ou preparações cromossômicas. A principal vantagem da técnica é indicar a localização precisa, em um tecido ou célula, da sequência de interesse; esta pode pertencer a um agente infeccioso ou identificar qual célula, entre tantas outras nos tecidos, contém um determinado gene ou sequência de interesse. Assim, pode-se saber se esse agente se encontra na intimidade de uma lesão ou se está no tecido normal adjacente, ou ainda se um vírus tem seu material genético incorporado ao DNA do hospedeiro ou apenas de forma epissomal. Ao lado disso, como permite a análise de células individualmente, essa metodologia possibilita identificar um microrganismo mesmo quando uma minoria de células está infectada. A reação de hibridação *in situ* pode ser marcada por compostos fluorescentes (FISH), cromogênicos (CISH) ou metálicos (SISH). É possível ainda a combinação de sondas cromogências e metálicas para identificar simultaneamente mais de um alvo (D-DISH, *dual color – dual hapten in situ hibridization*). A técnica é particularmente útil em estudos em que há necessidade de se identificar a localização de um gene em cromossomos ou detectar rearranjos, deleções e duplicações cromossômicas (Figura 2.5). Mais de uma sonda pode ser empregada em uma mesma reação, desde que cada uma delas seja revelada com sinais de cor distinta (FISH multicolorido ou D-DISH), permitindo reconhecer dois alvos em uma mesma célula.

A hibridação em membranas depende sempre de extração e solubilização prévia dos ácidos nucleicos. Para o *dot blot*, o DNA ou o RNA é adsorvido diretamente em membranas por meio de um aparelho de filtração a vácuo. No *Southern blot*, o DNA é inicialmente clivado por enzimas de restrição, e os fragmentos resultantes são separados por eletroforese em gel de acordo com seu tamanho, transferidos para membranas e a seguir hidridados com sondas de DNA. O *northern blot* tem o mesmo princípio do *Southern blot*, só que em vez de DNA analisa-se RNA. As principais vantagens da hibridação em membranas, sobretudo as do *Southern* ou do *northern blot*, são sua alta sensibilidade e especificidade, além de permitir a análise de grande número de amostras ao mesmo tempo. A Figura 2.6 A ilustra a identificação de fragmentos de DNA genômico murino que hibridaram com sonda para o gene TSG-5 (TNF-*stimulated gene 5*). A Figura 2.6 B mostra *northern blot* para detecção de mRNA correspondente ao gene KC murino. Na técnica de *Southern blot* o resultado indica apenas a presença da sequência correspondente ao gene em estudo no genoma murino, enquanto no *northern blot* podem-se obter informações quantitativas, pois a intensidade das bandas é proporcional à quantidade de mRNA na amostra.

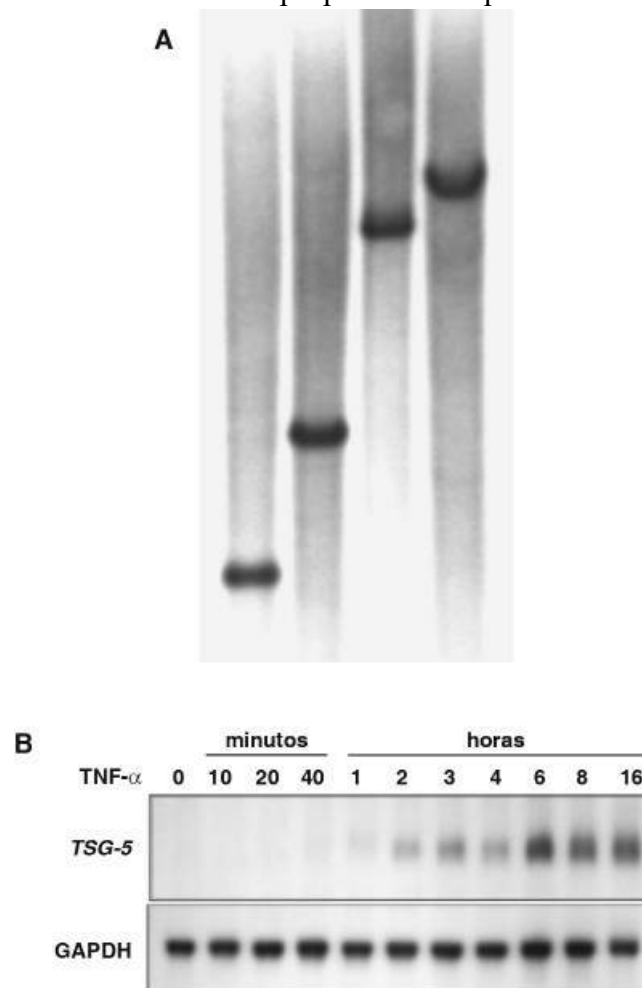



Figura 2.6 Detecção do gene *TSG-5* no genoma murino por *Southern blot* e do mRNA para *TSG-5* por *northern blot* em resposta a estímulo pelo TNF. **A.** DNA genômico murino foi digerido por diferentes enzimas de restrição, e o produto de cada digestão foi fracionado em gel de agarose e transferido para membrana de náilon; o gene *TSG-5* foi detectado por *Southern blot*. **B.** RNA total de células tratadas com TNF foi extraído e fracionado em gel de agarose, sendo o mRNA para *TSG-5* detectado por hibridação com sonda específica para mRNA desse gene. Para garantir que quantidades equivalentes de RNA

foram aplicadas em todas as canaletas, a mesma membrana foi posteriormente hibridada com sonda específica para um gene de expressão constitutiva, o *GAPDH*. Notar o acúmulo de mRNA em função do tempo de tratamento. (Cortesia do Dr. Eduardo Abrantes, Instituto Ludwig de Pesquisas sobre o Câncer, São Paulo.)

Reação de hibridação em larga escala (*microarrays*)

A partir do conhecimento gerado pelo projeto Genoma Humano, foi possível construir sondas complementares a todas as regiões cromossômicas, sejam elas parte ou não de genes com função conhecidas. Para a construção de *microarrays* (microarranjos) também foi fundamental o desenvolvimento de equipamentos com alto grau de precisão capazes de criar suportes sólidos (lâmina ou *chip*) com milhares de sondas imobilizadas em locais predefinidos. O procedimento consiste em aplicar em cada um desses milhares de pontos uma pequena alíquota do ácido nucleico extraído de uma amostra que se quer estudar. Havendo hibridação (a sonda encontra seu alvo), a sonda emite luz fluorescente cuja intensidade é proporcional ao numero de pares hibridados ou à quantidade da sequência-alvo. Um *scanner* especial é capaz de capturar a intensidade de luz gerada em cada um dos pontos de hibridação na lâmina, alguns com mais de 20.000 sequências diferentes, e transformar a intensidade de luz em um algarismo passível de comparações ou análises estatísticas. A hibridação pode ser feita com duas amostras distintas quando se usam sondas marcadas com fluoróforos de cores diferentes (p. ex., vermelho na amostra 1 e verde na amostra 2); a intensidade da cor resultante em cada reação varia de vermelho intenso quando a presença da sequência-alvo na amostra 1 é preponderante, verde quando a amostra 2 expressa a sequência-alvo em grande quantidade relativa, ou amarelo quando as concentrações das sequências-alvo são similares.

Microarrays são plataformas de estudo em larga escala com baixo custo, muito flexíveis, com alta sensibilidade mas baixa especificidade; são especialmente úteis como método de rastreamento de diferenças entre amostras semelhantes. A grande diferença da hibridação usual é que as alterações são investigadas ao longo de todo o genoma, de modo uniforme. Os *microarrays* para estudo da expressão gênica usam mRNA extraído de uma amostra teste e hibridam diminutas alíquotas com sondas de DNA dispostas organizadamente. A combinação das sondas de uma reação pode formar um *chip* comercial contendo os genes mais relevantes para o estudo, por exemplo, sobre carcinogênese, inflamação, apoptose ou ciclo celular, bem como qualquer combinação personalizada entre todas estas e outras opções. Se o mRNA é utilizado na sua forma original, trata-se do *oligo-RNA array*; se o mRNA é convertido em cDNA, fala-se em *microarray de cDNA* (Figura 2.7). As sondas podem ser escolhidas para cobrir todo o genoma de um organismo ou apenas as regiões codificadoras dos genes; neste caso, constitui o *microarray de éxons*. As sequências-alvo de *microarrays* também podem ser RNA não codificantes (ncRNA), como os microRNA (miRNA) – *microarrays de microRNA*. Os miRNA são sequências intrônicas com cerca de 22 nucleotídeos que, quando maduros, fazem parte de um complexo proteico (RISC, RNA *inducing silencing complex*) que se liga ao mRNA e causa sua degradação ou inibe a tradução no citoplasma (ver Figura 12.5), dependendo do grau de complementariedade entre o microRNA e o mRNA-alvo. Quando a complementariedade é perfeita, a enzima Ago2 é ativada, e o mRNA, degradado; quando a complementariedade é parcial, ocorre inibição da tradução no retículo endoplasmático. Em ambas as situações, o efeito é o silenciamento do gene alvo. Existem centenas de miRNA na espécie humana, todos com múltiplos mRNA-alvo; Entretanto, parece haver um perfil de miRNA mais expressos para cada órgão maduro ou em suas várias fases de desenvolvimento, assim como para cada tumor e seus diferentes estágios. Por tudo isso, a identificação de perfis de miRNA tem contribuído para melhor entendimento do processo neoplásico e da regulação da expressão gênica em diferentes situações fisiológicas e patológicas.

Como a quantidade de dados gerados dessa análise quantitativa comparativa em larga escala é muito grande, foi preciso associar os pesquisadores da área com matemáticos e estatísticos para desenvolverem formas de interpretar e traduzir os resultados em informação útil para o entendimento biológico. Um dos resultados dessa integração é o *software R*, um esforço conjunto da comunidade científica mundial, continuamente em expansão, disponibilizado gratuitamente na internet contendo pacotes de análise de dados que incluem o *Bioconductor*, capaz de analisar dados gerados de diferentes plataformas de *microarrays*. Outros *softwares* desenvolvidos em universidades públicas ou pelos próprios fabricantes de *chips* de *microarrays* podem ser utilizados para tal análise. Como os *microarrays* tratam da análise simultânea de muitas variáveis, cuidado especial é necessário com as falsas descobertas: nesse sentido, todo resultado deve ser validado por um outro método mais específico.

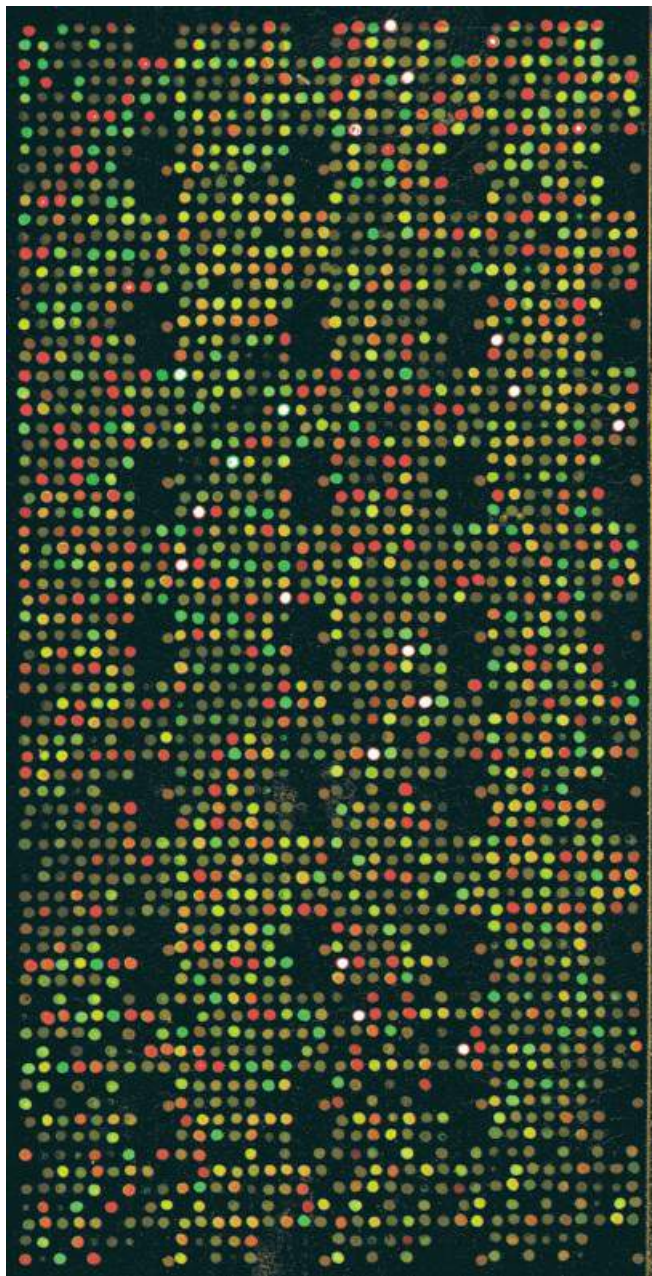



Figura 2.7 Representação de uma lâmina de *biochip* após leitura em *scanner* confocal. cDNA obtido da amostra A foi marcado com Cy3 (*verde*), e cDNA da amostra B foi marcado com Cy5 (*vermelho*). As duas amostras foram misturadas em quantidades iguais e hibridadas simultaneamente. Os pontos em verde representam genes mais expressos na amostra A, os pontos em vermelho correspondem a genes mais expressos na amostra B, e os pontos em amarelo significam genes expressos em quantidades equivalentes nas duas amostras.

Os genes com expressão diferente em duas amostras, ou entre dois grupos de amostras, podem ser listados e exportados para outros *softwares* para serem organizados dentro de processos celulares comuns (p. ex., ciclo celular, apoptose, migração celular etc.) ou em vias de sinalização comuns, como as vias WNT-β catenina, TGF-β, AKT, entre outras. É dessa maneira que os *microarrays* têm contribuído de forma notável para o entendimento dos processos de carcinogênese, progressão tumoral, resistência a tratamentos e outros, por meio do estudo das diferenças entre amostras de tecido normal e tumor, de tumores primário e metástase ou de tumores considerados bons e maus respondedores a quimioterapia (Figura 2.8).

Figura 2.8 Via de sinalização WNT mostrando os genes expressos em amostras de carcinoma invasor e de epitélio mamário normal. Em *verde* estão indicados os genes hipoexpressos e em *vermelho* os genes hiperexpressos no carcinoma. A intensidade de *verde* e de *vermelho* reflete a magnitude da diferença de expressão entre células cancerosas e células normais. As proteínas codificadas pelos genes estudados localizam-se nos compartimentos subcelulares indicados.

Sequências-alvo de DNA podem ser avaliadas também para se estudar variações no número de cópias de genes. Células normais apresentam, em geral, duas cópias de cada gene. Variações raciais ou individuais em certos genes conferem suscetibilidade ou resistência a certas doenças. Em muitos tumores, existem áreas de ganhos ou de perdas característicos de cada topografia ou de cada fase da doença. A chamada *hibridação genômica comparativa* (CGH, *comparative genomic hybridization*) fornece informações sobre ganhos e perdas cromossômicas (Figura 2.9). O estudo comparativo de áreas de ganhos e de perdas em regiões cromossômicas pode ser usado para estabelecer o grau de similaridade entre populações celulares e, indiretamente, a probabilidade de relação clonal de dois tumores. Na prática, comprovar clonalidade entre dois tumores pode ser decisivo para a melhor conduta a ser tomada. Tome-se o exemplo de um paciente com diagnóstico de carcinoma do pulmão direito medindo 2 cm e tratado apenas com cirurgia que, 2 anos depois, apresenta um nódulo no pulmão esquerdo. O estudo de clonalidade pode esclarecer se o segundo tumor é um nódulo independente do anterior e, portanto, necessita de estadiamento clínico e tratamento independentes, ou se se trata de metástase do primeiro tumor, o que reduz drasticamente as chances de sobrevida e interfere na indicação de cirurgia e quimioterapia. Outro exemplo de utilidade do método é o de um paciente com mais de um tumor que apresenta metástase que, morfologicamente, não pode ser associada a qualquer dos diferentes sítios primários. Demonstrar a maior similaridade citogenética com um deles pode definir a conduta terapêutica e o prognóstico para o paciente.

Os *microarrays* de SNP (*single nucleotide polymorphisms*), cujo número de sondas chega a mais de 1 milhão para cobrir todo o genoma, é capaz de detectar variações individuais na sequência de bases do DNA associadas a predisposição a doenças. SNP podem ser estudados também pela propriedade de variação na eficiência de ligação com sondas. Sondas que pareiam perfeitamente têm eficiência de hibridação maior do que sondas com apenas um nucleotídeo não pareado. O uso combinado de várias sondas cobrindo sequências complementares para um mesmo sítio de SNP permite detectar variações de uma base na sequência de DNA.

A metilação é um fenômeno epigenético reversível (incorporação de um radical metil no carbono 5 de citosinas da região promotora dos genes promovida pela enzima metiltransferase) que modula o perfil de expressão gênica por diminuir a eficiência de acoplamento do complexo enzimático da RNA polimerase. O conhecimento do perfil de metilação do DNA permite entender diferenças de fenótipo e de comportamento entre momentos da embriogênese e da vida adulta em algumas

células. Por ser um fenômeno que não interfere na sequência de nucleotídeos, metilação não pode ser identificada por métodos de clonagem e nem interfere na eficiência de hibridação com sondas. A metilação pode ser identificada por: (1) pré-tratamento do DNA com endonucleases. Endonucleases de restrição são enzimas que clivam o DNA em pontos específicos (sítios de restrição); se estes estiverem metilados, porém, a quebra não ocorre; (2) marcação com anticorpos com afinidade por DNA metilado. Usando-se anticorpos com alta afinidade para citosinas metiladas, o DNA é inicialmente desnaturado e, após ligação com o anticorpo, sofre precipitação (*ChIP,* de *chromatin immunoprecipitation*); (3) bissulfito de sódio. O bissulfito de sódio desamina as citosinas não metiladas mais rapidamente do que as citosinas metiladas, transformando um evento epigenético em genético ao promover a substituição de citosinas não metiladas por timidinas (ver Figura 12.10).

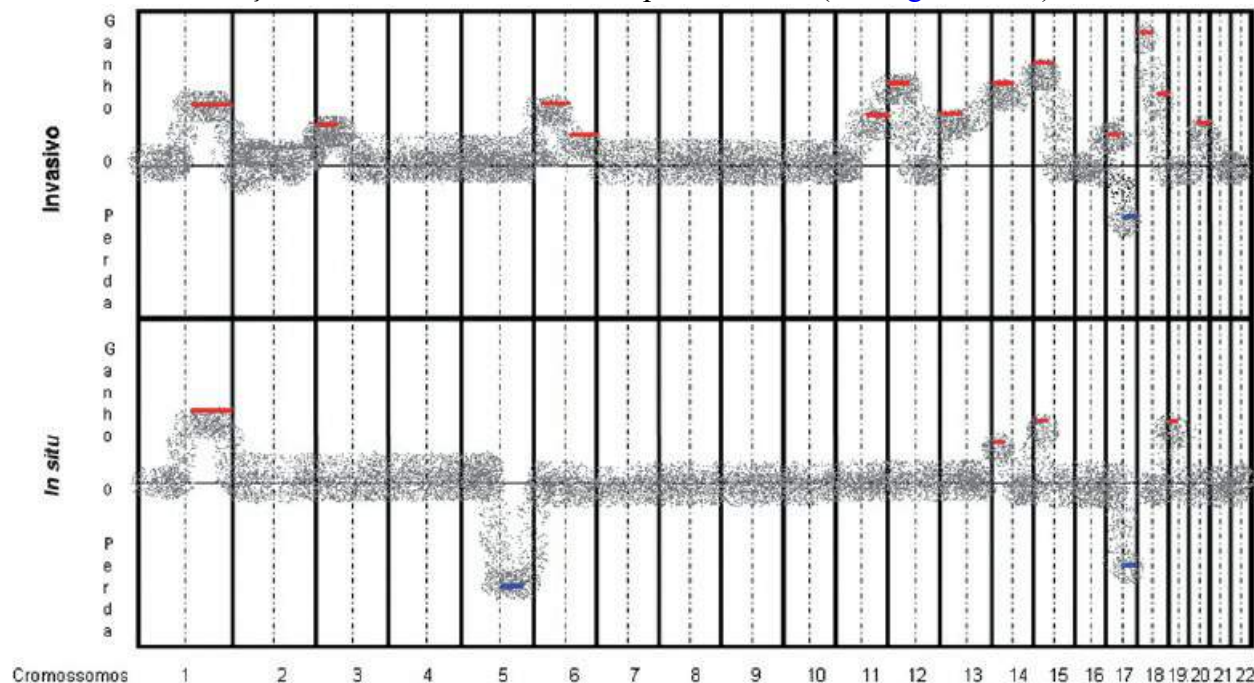



Figura 2.9 Representação gráfica linear do genoma de uma amostra de carcinoma invasor (parte superior) e de carcinoma *in situ* (parte inferior) quanto às áreas de ganhos e de perdas de material cromossômico. Os números abaixo do gráfico referem-se aos 22 cromossomos (os cromossomos X e Y não estão representados), que estão separados por linhas verticais contínuas. Linhas verticais pontilhadas separam os braços curto e longo de cada cromossomo. As áreas de ganho estão indicadas em *vermelho* e as de perda, em *azul*. Cada ponto cinza representa o resultado de uma sonda testada na amostra. As linhas horizontais de cada amostra representam o genoma referência (sangue ou epitélio normal). As variações em torno da linha pontilhada horizontal são analisadas por um *software* para determinação da consistência na variação em relação à média e eliminação de resultados falsos. Entre as amostras de carcinoma *in situ* e invasor existem semelhanças (1q+, 15p+, 16q-) e diferenças (onde mais provavelmente estão os genes responsáveis pela etapa de invasão tumoral).

O produto do pré-tratamento pode ser também submetido a hibridação em larga escala com sondas cobrindo as regiões passíveis de metilação. Existem muitas variações de *microarrays de metilação*, dependendo do tipo de pré-tratamento e do modo de hibridação em larga escala aplicado, havendo diferenças em relação ao grau de cobertura do genoma, ao número de amostras em paralelo e à qualidade de DNA requerido para o ensaio.

Os *microarrays* podem também empregar anticorpos imobilizados em lâminas de vidro para estudar sua reatividade com proteínas, sendo a reação detectada por emissão de luz proporcional à formação de imunocomplexos. Na técnica chamada *microarray de proteínas em fase reversa* (RPPA, de *reverse phase protein array*), é possível distinguir o nível de expressão de proteínas na sua forma ativa (p. ex., fosforilada) da forma inativa. A dificuldade maior para a utilização desse método reside na necessidade de boa quantidade de material congelado, já que, na prática, não é possível a amplificação de proteínas *in vitro*.

O *microarray* mais conhecido e mais aplicado na Patologia, chamado *tissue microarray* (microarranjo de tecidos), consiste na inserção, de forma organizada em um bloco de parafina receptor, de dezenas ou centenas de pequenas amostras cilíndricas obtidas de blocos doadores. O bloco receptor final dá origem a lâminas com dezenas ou centenas de casos. Com tantas amostras reunidas em uma só lâmina, podem ser feitas reações imuno-histoquímicas ou de hibridação *in situ* para análise em larga escala. Os *arrays* mais utilizados estão listados no Quadro 2.2.

O desafio agora está em interpretar todos esses dados em conjunto: em outras palavras, até que ponto expressão gênica diferente entre duas amostras pode ser atribuída a ganho cromossômico na amostra 1 ou a hipermetilação da região promotora da amostra 2, ou hiperexpressão de um micro-RNA com ação repressora do gene em questão. Esse desafio está na pauta do projeto intitulado *The Cancer Genomic Atlas – TCGA*, organizado pelo Instituto Nacional de Câncer dos EUA, em que 1.000 amostras de câncer de cada topografia do corpo serão submetidas a estudo de alta resolução quanto a DNA, RNA total, microRNA e proteínas, bem como a fenômenos epigenéticos, como metilação e interações proteína/DNA, com análise

integrada dos resultados.

Reação em cadeia da polimerase

A técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR) representou, provavelmente, o maior avanço que a biologia molecular proporcionou à Biologia. Hoje, é possível estudar sequências de DNA ou de RNA de uma única célula ou, até mesmo, de restos de seres vivos. A técnica baseia-se em uma reação de amplificação *in vitro* de sequências específicas de DNA que, de forma automatizada, se repetem por inúmeros ciclos (Figura 2.10). Para amplificação de sequências de RNA, este deve ser primeiro convertido em cDNA (DNA complementar) por ação de uma transcritase reversa. Isso é necessário porque a enzima utilizada na reação, uma DNA polimerase termorresistente, não é capaz de utilizar RNA como molde.

Na reação de amplificação, que é feita em um termociclador com controle automático de variação de temperatura em função do tempo, as duas fitas de DNA são inicialmente separadas pelo calor e, a seguir, dois iniciadores (pequenas sequências de DNA que se ligam nos locais de início e de término da amplificação) flanqueiam a região a ser amplificada. A DNA polimerase, a partir do iniciador, copia o segmento do DNA desejado. O interessante nesse processo é que o produto assim obtido serve de molde para a síntese subsequente. No ciclo seguinte, as duas sequências de DNA de dupla fita são de novo desnaturadas, hibridadas com os iniciadores e copiadas. A repetição desses ciclos permite, portanto, a síntese de DNA em escala exponencial, pois o número de segmentos de interesse é aproximadamente dobrado em cada ciclo (daí o nome de reação em cadeia). Ao final de uma reação típica, com 35 ciclos de amplificação e cerca de 2 horas de duração, uma única molécula de DNA dá origem a cerca de 10 bilhões de cópias, permitindo sua visualização e manipulação. As vantagens para o diagnóstico são óbvias: com esse método, pode-se detectar a presença de sequências de ácidos nucleicos virais, bacterianos ou de parasitos em amostras biológicas com altíssima sensibilidade. A técnica permite também identificar alterações genômicas e a presença de mRNA que podem ser de grande utilidade no diagnóstico do câncer ou de doenças geneticamente transmissíveis, mesmo no período intrauterino.

Quadro 2.2 Características dos principais microarrays disponíveis

	Microarray	Substrato	Sonda/Anticorpo	Número de bases na sonda	Objetivo	Resolução
RNA	*Oligoarray*	mRNA	Sonda DNA	20 a 60	Expressão gênica	> 25.000 sondas
	cDNA	cDNA	Sonda DNA	70	Expressão gênica	> 25.000 sondas
	miRNA	RNA total	Sonda RNA	10 a 20	Expressão miRNA	Cerca de 7 sondas
	Éxon	mRNA	Sonda DNA	60	Expressão gênica	
DNA	CGH cromossômico	DNA	Sonda cDNA	1 a 2 kb	Alterações cromossômicas estruturais	
	BAC *array*	DNA	DNA bacteriano	100 kb	Alterações cromossômicas estruturais	Cerca de 2 áreas difer
	SNP *array*	DNA	Sonda DNA	25	Variações individuais de nucleotídeos	Cerca de 1 milhão de sondas
	Metilação	DNA	Sondas DNA com sítios de metilação	50 a 75	Metilação de regiões promotoras de genes	
			Anticorpo para			1 anticorp testado em

Proteínas	RPPA	Proteínas totais	epítopos (p. ex., sítios de fosforilação)		Expressão proteica	várias amo com protei totais em suspensão
	Tissue microarray	Parênquima ou tumor	Anticorpo usado em imuno-histoquímica; sondas de hibridação		Expressão proteica	1 anticorpo/s por lâmina até 500 cas

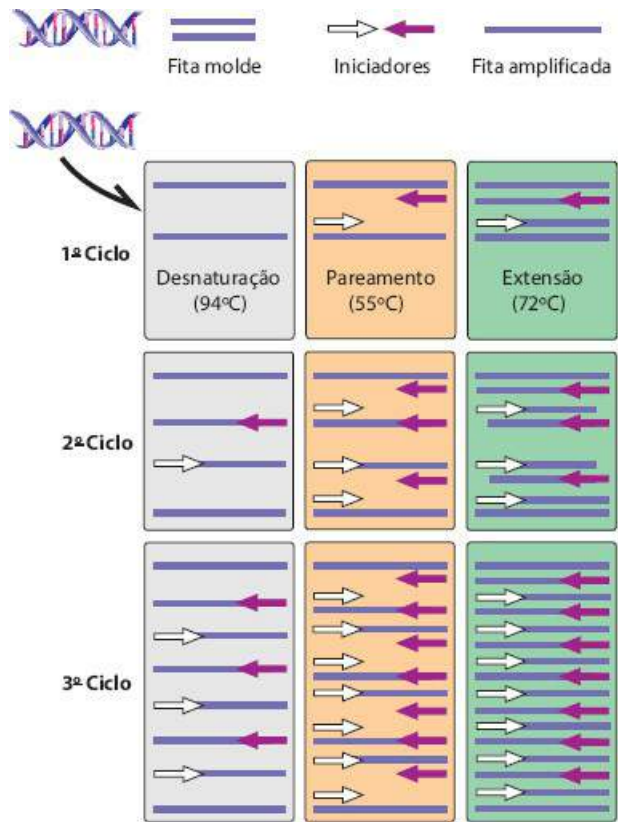



Figura 2.10 Representação esquemática da técnica de PCR (apenas os três primeiros ciclos estão representados). No primeiro ciclo, o DNA-alvo é desnaturado pelo calor. Em seguida, cada fita é hibridada com um iniciador específico, a partir do qual a DNA polimerase copia a sequência desejada. O produto sintetizado serve de molde para o segundo ciclo, quando se repetem os mesmos passos. A sucessão desses ciclos resulta em aumento exponencial do número de cópias, pois em cada um deles dobra-se o número de segmentos de interesse. Ao final de 35 ciclos, uma fita dupla de DNA terá 10 bilhões de cópias.

A técnica de PCR é de realização simples (a reação é feita em termocicladores automatizados), e várias amostras podem ser analisadas ao mesmo tempo. O produto da PCR é o DNA amplificado, que intacto ou digerido por enzimas de restrição, pode ser identificado e caracterizado por *dot blot*, por *Southern blot* ou, simplesmente, por sua migração eletroforética em gel de agarose ou de poliacrilamida. No entanto, a grande capacidade de amplificação da PCR constitui também o seu maior problema, especialmente para fins de diagnóstico, pois a possibilidade de contaminação da amostra via equipamentos ou ar por sequências de nucleotídeos não pertencentes à amostra teste pode levar a resultados falso-positivos. Assim, os cuidados com a infraestrutura para realização dessa técnica são indispensáveis para a confiabilidade dos resultados.

Um avanço na área, ainda que com resultados pouco reprodutíveis, foi o desenvolvimento da técnica de PCR *in situ*, que permite amplificação da sequência-alvo em amostras de células ou tecidos fixados, reunindo, portanto, as vantagens da PCR e as da hibridação *in situ*. Outra desvantagem da técnica de PCR é que ela é eminentemente qualitativa, devendo-se tomar grande cuidado para a correta interpretação de dados quantitativos. Para estudos quantitativos, tem-se hoje a PCR em tempo real.

RT-PCR

Como já comentado, a enzima usada na técnica de PCR para produzir cópias de uma sequência-alvo só atua sobre a molécula de DNA. Quando se deseja amplificar RNA, o que tem enorme interesse pela possibilidade de identificar produtos da expressão gênica, a molécula de RNA precisa primeiro ser convertida em cDNA (DNA complementar) pela enzima transcritase reversa (RT-PCR, do inglês *reverse transcriptase-PCR*). A partir do cDNA, a amplificação se faz como descrito anteriormente.

PCR em tempo real

Um grande avanço para a obtenção de dados quantitativos foi a introdução da técnica de PCR em tempo real (*real time PCR*). Nesta, os nucleotídeos usados para a síntese do DNA são marcados com substâncias fluorocrômicas. Com isso, cada vez que uma nova fita de DNA é sintetizada, uma certa quantidade de luz é emitida e captada pelo equipamento, que transforma o sinal luminoso em um traçado digital. Duas amostras com concentrações iniciais distintas de uma mesma sequência-alvo iniciam e terminam as suas respectivas fases de alta eficiência de reação em ciclos diferentes. A diferença entre o número de ciclos para se atingir o ponto de corte de maior eficiência da curva é chamado ΔCt, que é expresso em valores relativos (em relação a um gene constitutivo) ou absolutos (em relação ao próprio gene, com construção de uma curva padrão – Figura 2.11 A). Para normalizar a reação, incluem-se sequências controles expressas de forma homogênea entre diferentes amostras (genes constitutivos ou *housekeeping*). Na Figura 2.11 B estão representadas duas curvas, uma de amplificação (*painel esquerdo*), que mostra o perfil de produção das novas fitas de DNA, e outra de dissociação (*painel direito*), que é feita após a PCR para demonstrar a especificidade da reação e se baseia na separação dos produtos da PCR. Uma reação em cadeia típica inicia com mínima quantidade de produto até que, após alguns ciclos, o equipamento detecta a formação do produto em escala exponencial (logarítmica com base 2), com grande eficiência. Após certo número de ciclos, a reação satura e a curva de detecção do produto reduz a inclinação e entra em platô. A possibilidade de realizar PCR quantitativa tem interesse particular em algumas situações: (1) infecções virais (p. ex., HIV), nas quais a carga viral tem papel relevante no desenvolvimento e na evolução da doença; (2) detecção de clones neoplásicos residuais no sangue periférico após tratamento.

Sequenciamento de DNA

Sequenciar DNA significa conhecer a sequência de nucleotídeos na molécula. Como o DNA é formado por apenas 4 unidades distintas (nucleotídeos), o arranjo sequencial deles é que confere a individualidade dos genes e das demais sequências. Conhecer a sequência de nucleotídeos é muito útil sob vários aspectos. O sequenciamento de DNA pode ser feito por inúmeros métodos; os mais empregados estão descritos adiante.

▸ **Sequenciamento de Sanger.** O princípio do sequenciamento de Sanger baseia-se na incorporação de didesoxinucleotídeos na cadeia terminal do DNA, esta copiada a partir da sequência de interesse (que se quer conhecer). Um didesoxinucleotídeo é um nucleotídeo modificado por possuir um átomo de hidrogênio (H) em vez de um radical OH ligado ao carbono 3'. Toda vez que ocorre incorporação de um nucleotídeo com um H na porção carbono 3' a reação cessa, uma vez que não se forma uma ligação fosfodiéster com o próximo nucleotídeo (Figura 2.12). Para o procedimento, a amostra de DNA é colocada em quatro canais do aparelho, cada um contendo um didesoxinucleotídeo (dATP, dGTP, dCTP e dTTP) marcado com moléculas fluorescentes ou radioativas. A sequência do DNA gerado na reação é definida por sua análise em gel de eletroforese ou por meio de gráficos produzidos por aparelhos automatizados (Figura 2.13).

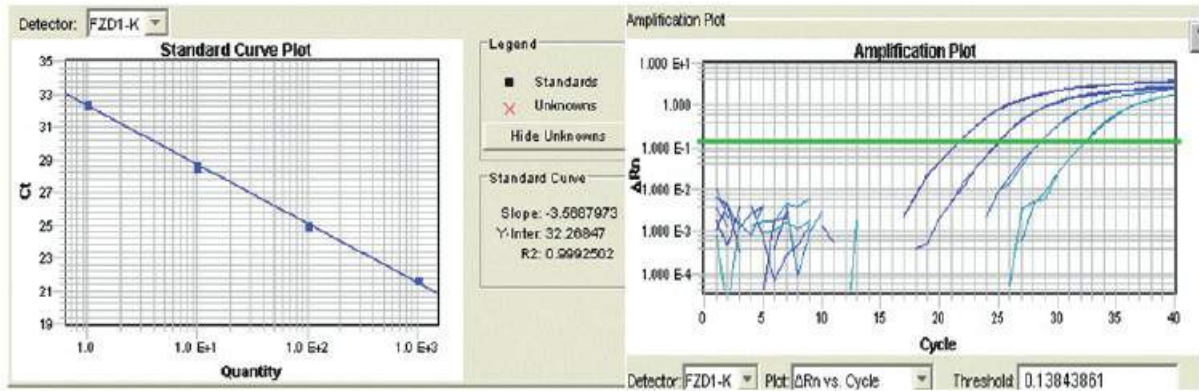
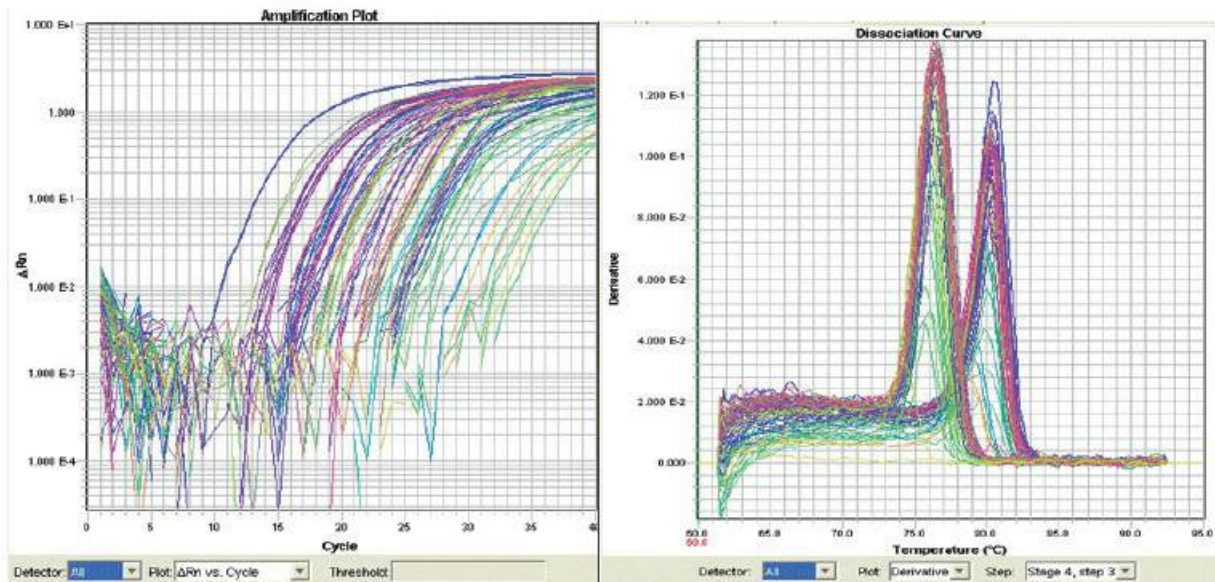



Figura 2.11 PCR em tempo real. **A.** Curvas padrão e perfil de amplificação com iniciadores utilizados nas análises de PCR quantitativa. O gráfico representa o perfil de amplificação para cálculo da eficiência dos iniciadores utilizados. **B.** Curvas de amplificação e de dissociação. O gráfico *à esquerda* mostra o perfil de amplificação das amostras utilizando dois iniciadores diferentes na reação de PCR quantitativa. O gráfico *à direita* apresenta o perfil de separação das fitas de DNA amplificadas. A existência de dois picos indica amplificação de dois genes diferentes e especificidade da reação por não haver picos extras.

▸ **Pirossequenciamento.** O pirossequenciamento é um método de sequenciamento de DNA também baseado no princípio de síntese da molécula. Ao contrário do sequenciamento de Sanger, o pirossequenciamento baseia-se na incorporação de um didesoxinucleotídeo terminal acoplado ao pirofosfato; o procedimento consiste na liberação de um pirofosfato toda vez que um nucleotídeo é incorporado à molécula de DNA que está sendo sintetizada. A sequência de DNA esperada é obtida por meio de dispensamento de um nucleotídeo por vez (A, T, C ou G). Quando há incorporação do nucleotídeo, ocorre liberação de um pirofosfato, que emite luz, lida pelo pirossequenciador. Os nucleotídeos são liberados em ordem conhecida, de modo que o pirossequenciador vai formando uma sequência de acordo com a incorporação ou não do nucleotídeo. O pirograma é formado de picos e espaços (Figura 2.14). Quando há incorporação do mesmo nucleotídeo em sequência, os picos podem ser duplos, triplos etc., uma vez que a emissão de luz através da liberação do pirofosfato gera luz de diferentes intensidades. A principal limitação do método está no tamanho da sequência a ser obtida, pois só permite analisar sequências curtas (300 a 500 nucleotídeos), ao contrário do sequenciamento de Sanger, que possibilita sequenciar segmentos de 800 a 1.000 nucleotídeos.

▸ **Nova geração de sequenciadores.** Por cerca de duas décadas, o sequenciamento automatizado de DNA pelo método de Sanger dominou a análise genômica. Embora ainda tenha grande utilidade, perdeu lugar de vanguarda para os métodos de sequenciamento em larga escala, também conhecidos como sequenciamento de nova geração (SNG). Enquanto o sequenciamento do genoma humano pelo método de Sanger levou cerca de 10 anos a um custo estimado de US$ 3 bilhões, os métodos mais modernos são hoje capazes de realizar a mesma tarefa em 1 semana, com custo que varia de US$ 50,000 a US$ 1,600,000. A busca tecnológica não para, esperando-se chegar, nos próximos anos, ao sequenciamento completo do genoma humano em 1 dia, custando US$ 1,000. São vários os métodos e as estratégias dos sequenciadores em larga escala. Todos têm em comum o uso de pequenos moldes de DNA que são alongados e sequenciados; as imagens resultantes são capturadas sob a forma de luz ou por mudanças de pH causadas pelo deslocamento de átomos de hidrogênio a cada nucleotídeo incorporado. As informações são informatizadas e alinhadas para compor a sequência completa do genoma.

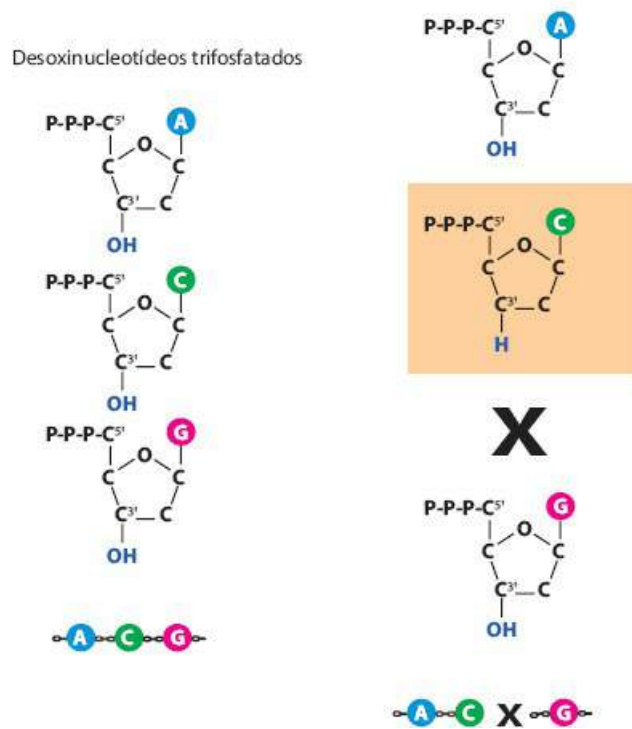



Figura 2.12 Princípio de sequenciamento direto (Sanger). O desenho mostra um didesoxinucleotídeo, com um átomo de hidrogênio ligado na porção carbono 3' em vez de um OH. Desta maneira, toda vez em que ocorre incorporação de um nucleotídeo com um H na porção carbono 3' a reação para, uma vez que não se forma uma ligação fosfodiéster com o próximo dinucleotídeo.

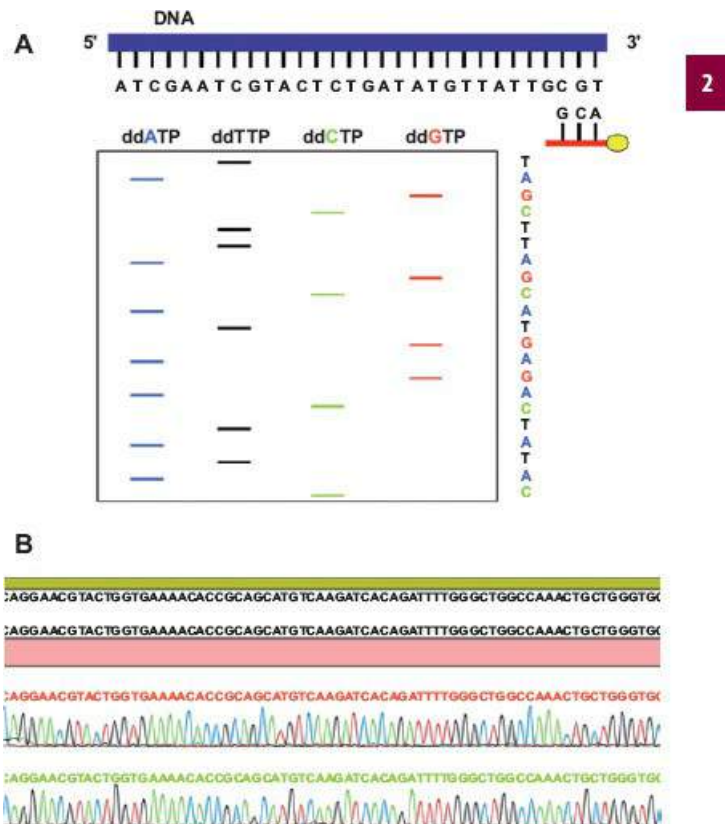



Figura 2.13 Resultados de sequenciamento de DNA. **A.** Os fragmentos de DNA formados na reação de sequenciamento são separados por peso molecular por eletroforese em gel. A partir do alinhamento dos nucleotídeos indicados no gel, determina-se a sequência do DNA. **B.** Gráfico fornecido pelo sistema computadorizado do aparelho de sequenciamento indica a sequência dos nucleotídeos.

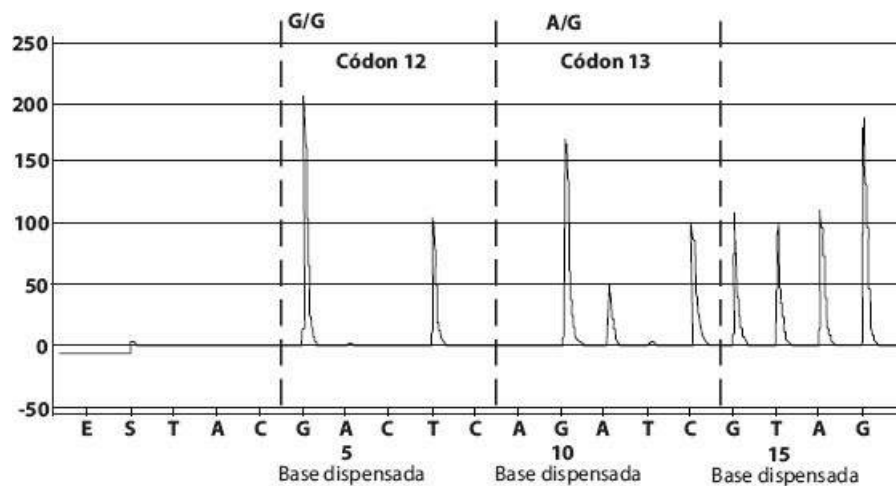



Figura 2.14 Princípio do pirossequenciamento. Este pirograma representa a curta sequência de nucleotídeos (cerca de 210) incorporados na fita de DNA sintetizada a partir do molde de DNA que se quer conhecer (DNA de tumor para pesquisa de sequência de um gene específico). No eixo X estão marcados os nucleotídeos conforme a sequência em que são dispensados automaticamente pelo aparelho. Esta sequência não é repetitiva, mas otimizada para a sequência-alvo ou suas mutações mais frequentes. A cada nucleotídeo dispensado o aparelho detecta a intensidade de luz emitida; quando um nucleotídeo é dispensado, mas não incorporado na fita de DNA, não há formação de pico, pois não há emissão de luz, como acontece quando são dispensados os primeiros timina (T), adenina (A) e citosina (C) deste gráfico. O próximo nucleotídeo dispensado é guanina (G). Como na fita sintetizada há dois G consecutivos, há emissão de luz em intensidade duas vezes maior do que nos outros picos. O próximo nucleotídeo dispensado que encontra complementaridade na fita em síntese é o T, com pico indicando sua incorporação, o que define a sequência GGT desse códon. De forma análoga, o códon seguinte tem a sequência GAC. Neste caso, o pico de A é a metade do esperado para uma incorporação, e o G é um pouco menor do que dois G consecutivos, informando que, de todos os alelos extraídos do tumor, uma proporção deles (cerca de 50%) apresenta um A no lugar do G, o que significa a existência de mutação em parte das células tumorais. O terceiro códon representado tem a sequência GTA.

O processo de SNG inicia-se pela construção de pequenos moldes de DNA. Para isso, o DNA da amostra é extraído e fragmentado em pequenas segmentos (200 a 250 pb), que são clonados; os moldes, imobilizados em uma superfície sólida, são arranjados organizadamente, a exemplo dos *microarrays*. Em seguida, os moldes são clonados e amplificados simultaneamente por PCR em emulsão ou, segundo algumas plataformas, utilizados como moléculas únicas sem a etapa de amplificação. Um iniciador universal é adicionado na extremidade de cada sequência imobilizada; a DNA polimerase liga-se a este iniciador e inicia o sequenciamento dos milhares de moldes em paralelo (daí o nome alternativo em inglês *massive parallel sequencing* para essa técnica). Duas estratégias de SNG são mais empregadas. Na primeira, os nucleotídeos a ser incorporados durante o sequenciamento são marcados com substâncias fluorescentes para detecção imediata durante a incorporação. Se os corantes fluorescentes tiverem 4 diferentes comprimentos de onda, os 4 nucleotídeos podem ser adicionados simultaneamente. Alternativamente, todos os nucleotídeos podem ser marcados com um mesmo corante e adicionados em uma ordem predeterminada. A cada incorporação de um novo nucleotídeo, a reação é lavada para remover os nucleotídeos não incorporados. O *scanner* detecta o espectro de luz emitido em cada um dos milhares de pontos, sequenciando em paralelo. Uma molécula terminadora é adicionada em cada nucleotídeo para impedir a adição de mais de um nucleotídeo por vez. Esta molécula e o corante são removidos por uma reação química após a detecção pelo *scanner* para permitir a adição do próximo nucleotídeo.

Alguns equipamentos disponíveis comercialmente realizam milhares de reações de pirossequenciamento como descrito, em paralelo, para identificar a incorporação dos nucleotídeos. Na estratégia alternativa, os fragmentos de DNA são imobilizados em milhões de pequenas esferas que ocupam gotículas lipídicas, no interior das quais ocorre a amplificação das sondas hibridadas. As gotículas encaixam-se em pequenos receptáculos equipados com detectores de mudança no pH. Os nucleotídeos são dispensados um a um na reação, e sua incorporação é medida pela alteração do pH causada pelo deslocamento do átomo de hidrogênio. Se no momento em que o nucleotídeo T foi dispensado existe alteração no pH significa que um T foi incorporado à sequência. Se a mudança do pH for 3 vezes aquela esperada para um nucleotídeo, significa que a sequência TTT foi incorporada. E assim se segue a cada nucleotídeo dispensado.

Em uma terceira etapa, as informações capturadas dos milhares de pontos em paralelo são informatizadas, alinhadas e testadas para complementaridade por meio do cruzamento dessas sequências com uma sequência-referência do genoma em estudo. Algumas vezes, ocorrem erros no nucleotídeo incorporado, resultando em leitura de sequências falsas. Algumas estratégias podem ser aplicadas para minimizar tais erros, sendo necessárias validações por outros métodos de sequenciamento quando o objetivo é identificar polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNP). Regiões identificadas no sequenciamento, mas sem correspondência no genoma de referência, são chamados *variantes estruturais*, podendo corresponder a alterações verdadeiras.

Uma das grandes vantagens do SNG é a amplificação da mesma região do genoma diversas vezes, permitindo confirmar se uma base alterada é de fato um SNP, uma mutação ou somente um erro técnico. Ao número de vezes que uma mesma base é sequenciada nos milhões de fragmentos amplificados chama-se *cobertura*. A cobertura dos testes de SNG pode variar de centenas a milhares de vezes para uma mesma base, diminuindo muito a chance de artefatos técnicos após o tratamento bioinformático dos dados. Ainda assim, recomenda-se validação dos achado por outros métodos em algumas situações.

Com a amplificação maciça de todo o DNA de uma amostra usando SNG, algumas doenças antes consideradas idiopáticas estão sendo mais bem conhecidas e consideradas de natureza infecciosa. Sequências amplificadas que não encontram referência no DNA genômico humano mas que pareiam com DNA de bactérias ou vírus, por exemplo, podem significar um agente etiológico.

Hoje é possível obter o sequenciamento completo de uma única célula tumoral, identificar subclones em uma neoplasia heterogênea e saber qual subclone possui características similares ao subclone metastático ou ao subclone resistente a um tratamento. Além da grande capacidade de sequenciamento, a cada dia novas utilidades são descritas para o SNG, incluindo a combinação com métodos de hibridação que permitem a identificação de transcritos novos, variantes de processamento de RNA e mutações ainda não identificadas por *microarrays*. Esta combinação com outros métodos permite que, em vez de sequenciar todo o genoma, o SNG seja utilizado para sequenciar áreas específicas do genoma. Ainda mais desafiadora é a integração dos resultados obtidos pelo SNG com os demais dados, igualmente complexos, gerados nas esferas de modificações epigenéticas e da proteômica.

No Quadro 2.3 estão indicadas as estratégias para integrar a capacidade do sequenciador de larga escala na análise de DNA, RNA, proteínas e alterações epigenéticas.

Quadro 2.3 Estratégias para integrar a capacidade do sequenciador de larga escala na análise de DNA, RNA, proteínas e alterações epigenéticas

Metodologia	**Objetivos e alvos**	**Estratégias de sequenciamento**
Exon-Seq	Detalhamento da região codificadora do genoma	mRNA total de uma amostra é convertida em cDNA e sequenciada
RNA-Seq	Análise quantitiva da expressão gênica	Quantificação de mRNA específicos após conversão em cDNA
ChIP-Seq*	Regiões regulatórias do genoma: áreas de interação proteína-DNA	Anticorpos identificam complexos proteína-DNA; após precipitação, o DNA presente no complexo é sequenciado
CLIP-Seq**	Regulação da expressão gênica pós-tradução. Interação proteína-RNA	Anticorpos identificam interações proteína-RNA; após precipitação, o RNA presente no complexo é precipitado e sequenciado
Metil-Seq	Regiões regulatórias do DNA: regiões promotoras metiladas	Sítios de citosinas metiladas são identificados e o DNA adjacente sequenciado
DNAse-Seq	Regiões regulatórias do DNA: atividade de tradução	DNAse identifica regiões de estrutura cromatínica aberta (não organizadas em nucleossomos), que são sequenciadas

**Chromatin immunoprecipitation*; ***crosslinking and immunoprecipitation*.

▸ **Análise do exoma.** Exoma é o conjunto de segmentos de DNA que contêm as regiões codificadoras. O exoma humano possui aproximadamente 180.000 éxons, cerca de 1% do DNA total de uma célula. Apesar de pequena, essa região é a funcionalmente mais relevante, a mais estudada do DNA humano e a que contém a imensa maioria de mutações associadas a doenças. Como existem variações individuais nas sequências dos genes nos indivíduos, a análise do exoma permite revelar detalhes da sequência do DNA codificador, incluindo variações de nucleotídeos únicos (SNP) associados a suscetibilidades a certas doenças, como a doença de Alzheimer. O gene da apolipoproteína E tem 3 possíveis alelos: E2, E3 e E4, diferentes apenas em um nucleotídeo; as proteínas correspondentes diferem apenas em um aminoácido. Indivíduos que herdaram o alelo E4 têm risco aumentado de desenvolver a doença, enquanto aqueles que herdaram o alelo E2 têm menor risco. O sequenciamento de nova geração descrito anteriormente, com todas as suas vantagens de velocidade e acurácia, tem sido o método de escolha para a análise do exoma.

Estão em andamento projetos grandiosos, como o *Personal Genome Project* e o *Exome Project*, financiados por Universidades ou diferentes governos que pretendem descrever o exoma de mais de 100.000 voluntários e a associação deles com os respectivos fenótipos detalhados. Os resultados desses estudos devem fornecer dados valiosos para melhor entendimento das variações do exoma nos indivíduos e possivelmente servirão de base para a chamada Medicina Personalizada. Além de análise populacional, o estudo do exoma permite comparar regiões mais frequentemente mutadas em

diferentes cânceres em relação ao DNA referência e estabelecer o mecanismo de desenvolvimento de alguns tumores.

Espectrometria de massas

A espectrometria de massas (MS, *mass spectrometry*) constitui um dos principais avanços na detecção e identificação de proteínas, ácidos nucleicos e alterações epigenéticas. O método tem na alta sensibilidade e precisão suas vantagens principais, sendo capaz de detectar proteínas individuais presentes em quantidades mínimas em amostras complexas. Assim como na eletroforese, a MS separa moléculas pela relação peso molecular/carga elétrica, mas com nível de detalhamento que permite distinguir: (1) sequências de DNA com apenas uma base nitrogenada diferente; (2) isoformas proteicas; (3) moléculas modificadas por acetilação, fosforilação, ubiquitinação ou metilação, sendo útil, portanto, na detecção de estados funcionais de proteínas e DNA e interações proteína-proteína e proteína-DNA/RNA. Trata-se de tecnologia bastante promissora para a caracterização de novos marcadores bioquímicos de doenças e para a descoberta de alvos terapêuticos. Na esfera da proteômica, uma área menos desenvolvida e carente de metodologias robustas, a MS ocupa lugar de destaque e, ano após ano, aprimoramentos do método têm sido alcançados.

Proteínas em suspensão extraídas de um tumor, de fluidos corporais ou de células em cultura podem ser separadas em grandes frações por imunoprecipitação, fracionamento subcelular, cromatrografia líquida ou eletroforese, utilizando propriedades como carga elétrica, hidrofobia, afinidade por metais etc. Os grupos menos complexos de proteínas podem ser submetidos a MS após ionização por eletrospray (*electrospray ionization – ESI*) ou ionizados por *laser* (*matrix-associated laser desorption/ionization – MALDI*). Proteínas em suspensão podem ser fragmentadas por colisão, por captura de elétrons ou por transferência de elétrons e detectadas por diferentes métodos, como ressonância de íons (*Fourier transform ion cyclotron resonance – FTICR*), tempo de deslocamento no ar (*time-of-flight – TOF*) ou mobilidade do íon (*travel wave ion mobilitiy – TWIM*).

A cromatografia líquida com espectrometria de massas (LC-MS) ou a espectrometria de massas em sequência (MS/MS) encontra uso clínico amplo na detecção de doenças de recém-nascidos (hemoglobinopatias e distúrbios metabólicos envolvendo esteroides, aminoácidos, glicerofosfolipídeos, monossacarídeos, ácidos graxos, aminas, ácidos biliares e outros metabólitos), na identificação de marcadores de doença cardiovascular aguda e na detecção de drogas ilícitas de uso abusivo no sangue ou na urina (capaz de detectar concentrações de até 2 ppm).

A espectrometria de massas tem sido usada na busca de marcadores bioquímicos para tumores e suas diferentes fases de progressão. A combinação de sequenciamento com espectrometria de massas permite detectar mutações em dezenas de genes em um tumor de modo rápido e prático. Um exemplo de sucesso é o que acontece no câncer pulmonar, com suas várias mutações, cada uma delas conferindo maior ou menor sensibilidade a medicamentos. Alguns serviços de saúde já analisam rotineiramente um painel de dezenas de mutações conhecidas em genes considerados relevantes (*TP53*, *EGFR*, *KRAS*, *PICK3CA*, *BRAF*) para avaliar o comportamento biológico dessa neoplasia. Amostras de biópsias pulmonares emblocadas em parafina, após a análise convencional, são submetidas a extração de DNA e sequenciamento de base única. Nesse tipo de sequenciamento, os iniciadores são desenhados para hibridar imediatamente antes da base nitrogenada alvo da mutação conhecida e após a extensão de apenas uma base; o produto é detectado por espectrometria de massas, sendo possível conhecer, por meio do peso molecular final da molécula, qual base foi adicionada, permitindo identificar mutações conhecidas de forma segura, simples e de custo acessível, com ampla aplicabilidade clínica.

■ Aplicações

Toda a tecnologia envolvendo biologia molecular tem sido usada prioritariamente em pesquisa, na qual tem propiciado avanços notáveis no conhecimento de vários aspectos de muitas doenças, sobretudo infecciosas, genéticas e neoplásicas. A possibilidade de reconhecer com exatidão certas sequências de ácidos nucleicos e de compreender numerosos eventos moleculares envolvidos nos mais diversos aspectos da biologia celular permitiu formidável progresso no entendimento de vários processos patológicos. Muito se tem avançado nesse campo, e as possibilidades de exploração são quase ilimitadas. O estudo do câncer, em particular, foi o grande beneficiário de toda essa tecnologia, que é um bom exemplo da união produtiva das ciências básicas com as ciências aplicadas. Aproveitando as excelentes perspectivas abertas por esses recursos tecnológicos, existe aplicação crescente desses métodos na medicina clínica, com óbvios benefícios para os pacientes. É preciso salientar, no entanto, que se trata de recursos tecnológicos sofisticados, de custo considerável e só disponíveis em poucos centros, o que limita em boa parte sua aplicação mais ampla.

Doenças infecciosas

Os agentes causadores de doenças infecciosas possuem sequências específicas de ácidos nucleicos que lhes são próprias e que podem ser prontamente reconhecidas pelas técnicas de biologia molecular. Embora aplicável com sucesso na identificação de muitas bactérias e parasitos, a principal utilidade dessa tecnologia é no diagnóstico de doenças virais, nas quais os demais métodos de detecção (cultivo, microscopia eletrônica, testes imunológicos etc.) nem sempre são eficazes ou práticos. Graças à aplicação desses métodos, o estudo de diversas viroses sofreu grande impacto, e, hoje, muitos aspectos dessas doenças podem ser mais bem compreendidos.

Por sua grande especificidade e sensibilidade, a técnica de PCR vem sendo empregada com frequência crescente em

muitos centros para diagnóstico de inúmeras doenças infecciosas. Sua enorme capacidade de reconhecer um pequeno segmento de ácido nucleico de um microrganismo, mesmo na presença de grande excesso de DNA do hospedeiro, a coloca em posição de vantagem sobre os demais métodos. No entanto, o emprego da PCR como teste diagnóstico deve ser feito com grande cuidado, pois sua principal vantagem é também sua maior limitação: por causa de sua enorme sensibilidade, a contaminação da reação com apenas uma molécula do produto em estudo pode fornecer resultado falso-positivo.

Doenças genéticas

Nas doenças genéticas, um ou mais genes estão alterados de diversas maneiras e podem ser identificados tanto antes como após o nascimento. Em muitas dessas doenças, a aplicação da tecnologia do DNA trouxe benefícios expressivos. Na fibrose cística, por exemplo, ocorrem mutações no gene que codifica a proteína responsável pela doença, das quais a deleção de três nucleotídeos que codificam a fenilalanina 508 da cadeia polipeptídica (DF508) é a mais prevalente na população caucasiana. Por meio de PCR feita em DNA obtido de qualquer célula do indivíduo suspeito, tais mutações podem ser reconhecidas com precisão. Com isso, pode-se não só confirmar o diagnóstico da doença como fazer o aconselhamento genético. Como a doença é de herança recessiva, indivíduos não afetados mas portadores do gene mutante (em heterozigose) podem transmiti-lo a seus descendentes. Outra aplicação comum dessa tecnologia é a detecção do gene defeituoso responsável pela polipose familial do cólon; com esses recursos tecnológicos, o diagnóstico do defeito gênico pode ser feito com segurança, o que traz enorme benefício para os indivíduos afetados e tranquilidade para os que não herdaram o defeito. Outras doenças diagnosticáveis por essas técnicas estão listadas no Quadro 2.4.

Neoplasias

Uma das grandes vantagens da aplicação de técnicas de biologia molecular é a de permitir a análise da expressão gênica, cujo produto são as diferentes proteínas de células e tecidos. Além de envolvida em todas as funções celulares, os produtos da expressão gênica regulam, em última análise, os processos de proliferação e diferenciação celulares, que estão intimamente relacionados com o aparecimento e a evolução dos tumores. De modo especial, os conhecimentos sobre os genes mais diretamente relacionados com as neoplasias (oncogenes, genes supressores de tumor etc.) expandiram-se de tal forma que hoje se tem uma ideia bastante razoável sobre o papel deles em células normais ou alteradas e pode-se entender melhor como os tumores surgem e se desenvolvem. Mais ainda, durante a progressão das neoplasias ocorrem outras alterações na expressão gênica responsáveis por mudanças frequentes no comportamento biológico do tumor. O aparecimento de resistência das células cancerosas a medicamentos quimioterápicos, por exemplo, é um fenômeno ligado à expressão de determinados genes que pode ser detectada por vários meios, entre eles a tecnologia do DNA. Do mesmo modo, os rearranjos gênicos que ocorrem com frequência no câncer podem ser adequadamente analisados pelo mesmo conjunto de técnicas. Empregando-se todos esses recursos, muitas neoplasias podem ser classificadas de forma mais apropriada; a classificação precisa de muitos cânceres, por sua vez, é essencial para orientar a melhor forma de tratamento e, portanto, tem também valor prognóstico.

Quadro 2.4 Aplicações diagnósticas principais das técnicas de biologia molecular
Doenças infecciosas
Virais
Vírus do papiloma humano, citomegalovírus, vírus de Epstein-Barr, hepatites A, B, C e D, retrovírus, HIV, HTLV, rotavírus, enterovírus, outros vírus
Bacterianas
Escherichia coli, Salmonella, Shigella, Helicobacter pylori, Campylobacter, Mycobacterium leprae, Mycobacterium tuberculosis, Mycoplasma pneumoniae, outras bactérias
Parasitárias
Plasmodium falciparum, Trypanosoma cruzi, Leishmania, Entamoeba histolytica, Taenia solium, Taenia saginata, Giardia lamblia, Toxoplasma gondii
Outras infecções
Chlamydia
Doenças genéticas
Deficiência de α1-antitripsina
Fenilcetonúria
Distrofia muscular tipo Duchenne

Polipose familial do cólon
Fibrose cística
Hemoglobinopatias
Drepanocitose
Talassemia

A detecção direta de vírus em neoplasias serve, por outro lado, para reforçar a hipótese da etiologia viral em certos tumores. Ao lado disso, com essa mesma tecnologia é possível se compreender melhor a origem do câncer a partir das interações do vírus com as células, quando ocorre integração do genoma viral ao do hospedeiro, ativação de promotores, quebra de sequências reguladoras, enfim, alterações cruciais no controle da regulação gênica. É bom lembrar que, antes do advento das técnicas de hibridação molecular, o estudo do vírus do papiloma humano (HPV) associado a neoplasias epiteliais era muito limitado, exatamente pela falta de um sistema eficaz de análise. Os progressos alcançados nessa área foram enormes, estando comprovado que alguns tipos do vírus são oncogênicos. A carcinogênese química também muito se beneficiou desse conjunto de procedimentos. Por identificar modificações nas moléculas do DNA, é possível se conhecerem os efeitos de inúmeros carcinógenos químicos em diferentes células e animais. Por essas e por tantas outras informações obtidas com esses recursos, a compreensão sobre diversos aspectos das neoplasias expandiu-se muito nos últimos anos.

Diagnóstico e prognóstico de neoplasias

A formação e a progressão de tumores dependem de múltiplas alterações genômicas e epigenômicas, que hoje podem ser reconhecidas de forma eficaz. Durante muito tempo, as neoplasias eram classificadas exclusivamente por seus aspectos citomorfológicos. Posteriormente e com o advento da imuno-histoquímica, a expressão proteica adquiriu grande importância e deu enorme contribuição no diagnóstico, prognóstico e reclassificação de neoplasias, sendo hoje procedimento de rotina essencial na prática diária do patologista. Paralelamente, as alterações moleculares presentes nos tumores, identificadas pela análise de ácidos nucleicos mediante técnicas moleculares de hibridização, sequenciamento, PCR e RT-PCR, vêm sendo utilizadas de forma crescente para diagnóstico e prognóstico de neoplasias e predição de resposta a medicamentos.

A hibridação *in situ* tem sido amplamente empregada pelos patologistas, uma vez que preserva as estruturas celulares, permitindo observação direta, através do microscópio, do que ocorre em células e tecidos do ponto de vista gênico. Por meio dela, é possível detectar alterações numéricas, como amplificações e deleções gênicas e cromossômicas, assim como alterações estruturais em genes de interesse. Quando se analisam os três principais grupos de tumores sólidos malignos de acordo com sua histogênese (carcinomas, sarcomas e linfomas), encontram-se diferenças importantes nas alterações moleculares. Linfomas e sarcomas frequentemente apresentam alterações cromossômicas distintas e específicas que permitem seu diagnóstico mais preciso. Por outro lado, carcinomas apresentam poucas alterações cromossômicas específicas que podem ser utilizadas no diagnóstico; em tumores epiteliais, rearranjos gênicos e translocações/deleções conhecidos estão restritos a poucos tipos histológicos. Entretanto, algumas alterações numéricas são muito importantes para predizer o prognóstico e orientar o tratamento, razão pela qual se tornaram informações essenciais a serem fornecidas pelos patologistas. Exemplos de alterações moleculares em diversas neoplasias podem ser vistos nos Quadros 2.5, 2.6 e 2.7. A seguir, estão descritos alguns diagnósticos moleculares que podem ser feitos com precisão pela hibridação *in situ*.

Quadro 2.5 Principais translocações cromossômicas em sarcomas

Tumor	Translocação	Gene envolvido
Condrossarcoma mixoide extraesquelético	t(9;22) (q22;q12)	*CHN-EWS*
	t(9;17) (q22;q11)	*CHN-RBP56*
	t(9;15) (q22;q21)	*CHN-TCF12*
Dermatofibrossarcoma protuberante	t(17;22) (q22;q13)	*COL1A1-PDGFB*
Fibro-histiocitoma angiomatoide	t(12;16) (q13;p11)	*FUS-ATF1*
Fibrossarcoma congênito	t(12;15) (p13;q25)	*ETV6-NTRK3*
Lipossarcoma mixoide	t(12;16) (q13;p11)	*FUS-CHOP*
	t(12;22) (q13;q12)	*EWS-CHOP*
Rabdomiossarcoma alveolar	t(2;13) (q35;q14)	*PAX3-FKHR*
	t(1;13) (p36;q14)	*PAX7-FKHR*

Sarcoma alveolar de tecidos moles	t(X;17) (p11.2;q25)	*ASPL-TFE3*
Sarcoma de células claras	t(12;22) (q13;q12)	*ATF1-EWS*
	t(2;12) (q34;q12)	*CREB1-EWS*
Sarcoma de Ewing/PNET	t(11;22) (q24;q12)	*EWS-FLI1*
	t(21;22) (q22;q12)	*EWS-ERG*
Sarcoma do estroma endometrial	t(7;17) (p15;q21)	*JAZF1-JJAZ1*
	t(6;7) (p21;p15)	*PHF1-JAZF1*
Sarcoma fibromixoide de baixo grau	t(7;16) (q33;p11)	*FUS-CREBL2*
	t(11;16) (p11;p11)	*BREB3L1-FUS*
Sarcoma sinovial	t(X;18) (p11;q11)	*SYT-SSX1*
		SYT-SSX2
Tumor desmoplásico de pequenas células redondas	t(11;22) (p13;q12)	*WT1-EWS*
Tumor miofibroblástico inflamatório	t(2;19) (p23;p13.1)	*ALK-TPM4*
	t(1;2) (q22-23;p23)	*TPM3-ALK*

Quadro 2.6 Principais alterações cromossômicas em linfomas

Tumor	**Alteração cromossômica**	**Gene envolvido**
Linfomas B		
Linfoma folicular	T(14;18) (q32;q21)	*IGH-BCL2*
	t(2;18) (p12;q21)	*IGl-BCL2*
Linfoma de células do manto	T(11;14) (q13;32)	*IGH-BCL1*
	deleção em 11q22-23	*ATM*
Linfoma de células da zona marginal	T(11;18) (q21;q21)	*API2-MALT1*
	t(14;18) (q32;q21)	*IGH-MALT1*
	t(3;14) (p14.1;q32)	*IGH-FOXP1*
Linfoma linfocítico/leucemia linfocítica crônica	Deleções em 13q14, 11q22-23, 17p13, 6q21	
	Trissomia do 12	
Linfoma difuso de grandes células B	T(14;18) (q32;q21)	*IGH-BCL2*
	rearranjos em 3q27	*BCL6*
Linfoma de Burkitt	T(8;14) (q24;q32)	*IGH-cMYC*
	t(8;22) (q24;q11)	*IGk-cMYC*
	t(2;8) (p12;q24)	*IGl-cMYC*
Linfomas T		
Linfoma anaplásico de grandes células	T(2;5) (p23;q35)	*NPM-ALK*
	t(1;2) (q21;q23)	*TPM3-ALK*
Leucemia pró-linfocítica de células T	Alterações em 14q, 8q, 11q	

Quadro 2.7 Principais alterações cromossômicas em carcinomas

Tumor	Alteração cromossômica	Gene envolvido
Carcinoma papilífero da tireoide	Rearranjos em 10q11.2, 1q22, 7q34	*RET, NTKR, BRAF*
Carcinoma folicular da tireoide	t(2;3) (q13;p25)	*PAX8-PPARg1*
Carcinoma de células claras do rim	Perda de 3p	
Carcinoma papilífero do rim	Combinações de trissomias (3, 7, 12, 16, 17, 20)	
Carcinoma cromófobo do rim	Combinações de monossomias (1, 2, 3, 6, 10, 13, 17, 21)	
Carcinoma renal associado a rearranjos de Xp11.2	t(X;17) (p11.2;q25)	*ASPL-TFE3*
	t(X;1) (p11.2;q21)	*PRCC-TFE3*

▸ **Translocações.** Alguns tumores, principalmente sarcomas e linfomas, apresentam alterações cromossômicas específicas que podem ser incorporadas ao diagnóstico. Sarcomas sinoviais, por exemplo, possuem uma translocação cromossômica envolvendo o gene *SYT*, localizado no cromossomo 18, com o gene *SSX*, situado no cromossomo X, que resulta no gene de fusão *SYT-SSX*. Usando-se sondas para marcar cada um desses genes de cores diferentes, pode-se identificar sua localização nuclear, indicando se eles se encontram justapostos ou separados; justaposição indica que ocorreu fusão entre os dois genes, evidência, portanto, de translocação. Tais tipos de sondas, em que cada gene é marcado de uma cor diferente, são chamados *sondas de fusão* (*dual colour fusion probes*). Outra maneira de se detectar uma translocação é por meio de sondas dirigidas a apenas um dos genes. Nesse caso, usam-se duas sondas de cores diferentes para cada extremidade do gene. Se os sinais estiverem separados, implica que houve quebra do gene e, portanto, pode-se inferir que ele é um dos genes envolvidos na translocação presente na neoplasia. Esses tipos de sondas são chamados *sondas de quebra* (*break apart probes*) (Figura 2.15). Essa abordagem pode ser aplicada para qualquer tumor que possua translocação cromossômica específica, bastando que se saibam quais são os genes envolvidos para a escolha correta das sondas.

▸ **Amplificações/Deleções.** Por hibridação *in situ*, seja fluorescente (FISH) ou cromogênica (CISH), pode-se identificar se há amplificação ou deleção de um gene ou de cromossomos inteiros. Em cada célula somática normal, existem duas cópias de cada gene. Utilizando sondas para um gene específico, pode-se avaliar o número de cópias existentes. Alguns carcinomas mamários, por exemplo, apresentam amplificação do gene *HER2-neu* (Figura 2.16). A importância de se saber se há ou não amplificação do gene deve-se ao fato de que o prognóstico difere entre os grupos e de que existem medicamentos específicos que atuam em casos em que há amplicação do gene *HER2-neu*. O mesmo raciocínio aplica-se também a deleções, nas quais se identifica apenas uma ou nenhuma cópia do gene. Deleção de alguns genes ou de regiões cromossômicas: 19q e 1p em tumores oligodendrogliais (Figura 2.17) ou do gene *PTEN* (Figura 2.18) em carcinomas prostáticos é útil para prever o comportamento dessas neoplasias e, dessa forma, orientar o tratamento mais adequado para cada paciente.

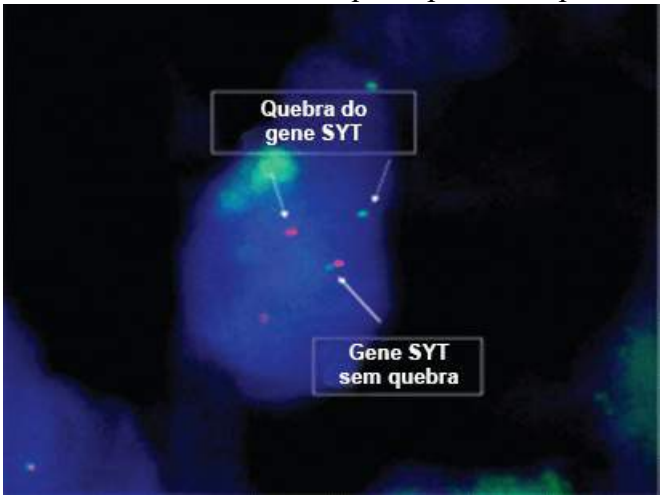



Figura 2.15 Sarcoma sinovial com quebra do gene *SYT*.

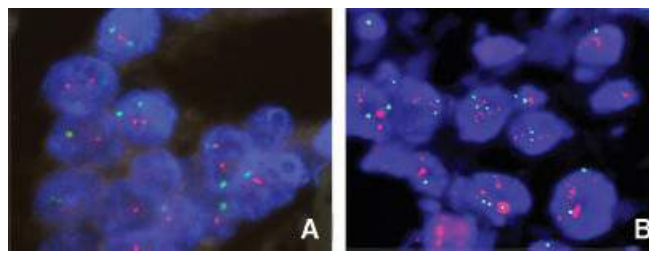



Figura 2.16 Carcinoma da mama. **A.** Ausência de amplificação do gene *HER2* (apenas dois sinais vermelhos em cada célula). O centrômero do cromossomo 17 está marcado em *verde*, indicando euploidia. **B.** Amplificação do gene *HER2*. Notar mais de quatro cópias do gene (em vermelho) em cada célula.

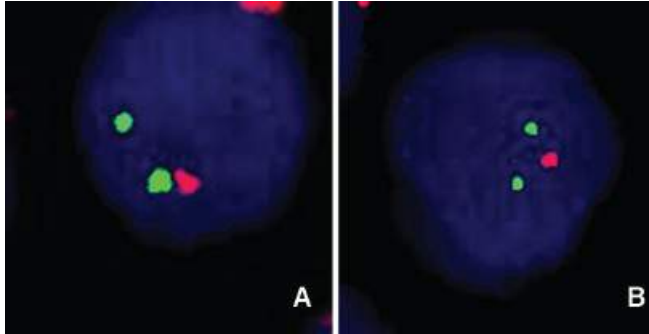



Figura 2.17 Hibridização *in situ* fluorescente (FISH). Células de oligondendroglioma anaplásico com deleção das regiões cromossômicas 1p e 19q. **A.** O braço longo do cromossomo 1 está marcado em *verde*, e o braço curto, em *vermelho*. **B.** A marcação em *verde* corresponde ao braço curto do cromossomo 19, e o sinal *vermelho*, ao braço longo.

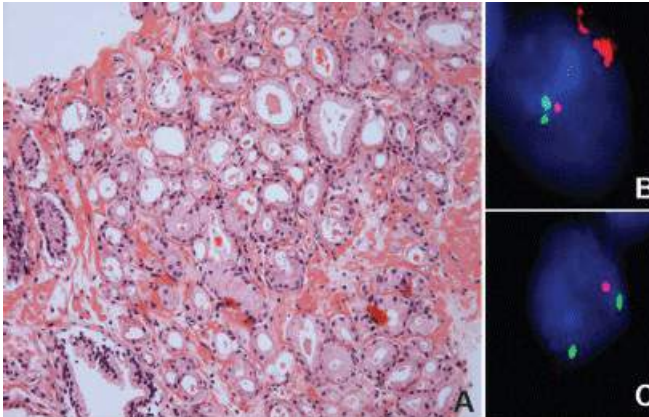



Figura 2.18 Adenocarcinoma acinar da próstata. **A.** Corte histológico da neoplasia corado pela HE. **B** e **C.** As células contêm dois centrômeros (em verde), enquanto há apenas um sinal vermelho, o que indica deleção do gene *PTEN*.

▸ **Sequenciamento.** Várias abordagens metodológicas possibilitam saber quais vias metabólicas são ativadas ou suprimidas em um determinado tumor, as quais se associam a proliferação, sobrevivência e vantagem competitiva da neoplasia sobre o hospedeiro. A identificação dessas vias alteradas em tumores tem sido alvo importante para, entre outras aplicações, o desenvolvimento de medicamentos específicos.

Alterações em muitas vias metabólicas são responsáveis por proliferação celular e origem de tumores. Nesse sentido, fatores de crescimento e seus receptores (ver também Capítulo 8) exercem grande papel no controle da população celular de qualquer órgão; quando alterados por qualquer motivo, podem levar ao aparecimento de uma neoplasia. O receptor do fator de crescimento epidérmico (EGFR) é um dos membros da família ERB de receptores transmembranosos com atividade cinase em tirosina que atuam na regulação da divisão, da diferenciação, da migração, da adesão e da apoptose de células. EGFR está superexpresso em carcinomas colorretal e pulmonar e em várias outras neoplasias. Ativação de EGFR resulta em alterações no processo de sinalização celular que culminam com a formação e a progressão tumorais, além de conferir maior risco de metástases. Tais alterações envolvem diversas vias celulares, como RAS/MAPK, fosfatidilinositol-3-cinase (PI-3K)/AKT e STAT; anormalidades nessas vias ou na produção de ligantes/receptores leva ao crescimento, sobrevivência e disseminação tumoral. Por esse motivo, medicamentos capazes de inibir esses receptores ou moléculas-chave na cadeia de eventos intracelulares subsequentes são eficazes em tumores que sofrem tais alterações. Inibição de EGFR pode ser feita tanto por meio de anticorpos monoclonais direcionados contra a porção externa do receptor como por pequenas moléculas inibidoras da atividade cinase existente na porção interna do receptor; ambos bloqueiam a cascata de sinalização celular que culmina com a formação e a disseminação tumorais. Um dos mecanismos de ativação dessa via se dá por mutações no gene *EGFR*, que podem ser pontuais (troca de nucleotídeo, Figura 2.19) ou maiores, como deleções ou duplicações de parte do gene. Sequenciamento do gene permite detectar qualquer dessas anormalidades, mesmo que mínimas.

Outro teste molecular com base nesse mesmo princípio é a pesquisa de mutações no gene *K-RAS* (Figura 2.20), que se

localiza no braço curto do cromossomo 12 (banda 12.1) e codifica uma proteína envolvida na proliferação celular (ver Figuras 5.5 e 10.23). A substituição de apenas um aminoácido na cadeia polipeptídica é suficiente para promover transformação celular. Mutações nos genes *K-RAS* e *N-RAS* são encontradas em 40 e 5% dos carcinomas colorretais, respectivamente, além de alguns estudos associarem a presença de mutações com pior prognóstico. Como as proteínas RAS mutadas são autoativadas e encontram-se abaixo do EGFR na cascata da sinalização, detectar mutações em *K-RAS* e *N-RAS* é importante porque bloqueio do EGFR com medicamentos não é eficaz para suprimir essa via.

Para qualquer técnica utilizada para pesquisa de mutações (sequenciamento ou PCR), é necessária amostra de DNA tumoral que pode ser obtida de células em suspensão, amostras frescas, espécimes congelados ou fixados em formalina e emblocados em parafina. A maioria dos testes para detectar mutações é feita com amostras de DNA extraído de tecido fixado em formalina e embebido em parafina, por ser o material mais disponível nos laboratórios de Anatomia Patológica. Alguns fatores interferem na integridade dos ácidos nucleicos durante o processamento do material, como tempo entre a retirada do espécime cirúrgico e a fixação, tempo de estocagem dos blocos de parafina, duração da fixação e qualidade do agente fixador. Por isso mesmo, medidas especiais (indicadas no início deste tópico) são indispensáveis para o êxito desses procedimentos.

Outros bons exemplos de mutações prognósticas ou preditivas de resposta a medicação incluem pesquisa de mutações no gene *BRAF* em melanomas e tumores da tireoide ou no gene *KIT* em tumores estromais gastrointestinais. No Quadro 2.8 estão listados os principais testes moleculares para avaliação de prognóstico e resposta a medicamentos em neoplasias.

Novos genes, com implicações diagnósticas, prognósticas e terapêuticas, são descobertos a todo momento, fazendo com que qualquer texto neste assunto pareça sempre desatualizado. O futuro das análises genéticas promete individualizar o diagnóstico e o tratamento de pacientes com base nos achados moleculares das doenças (DNA, RNA e proteínas) e nos dados do hospedeiro, como sua capacidade de metabolização de medicamentos, padrões de toxicidade e perfil do sistema imunitário (Figura 2.21).

Síndromes de predisposição hereditária ao câncer

Algumas síndromes genéticas predispõem ao aparecimento de tumores. Quando vários membros de uma mesma família têm câncer, principalmente pessoas jovens, síndrome genética de predisposição neoplásica deve ser investigada. Indivíduos com essas síndromes possuem mutações germinativas, sobretudo em genes supressores de tumor, o que favorece o aparecimento de neoplasias. Como tais mutações estão presentes em todas as células do organismo, pode-se pesquisá-las no sangue desses indivíduos, possibilitando avaliar o risco de desenvolver tumores. Saber se uma pessoa tem maior risco de desenvolver neoplasia é de fundamental importância, pois tais indivíduos podem ser submetidos a programas de rastreamento de câncer, permitindo detectar mais precocemente um tumor, o que melhora sensivelmente seu prognóstico.

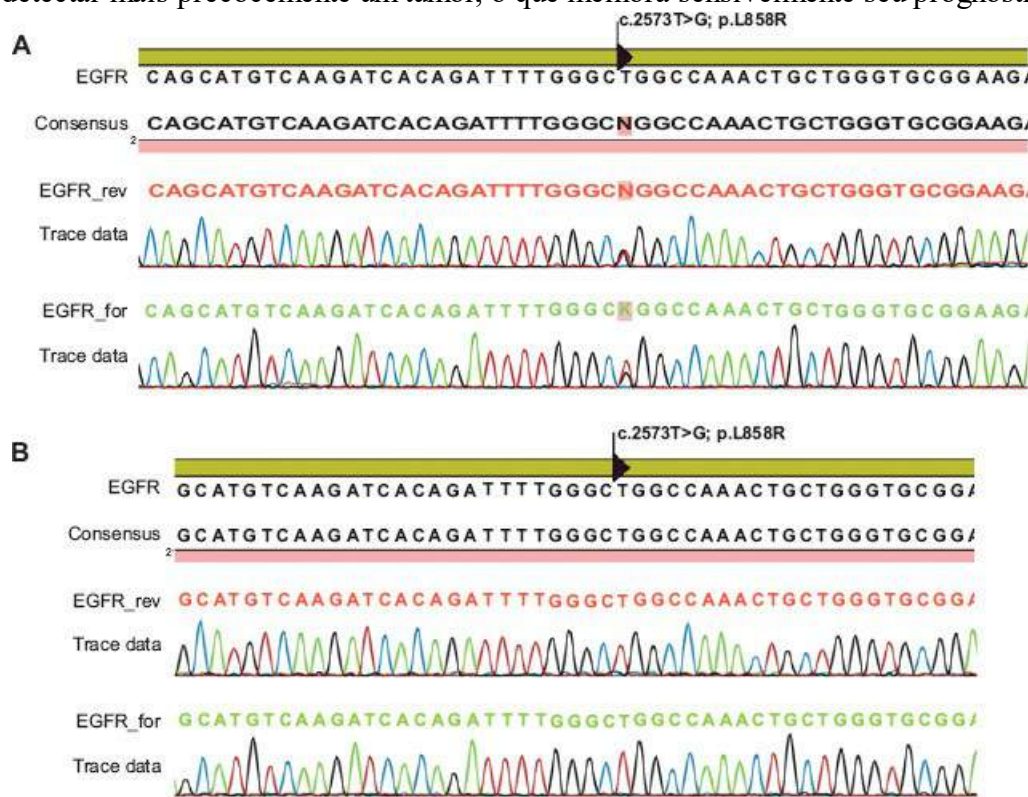



Figura 2.19 Sequenciamento do éxon 21 do gene *EGFR*. **A.** Alinhamento mostrando alteração na posição c.2573T>G; p.L858R (éxon 21) em heterozigosidade. **B.** Alinhamento mostrando sequência equivalente à de referência (sem alteração).

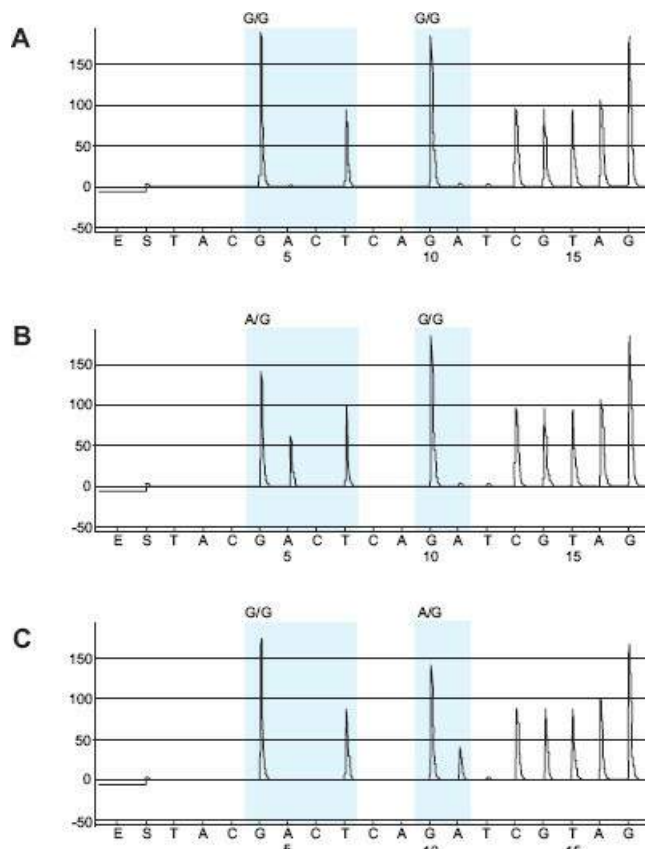



Figura 2.20 Pirossequenciamento dos códons 12 e 13 do gene *K-RAS*. **A.** Sequência normal GGT para o códon 12 e GGC para o códon 13. **B.** Mutação no códon 12 (sequência GAC). **C.** Mutação no códon 13 (GAC).

Quadro 2.8 Testes moleculares para avaliar prognóstico e resposta a medicamentos em neoplasias
Análise de mutação nos genes *K-RAS* e *BRAF*: definir tratamento em pacientes com câncer colorretal
Análise de mutação do gene *KIT*: definir tratamento em pacientes com tumor estromal do trato gastrointestinal (GIST)
Mutação no gene *EGFR*: definir tratamento de pacientes com câncer de pulmão
Amplificação do gene *HER2-neu*: definir tratamento de pacientes com câncer de mama e estômago
Deleção de regiões cromossômicas, como 1p e 19q: importante fator de resposta ao tratamento de alguns tumores cerebrais
Amplificação do gene *N-MYC* (importante fator prognóstico)
Rearranjos no gene *ALK*: definir tratamento em pacientes com câncer de pulmão

Um gene de predisposição ao câncer pode ter tendência forte de mutação pontual, sempre no mesmo nucleotídeo (como o gene *BRAF*), ou conter regiões em que múltiplos pontos podem estar mutados (como nos genes *RET* e *CDH1*). A estratégia de pesquisa dessas mutações e a conduta com os indivíduos acometidos dependem do conhecimento desses aspectos e das alterações resultantes de cada mutação. O gene *RET*, por exemplo, codifica uma proteína transmembranosa com atividade cinase em tirosina no domínio intracitoplasmático; mutações no gene podem resultar em modificações nas regiões extra ou intracitoplasmática da proteína. Cada mutação associa-se a quadro clínico distinto, podendo o paciente e seus familiares exibirem o fenótipo da síndrome de neoplasia endócrina múltipla (NEM) tipos IIa ou IIb ou do carcinoma medular familiar da tireoide. No último caso, cada mutação associa-se a uma idade própria de surgimento do câncer, motivo pelo qual o encontro de mutação no códon 634 do gene recomenda tireoidectomia profilática aos 5 anos de vida para evitar o risco de doença metastática; mutação em outro códon, pelo baixo risco de metástase nas duas primeiras décadas, permite que a cirurgia seja realizada após os 20 anos. Exemplos de síndromes de câncer hereditário podem ser vistos no Quadro 2.9.

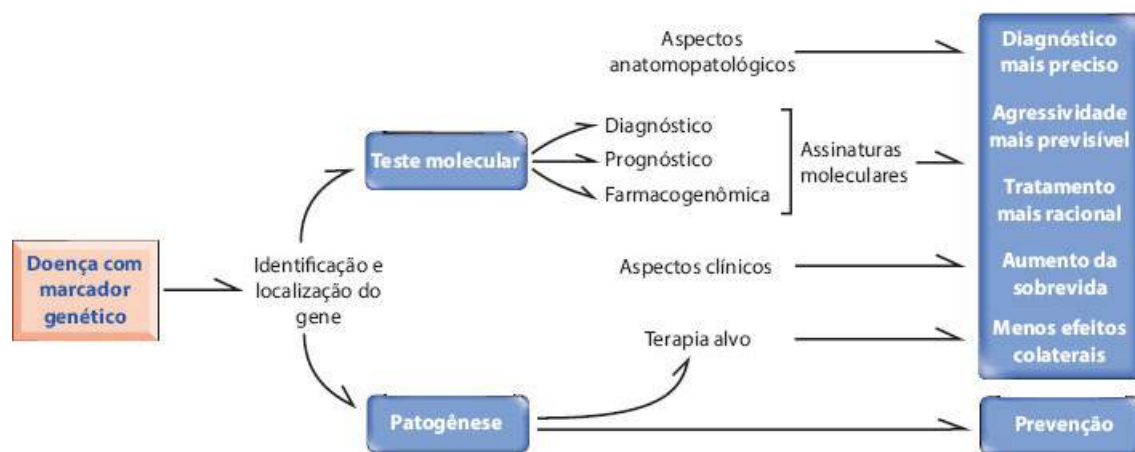



Figura 2.21 Diagrama sobre a aplicação dos procedimentos de biologia molecular na abordagem do câncer. A caracterização de um gene envolvido em uma neoplasia permite o desenvolvimento de testes diagnósticos e melhor entendimento da sua patogênese, o que possibilita tratamentos mais eficazes, maior sobrevida dos pacientes e menos danos colaterais, além de orientar medidas preventivas.

Quadro 2.9 Síndromes de predisposição hereditária ao câncer
Câncer de mama e ovário hereditários (genes *BRCA1* e *BRCA2*)
Câncer colorretal hereditário sem polipose – síndrome de Lynch (genes *MLH21, MSH2* e *MSH6*)
Melanoma hereditário (*CDKN2a*)
Síndrome de Li-Fraumeni (gene *TP53*)
Neoplasia endócrina múltipla tipo IIA ou IIB e carcinoma medular familiar da tireoide (gene *RET*)
Carcinoma gástrico e carcinoma da mama do tipo lobular (gene *CDH1*)
Carcinoma renal, feocromocitoma – síndrome von Hippel-Lindau (gene *VHL*)
Câncer colorretal associado a polipose familiar (gene *APC*)
Câncer de endométrio, mama, tireoide – síndrome de Cowden (gene *PTEN*)

▸ Leitura complementar

BANCROFT, JD, COOK, HC. Manual of Histological Techniques and their Diagnostic Application. Edinburgh, Churchill Livingstone, 1994. 457p.

ELAHI, E, RONALGHI, M. Pyrosequencing: a tool for DNA sequencing analysis. *Methods Mol Biol*, *255*:211-9, 2004.

ESTELLER, M. Non-coding RNAs in human disease. *Nat Rev Genet*, *12*:861-74, 2011.

GRESHAM, D, DUNHAM, MJ, BOTSTEIN, D. Comparing whole genomes using DNA microarrays. *Nat Rev Genet*, 9(4):291-302, 2008.

HAWKINS, RD, HON, GC, REN, B. Next-generation genomics: an integrative approach. *Nat Rev Genet*, 11(7):476-86, 2010.

HU, Z, ZHIBING, N, AMANDA, E *et al.* Advancements in Top-Down Proteomics. *Anal Chem*, *84*:720-34*,* 2012.

HUHN, D, BLASCZYK, R, FONATSCH, C *et al.* New Diagnostic Methods in Oncology and Hematology. Berlim, Springer Verlag, 1998.

KRISTENSEN, VN, LINGJAERDE, OC, RUSSNES, HG *et al.* Principles and methods of integrative genomic analysis in cancer. *Nature Reviews Cancer, 14*: 299-313, 2014.

LAKHANI, SR, ASHWORTH, A. Microarray and histopathological analysis of tumours: the future and the past? *Natl Rev Cancer*, *1*:151-7, 2001.

LEONARD, DGB (ed.). Diagnostic Molecular Pathology. Philadelphia, W.B. Saunders Co, 2003.

METZKER, ML. Sequencing technologies – the next generation. *Nature Reviews Cancer*, *11*:31-46, 2010.

RONAGHI, M, KARAMOHAMED, S, PETTERSSON, B *et al*. Real-time DNA sequencing using detection of pyrophosphate release. *Analytical Biochemistry*, 242(1):84-9, 1996.

RONAGHI, M, UHLÉN, M, NYRÉN, P. A sequencing method based on real-time pyrophosphate. *Science*, 281(5375):363-65, 1998.

STERNBERG, LA. Immunocytochemistry, 3rd ed. New York: John Wiley, 1986.

3

Etiopatogênese Geral das Lesões

Fausto Edmundo Lima Pereira

Lesões e doenças são provocadas por causas (agressões) muito diversas. Dependendo da intensidade, do tempo de ação e da constituição do organismo (capacidade de reagir), qualquer estímulo da natureza pode produzir lesão. As *causas* de lesões e doenças são divididas inicialmente em dois grandes grupos: **exógenas** (do meio ambiente) e **endógenas** (do próprio organismo). Como as lesões resultam quase sempre da interação do agente agressor com os mecanismos de defesa do organismo, é frequente a associação de causas exógenas e endógenas na origem de uma lesão ou doença. Nem toda lesão ou doença tem causa conhecida; nesses casos, a doença ou lesão é denominada *criptogenética* (*cripto* = escondido), *idiopática* (*idios* = próprio) ou *essencial*.

No conceito de saúde e doença (Capítulo 1), foi visto que os ambientes físico, psíquico e social em que o indivíduo vive são muito importantes para a homeostase. As causas exógenas englobam os agentes do ambiente físico; as endógenas incluem, entre outros, os do ambiente psíquico (fator emocional). O ambiente social relaciona-se com causas exógenas e endógenas: pobreza associa-se a desnutrição, falta de habitação relaciona-se a problemas sanitários, desemprego provoca transtornos emocionais.

As causas exógenas são representadas por agentes físicos, químicos e biológicos e pelos desvios da nutrição; as endógenas estão relacionadas com o patrimônio genético, os mecanismos de defesa do organismo contra agressões e os fatores emocionais, estes influenciados também pelo ambiente social.

Os agentes físicos incluem força mecânica (trauma), radiações, variações de temperatura e alterações da pressão atmosférica; os agentes químicos englobam uma enorme variedade de tóxicos, como defensivos agrícolas, poluentes ambientais, contaminantes alimentares e numerosas outras substâncias, incluindo medicamentos e drogas ilícitas. Os agentes biológicos são representados por micoplasmas, riquétsias, vírus, bactérias, protozoários e metazoários. Os distúrbios da nutrição envolvem tanto a deficiência como o excesso de nutrientes. Em todas essas condições, é indiscutível o papel que o patrimônio genético tem no aparecimento de doenças, pois cada indivíduo reage ao ambiente de modo particular, propriedade essa relacionada com a sua constituição genética. Por essa razão, os médicos afirmam que não há doenças, mas sim doentes, já que um mesmo agente etiológico pode causar lesões e evoluir de modo distinto em diferentes pessoas – alguns poucos indivíduos infectados com *Leishmania chagasi*, por exemplo, desenvolvem calazar, enquanto a maioria tem infecção assintomática. As causas de doenças são estudadas separadamente por motivos puramente didáticos, mas o leitor não pode perder de vista a forte interação entre os ambientes físico (causas físicas, químicas e biológicas), social (condições de vida) e endógeno (do próprio indivíduo, como perfil genético e psiquismo) no desencadeamento de lesões e doenças.

As agressões (causas de lesões e doenças) atuam por *mecanismos* muito diversos, sendo os mais conhecidos e importantes: (1) redução na disponibilidade de O_2 às células; (2) radicais livres; (3) anormalidades em ácidos nucleicos (DNA e RNA)e proteínas; (4) resposta imunitária; (5) distúrbios metabólicos. A seguir, serão discutidos esses principais mecanismos. Mais adiante, será feita a descrição sobre os mecanismos de agressão por agentes físicos, químicos e biológicos (agentes infecciosos). Sobre as alterações provocadas por distúrbios nutricionais, ver Capítulo 13.

■ Hipóxia e anóxia

Diminuição na oferta de O_2 às células ou interferência na sua utilização é condição muito frequente em várias situações patológicas. Redução no fornecimento de O_2 é chamada **hipóxia**, enquanto sua interrupção é denominada **anóxia**; ambas são causas muito comuns e importantes de lesões e doenças. Diversas lesões produzem obstrução vascular que reduz o fluxo sanguíneo (isquemia parcial, com hipóxia) ou causa sua interrupção (isquemia total, com anóxia); dependendo da intensidade e da duração do fenômeno e da suscetibilidade à privação de O_2 e nutrientes, as células degeneram ou morrem.

Os mecanismos moleculares que induzem o aparecimento de lesões reversíveis ou de morte celular são comuns, razão pela qual serão descritos em conjunto. É interessante notar que agentes agressores que impedem a utilização de O_2 na respiração celular provocam lesões semelhantes àquelas decorrentes da cessação de seu fornecimento por obstrução vascular. Quando surge hipóxia, as células modificam seu metabolismo no sentido de adaptar-se a essa condição; se é ultrapassada a capacidade adaptativa, surgem lesões reversíveis ou irreversíveis.

Respostas adaptativas das células a hipóxia | Pré-condicionamento

Frente a hipóxia, as células procuram adaptar-se mediante mudança na maneira de utilizar energia (o ATP passa a ser consumido sobretudo em atividades de bombas iônicas e em sínteses celulares). Essa adaptação promove: (1) aceleração da glicólise; (2) aumento da captação de glicose; (3) inibição da gliconeogênese e da síntese de ácidos graxos, de triglicerídeos e de esteroides. Quase simultaneamente, ocorre a ativação do HIF-1 (que regula a transcrição de vários genes, entre os quais genes de enzimas da glicólise), da eritropoetina, do GLUT-4 (transportador da glicose na membrana citoplasmática), do VEGF

(fator de crescimento do endotélio vascular) e da NO sintetase (no endotélio vascular).

O HIF-1 (em inglês, *hypoxia inducible factor*) pertence ao grupo de fatores reguladores de transcrição gênica e parece ser o principal indutor do aumento de resistência à hipóxia em tecidos submetidos a isquemia transitória. O HIF-1 induz a expressão de vários genes, inclusive os de proteínas do choque térmico (HSP) e de proteínas antiapoptóticas, que aumentam a capacidade da célula de resistir a agressões, especialmente por aumento da capacidade antioxidante e antiapoptótica (ver Apoptose, Capítulo 5).

A hipóxia induz também outros mediadores e receptores que ativam rotas intracelulares ativadoras de genes que aumentam a adaptação não só à hipóxia, como também a outras agressões. Adenosina, opioides, bradicinina, PGE_2, endotelina, noradrenalina e TNF-α participam nos processos iniciais de ativação dos mecanismos de adaptação à hipóxia. A ligação dessas moléculas a seus receptores ativa rotas intracelulares que estimulam membros da família das MAP cinases, as quais induzem fatores de transcrição ativadores de genes que favorecem a sobrevivência de células e inibem a apoptose.

Observações experimentais mostram que um órgão submetido a isquemia transitória (por alguns minutos) torna-se mais resistente a outras agressões, inclusive a hipóxia mais prolongada. Essa maior resistência (pré-condicionamento) deve-se a mecanismos adaptativos que as células desenvolvem quando submetidas a taxas reduzidas de oxigênio; a indução de HIF-1 é um dos fatores mais importantes nesse pré-condicionamento.

O pré-condicionamento vem sendo testado em órgãos transplantados. Estudos experimentais mostram que isquemia-reperfusão rápida, repetida algumas vezes, torna órgãos a serem transplantados, como coração ou fígado, mais resistentes às lesões de reperfusão, comuns após restabelecimento da circulação no enxerto. O uso de ativadores artificiais (fármacos) das rotas de ativação dos mecanismos de pré-condicionamento também está sendo testado, para induzir esse processo por meio de manipulação farmacológica.

Lesões reversíveis induzidas por hipóxia

Por causa da redução na síntese de ATP não compensada por produção de energia via glicólise no citosol, surgem várias alterações, como:

- Redução de bombas eletrolíticas dependentes de ATP, o que leva à retenção de Na^+ no citosol, aumento da osmolaridade e expansão isosmótica do citoplasma (inicia-se a lesão denominada *degeneração hidrópica*)
- Alteração da permeabilidade a outros íons, especialmente Ca^{++}, que saem dos depósitos (retículo liso e mitocôndrias), alcançam o citosol e ativam proteínas cinases Ca^{++} calmodulina-dependentes, as quais levam a desarranjo no citoesqueleto
- Oferta excessiva de acetil-CoA às mitocôndrias com cadeia respiratória parcialmente inativada provoca acúmulo deste, o que favorece a síntese de ácidos graxos, podendo levar ao acúmulo de triglicerídeos sob a forma de pequenas gotas no citosol (esteatose) – o acúmulo de triglicerídeos só não é mais intenso na hipóxia, porque uma resposta adaptativa precoce à hipóxia é a redução na expressão de genes para a síntese de ácidos graxos.

As alterações moleculares descritas até aqui são reversíveis e chamadas genericamente de *degenerações*: cessada a hipóxia, a célula recompõe a atividade metabólica, reajusta o equilíbrio hidroeletrolítico e volta ao aspecto normal.

Lesões irreversíveis induzidas por hipóxia

Se a hipóxia persiste, as perturbações eletrolíticas e na síntese de proteínas e lipídeos passam a agredir as membranas citoplasmáticas e de organelas, agravando progressivamente as condições da célula; as alterações tornam-se irreversíveis e a célula morre (Figura 3.1).

Até o aparecimento de lesões irreversíveis, podem ser encontradas as seguintes modificações: (1) as membranas celulares se alteram por perda de moléculas estruturais e pela incapacidade de repor os componentes perdidos (perda da capacidade de reacilação de fosfolipídeos); o nível elevado de Ca^{++} no citosol ativa fosfolipases e aumenta a demolição dos lipídeos da membrana citoplasmática, que se torna mais fraca e passa a apresentar bolhas na superfície – o excesso de Ca^{++} no citosol também altera a polimerização e a associação de proteínas dos filamentos intermediários, bem como induz a ativação de proteases Ca^{++} calmodulina-dependentes. Com o desacoplamento dos microfilamentos do citoesqueleto da membrana citoplasmática, esta reduz sua resistência mecânica e pode se romper com facilidade; (2) as membranas formam figuras em bainha de mielina, por demolição de partes das membranas do retículo endoplasmático; (3) alterações nas membranas das mitocôndrias levam à expansão da matriz interna e ao desaparecimento de cristas, formando estruturas floculares; a lesão mitocondrial leva à abertura dos poros de permeabilidade transicional, permitindo a saída de íons que resulta em diminuição do potencial de membrana e redução da fosforilação oxidativa. Se a alteração na permeabilidade mitocondrial torna-se irreversível, cessam a atividade de ATPase e a síntese de ATP; essa alteração representa o chamado **ponto de não retorno**; (4) os lisossomos tornam-se tumefeitos e perdem a capacidade de conter suas hidrolases, que são liberadas no citoplasma e iniciam a autólise (digestão dos componentes celulares que permite evidenciar que a célula morreu); quando as enzimas lisossômicas passam para o citosol, a célula já está morta, não sendo essa a causa de irreversibilidade da lesão.

Há diferenças na resistência das células à hipóxia, razão pela qual as lesões irreversíveis se instalam em tempos diferentes conforme o tipo celular. Alguns neurônios são muito sensíveis à anóxia, não suportando mais do que 3 min sem O_2; células miocárdicas podem resistir até 30 min.

A lesão irreversível causada por hipóxia/anóxia mais grave é a necrose. A hipóxia moderada pode levar a apoptose em vez de induzir degeneração e/ou necrose por causa da liberação de citocromo C e de outras proteínas mitocondriais ativadoras de caspases pelo aumento da permeabilidade mitocondrial (necrose e apoptose serão descritas no Capítulo 5).

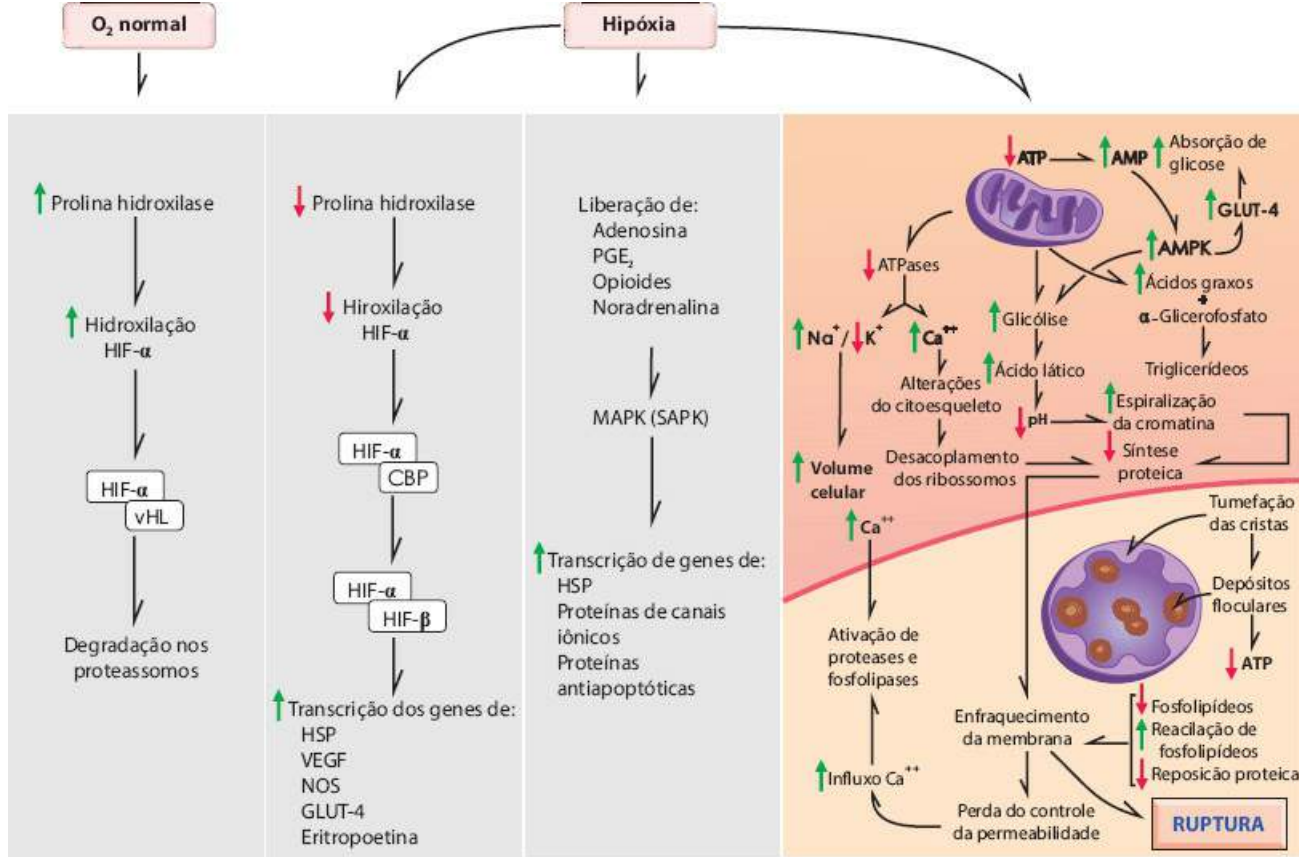



Figura 3.1 Efeitos gerais da hipóxia sobre células, mostrando os mecanismos de adaptação e os produtores de lesão. A linha inclinada no bloco à direita separa as alterações reversíveis das irreversíveis. AMPK = proteína cinase dependente de AMP; GLUT-4 = transportador de glicose; PGE_2 = prostaglandina E_2; HIF = fator induzido por hipóxia; vHL = proteína von Hippel-Lindau; SAPK = proteínas cinases ativadas por estresse, da família MAPK (proteínas cinases ativadas por mitógenos).

Efeitos da reperfusão | Lesão induzida por reperfusão

Observações experimentais mostram um fato curioso: tecidos mantidos em isquemia prolongada mostram agravamento da lesão quando são reoxigenados (p. ex., pelo restabelecimento do fluxo sanguíneo). Esse aparente paradoxo tem sido explicado pela formação de radicais livres de oxigênio a partir das primeiras moléculas de O_2 que chegam aos tecidos após a recuperação do fluxo sanguíneo. A formação desses radicais é facilitada pela presença, no tecido isquêmico, de grande quantidade de xantina oxidase, originada da xantina desidrogenase por ação de proteases durante a hipóxia.

A xantina oxidase transforma O_2 em superóxido, do qual se originam outros radicais capazes de peroxidar membranas e produzir lesões irreversíveis; essas observações são confirmadas porque o alopurinol (inibidor da xantina oxidase) e a superóxido-dismutase (transforma o superóxido em H_2O_2 e O_2) impedem o aparecimento de lesão de reperfusão após isquemia experimental. Outros mecanismos envolvidos são: (a) maior captação de Ca^{++} pelas células anóxicas, em virtude da volta do fluxo sanguíneo, aumentando a quantidade desse íon nos tecidos; (b) produção de radicais livres pelos leucócitos na parede de vasos, prontos para exsudar; (c) chegada súbita de plasma, produzindo choque osmótico nas células, cujos mecanismos de controle da permeabilidade já estão alterados. O choque osmótico leva à tumefação súbita da célula e à ruptura de suas membranas, favorecendo a irreversibilidade do processo. Hipóxia de curta duração induz lesões degenerativas que se recuperam rapidamente após a reperfusão; já a degeneração mais intensa provocada pela hipóxia de duração intermediária agrava-se com a reoxigenação. Lesões produzidas por anóxia duradoura são pouco alteradas após a reperfusão, embora com a reoxigenação ocorra ampliação da lesão nas suas margens.

■ Radicais livres

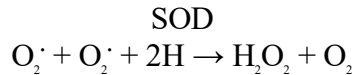
Os radicais livres são moléculas que apresentam um elétron não emparelhado no orbital externo, o que as torna, geralmente, muito reativas com outras moléculas, incluindo lipídeos, proteínas e ácidos nucleicos. Lipídeos, bases púricas e pirimídicas de ácidos nucleicos e resíduos de metionina, histidina, cisteína e lisina de proteínas são especialmente disponíveis para formar radicais livres, os quais podem iniciar reações em cadeia que levam à formação de novos radicais, amplificando a sua capacidade de produzir lesões.

Os radicais livres surgem quando os elétrons do último orbital de um átomo ficam desemparelhados por ganho ou perda de um deles. A transferência de elétrons ocorre em reações de oxidorredução, quando uma molécula cede elétrons (se oxida)

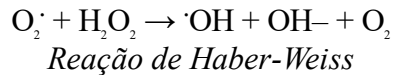
para outra (que se reduz). Como o processo é feito em etapas, surge a oportunidade de se formarem compostos intermediários com elétrons desemparelhados (radicais livres), o que acontece com frequência em reações de oxidorredução com participação de oxigênio molecular. Os radicais livres são indicados com um sinal próximo do átomo que possui o elétron desemparelhado: O_2°, $^{\circ}OH$, $^{\circ}CCl_3$ etc.

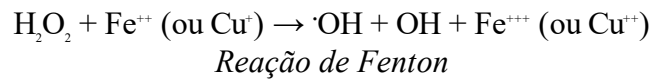
O oxigênio molecular (O_2) é a principal fonte de radicais livres nas células. No processo normal da respiração celular, o O_2 é reduzido a H_2O com aceitação de quatro elétrons (**e**$^-$). Como os elétrons são passados um a um, há fases intermediárias em que o O_2 forma o superóxido O_2° (ganhou um **e**$^-$); o O_2° é reduzido pelo segundo **e**$^-$, originando H_2O_2; esta é reduzida pelo terceiro **e**$^-$, resultando em H_2O e no radical hidroxila ($^{\circ}OH$); este é reduzido pelo quarto **e**$^-$, formando a segunda molécula de H_2O. Tais reações ocorrem na cadeia respiratória; os radicais formados são inativados *in loco* e não saem das mitocôndrias.

O O_2° é pouco reativo em solução aquosa, sendo convertido a oxigênio molecular (O_2) na reação (que pode ser espontânea, mas é muito acelerada pela superóxido-dismutase – SOD):

$$O_2^{\cdot} + O_2^{\cdot} + 2H \xrightarrow{SOD} H_2O_2 + O_2$$

O O_2° pode participar também da seguinte reação, gerando o radical hidroxil:

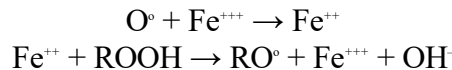
$$O_2^{\cdot} + H_2O_2 \rightarrow {}^{\cdot}OH + OH- + O_2$$

Reação de Haber-Weiss

O radical hidroxil pode ser formado também na presença de metais de transição (Fe ou Cu na forma reduzida), na seguinte reação:

$$H_2O_2 + Fe^{++} \text{ (ou } Cu^{+}) \rightarrow {}^{\cdot}OH + OH + Fe^{+++} \text{ (ou } Cu^{++})$$

Reação de Fenton

As reações podem ocorrer também na presença de um hidroxiperóxido (ROOH, em que R é um radical qualquer) e originar um radical alcoxil (RO°):

$$O^{\circ} + Fe^{+++} \rightarrow Fe^{++}$$

$$Fe^{++} + ROOH \rightarrow RO^{\circ} + Fe^{+++} + OH^{-}$$

Os radicais hidroxil e alcoxil são muito reativos e podem causar lesões. No entanto, a reação de Fenton não é muito frequente nas células, porque há muito pouca disponibilidade de Fe^{++} livre no citoplasma (a não ser quando as células são sobrecarregadas com ferro, como ocorre na hemocromatose).

O O_2° participa ainda das seguintes reações: (1) seu excesso estimula a liberação de ferro a partir da ferritina e de proteínas sulfoferrosas, favorecendo a reação de Fenton; (2) pode originar oxigênio singlete ($^1O_2$, do inglês *singlet oxygen*), no qual há alteração na nuvem de elétrons, mas sem perda ou ganho dos mesmos (é um espécime reativo, muito ativo, mas cuja importância em sistemas biológicos ainda não é conhecida). Admite-se sua formação por ação de raios ultravioleta ou de reações de fotossenssibilização. Os neutrófilos podem produzi-lo utilizando H_2O_2 e hipoclorito; (3) O_2° reage com o óxido nítrico (NO), originando o peroxinitrito, que tem grande ação microbicida e cuja decomposição gera o radical $^{\circ}OH$.

$$O_2^{\cdot} + NO \rightarrow OONOH \rightarrow NO_2 + {}^{\cdot}OH$$

Além de originar todos esses radicais livres, o O_2 pode gerar ainda outros produtos reativos denominados, em conjunto, **espécies reativas derivadas do oxigênio (ERDO)**, já que nem todos são radicais livres – como o oxigênio singlete e a água oxigenada; esta é uma ERDO importante, porque serve como substrato para as reações de Haber-Weiss e de Fenton, nas quais se origina o radical hidroxil.

Radicais livres e ERDO são produzidos no metabolismo normal das células não só na cadeia respiratória como também em processos de oxidação catalisados por oxidases citoplasmáticas e da matriz extracelular: no sistema microssomal que metaboliza xenobióticos, na síntese do colágeno, nos peroxissomos etc. Entre as reações de defesa do organismo contra infecções, os fagócitos possuem uma oxidase que gera O_2° e forma H_2O_2, ambos usados para matar microrganismos. Essa oxidase, NADPH dependente, existe em várias outras células e pode ser ativada após diferentes agressões, resultando em aumento do estresse oxidativo.

Diversas agressões produzem lesões por liberar radicais livres: (a) substâncias químicas produzem radicais livres quando são metabolizadas nas células; (b) radiações ionizantes os geram ionizando a água; (c) a fumaça do cigarro e alguns alimentos oxidados os contêm.

Como os radicais livres e as ERDO são potencialmente lesivos, as células possuem vários sistemas antioxidantes: (1) superóxido-dismutase (SOD), que acelera a conversão de O_2° em O_2 e H_2O_2, de forma muito mais acelerada do que a conversão espontânea. Existem duas formas: uma que contém Cu e Zn, encontrada no citosol, e outra que contém Mn, localizada nas mitocôndrias (mutação de SOD ocorre na forma familial da esclerose lateral amiotrófica, podendo as lesões da doença resultarem do excesso de ERDO); (2) catalase, enzima tetramérica que contém heme e que catalisa a decomposição de H_2O_2, originando H_2O e O_2; (3) sistema antioxidante dependente de glutationa (GS), formado pela glutationa-oxidase (GPO) e

glutationa-redutase (GPR), que clivam H_2O_2 na presença de glutationa: $2GSH + H_2O_2 \rightarrow GSSG + H_2O$; $GSSG + NADPH \rightarrow 2GSH + NADP$ (a deficiência genética de GPO ou de GPR resulta em anemia hemolítica intensa, agravada por infecções e substâncias oxidantes, como nitrofurantoínas e sulfonamidas); (4) hidroxiperóxido fosfolipídeo glutationa-peroxidase, que reduz lipídeo-hidroxiperóxidos a hidróxidos; (5) vitaminas C e E. O ácido ascórbico (vitamina C) é hidrossolúvel e remove radicais livres, com eles reagindo e originando um produto inativo, o ácido desidroascórbico, reduzido a ácido ascórbico por ação da enzima desidroascorbato-redutase. A vitamina E é lipossolúvel e reage com radicais livres, formando tocoferol-semiquinonas, convertidas a α-tocoferol por ação do ácido ascórbico; (6) sistema da tiorredoxina, proteína que faz parte de um sistema oxidorredutor que atua de modo semelhante ao da glutationa; (7) outras moléculas, como taurina, bilirrubina, cisteína, ácido úrico e carotenoides também removem radicais livres.

A eficiência do sistema de transporte de elétrons, a pouca disponibilidade de metais de transição livres no citoplasma e os mecanismos antioxidantes naturais controlam a produção e os efeitos de radicais livres gerados normalmente nas células. Em condições normais, existe equilíbrio entre a produção e a inativação de radicais livres, o que impede o aparecimento de lesões. Quando esse equilíbrio se rompe, quer por aumento na produção dos radicais livres, quer por redução nos mecanismos antioxidantes, inicia-se um processo de **estresse oxidativo** (ver Capítulo 5), que é causa importante de inúmeras lesões. Os radicais livres têm vida média muito curta, razão pela qual são de difícil quantificação.

Lesões produzidas por radicais livres

Os radicais livres são realmente capazes de lesar células, como demonstrado pelo fato de os fagócitos matarem microrganismos por meio de radicais livres e de outras ERDO. Radicais livres produzem lesões celulares, porque podem reagir com lipídeos, proteínas e ácidos nucleicos (Figura 3.2).

- Lipídeos. Lipídeos poli-insaturados podem sofrer ataque de radicais livres, que transferem o elétron para um carbono do lipídeo, originando um L° (lipídeo com um radical livre centrado em carbono). L° reage com O_2, originando um radical lipoperoxila ($L^{\circ} + O_2 \rightarrow -LOO^{\circ}$). $-LOO^{\circ}$ pode agir sobre outro lipídeo, transferindo o elétron desemparelhado para um carbono, originando um novo L°, e assim sucessivamente (*peroxidação em cadeia*), alterando várias moléculas lipídicas de membranas. Ao atuar em outros lipídeos, LOO° transforma-se em um hidroperóxido (LOOH), que pode se decompor em aldeídos (malondialdeído e 4-hidroxinonenal); hidrocarbonetos voláteis, como etano e pentano, são também produtos finais da peroxidação de lipídeos insaturados. A principal repercussão dessas modificações é lesão de membranas celulares, por causa da peroxidação de lipídeos
- Proteínas. Quando peroxidadas, cisteína e histidina originam resíduos oxidados que podem ser detectados, servindo como indicadores de peroxidação de proteínas. Resíduos de tirosina podem ser nitrados por ação do peroxinitrito; hipoalitos podem descarboxilar aminoácidos a aldeídos e halogenar tirosina e resíduos heterocíclicos (adenosina, NAD etc.). Em proteínas, radicais sulfidril em resíduos de cisteína são alvos fáceis de radicais livres. Tais alterações podem provocar mudanças conformacionais nas proteínas, podendo alterar a sua função (p. ex., o sítio ativo de enzimas) ou induzir sua degradação em proteassomos
- Ácidos nucleicos. Radicais livres interagem com ácidos nucleicos formando timina-glicol e 4-oxoguanina. No DNA, radicais livres podem formar adutos e causar quebras na molécula, favorecendo mutações.

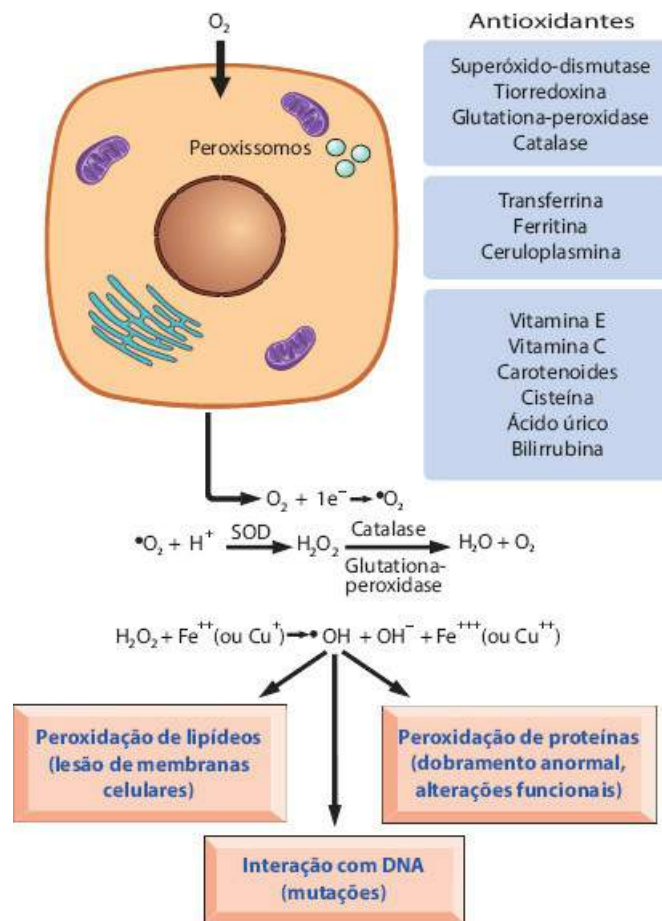



Figura 3.2 Esquema indicativo das principais espécies reativas derivadas do oxigênio, os produtos formados pela ação de radicais livres sobre as macromoléculas e os principais antioxidantes. SOD = superóxido-dismutase.

Lesões celulares provocadas por muitos agentes quimiotóxicos resultam da ação de radicais livres. O CCl_4 é transformado em ${}^{\circ}CCl_3$ no retículo endoplasmático liso de hepatócitos, sendo esse o responsável principal pela necrose hepatocelular induzida pelo tetracloreto de carbono. Essa lesão é reduzida por tratamento com antioxidantes ou por inibição do sistema citocromo P450, responsável pela peroxidação do CCl_4. Admite-se que os efeitos hepatotóxicos do etanol sejam em parte devidos à ação de radicais livres formados após metabolização do álcool pelo sistema citocromo P450, que origina o radical hidroxietila.

Até o momento, não há evidências seguras de que doses maciças de antioxidantes na dieta possam prevenir lesões produzidas por radicais livres. Tudo indica, no entanto, que ingestão regular de antioxidantes naturais é benéfica; vegetais são a principal fonte desses antioxidantes. Dados epidemiológicos mostram que, em todo o mundo, ingestão de dietas ricas em vegetais está associada a menor risco de doenças degenerativas, como aterosclerose. O efeito protetor desses alimentos estaria relacionado, pelo menos em parte, à presença de antioxidantes em doses e misturas adequadas.

Radicais livres podem atuar também como reguladores de atividades celulares. Por interagirem com proteínas, modificando-lhes a estrutura espacial, reduzindo resíduos sulfurados e formando pontes S–S, radicais livres agem como reguladores da atividade de outras moléculas. O_2° e seus produtos, como H_2O_2, são utilizados pelas células como moléculas sinalizadoras para diversas funções. Fatores de transcrição (p. ex., NFkB e AP-1), que ativam a transcrição de genes que codificam moléculas antioxidantes e chaperonas, têm a sua expressão potencializada por radicais livres quando presentes em pequena quantidade (estado redox baixo); quando o desequilíbrio oxidativo é grande, tais fatores de transcrição são modificados, o que impede a sua interação com o DNA. Receptores com atividade de cinase em tirosina (p. ex., EGF, receptor de insulina) têm a transdução do sinal facilitada por pequeno estresse oxidativo, induzido pela ativação de oxidases NADP dependentes (NOX) estimulada pelos próprios receptores ativados. Ao lado disso, os radicais gerados inibem fosfatases, possibilitando maior estabilidade dos sítios de autofosforilação daqueles receptores. Algumas metaloproteases da matriz extracelular, secretadas na forma inativa, tornam-se ativadas pelos radicais livres abundantes em uma área de inflamação. A larga distribuição de diferentes isoformas de NOX nos tecidos talvez possa ser explicada como um mecanismo de adaptação no qual as células obrigadas a conviver com radicais livres e produtos reativos do oxigênio passam a utilizá-los como reguladores moleculares.

■ Alterações em ácidos nucleicos e proteínas

Como a estrutura e a função de células, tecidos, órgãos e sistemas orgânicos dependem da integridade e do funcionamento de proteínas (juntamente com centenas de outras macro e micromoléculas), anormalidades proteicas estão na base de numerosas lesões e doenças. Defeitos na quantidade e/ou na função de proteínas resultam de agressões variadas, como

estresse oxidativo, e por modificações na expressão gênica, por mecanismos genéticos ou epigenéticos, como será visto no Capítulo 12.

Por cumprirem funções tão essenciais às células (as proteínas são componentes estruturais de todas as células, todos os sistemas enzimáticos celulares são comandados por proteínas, as vias celulares de captação de estímulos [receptores] e sua transdução nas redes intracelulares são realizadas por proteínas, a contração celular é feita por proteínas contráteis, os anticorpos são constituídos por cadeias polipeptídicas etc.), alterações na qualidade ou na quantidade de proteínas são causa frequente e importante de lesões e doenças. Deficiência de uma enzima leva ao acúmulo do seu substrato, o que resulta em doença de depósito (p. ex., glicogenose, mucopolissacaridoses etc.); anormalidades em proteínas contráteis provocam doenças musculares (p. ex., distrofias); defeitos em algumas proteínas estruturais (p. ex., hemoglobina) causam efeitos variados, inclusive morte do indivíduo; alterações na expressão de proteínas envolvidas no controle do ciclo celular podem resultar em neoplasias, como será visto no Capítulo 10.

■ Reação imunitária

A resposta imunitária é o mecanismo de defesa mais importante que o organismo tem contra agentes infecciosos; ao lado disso, ela também faz parte do processo de reparo de lesões causadas pelos mais diferentes agentes agressores. Dividida em duas grandes vertentes – respostas inata e adaptativa –, a reação imunitária atua por meio de mecanismos humorais e celulares, dos quais participam grande número de moléculas e outros componentes, muitas vezes em interação com outros sistemas defensivos. Morfologicamente, as reações imunitárias inata e adaptativa manifestam-se pela reação inflamatória, seu mais importante mecanismo de ação, a qual será estudada no Capítulo 4.

Os alvos principais da resposta imunitária são moléculas estranhas ao organismo, as quais estão contidas em agentes infecciosos ou em moléculas endógenas alteradas por estresse oxidativo (ver Capítulo 5) ou por agressões exógenas sobre as células ou a matriz extracelular. Como a resposta imunitária é capaz de destruir ou eliminar agentes vivos, ela é também causa muito comum de lesões e doenças, pois pode agredir células e tecidos normais. Aliás, numerosas doenças, algumas prevalentes e graves, têm forte componente imunitário; na verdade, muitas inflamações crônicas associam-se a alguma resposta anormal do sistema imunitário. Alterações para mais ou para menos na função do sistema imunitário estão na origem de muitas doenças: quando ele está deficiente, surgem doenças infecciosas; se atua de forma desregulada para mais, aparecem doenças por autoagressão. Os mecanismos gerais de atuação do sistema imunitário nas respostas fisiológicas e patológicas (e, portanto, no desencadeamento eventual de lesões) serão descritos nos Capítulos 4 e 11.

Tendo sido comentados brevemente os principais mecanismos patogenéticos de lesões e doenças, serão discutidos adiante os aspectos gerais de atuação dos agentes físicos, químicos e biológicos no aparecimento de lesões.

■ Agentes físicos

Qualquer agente físico pode produzir lesão no organismo. Por serem mais importantes, serão comentados os seguintes agentes: (1) força mecânica; (2) variações da pressão atmosférica; (3) variações de temperatura; (4) eletricidade; (5) radiações; (6) ondas sonoras (ruídos). A discussão será limitada aos conceitos básicos das lesões produzidas e aos mecanismos de ação envolvidos.

Força mecânica

A ação da força mecânica sobre o organismo produz vários tipos de lesões, genericamente denominadas **lesões traumáticas** (ou impropriamente chamadas de trauma mecânico, já que este é o agente causal e não a consequência). As principais lesões traumáticas são: (1) abrasão, ou ferida abrasiva, caracterizada pelo arrancamento de células da epiderme por ação de fricção ou esmagamento por um instrumento mecânico; (2) laceração, separação ou rasgo de tecidos, por excessiva força de estiramento, como ocorre na pele, ou por ação da força de um impacto externo que pode lacerar músculos, tendões ou vísceras internas; (3) contusão, ou ferida contusa, na qual o impacto é transmitido através da pele aos tecidos subjacentes, levando à ruptura de pequenos vasos, com hemorragia e edema, mas sem solução de continuidade da epiderme (o popular "galo" no couro cabeludo é um bom exemplo); (4) incisão ou corte é a lesão produzida por ação de um instrumento com borda afiada; esta é uma ferida mais extensa do que profunda; (5) perfuração, produzida por instrumento pontiagudo, sendo ferida mais profunda do que extensa; (6) fratura, caracterizada por ruptura ou solução de continuidade de tecidos duros, como ósseo e cartilaginoso. O estudo detalhado da lesão ou ferida pode dar indicações bastante precisas a respeito do instrumento que a produziu, razão da sua importância em Medicina Legal.

A força mecânica provoca lesões por romper estruturas celulares e teciduais, com liberação de moléculas que induzem resposta inflamatória, importante no reparo do dano ocorrido. Se não causa ruptura de estruturas, ela exerce pressão sobre as células, distendendo suas membranas, onde existem mecanorreceptores que, ativados, liberam mediadores responsáveis pela resposta local. Além de lesões locais, a força mecânica é capaz de desencadear reações sistêmicas; a reação de fase aguda (ver Capítulo 4), por exemplo, acompanha as lesões traumáticas com intensidade proporcional à gravidade do traumatismo.

Em grandes traumatismos, esmagamentos e traumas pequenos seguidos de hemorragia intensa, pode se instalar o **estado de choque**, condição na qual há hipoperfusão de todos os tecidos (ver Capítulo 9). Nesses casos, o choque pode ser provocado por mecanismos neurogênicos (choque neurogênico) e/ou pela hipovolemia decorrente de hemorragias.

Traumatismo extenso ou múltiplo libera grande número de moléculas sinalizadoras de agressão que induzem a síntese de mediadores da resposta local (inflamação) em tal quantidade que gera resposta inflamatória sistêmica capaz de, isoladamente, provocar choque, de modo semelhante ao que ocorre quando agentes infecciosos penetram na corrente sanguínea.

Embolia gordurosa (ver Capítulo 9) resulta de traumatismos em locais ou estruturas contendo tecido adiposo, especialmente em ossos ricos em medula óssea. Formados por pequenas gotículas de gordura, os êmbolos são encontrados principalmente nos capilares pulmonares, no encéfalo e, às vezes, nos rins. Não é raro o encontro de fragmentos de tecido adiposo ou mieloide obstruindo vasos pulmonares em pacientes falecidos por politraumatismo, prova de que o tecido traumatizado gera êmbolos gordurosos. Raramente, pode ocorrer **embolia gasosa** após traumatismos, quando o ar insuflado para as cavidades é pressionado para a luz de veias rotas, chegando à circulação pulmonar.

Variações de pressão atmosférica

O organismo humano tem capacidade de se adaptar facilmente a pequenas variações de pressão atmosférica. Um indivíduo suporta melhor o aumento de pressão atmosférica (até três vezes a normal) do que a sua diminuição; redução de 50% da pressão atmosférica é suficiente para produzir manifestações graves.

▸ **Síndrome de descompressão.** Em condições hiperbáricas, os gases existentes no ar se dissolvem em maior quantidade no plasma e nos líquidos intra e extracelulares. Quando ocorre descompressão rápida, os gases dissolvidos formam bolhas no sangue (originando êmbolos gasosos que obstruem pequenos vasos pulmonares, cerebrais etc.), nos tecidos (enfisema intersticial) e dentro de células. É o que ocorre na **síndrome da descompressão** ou **mal dos caixões**, condição patológica frequente no passado em mergulhadores e em profissionais que trabalham na instalação de sondas submarinas, em plataformas de petróleo ou na construção de pontes (dentro dos caixões, para a construção das bases dos pilares). Atualmente, com os conhecimentos sobre a origem desses problemas, são tomados os devidos cuidados para se evitar redução brusca da pressão sobre os indivíduos.

▸ **Efeitos de grandes altitudes.** Em altitudes elevadas, a condição hipobárica reduz a tensão do O_2 nos alvéolos pulmonares, o que provoca hipóxia. O organismo reage com vasoconstrição periférica, que desvia o sangue para a circulação esplâncnica e aumenta a quantidade de sangue que chega aos pulmões. A hipóxia lesa o endotélio vascular e favorece o aparecimento de edema, que pode ser generalizado, especialmente nos membros e na face, ou localizado nos pulmões e no encéfalo. Há, ainda, taquipneia, na tentativa de compensar a baixa tensão do O_2. Como, geralmente, nas regiões mais altas a umidade do ar é menor e as temperaturas são baixas, há maior risco de haver desidratação, especialmente se o indivíduo é submetido a exercício físico.

As alterações descritas anteriormente aparecem em indivíduos não adaptados que se deslocam para grandes altitudes. Até uma altura de 2.500 m, geralmente não aparecem manifestações; entre 3.000 e 4.000 m, as alterações são frequentes, mas geralmente não muito importantes; acima de 4.000 m, podem aparecer transtornos graves. A adaptação às grandes altitudes induz o aumento do hematócrito, da quantidade do ácido 2,3-difosfoglicérico em hemácias (aumentando a liberação de O_2 para os tecidos), do número de capilares em músculos, cérebro e miocárdio, da quantidade de mioglobina e do número de mitocôndrias em células. Aumento do ácido 2,3-difosfoglicérico aparece horas após a permanência em grandes altitudes, enquanto as demais alterações demoram de semanas a meses para se instalar.

As principais síndromes em pessoas não adaptadas às grandes altitudes são: (1) doença aguda da altitude, que pode aparecer quando se está acima de 3.000 m, caracterizada por dor de cabeça, lassidão, anorexia, fraqueza e dificuldade para dormir; (2) edemas pulmonar e cerebral da altitude, que surgem em algumas pessoas em altitudes acima de 3.000 m; resulta de aumento da permeabilidade vascular pulmonar e cerebral induzido por hipóxia; (3) edema sistêmico das alturas, que atinge face e membros e é encontrado em algumas pessoas, sobretudo mulheres, regredindo rapidamente com o retorno a altitudes menores.

Variações súbitas da pressão atmosférica decorrentes de uma explosão produzem lesão por meio do deslocamento abrupto do ar, da água ou de um corpo sólido. A variação brusca de pressão é denominada *blast* por autores de língua inglesa (*blast* gasoso, líquido ou sólido). As lesões produzidas dependem do tipo de órgão atingido: órgãos sólidos são mais resistentes, mas órgãos ocos com conteúdo hidroaéreo são muito vulneráveis (pulmões e órgãos do trato digestivo). Nos pulmões, ocorrem ruptura alveolar, hemorragias múltiplas, descolamento dos epitélios brônquico e bronquiolar e edema acentuado.

Variações de temperatura

O organismo suporta melhor o abaixamento do que a elevação da temperatura corporal. Vários mecanismos termorreguladores permitem ganhar ou perder calor, possibilitando adaptação adequada a variações da temperatura ambiente.

▸ **Ação local de baixas temperaturas.** A ação do frio localizada em uma parte do corpo produz lesões que dependem da rapidez com que ocorre a diminuição da temperatura e se ela é suficiente ou não para congelar a água nos tecidos. Um membro submetido por tempo prolongado a baixa temperatura apresenta: (1) vasoconstrição, oligoemia, hipóxia e lesões degenerativas decorrentes da redução do fornecimento de O_2; (2) lesão endotelial, causada por hipóxia, que aumenta a permeabilidade vascular e provoca edema; (3) se o resfriamento persiste, a vasoconstrição aumenta, a anóxia se agrava e surge necrose na

extremidade do membro atingido, a qual tende a ser progressiva; (4) com o aumento da intensidade do frio, desaparece o controle nervoso da vasomotricidade, instalando-se vasodilatação arteriolar e venular. Com isso, surgem hiperemia e aumento da quantidade de sangue no leito capilar e nas vênulas, mas a velocidade circulatória diminui, razão pela qual a hipóxia se acentua; (5) se a água se congela no interior das células, ocorre desequilíbrio eletrolítico grave que altera funções vitais como a respiração, e muitas macromoléculas perdem sua atividade; tudo isso conduz à morte celular. Cristalização da água intracelular é o principal mecanismo da morte celular no congelamento rápido.

Pela vasoconstrição, a região atingida fica pálida; se a temperatura se eleva, a área torna-se vermelha e edemaciada por causa da vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e quimiotaxia de células fagocitárias. A migração de leucócitos se faz por ação de mediadores liberados a partir da proteólise de células mortas (peptídeos quimiotáticos), de mastócitos (histamina, prostaglandinas e leucotrienos), da ativação da coagulação e fibrinólise (fibrinopeptídeos) e, possivelmente, da estimulação excessiva de terminações nervosas (substância P). Quando há necessidade de congelar células (espermatozoides para inseminação artificial, microrganismos para bancos de armazenamento, células em cultura etc.), o congelamento é feito rapidamente em nitrogênio líquido na presença de substâncias protetoras que evitam a cristalização da água intracelular. Assim, a célula paralisa suas atividades, mas mantém intactas suas macromoléculas; quando reaquecida, volta a funcionar normalmente.

▸ **Efeitos sistêmicos do frio.** O organismo submetido a baixas temperaturas tenta se adaptar mediante produção de maior quantidade de calor. A adaptação é temporária, e, se não há proteção adequada, a temperatura corporal começa a abaixar, instalando-se **hipotermia** (ou seja, a temperatura corporal abaixo de 35°C). Nessa situação, há vasoconstrição periférica, palidez acentuada e redução progressiva da atividade metabólica de todos os órgãos, especialmente do encéfalo e da medula espinhal. A causa de morte no resfriamento é, geralmente, determinada pela falência cardiorrespiratória por inibição dos centros bulbares que comandam a respiração e a circulação. Lesões morfológicas em órgãos de pessoas falecidas por resfriamento são escassas.

▸ **Ação local de altas temperaturas.** A ação local do calor produz lesões denominadas **queimaduras**, cuja gravidade depende da extensão e da profundidade da lesão. O calor causa lesão por vários mecanismos: (1) liberação de histamina de mastócitos, a qual produz vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular (edema); (2) liberação da substância P de terminações nervosas aferentes; (3) ativação das calicreínas plasmática e tecidual, com produção de bradicinina, que aumenta a vasodilatação e o edema; (4) lesão direta da parede vascular, que pode aumentar o edema, produzir hemorragia e levar à trombose de pequenos vasos, resultando em isquemia e necrose; (5) ação direta sobre células, produzindo degeneração hidrópica quando a temperatura ultrapassa 52°C – isso se deve ao aumento do consumo de ATP, que acelera as reações enzimáticas, sem que haja aumento proporcional do fornecimento de oxigênio (hipóxia relativa). Se a temperatura se eleva acima de 55°C, há morte celular em decorrência de desnaturação de proteínas e de modificações profundas de atividades metabólicas.

As queimaduras são classificadas em: (1) queimadura de primeiro grau, caracterizada por hiperemia, dor e edema moderado na pele, mas sem necrose; (2) queimadura de segundo grau, na qual ocorrem necrose da epiderme e bolhas dermoepidérmicas; (3) queimadura de terceiro grau, em que há necrose da epiderme e da derme, podendo atingir tecidos mais profundos. Atualmente, as queimaduras de primeiro e segundo graus são denominadas queimaduras parciais da espessura da pele, e as queimaduras de terceiro grau, queimaduras totais ou completas da espessura da pele.

De modo semelhante ao que ocorre em traumatismos graves, queimaduras extensas podem levar a: (a) *estado de choque*, o qual tem componentes neurogênico (dor intensa) e hipovolêmico (perda de plasma na área queimada); (b) *resposta inflamatória sistêmica* (liberação de grande quantidade de mediadores na área atingida). Uma complicação temida é a infecção na área queimada, que pode ser seguida de septicemia por causa da redução dos mecanismos de defesa locais (a própria pele) e sistêmicos, pois há diminuição da imunidade celular, da capacidade de produzir anticorpos, dos níveis séricos de complemento (por ativação excessiva da via alternativa), dos níveis plasmáticos de fibronectina (proteína opsonizadora) e da atividade de macrófagos.

▸ **Efeitos sistêmicos de altas temperaturas.** Se o indivíduo é submetido a temperaturas elevadas (excesso de sol, proximidade de caldeiras ou de fornos de fundição etc.), pode haver elevação progressiva da temperatura corporal, o que se denomina **hipertermia**. Quando a temperatura corporal atinge ou ultrapassa 40°C, há vasodilatação periférica, fechamento de anastomoses arteriovenosas, abertura de capilares e sequestro de grande quantidade de sangue na periferia, iniciando o quadro de insuficiência circulatória periférica (choque térmico clássico). O estado de insuficiência circulatória se agrava quando há sudorese profusa, que reduz o volume plasmático. Em geral, o choque térmico é favorecido pelo uso de substâncias que inibem a sudorese (anticolinérgicos, betabloqueadores), diuréticos e substâncias que aumentam a produção de calor (anfetaminas, cocaína). A hipóxia decorrente da insuficiência circulatória causa lesões no sistema nervoso, podendo o paciente apresentar meningismo e convulsões, facilitados pelo abaixamento do limiar de excitabilidade de neurônios induzido por altas temperaturas. Se a hipertermia decorre de exercício forçado em ambiente quente, as consequências são ainda mais graves (choque térmico do exercício físico): maiores são a desidratação e o desequilíbrio eletrolítico, com instalação de hipocalemia e acidose lática (devido à produção de ácido lático nos músculos exercitados). Pode haver rabdomiólise com

mioglobinúria e, às vezes, coagulação intravascular disseminada, culminando com a insuficiência de múltiplos órgãos e a morte.

A **hipertermia maligna** é uma doença de herança autossômica dominante na qual a exposição a anestésicos e à succinilcolina dispara a liberação maciça de Ca^{++} no retículo sarcoplasmático das miocélulas esqueléticas, causando tremores incontrolados e excessiva produção de calor, de lactato e de CO_2 (acidose lática e respiratória), além de elevar os níveis séricos de K^+ e de creatinofosfocinase. O defeito genético é uma mutação no gene que codifica uma proteína que interfere no controle do transporte de Ca^{++} no retículo sarcoplasmático.

Corrente elétrica

A eletricidade produz lesões quando a corrente elétrica passa pelos tecidos completando o circuito entre dois condutores. Os efeitos lesivos da corrente elétrica decorrem de dois mecanismos: (1) disfunção elétrica em tecidos, que ocorre especialmente no miocárdio, nos músculos esqueléticos e no tecido nervoso; (2) produção de calor, de acordo com a resistência oferecida pelos tecidos. Esses efeitos dependem de vários fatores, entre os quais: (a) o tipo de corrente; corrente alternada é mais lesiva do que a contínua (a de 60 ciclos, usada no Brasil, está na faixa de frequência danosa para o miocárdio e o sistema nervoso); (b) a quantidade de corrente que passa pelo corpo, dependente da voltagem e da resistência –, a intensidade da corrente medida em ampères é diretamente proporcional à voltagem e inversamente proporcional à resistência; (c) o trajeto seguido pela corrente, pois a corrente alternada de pequena amperagem pode ser fatal, se passa pelo encéfalo ou pelo coração; (d) a duração da agressão, visto que a liberação de calor é tanto maior quanto maior o tempo de passagem da corrente; (e) a superfície de contato: se pequena, pode produzir queimadura profunda; porém, se na mesma intensidade mas em superfície grande, pode não lesar a pele. Uma criança que coloca um fio desencapado na boca pode sofrer queimadura grave nos lábios; se a mesma corrente atinge um indivíduo imerso em uma banheira, provoca morte sem que haja lesões por queimadura (a pele molhada conduz melhor a eletricidade e oferece menor resistência).

Descargas elétricas de tempestades (raios) formam correntes elétricas em várias direções, produzindo queimaduras de forma arborescente mais ou menos típicas (fulguração). Nesses casos, a morte se dá por parada cardiorrespiratória. Quando a descarga é muito intensa, há produção de grande quantidade de calor em órgãos internos, com vaporização da água e ruptura de vísceras, inclusive de vasos sanguíneos.

Radiações

As radiações são emissões de energia que se propagam como ondas eletromagnéticas ou como partículas. As radiações eletromagnéticas são classificadas de acordo com o comprimento de onda e com a frequência, formando um espectro que varia de grandes comprimentos de onda e de baixa frequência (ondas hertzianas ou de rádio, micro-ondas), até de pequeno comprimento de onda e alta frequência, como raios gama e raios X – a radiação ultravioleta, a luz visível e os raios infravermelho estão entre esses extremos. O poder de penetração das radiações eletromagnéticas é inversamente proporcional ao comprimento de onda; as mais penetrantes são os raios X e os raios gama, tendo as radiações ultravioleta baixíssimo poder de penetração.

As radiações particuladas originam-se artificialmente pela aceleração de partículas subatômicas ou formam-se naturalmente pela decomposição espontânea de elementos radioativos. As radiações particuladas (partículas radioativas) mais importantes são as radiações alfa e beta, neutrinos, deutérios e mésons.

As radiações naturais, encontradas na atmosfera (raios cósmicos, que contêm o espectro ultravioleta) ou na crosta terrestre, originam-se de elementos naturalmente radioativos, como urânio, tório, rádio, estrôncio, polônio, césio e tecnécio. Elas representam uma radiação basal de cerca de 102 mREM e são responsáveis por 0,25 a 0,50% das doenças genéticas na espécie humana.

As lesões produzidas por radiações ionizantes no ser humano resultam de: (1) inalação ou ingestão de poeira ou alimentos que contêm partículas radioativas, o que ocorre em trabalhadores de minas – onde são abundantes minerais radioativos, como o rádio; (2) exposição a radiações com fins terapêuticos ou diagnósticos; (3) contato acidental com radiações emanadas de artefatos nucleares como reatores, aparelhos de radioterapia ou de radiodiagnóstico; (4) bombas nucleares. Como o efeito das radiações ionizantes é o mesmo, independentemente da fonte ou do tipo de radiação, serão discutidos apenas os aspectos gerais dos mecanismos pelos quais as radiações produzem lesões, sem a preocupação de se estudar os aspectos específicos das doenças por irradiação.

As radiações ionizantes lesam os tecidos por dois mecanismos: (1) ação direta sobre as macromoléculas – especialmente proteínas, lipídeos, carboidratos e ácidos nucleicos –, nas quais podem produzir quebras, novas ligações e ionização de radicais, alterando a função dessas moléculas; (2) ação indireta, produzindo radicais livres a partir da ionização da água (radicais O_2°, $^{\circ}OH$, H_2O_2).

Fatores que interferem nas lesões

As lesões produzidas por radiações dependem de vários fatores, entre os quais: (1) dose e tempo de exposição – doses repetidas são mais lesivas do que a mesma dose aplicada de uma só vez; (2) oxigenação dos tecidos – pois, quanto maior a disponibilidade de O_2, maior a radiossensibilidade; (3) substâncias radiossensibilizantes, como os análogos de bases orgânicas pirimídicas, as quais aumentam o poder lesivo das radiações; (4) elementos que removem radicais livres, como a

cisteína e a cisteamina, exercem efeito radioprotetor; (5) diferentes fases do ciclo celular, as quais tornam as células mais ou menos radiossensíveis: células em G_2 ou em M são mais sensíveis do que em G_1, enquanto a menor sensibilidade é encontrada em células no final da fase S.

Os tecidos com maior atividade mitótica são geralmente os mais radiossensíveis e os primeiros a apresentar alterações após radiações (no Quadro 3.1 estão listados alguns tecidos em ordem de sensibilidade às radiações ionizantes). Como muitos cânceres são formados por células com alta atividade mitótica, a radioterapia é muito utilizada no seu tratamento. Todavia, a radiossensibilidade dos tumores malignos é variada, havendo alguns mais e outros menos radiossensíveis. Há cânceres radiossensíveis e cânceres radiocuráveis; estes podem ser erradicados com radioterapia, mas aqueles sofrem grande regressão após a radioterapia, embora esta não elimine todas as células cancerosas.

Quadro 3.1 Radiossensibilidade dos tecidos

Níveis de radiossensibilidade	Tipo de tecido
Muito alta	Linfoide, hematopoético (medula óssea), gônadas (células da espermatogênese e folículos ovarianos)
Alta	Epitélio gastrointestinal, folículos pilosos, epitélio alveolar, epitélio tubular renal
Média	Endotélio, epitélios glandulares (mama, pâncreas, glândulas salivares), epitélio da bexiga, cartilagem e osso em crescimento, tecido nervoso encefálico
Baixa	Osso e cartilagem maduros, nervos periféricos

▸ **Efeitos locais de radiações ionizantes.** As alterações produzidas pelas radiações são denominadas *lesões actínicas*. Dependendo da dose e do tempo de irradiação, podem surgir lesões agudas (imediatas), lesões crônicas e lesões tardias. Na fase aguda, encontram-se: (1) lesões degenerativas, que vão desde degeneração hidrópica até necrose. Se são células com grande atividade mitótica, há inibição da proliferação e aparecimento de mitoses atípicas. Além disso, são frequentes células com núcleos pleomórficos resultantes de aneuploidia e poliploidia; células gigantes, com núcleos bizarros, também são comuns. Tais aberrações nucleares podem trazer dificuldade ao patologista que examina tecidos após irradiação para verificar possível persistência de células cancerosas, que também possuem núcleos pleomórficos e aberrantes. O estudo citogenético de células irradiadas revela todos os tipos de aberrações cromossômicas conhecidas: quebras, deleções, translocações, inversões etc. A análise dos descendentes dessas células pode mostrar o aparecimento das mais variadas mutações; (2) alterações vasculares, muito frequentes. Há vasodilatação e tumefação e vacuolização de células endoteliais, que podem sofrer necrose. Além do aumento de permeabilidade vascular (edema), pode haver ruptura da parede, hemorragia, formação de trombos e lesões decorrentes de obstrução do vaso. Na fase tardia, os vasos apresentam proliferação endotelial e fibrose hialina da parede, com redução da luz. Dilatações vasculares (telangiectasias) podem persistir por longo tempo; (3) migração de fagócitos (neutrófilos e macrófagos), que removem as células mortas e iniciam os estímulos para a cicatrização.

Úlceras de irradiação na pele são de difícil cicatrização por causa da inibição da regeneração do epitélio e da proliferação endotelial e fibroblástica. No processo de cura, há intensa deposição de colágeno com tendência a hialinização. A fibrose intersticial difusa, maior do que a esperada por lesões induzidas por irradiações repetidas, é encontrada nos pulmões e no coração após irradiações múltiplas.

▸ **Irradiação total do corpo.** A irradiação total do corpo pode produzir desde pequenas alterações funcionais até uma doença aguda grave, seguida de morte, além de complicações tardias, como aumento na incidência de câncer e aceleração do envelhecimento. As lesões aparecem primeiro em órgãos formados por tecidos mais radiossensíveis.

O Quadro 3.2 resume as manifestações que aparecem após a irradiação total do corpo por diferentes doses de radiação. Pessoas que sobrevivem à irradiação total do corpo apresentam, anos depois, sinais de envelhecimento acelerado. Camundongos irradiados também têm redução significativa da expectativa de vida. Não se sabe se isso decorre de possíveis mutações em genes que controlam os processos do envelhecimento ou se é devido a alterações vasculares observadas após irradiação (proliferação endotelial e fibrose da parede), que reduzem a nutrição dos tecidos.

Quadro 3.2 Efeitos da irradiação total do corpo

Dose de radiação (rad)	Efeitos esperados
10-50	Não detectáveis
50-100	Vômitos e náuseas por um dia (20% dos expostos), fadiga, leucopenia transitória

100-200	Vômitos e náuseas (> 50% dos expostos), neutropenia acentuada
200-350	Vômitos e náuseas (em 100% dos expostos), diarreia, enterorragia, perda do apetite, morte de 20% dos expostos entre 2 e 6 semanas, pancitopenia grave (75% de redução das células do sangue)
350-550	Mesmas manifestações gerais em 24 h, morte de 50% dos expostos em 30 dias
550-750	Mesmas manifestações após 4 h, morte de 100% dos expostos em 3 meses
1.000	Mesmas manifestações gerais em 1 ou 2 h, morte de 100% dos expostos em alguns dias
5.000	Manifestações imediatas, morte em 100% dos expostos em 1 semana

▸ **Irradiação e câncer.** O papel das radiações ionizantes na etiologia do câncer é inquestionável. Observações experimentais e epidemiológicas mostram aumento da incidência de diversos tipos de câncer, em tempos diversos, após determinadas doses de radiação. O período de latência entre a irradiação e o aparecimento do câncer é variável, sendo menor para os tumores do sistema hemolinfopoético (leucemias e linfomas). O mecanismo responsável é a capacidade que as radiações têm de induzir mutações gênicas, translocações ou deleções cromossômicas, podendo alterar, qualitativa ou quantitativamente, genes relacionados com neoplasias (oncogenes, genes supressores de tumor etc., como será descrito no Capítulo 10).

▸ **Irradiação do corpo no período pré-natal e de crescimento pós-natal.** Se a irradiação ocorre na fase de blástula e, portanto, antes da implantação do ovo, é possível que haja eliminação do embrião sem que a mãe perceba ter ocorrido sua formação. A irradiação no período embrionário pode acarretar grande número de malformações, dependendo do estágio de desenvolvimento do embrião, pois é nessa época que ocorre a formação das estruturas básicas do corpo. Durante esse período, é comum abortamento após a irradiação. Irradiação durante o período fetal pode determinar manifestações observadas somente após o nascimento: redução de células neuronais, levando a retardo mental; depleção de células gonadais, causando disfunção reprodutiva; alteração em áreas de crescimento dos ossos, resultando em distúrbios do crescimento pós-natal; e aumento na incidência de cânceres na infância e na adolescência, especialmente leucemias e linfomas.

Luz solar

A luz solar contém um amplo espectro de radiações, que vão desde pequenos comprimentos de onda (radiações cósmicas) até aqueles ao nível das ondas hertzianas. A radiação infravermelha produz calor, sendo responsável em parte por queimaduras solares. No entanto, são as radiações ultravioleta as mais importantes e potencialmente as mais lesivas. Além dos demais efeitos descritos a seguir, os raios ultravioleta (UV) diminuem o número de células de Langerhans da epiderme e reduzem as respostas imunitárias local e sistêmica, especialmente a imunidade celular.

Existem três faixas de ultravioleta: < 290 nm (UVC), entre 290 e 320 nm (UVA) e entre 320 e 400 nm (UVB). Os raios UVC são absorvidos na camada de ozônio e não chegam à superfície da Terra (a proteção da camada de ozônio tem, pois, grande importância para as pessoas). Os raios UVA e UVB são os responsáveis pelas lesões provocadas pela luz solar, que podem ser agudas ou crônicas. Entre as agudas, têm-se hipertermia (insolação, intermação por choque térmico) e queimaduras. Estas se manifestam por eritema, edema e, mais raramente, formação de bolhas; em seguida, surgem descamação e hiperpigmentação.

Os efeitos crônicos são mais importantes. Os *raios UVB* têm ação melanogênica, induzem pigmentação, são os responsáveis principais por fenômenos de fotossensibilização, associam-se ao envelhecimento acelerado e provocam lesões proliferativas, incluindo neoplasias (carcinomas, melanomas). Agindo por período prolongado, os raios UVB induzem enrugamento da pele, a qual se torna progressivamente coriácea (como pele curtida), e, portanto, o chamado envelhecimento cutâneo precoce. Isso se deve à degeneração e à fragmentação de fibras elásticas na derme e, consequentemente, a modificações nas propriedades elásticas da pele (daí o enrugamento). Os *raios UVA* causam degenerações em células da epiderme e alterações no seu DNA, o que pode provocar lesões proliferativas benignas (ceratose actínica) ou de malignidade variável (epitelioma basocelular, carcinoma de células escamosas e melanomas).

A relação entre radiação solar e câncer da pele parece inquestionável: os carcinomas são mais frequentes em regiões expostas à luz solar – nos lábios, são mais comuns no inferior do que no superior. A ação carcinogênica de raios UV se deve à formação de dímeros de timina nas moléculas de DNA. Quase sempre, tal mutação é corrigida por produtos dos genes de reparo do DNA; quando isso não ocorre, as mutações são transmitidas às células-filhas e podem resultar no aparecimento de um câncer.

Fotossensibilização

Reações de fotossensibilização são induzidas por substâncias que se depositam na pele e, por absorverem raios UV, podem ser ativadas, originar radicais livres e ter efeitos tóxicos sobre células epidérmicas; com isso, causam eritema, edema e, às vezes, bolhas, exacerbando os efeitos da luz. Essa sequência constitui uma reação do tipo **fototóxica**. Outras vezes, uma substância se deposita na pele e, por ação de raios UV, é ativada e forma radicais que funcionam como haptenos, os quais se ligam a proteínas da epiderme e induzem uma resposta imunitária do tipo celular, desencadeando reações semelhantes às da

dermatite de contato. Surge eczema, em geral dias após a exposição à substância e à luz solar, período em que se está montando a resposta imunitária. O quadro é de uma dermatite eczematosa, com vermelhidão, edema, prurido e formação de bolhas. Trata-se de uma reação tipicamente **fotoalérgica**.

Há fármacos que são eminentemente *fototóxicos,* como fenotiazínicos, psoralenos e metotrexato, e outros predominantemente *fotoalérgicos*, como quinidina e quinino; outros ainda podem ter os dois efeitos, como sulfonamidas e ciclamatos. Quando o produto fotossensibilizador é de natureza vegetal, fala-se em *fitofotodermatose* (comum após contato com folhas de figo, sumo do limão etc.).

A fotossensibilização pode ocorrer em doenças sistêmicas, como o lúpus eritematoso, no qual a exposição aos raios UV pode induzir a atividade da doença. Nas porfirias, os depósitos de protoporfirinas na pele induzem lesões fototóxicas; na pelagra, há exacerbação dos efeitos epidérmicos da radiação solar, com eritema, edema e hiperpigmentação.

Som (ruídos)

Observações epidemiológicas indicam que uma pessoa submetida a ruídos fortes (no ambiente de trabalho, em casa, nas ruas) apresenta distúrbios de audição caracterizados por perda progressiva da capacidade de distinguir sons de frequência mais alta. Admite-se que ruídos muito altos induzam lesões nas células ciliadas do órgão de Corti, as quais são responsáveis pela acuidade auditiva. É fato bem conhecido que indivíduos idosos da zona rural (menos ruídos) têm audição mais conservada do que idosos de grandes centros urbanos, onde o nível de ruídos é maior.

Ultrassom

O ultrassom, gerado pela transformação de energia elétrica em ondas sonoras com frequência acima de 20.000 Hz, é muito utilizado no diagnóstico por imagens (ultrassonografia). Até o momento, não há relatos de efeitos deletérios decorrentes da ultrassonografia, inclusive na vida embrionária. A ultrassonografia tem sido utilizada também no tratamento fisioterápico de dores musculares espasmódicas e como método acelerador de cicatrização, com resultados discutíveis.

Ondas de rádio | Micro-ondas | Campos eletromagnéticos em redes de alta tensão

A ampla utilização do telefone celular possibilita que micro-ondas sejam capturadas e emitidas junto ao crânio, tendo sido levantada a hipótese de que pudessem chegar aos tecidos moles, inclusive ao sistema nervoso central, onde poderiam induzir neoplasias. Estudos experimentais sobre efeitos biológicos dessas ondas em células em cultura mostram que, além do efeito térmico (transferência de energia), pode haver alterações na expressão de alguns genes, com modificações no ciclo celular. No entanto, os estudos epidemiológicos feitos até o momento em várias regiões do mundo, com amostras bem controladas, não demonstraram aumento de risco para gliomas, meningiomas ou tumores da parótida. Alguns estudos que mostraram aumento do risco para essas ou outras neoplasias são muito questionados quanto às amostras utilizadas. Embora a International Agency for Research in Cancer (IARC) tenha considerado as ondas de radiofrequência e campos eletromagnéticos como possíveis agentes carcinogênicos (grupo 2B), metanálise sobre efeitos do uso de telefone celular em tumores cerebrais mostrou que não há aumento do risco para gliomas, meningiomas ou neurinoma do acústico. Estudos experimentais bem conduzidos, com exposição de animais de laboratório a doses compatíveis com a exposição pelo uso do telefone celular, também não mostraram qualquer efeito carcinogênico para o tecido nervoso. O efeito térmico dessas ondas (ablação por radiofrequência) é utilizado na terapêutica de tumores.

■ Agentes biológicos

Agentes biológicos incluem vírus, riquétsias, micoplasmas, clamídias, bactérias, fungos, protozoários e helmintos. Todos eles podem invadir o organismo e produzir doenças, conhecidas em conjunto como **doenças infecciosas**. Também existem artrópodes que podem invadir a superfície do corpo (ectoparasitas) e provocar lesões. Nesta seção, serão discutidos apenas os aspectos gerais de como um agente biológico produz lesão tecidual, abordando-se os elementos comuns de agressão para cada grande grupo de agentes infecciosos.

Um agente biológico pode produzir lesão por meio dos seguintes mecanismos: (1) ação direta, por invasão de células, nas quais prolifera e pode causar morte. É o *efeito citopático*, que pode ocorrer por infecção com muitos microrganismos, especialmente vírus e alguns tipos de riquétsias, bactérias e protozoários; (2) substâncias tóxicas (toxinas) liberadas pelo agente infeccioso: são as *exotoxinas* de bactérias, de micoplasmas e de alguns protozoários; (3) componentes estruturais ou substâncias armazenadas no interior do agente biológico e liberados após sua morte e desintegração: são as toxinas endógenas ou *endotoxinas*; (4) ativação de componentes do sistema proteolítico de contato (p. ex., sistema do complemento), iniciando uma *reação inflamatória* no local da invasão – inflamação é a lesão mais frequente em doenças infecciosas e será estudada no Capítulo 4; (5) indução de *resposta imunitária* aos diferentes antígenos do agente infeccioso (antígenos de superfície, de estrutura ou de excreção) – a resposta imunitária humoral ou celular, indiscutivelmente importante na defesa contra invasores, é um dos mecanismos básicos na patogênese de lesões produzidas por agentes infecciosos; (6) antígenos do invasor podem aderir à superfície celular ou de outras estruturas teciduais, que se tornam alvo da ação de anticorpos e da imunidade celular dirigida aos epítopos desses antígenos. Antígenos do microrganismo podem também possuir epítopos semelhantes a moléculas dos tecidos. Nesses dois casos, a resposta imunitária contra os microrganismos pode dirigir-se também a componentes do indivíduo infectado (*autoagressão*); (7) *integração ao genoma celular* (p. ex., vírus) e *alterações na síntese proteica*, o que

pode levar a neoplasias. Todos esses mecanismos agem com maior ou menor intensidade de acordo com a constituição genética do organismo, pois esta é que condiciona a existência de receptores para diferentes toxinas e o tipo de resposta imunitária a diferentes antígenos. Também têm grande influência as condições do organismo no momento da invasão pelo microrganismo (estado nutricional, lesões preexistentes etc.).

Lesões produzidas por vírus

Para penetrarem nas células, os vírus ligam-se a receptores da superfície celular, razão pela qual há vírus espécie-específicos e vírus célula-específicos. Muitos vírus utilizam receptores celulares com funções próprias: o HIV usa a molécula CD4 de linfócitos T e os receptores CXCR5; o vírus Epstein-Barr utiliza o receptor para C3b em linfócitos B; o vírus da poliomielite liga-se ao receptor colinérgico etc.

Em geral, os vírus penetram nas células por endocitose ou por fusão do envelope com a membrana plasmática. Como necessitam da digestão prévia do seu envelope para penetrar em células, muitos vírus precisam ser previamente fagocitados ou devem encontrar nos tecidos enzimas capazes de digerir o seu envoltório. Após penetrar em células, o ácido nucleico viral é liberado e pode ou não se integrar ao genoma celular. Independentemente da integração ao genoma, o ácido nucleico viral entra em replicação e passa a comandar os principais mecanismos de síntese da célula, agora dirigidos para a produção de componentes do vírus, cuja montagem se faz no citoplasma, onde seu ácido nucleico é envolto por proteínas do capsídeo; sua saída pode se dar após a morte da célula ou por eliminação ativa através da membrana (exocitose).

Uma doença viral inicia-se com a entrada do vírus no organismo, que se faz pelo trato digestivo, pelas vias respiratórias, por inoculação na pele, pela picada de artrópodes, pela mordida de animais ou por soluções de continuidade deixadas por pequenos traumatismos; nesse processo, o vírus necessita vencer as barreiras naturais existentes na pele e em mucosas. Um vírus pode também ser inoculado diretamente no sangue. O encontro de receptores em células epiteliais (no vírus da *influenza*, a molécula hemoaglutinante existente no capsídeo adere a resíduos de ácido siálico no epitélio respiratório) e a produção de enzimas como neuraminidase são alguns fatores que favorecem a invasão viral.

A disseminação do vírus se faz pelas vias sanguínea, linfática ou axonal. Alguns são lançados livres na circulação (vírus da hepatite B), outros se disseminam em células do sangue (HIV em linfócitos e macrófagos, citomegalovírus em monócitos). Outros vírus, como o da raiva, penetram em terminações nervosas no local da inoculação e chegam ao sistema nervoso central através de um fluxo axonal retrógrado; mecanismo semelhante é utilizado pelo vírus do herpes, que, a partir das células ganglionares, se dirige ao epitélio da pele através de axônios das fibras nervosas. A infecção de células distantes do sítio de inoculação depende de receptores específicos ou de enzimas tecido-específicas que influem no chamado tropismo tecidual dos vírus. Os vírus podem causar lesões por ação direta ou indireta.

Por *ação direta*, o vírus penetra nas células e pode causar: (1) infecção abortiva, na qual o vírus penetra na célula mas não consegue se replicar, não causando lesão grave (observação frequente quando se infecta experimentalmente células diferentes com o mesmo vírus); (2) infecção persistente, com síntese contínua e eliminação do vírus, produzindo a chamada infecção lenta ou arrastada, com lesões celulares cumulativas que demoram a ter expressão clínica (são as viroses lentas, como a infecção pelo HIV); (3) infecção latente, em que o vírus se incorpora ao genoma do hospedeiro e permanece quiescente até ser estimulado a entrar em atividade (o vírus herpes zoster infecta neurônios sensitivos e pode permanecer quiescente por longo período, refazendo o ciclo e infectando células epiteliais quando reativado); pode não causar lesão celular imediata, mas pode levar a transformação celular mais tarde (infecção latente pelo vírus Epstein-Barr em linfócitos B é um bom exemplo); (4) infecção lítica, na qual o vírus prolifera e causa morte da célula hospedeira (vírus HPV; as cepas carcinogênicas do vírus interrompem o ciclo lítico e se incorporam ao DNA da célula hospedeira).

Além de lise da célula hospedeira, o efeito citopático direto do vírus pode se manifestar também pelo aparecimento de outras lesões: (1) fusão de células formando sincícios, fenômeno comum em certas infecções virais do sistema respiratório e em hepatites virais da infância; (2) modificações no citoesqueleto celular, decorrentes de alterações em microfilamentos e microtúbulos, as quais se refletem em modificações em cílios, como acontece em infecções respiratórias; (3) acúmulo de partículas virais completas ou incompletas, formando corpúsculos de inclusão no citoplasma ou no núcleo – tais corpúsculos são muito importantes no diagnóstico morfológico de algumas viroses, como raiva, infecção herpética, infecção pelo citomegalovírus etc; (4) vacuolização de células epiteliais, chamada coilocitose, frequente na infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV); (5) indução de apoptose.

Por *ação indireta*, os vírus produzem lesões sobretudo por mecanismos imunitários. Os antígenos virais (proteínas do envelope ou do capsídeo) são obrigatoriamente expressos na membrana plasmática da célula hospedeira, já que são sintetizados pela mesma via de síntese dos componentes de membranas celulares. Em geral, a infecção é seguida da produção de interferons alfa e beta, que favorecem a expressão de MHC I na célula infectada, aumentando a quantidade de antígeno viral associado a essas moléculas na membrana celular. Os fragmentos de DNA ou RNA viral são reconhecidos em receptores TLR nos endossomos, capazes de ativar não só genes pró-inflamatórios como também fatores de transcrição para genes de IFN-α e IFN-β; também são reconhecidos em receptores intracelulares da família RIG, que induzem a síntese de citocinas pró-inflamatórias e interferons.

A lise das células infectadas se faz por: (1) linfócitos T citotóxicos, que reconhecem epítopos via MHC I; (2) linfócitos

Th1, os quais liberam fatores citotóxicos (linfotoxina ou TNF-β) ou estimuladores de macrófagos, que, uma vez ativados, também liberam fatores citotóxicos para a célula infectada; (3) células NK, as quais matam células infectadas que reduziram ou anularam a expressão de MHC I; (4) anticorpos, que lisam a célula infectada por ativar o sistema complemento ou por promover citotoxicidade mediada por células dependente de anticorpos (ADCC). Por tudo isso, a célula pode ser lesada e morta, mesmo que o vírus não tenha efeito citopático. Destruição da célula infectada é indispensável para erradicar a infecção, já que os anticorpos só podem neutralizar os vírus ou opsonizá-los se os encontrar livres no interstício ou na circulação, o que acontece quando a célula infectada é destruída. A Figura 3.3 ilustra as principais interações de vírus com células.

As infecções virais sempre evocam resposta imunitária celular. A inflamação subsequente caracteriza-se por infiltrado de leucócitos mononucleares (linfócitos e macrófagos), com pouca participação de neutrófilos. Em muitas viroses, a lesão celular depende essencialmente de agressão imunitária, como ocorre nas hepatites B e C. Imunocomplexos podem se formar no local da infecção, inclusive na microcirculação, onde induzem a formação de trombos que obstruem os vasos. Imunocomplexos são responsáveis às vezes por agravamento da lesão (na hepatite fulminante pelo vírus B, esse é um possível mecanismo patogenético da necrose maciça que ocorre na doença). A formação de imunocomplexos circulantes pode levar ainda à sua deposição em tecidos, onde produzem lesões inflamatórias (na hepatite B, alguns pacientes podem apresentar artrite, causada possivelmente pela deposição de imunocomplexos nas articulações).

Lesões produzidas por bactérias

A capacidade das bactérias de produzir lesões, denominada **patogenicidade** ou **virulência**, depende da expressão de genes existentes no cromossomo bacteriano ou em um plasmídeo que codificam os chamados *fatores de virulência*; estes, que caracterizam formas ou cepas virulentas de bactérias, muitas vezes atuam por mecanismos ainda desconhecidos. Na maioria das bactérias, os fatores de virulência estão relacionados com: (1) facilitação da invasividade do microrganismo; (2) inibição de fatores humorais inespecíficos de defesa; (3) inibição da resposta imunitária protetora; (4) resistência à ação de fagócitos; (5) produção de toxinas.

A pele e as mucosas constituem importante barreira protetora contra a invasão de bactérias. Nelas, há componentes mecânicos (ceratina), químicos (secreção sebácea, secreções digestivas e muco), imunitários (IgA secretora e tecido linfático associado a mucosas ou à pele) e biológicos (microbiota residente normal). Para penetrar na pele, as bactérias necessitam encontrar uma solução de continuidade ou ser inoculadas, pois não há penetração ativa. Para facilitar sua invasão, as bactérias: (1) produzem substâncias antibióticas (bacteriocinas), que eliminam componentes da microbiota normal e favorecem a competição para o microrganismo externo, especialmente a aderência às células epiteliais; (2) liberam enzimas (proteases, glicosidases, hialuronidases, neuraminidases) que facilitam a passagem da bactéria através do muco e do glicocálice e a sua disseminação no interstício; (3) possuem moléculas de adesão que ficam na sua superfície em componentes especiais denominados fímbrias ou *pilli*, as quais permitem ao microrganismo reconhecer estruturas na superfície das células e a elas aderir. Em estreptococos, que não possuem fímbrias, o ácido teicoico da parede celular associado à proteína M forma a estrutura de adesão que reconhece resíduos de carboidratos na superfície de células epiteliais. A aderência é geralmente específica, explicando o tropismo de determinadas bactérias para certos locais. Muitas vezes, a produção de toxinas e a sua liberação dependem do fenômeno de aderência: o vibrião do cólera, por exemplo, desloca-se no muco com o auxílio do flagelo e adere ao epitélio por meio de fímbrias localizadas na extremidade aflagelar. O gene que controla a síntese de adesina nessa bactéria está intimamente relacionado com o que controla a síntese da toxina do cólera, e esses dois fatores (adesão e toxina) são os mais importantes na virulência do vibrião colérico. Ao lado de adesão específica, existe outra inespecífica, criada por moléculas que conferem hidrofobicidade à superfície bacteriana; quanto mais hidrofóbica é a superfície de uma bactéria, mais fácil é a sua adesão à superfície celular.

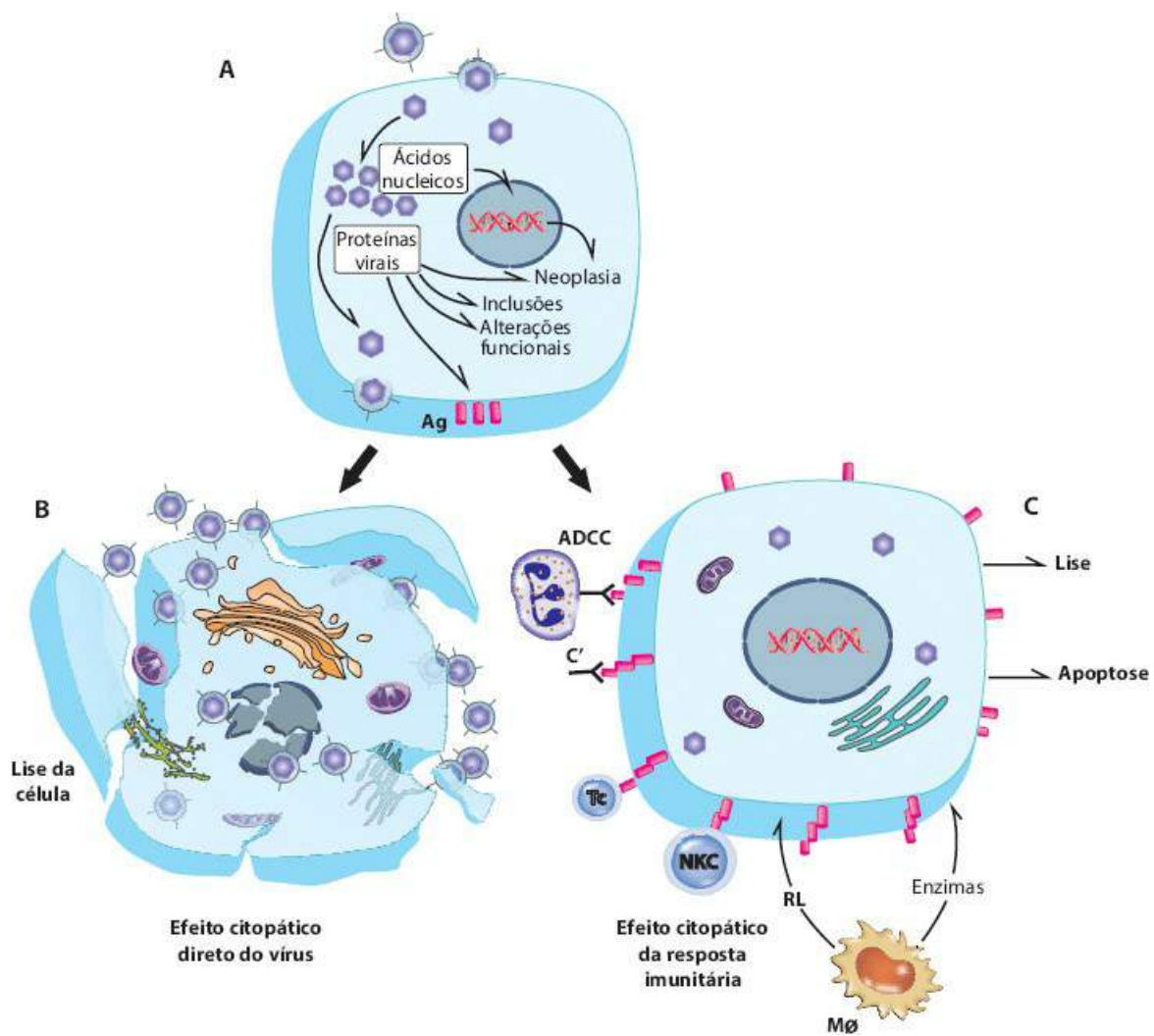



Figura 3.3 Mecanismos gerais de lesões celulares induzidas por vírus. **A.** Após penetração na célula, o vírus multiplica-se no citoplasma, e antígenos virais (Ag) são expostos na membrana. Vários efeitos podem ocorrer na célula infectada. **B.** A célula sofre lise em decorrência da multiplicação viral. **C.** O vírus não mata a célula, mas os antígenos virais, situados na membrana celular, são reconhecidos por anticorpos, que ativam o complemento (C') ou induzem citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC), causando morte da célula. Células NK (NKC) e linfócitos T citotóxicos (Tc) reconhecem a célula infectada e matam-na. Macrófagos (MΦ) estimulados por IFN-γ produzem radicais livres (RL) e secretam enzimas que também agridem a célula infectada pelo vírus. Os mecanismos imunitários podem matar a célula por necrose lítica (lise) ou por indução de apoptose.

Muitos fatores favorecem a sobrevivência de bactérias em indivíduos infectados. As bactérias podem produzir proteases que digerem IgA (p. ex., gonococo) ou liberar antígenos de sua superfície, o que pode reduzir a eficácia da resposta imunitária; outras causam imunossupressão por agirem sobre linfócitos T ou sobre fagócitos, alterando os mecanismos de apresentação de antígenos. Muitas outras não são facilmente fagocitáveis e/ou digeríveis, porque apresentam uma cápsula polissacarídica, hidrofílica (p. ex., pneumococo); outras, como o *M. tuberculosis*, inibem a fusão do fagossomo com o lisossomo; outras bloqueiam a explosão respiratória de fagócitos, evitando a produção de radicais livres de O_2; outras, ainda, produzem grande quantidade de peroxidase, catalase e superóxido-dismutase, que reduzem a H_2O_2 e os radicais livres capazes de lisá-las; há ainda algumas, como o *M. leprae*, que sobrevivem dentro de fagolisossomos, resistindo a todos os fatores microbicidas aí existentes.

Muitas bactérias, portanto, podem resistir parcialmente aos efeitos microbicidas de fagócitos; contra elas, o organismo se defende mediante a montagem de uma resposta imunitária para ativar fagócitos e para desenvolver mecanismos microbicidas capazes de destruí-las. Se a resposta não é adequada, a bactéria multiplica-se e origina uma doença. A hanseníase, causada pelo *M. leprae*, é um bom exemplo dessa situação; ela decorre da incapacidade do organismo de montar uma resposta imunitária eficaz para tornar os macrófagos capazes de matar a microbactéria, mas suficiente para induzir uma resposta inflamatória que lesa tecidos. Isso mostra que a hanseníase é uma doença que depende da ação não só da bactéria, como também de fatores endógenos do hospedeiro, fato aliás comum em muitas outras doenças infecciosas. Os principais mecanismos de lesão por bactérias estão descritos adiante.

▸ **Toxinas bacterianas.** Podem ser classificadas como: (1) **exotoxinas**, produzidas por bactérias Gram-positivas e Gram-negativas, que são proteínas sintetizadas e liberadas pelas bactérias durante a fase exponencial de seu crescimento e têm efeito citopático. As exotoxinas recebem nomes diversos de acordo com o alvo que atingem (neurotoxina, enterotoxina), com o

mecanismo de ação (toxinas com atividade de ADP ribosiltransferase) ou com o efeito biológico produzido (toxina dermonecrótica, toxina hemolítica etc.); (2) **endotoxinas**, lipopolissacarídeos (LPS) de bactérias Gram-negativas ou peptideoglicanos de bactérias Gram-positivas, são liberadas após a desintegração da bactéria.

As endotoxinas têm enorme importância em muitos processos patológicos: (1) ativam os sistemas do complemento, da coagulação sanguínea, da fibrinólise e de cininas; (2) após reconhecimento em receptores TLR (ver Capítulo 4), são potentes estimuladores da liberação de citocinas inflamatórias, sobretudo TNF-α e IL-1; (3) ativam linfócitos, endotélio e células fagocitárias. Por isso mesmo, endotoxinas estão muito envolvidas na resposta inflamatória e, entre outros efeitos, têm papel importante na gênese do choque séptico e da coagulação intravascular disseminada que ocorrem em muitas doenças bacterianas.

Os mecanismos de ação das toxinas e seus efeitos são muito variados. Algumas causam morte celular por inibirem a síntese proteica (p. ex., toxina diftérica, toxina da *Shigella dysenteriae*) ou por ação de fosfolipases que digerem fosfolipídeos de membranas (p. ex., hemolisinas e leucocidinas de estreptococos e estafilococos). Outras provocam alterações moleculares que causam distúrbios funcionais graves, mas sem causar degenerações ou necrose: (1) a toxina do cólera tem efeito de ADP ribosil transferase para proteína Gs, o que resulta em estimulação persistente da adenilato ciclase e produção exagerada de AMPc; o excesso de AMPc ativa bombas eletrolíticas no polo luminal de células intestinais, induzindo a passagem de grande quantidade de água e eletrólitos para o meio externo, o que causa a diarreia aquosa tão característica da doença; (2) a toxina tetânica é capturada na junção mioneural e levada por transporte axonal retrógrado até o neurônio motor, onde atua na sinapse. Após atravessar a fenda sináptica, a toxina impede a liberação de neurotransmissores na membrana pré-sináptica, resultando daí paralisia espástica; (3) a toxina botulínica, que tem atividade de ADP ribosil transferase sobre moléculas de actina G, atua na junção neuromuscular e impede a liberação de acetilcolina, produzindo paralisia flácida; (4) toxinas com ação mais complexa: (a) a toxina da *Bordetella pertussis* (causadora da coqueluche) tem ação de ADP ribosil transferase sobre várias proteínas G envolvidas na transdução de sinais a partir da membrana citoplasmática; o resultado é a inativação da proteína Gs, com inibição de adenilato ciclase, ativação de fosfolipase A_2 e estimulação de canais iônicos. Disso resultam aumento da sensibilidade à histamina (redução da atividade de receptores beta-adrenérgicos) e efeitos semelhantes aos da insulina – a *B. pertussis* produz ainda uma toxina com ação de adenilato ciclase e outra causadora de ciliostase e inibição da síntese de DNA no epitélio respiratório; (b) o efeito promotor de linfocitose da toxina *B. pertussis* está relacionado com a sua ação no endotélio cuboide de vênulas pós-capilares de linfonodos, impedindo a reentrada de linfócitos da circulação para o interior do linfonodo.

Do exposto, fica claro que, além de toxinas produtoras de degeneração ou morte celular, existem outras que causam lesão apenas ao nível molecular, sem que nenhuma alteração morfológica possa ser evidenciável à microscopia de luz ou eletrônica; representam, pois, bons exemplos para a compreensão do conceito de lesão a ser discutido no Capítulo 5. A Figura 3.4 ilustra alguns mecanismos de agressão por bactérias.

▸ **Outros mecanismos.** Além de atuarem por meio de toxinas, as bactérias quase sempre induzem reação inflamatória, que também pode causar lesões teciduais. As bactérias iniciam a reação inflamatória porque eliminam substâncias leucotáticas ou estimulam outras células (monócitos, fibroblastos e células endoteliais) a produzi-las. Os lipopolissacarídeos e os proteoglicanos da parede bacteriana são potentes indutores da síntese de IL-1, TNF-α e outras proteínas inflamatórias (quimiocinas) por aquelas células. As bactérias podem ainda ativar o sistema do complemento, a coagulação sanguínea e o sistema gerador de cininas, iniciando uma reação inflamatória.

Além de modular a reação inflamatória, a resposta imunitária aos antígenos bacterianos pode também ser responsável pelo aparecimento de lesões em órgãos distantes da infecção. Imunocomplexos formados com antígenos bacterianos podem circular e depositar-se em diversos tecidos, onde provocam lesões inflamatórias (p. ex., glomerulonefrites). Por outro lado, bactérias podem ter antígenos com epítopos semelhantes aos de componentes teciduais, o que pode induzir uma agressão autoimunitária (é o que se encontra na doença reumática, na qual alguns tipos de estreptococos beta-hemolíticos têm glicoproteínas na parede celular que induzem a formação de anticorpos que reagem de forma cruzada com componentes do interstício e do coração, iniciando uma reação inflamatória seguida de fibrose). Estreptococos de outro subgrupo levam à produção de anticorpos que reconhecem epítopos em glicoproteínas da membrana basal de capilares glomerulares, resultando em glomerulonefrite.

Algumas toxinas bacterianas, como enterotoxinas de estafilococos, interagem com linfócitos e os estimulam excessivamente, porque atuam em receptores de células T sem necessidade de serem endocitadas por célula apresentadora de antígenos (ver Capítulo 11). Dessa maneira, os linfócitos T são superestimulados e produzem grande quantidade de IL-2, responsável por manifestações sistêmicas de intoxicação. Tais toxinas são denominadas superantígenos e podem superestimular células T auxiliares ou T supressoras.

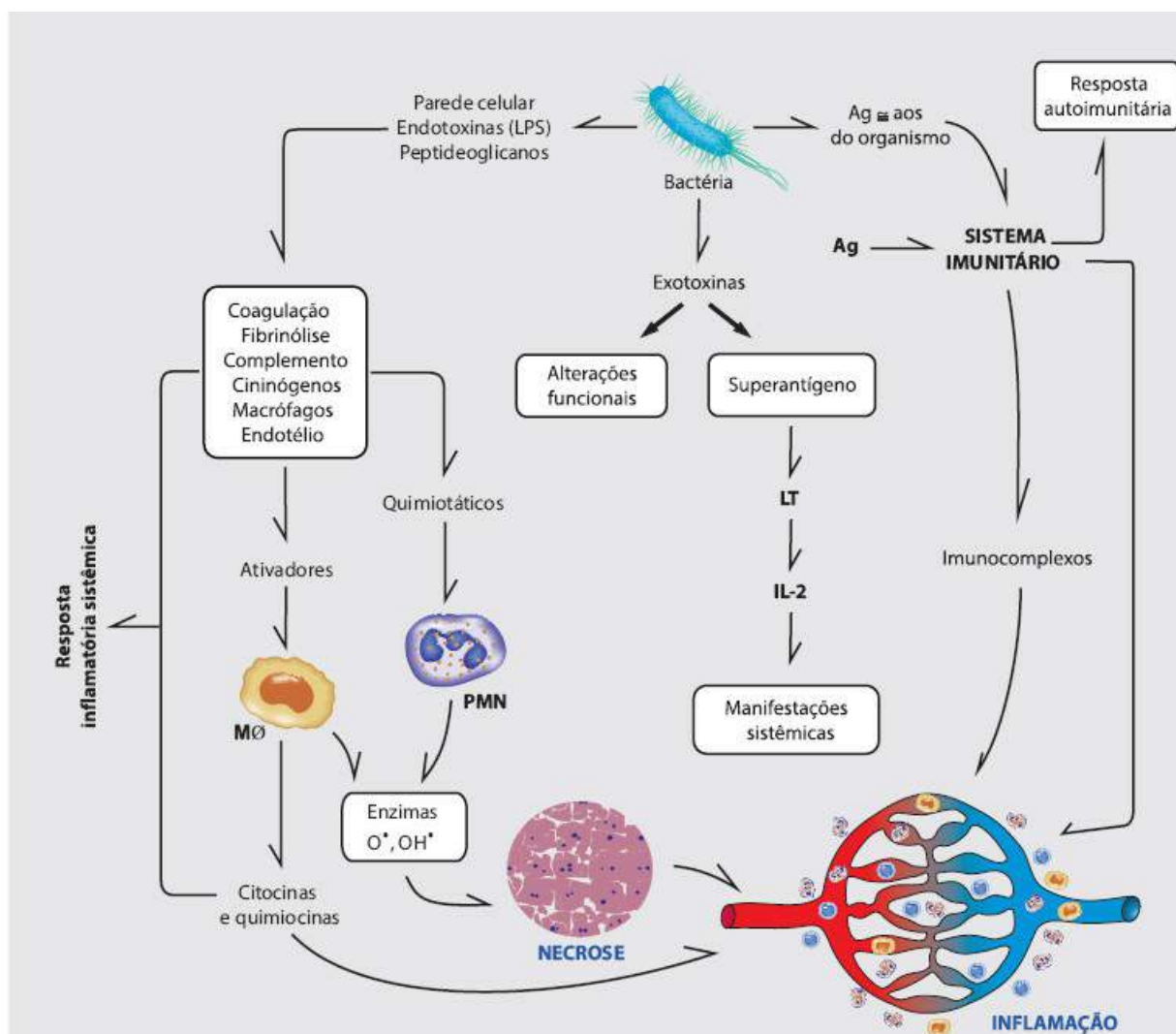



Figura 3.4 Mecanismos gerais de agressão por bactérias. Ag = antígenos; LPS = lipopolissacarídeos; LT = linfócito T; PMN = polimorfonuclear neutrófilo; MΦ = macrófago.

As bactérias podem penetrar na circulação (*bacteriemia*) e induzir síndromes graves em decorrência da ativação simultânea de múltiplos mecanismos de defesa. No Capítulo 4 será discutida a *síndrome da resposta inflamatória sistêmica* com sinais de infecção (*sepse*) e as suas complicações (*sepse grave* e *choque séptico*).

Lesões por outros agentes infecciosos

Em agressões causadas por protozoários, fungos e muitos helmintos, os mecanismos de produção das lesões são semelhantes aos descritos para vírus e bactérias: ação direta do parasito sobre tecidos ou ação indireta por meio de resposta imunitária.

■ Agentes químicos

Agentes químicos, quer sejam substâncias tóxicas, quer sejam medicamentos, podem provocar lesões por dois mecanismos: (1) ação direta sobre células ou interstício, que resultam em: (a) degeneração ou morte celular; (b) alterações do interstício; (c) modificações no genoma, induzindo transformação maligna (efeito carcinogênico). Quando atuam na vida intrauterina, podem determinar erros do desenvolvimento (efeito teratogênico); (2) ação indireta, atuando como antígeno (o que é muito raro) ou como hapteno, induzindo resposta imunitária humoral ou celular responsável pelo aparecimento de lesões.

Seja um medicamento ou uma substância tóxica, o efeito do agente químico depende de vários fatores: dose, vias de penetração e absorção, transporte, armazenamento, metabolização e excreção; depende também de particularidades do indivíduo: idade, gênero, estado de saúde, momento fisiológico e constituição genética. Levando-se em conta todos esses fatores, pode-se afirmar que os efeitos lesivos de um agente químico (ou de um medicamento) podem ser previsíveis ou imprevisíveis.

Lesões ou *efeitos previsíveis* têm algumas características em comum: dependem da dose, são facilmente reprodutíveis em animais de laboratório e os padrões de reação apresentam as mesmas características em diferentes indivíduos. São fatores importantes na gênese de lesões por agentes químicos de efeito previsível: (1) idade (indivíduos muito jovens e idosos são mais vulneráveis); (2) capacidade de metabolizar o agente que pode estar aumentada ou diminuída; (3) existência de doença concomitante (insuficiência renal, p. ex., pode reduzir a excreção); (4) presença de outros agentes químicos (ou fármacos) associados que podem ter efeito potencializador ou inibidor. Os fatores genéticos são, em geral, menos importantes, mas

podem ter papel relevante, como no caso da deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase, que torna as pessoas mais sensíveis à hemólise por ação de substâncias oxidantes.

As *lesões* ou *efeitos imprevisíveis* em geral não guardam relação estreita com a dose, pois dependem mais de indução de uma resposta imunitária; por isso, estão ligados mais aos fatores genéticos que comandam essa resposta. A via de administração pode ser importante, pois a imunogenicidade da substância depende, em parte, do modo de sua penetração no organismo. Os padrões de reação variam de indivíduo para indivíduo, mas uma característica importante é o fato de as reações serem mais intensas e precoces em segundas exposições, embora, em alguns casos, exposições repetidas possam induzir dessensibilização. Um efeito imprevisível particular de um agente químico ou medicamento é a **idiossincrasia**: trata-se de condição na qual um produto químico induz lesão de modo imprevisível, sem depender da dose e sem estar relacionado com mecanismos de sensibilização do sistema imunitário.

Mecanismos gerais de lesão por agentes químicos

Serão aqui discutidos os mecanismos gerais de ação de substâncias químicas independentemente de se tratar do efeito adverso de um medicamento, de um tóxico ou de um poluente ambiental, procurando-se utilizar exemplos das três situações. Os efeitos dos agentes químicos dependem de propriedades da substância e de fatores do organismo, os quais devem ser interpretados em conjunto; esses fatores interferem nos processos de absorção, transporte, distribuição, armazenamento, biotransformação (metabolismo) e excreção de agentes químicos (tóxicos, poluentes ou fármacos) (Figura 3.5).

▸ **Absorção.** Substâncias químicas penetram no organismo pelas vias cutânea, mucosa (digestiva, respiratória ou urogenital) ou parenteral (intradérmica, subcutânea, intramuscular ou intravenosa). A absorção se faz através da membrana das células por difusão simples, por transporte facilitado ou por transporte ativo (ver Capítulo 5). A difusão simples é mais rápida quando a substância é lipossolúvel; moléculas pequenas (peso molecular < 100 D) atravessam facilmente a membrana dissolvidas em água. Bases e ácidos fracos difundem-se através de membranas de acordo com o pH dos meios extra e intracelular, pois a dissociação de ácidos ou bases é influenciada pela concentração de íons H^+. Quanto maior a concentração da forma não dissociada do ácido ou da base, maior é a absorção. A difusão facilitada é feita por transporte passivo realizado por moléculas transportadoras que não gastam energia. A ligação do tóxico com uma molécula da membrana celular induz alteração conformacional que resulta no lançamento do tóxico no citosol. Toxinas como a do vibrião do cólera utilizam esse mecanismo para entrar nas células. Transporte ativo é realizado com moléculas transportadoras que gastam energia, geralmente ATP. Os transportadores da família ABC, que incluem os transportadores MDR (*multidrug resistance*) atuam na absorção de tóxicos que se apresentam como ânions ou cátions orgânicos.

A absorção de uma substância é influenciada, portanto, por sua natureza (peso molecular, estado físico-químico, solubilidade) e pelas condições do local de contato com o organismo (a pele mais hidratada ou lesada favorece a absorção cutânea; a presença de alimentos no trato digestivo e o estado da circulação entérica influenciam a absorção intestinal). Substâncias gasosas e voláteis são facilmente absorvidas pela via respiratória, tanto na mucosa brônquica como no epitélio alveolar.

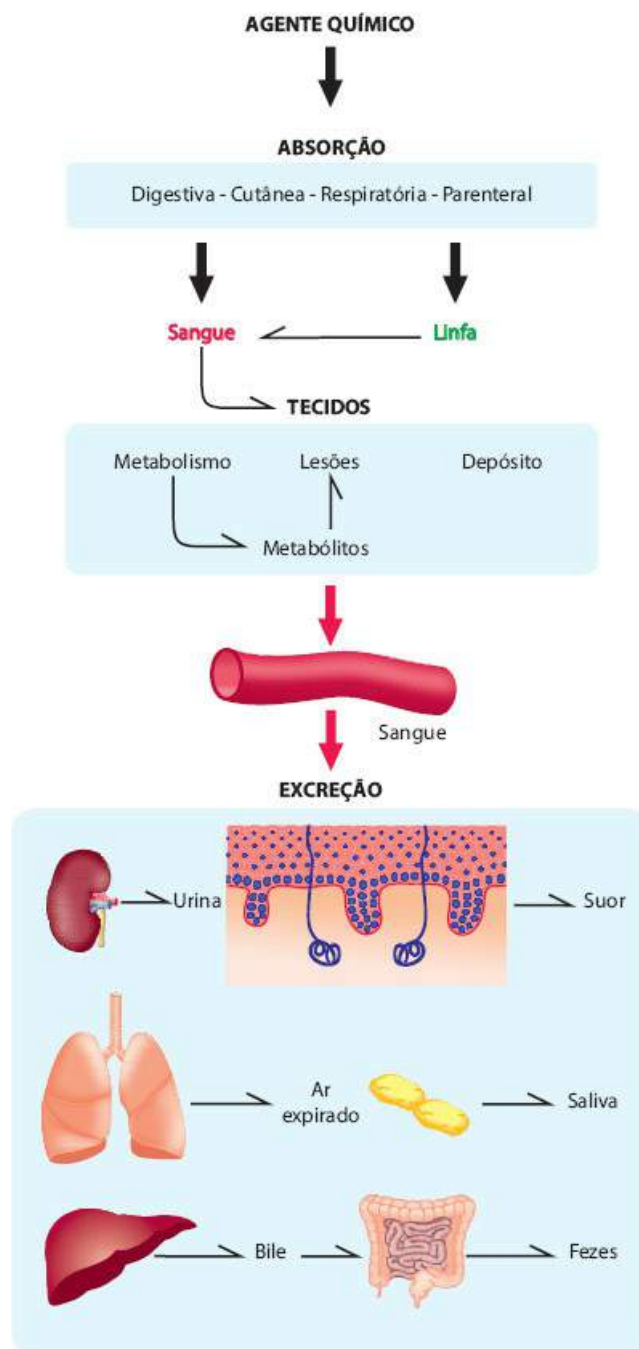



Figura 3.5 Eventos que podem ocorrer com um agente químico (tóxico, fármaco ou poluente) após entrar em contato com o organismo.

A eficiência da via de absorção varia de substância para substância, embora seja muito rápida pela via respiratória e na mucosa sublingual, de onde o agente químico cai rapidamente na circulação. Já a pele absorve bem substâncias lipossolúveis, mas é pouco eficaz na absorção de compostos hidrossolúveis.

▸ **Transporte e distribuição.** Uma vez absorvido, o agente químico alcança a circulação sanguínea, diretamente ou passando antes pela circulação linfática. No sangue, a substância se dissolve no plasma (quando hidrossolúvel) ou se conjuga com proteínas plasmáticas (principalmente íons orgânicos; ânions se combinam com albumina e cátions, com α-glicoproteínas ácidas). A distribuição do agente químico nos tecidos depende do fluxo sanguíneo; por terem maior perfusão, encéfalo, coração, fígado e rins recebem maior quantidade das substâncias.

▸ **Armazenamento.** Agentes químicos podem se depositar em tecidos e ficar armazenados por períodos variáveis, às vezes longos. O depósito de certa substância em um tecido se faz geralmente quando este é rico em solvente para essa substância (DDT se dissolve em lipídeos, depositando-se, portanto, no tecido adiposo) ou quando o agente químico é retido por se precipitar (prata e mercúrio, em membranas basais), por substituir ou por se ligar a moléculas do tecido (depósitos de estrôncio [^{90}St] em ossos, de arsênio em pelos e epiderme por ligação a grupos SH da ceratina etc.).

▸ **Biotransformação.** Os agentes químicos são geralmente metabolizados no organismo antes de serem excretados. O metabolismo da substância pode inativá-la ou originar metabólitos de maior atividade lesiva. Na evolução das espécies, os organismos desenvolveram sistemas enzimáticos capazes de metabolizar substâncias exógenas, especialmente as mais lipossolúveis, tornando-as mais polares e, portanto, de mais fácil eliminação. Os sistemas de biotransformação evoluíram possivelmente como mecanismos capazes de livrar os organismos de produtos naturalmente tóxicos existentes sobretudo na

alimentação.

Os sistemas enzimáticos responsáveis pela biotransformação estão localizados no retículo endoplasmático liso (REL), notadamente no fígado, e, em menor grau, em enterócitos, epitélio brônquico e células renais. As reações de biotransformação no REL pertencem a dois grupos: (1) reações da fase I, que convertem agentes químicos apolares em metabólitos mais polares por oxidação, redução ou hidrólise. O metabólito originado pode ser inativo (como agente lesivo ou terapêutico), mas pode também ser mais ativo do que o produto original; (2) reações da fase II, que conjugam as substâncias ou os seus metabólitos com um produto endógeno e formam um complexo geralmente solúvel em água e de fácil excreção. A conjugação se faz geralmente com ácido glicurônico, acetato, sulfato ou aminoácidos.

As reações de oxidação de fase I se fazem por ação de mono-oxigenases que exigem NADPH (agente redutor) e oxigênio molecular (agente oxidante). Essas mono-oxigenases pertencem à família de isoenzimas conhecidas como citocromo P450 (cit P450) e se localizam na membrana do REL; neste se encontra também a citocromo P450 redutase, que fica associada a uma flavoproteína e/ou ao NADPH. O processo de oxidorredução, feito na presença de O_2, gera radical superóxido, que é rapidamente transformado em H_2O_2. Em humanos, existem 57 genes que codificam oxidases de função mista, representadas pela sigla CYP, acrescida de dois números intercalados com uma letra. O primeiro número indica a família, a letra indica a subfamília e o outro número indica o membro da subfamília (CYP2E1 = CYP da família 2, subfamília E, membro número 1). Cada família inclui subfamílias com membros com ação biotransformadora para diferentes grupos de xenobióticos. Além do complexo do citocromo P450, existem outras oxidases que atuam em processos de biotransformação, como hemeperoxidases, xantina-oxidases, álcool-desidrogenase e aldeído-desidrogenase etc.

A capacidade de biotransformação de um organismo é variável e influenciada por vários elementos: (1) idade – em fetos e recém-nascidos, o sistema de biotransformação é imaturo; a maturidade é alcançada durante o primeiro ano de vida; (2) fatores genéticos, já que as isoenzimas do sistema cit P450 são codificadas por sistema multigênico (responsável pelo polimorfismo das moléculas); esse polimorfismo explica as diferenças na capacidade de biotransformação de substâncias exógenas (é possível que o comportamento variável dos indivíduos diante da intoxicação crônica pelo etanol esteja relacionado com a atividade distinta do sistema cit P450); (3) as isoenzimas do sistema P450 podem ser induzidas, ou seja, sua síntese é aumentada por um indutor; algumas substâncias são indutoras inespecíficas, agindo sobre grande parte do sistema ou em todo ele, como acontece com hidrocarbonetos aromáticos e fenobarbital; outras induzem especificamente um sistema (geralmente aquele que as metaboliza), como acontece com etanol, rifampicina e clorfibrato – o fenobarbital é indutor potente do sistema P450 no fígado, enquanto hidrocarbonetos aromáticos induzem mais os sistemas de mono-oxigenases extra-hepáticos.

Em geral, as enzimas de conjugação são também induzidas quando há estimulação do sistema de mono-oxigenases, efeito bem evidente pelo uso de fenobarbital. IL-1, IFN-γ, TNF-α e IL-6 podem inibir a expressão de genes do sistema cit P450 em hepatócitos, reduzindo a capacidade biotransformadora do sistema, o que explica, em parte, por que, em algumas doenças parasitárias que comprometem o fígado, ocorre alteração na capacidade de metabolizar substâncias (p. ex., na esquistossomose mansônica e na fasciolose experimentais).

Após a biotransformação, o agente químico pode ter sua atividade reduzida ou aumentada. Muitas substâncias carcinogênicas adquirem efeito cancerígeno somente após transformações no organismo, processo esse que gera produtos polares nucleofílicos. Alguns medicamentos também exercem efeitos terapêuticos através de seus metabólitos. Como o sistema de biotransformação do REL pode ser induzido, a ação de um agente químico pode ser modificada pela ação concomitante de outro: indivíduos que tomam fenobarbital metabolizam o etanol mais rapidamente e apresentam manifestações mais graves na intoxicação com o paration, já que seu metabólito paraxona, gerado no REL, é mais tóxico.

▸ **Excreção.** Os agentes químicos podem ser excretados em sua forma nativa ou após biotransformação. A excreção se faz pelos rins (na urina), pelo trato digestivo, pelo sistema biliar (fezes), pela via respiratória e através da pele. Muitas substâncias se depositam nos locais em que são eliminadas: o mercúrio e a prata em membranas basais do rim e do trato digestivo; os nitrocompostos (anilinas) na bexiga – onde produzem neoplasia etc.

▸ **Fatores individuais e ação lesiva de agentes químicos.** Os efeitos lesivos de agentes químicos dependem também da constituição genética (que condiciona o padrão de enzimas) e do estado funcional do organismo. Deficiência da enzima glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD), por exemplo, torna o indivíduo muito suscetível à intoxicação com a fava-do-mediterrâneo (que tem inibidores da enzima) ou com antimaláricos, como quinacrina e primaquina.

Há indivíduos que têm menor capacidade de acetilar compostos, o que os torna mais suscetíveis à ação tóxica de muitos agentes químicos, como a isoniazida. Ao lado disso, manifestações alérgicas aos agentes químicos são facilitadas em indivíduos geneticamente predispostos a desenvolver alergia (os alérgicos ou atópicos têm alterações nos mecanismos de imunorregulação que favorecem a síntese de IgE, facilitando reações anafiláticas).

A idade é fator importante. Indivíduos mais jovens (lactentes e crianças) são mais suscetíveis, em parte devido ao maior conteúdo de água corporal em relação ao peso, o que aumenta a quantidade do agente químico nos tecidos; ao lado disso e como já comentado, em recém-nascidos o sistema de biotransformação é imaturo. Os idosos têm as atividades funcionais das células reduzidas, o que os torna mais sensíveis a qualquer tipo de agressão. Fetos e embriões são particularmente sensíveis à

ação de agentes químicos que interferem nos mecanismos de proliferação e diferenciação celulares.

O gênero também pode influenciar na toxicidade. Mulheres durante o período reprodutivo estão sob a influência de estrógenos, que interferem, por mecanismos ainda pouco conhecidos, na atividade funcional dos hepatócitos, inclusive nos processos de biotransformação; como as crianças, elas também apresentam maior quantidade de água corporal em relação ao peso. Os efeitos tóxicos do uso crônico de etanol são mais graves em mulheres (possuem menor atividade da álcool-desidrogenase gástrica), as quais desenvolvem cirrose hepática após tempo de uso significativamente menor do que homens. Na gravidez, a toxicidade se altera não só pela maior concentração de progestágenos, mas também pela maior retenção de água durante a gestação.

A ação simultânea de outros agentes químicos pode alterar a toxicidade de alguns deles. Há situações em que uma substância interfere na biotransformação de outra: ao induzir as enzimas do REL, o fenobarbital aumenta o metabolismo de muitas substâncias exógenas, o que pode aumentar ou diminuir a toxicidade delas. O risco de efeitos tóxicos da isoniazida é muito aumentado em associação com a rifampicina, indutora de enzimas no REL; nesse caso, há aumento da hidrólise da isoniazida, o que eleva a concentração do metabólito hidrazina responsável por manifestações semelhantes às do lúpus eritematoso que podem ocorrer com o uso do medicamento.

Doenças preexistentes no momento da exposição ao agente químico também influenciam na toxicidade. Doenças hepáticas geralmente reduzem a capacidade de biotransformação, enquanto afecções renais dificultam a excreção de muitos agentes químicos, o que favorece o aumento da sua concentração nos tecidos.

Poluentes ambientais

A poluição do ambiente tornou-se importante causa de doenças nos tempos modernos em razão dos processos de industrialização e de urbanização e da introdução de defensivos na agropecuária. Os contaminantes ambientais têm natureza química muito diversa e efeitos biológicos variáveis, às vezes pouco conhecidos. Serão feitos aqui comentários gerais sobre os mecanismos de ação lesiva de agentes químicos que contaminam o ar (gases e poeiras, poluições industrial e urbana, solventes e vapores, poluição industrial no ambiente de trabalho), poluentes do solo e da água originados de efluentes industriais (metais pesados) ou da agricultura (defensivos agrícolas) e de contaminantes de alimentos.

Poluentes do ar

Os poluentes do ar exercem efeitos nocivos especialmente sobre o sistema respiratório, alvo direto de contaminantes inalados com o ar inspirado. Para se protegerem, as vias respiratórias têm grande capacidade de defesa contra poluentes do ar, possuindo um sistema eficiente de remoção de partículas que penetram pela inspiração.

O primeiro mecanismo de retenção de partículas em suspensão no ar é representado pelas vibrissas (pelos do vestíbulo nasal), que retêm partículas grosseiras (Figura 3.6). Os cornetos nasais, por formarem projeções na cavidade nasal, delineiam uma fenda muito estreita para a passagem do ar, de modo que a maioria das partículas em suspensão colide com a mucosa daquelas estruturas, ficando retidas na camada de muco que as reveste; o movimento dos cílios em direção ao meio externo, por sua vez, favorece a remoção do material retido.

A mucosa respiratória, da traqueia aos bronquíolos, tem células ciliadas, caliciformes e basais indiferenciadas (células de reserva). Glândulas submucosas na traqueia e brônquios, seromucosas, são as principais responsáveis pela secreção de muco. Nos bronquíolos existem ainda células epiteliais particulares, denominadas células epiteliais bronquiolares não ciliadas (células claviformes), que são prismáticas baixas e apresentam REL desenvolvido, rico em sistemas enzimáticos de biotransformação.

O muco é formado de água, mucina e outras glicoproteínas. Em condições normais, um adulto produz cerca de 10 mL de muco por dia, valor que pode chegar a 200 ou 300 mL na bronquite crônica. A secreção mucosa forma uma delgada camada descontínua, como ilhas isoladas, de maior consistência, com cerca de 5 a 10 μm de espessura sobre a extremidade dos cílios. Imediatamente abaixo, existe uma camada muito fluida que envolve os cílios, mas permite sua dobra, deslocando a camada espessa suprajacente. A extremidade ligeiramente dobrada dos cílios toca a camada de muco espessa por baixo, deslocando-a durante o batimento ciliar (dobramento dos cílios, em movimento semelhante ao de um chicote). Desse modo, as ilhas flutuantes de muco são deslocadas em direção à nasofaringe, juntamente com o material a elas aderido (poeiras, bactérias, aerossóis etc.).

A secreção de muco depende da síntese de glicoproteínas pelas células mucosas e da secreção de eletrólitos pelas células serosas, que controlam a excreção de água; há ainda excreção de cloro e absorção de sódio, criando um gradiente de concentração necessário ao fluxo de água para o exterior da célula. Há também entrada e saída de outros eletrólitos, como potássio e cálcio, este último muito importante na regulação da atividade motora dos cílios. Todo esse trânsito de eletrólitos é controlado por bombas eletrolíticas cujas alterações modificam profundamente a qualidade do muco. Um exemplo de alterações no muco ocorre na fibrose cística, doença na qual existe mutação em um gene que codifica uma das proteínas da bomba de cloro nas células epiteliais exócrinas. O defeito resulta na produção de muco mais espesso, de difícil eliminação, que obstrui os canais excretores das glândulas exócrinas e facilita infecções bacterianas pulmonares.

Toda a atividade do chamado aparelho mucociliar é controlada pelo sistema nervoso autônomo e por mediadores liberados nos tecidos, incluindo histamina, prostaglandinas, substância P e outros neuropeptídeos, que podem aumentar ou

diminuir a produção de muco, alterar sua qualidade ou modificar a velocidade dos batimentos ciliares, visando a adaptar o sistema às agressões geradas por gases e poeiras inalados.

Muitos poluentes do ar, especialmente a fumaça do cigarro, agridem o aparelho mucociliar. Na fase inicial, a irritação produzida por gases e partículas induz aumento na secreção de muco e na velocidade dos batimentos ciliares. Em seguida, aumenta a proliferação das células basais e surge estímulo para diferenciação de células mucosas, que passam a ocupar o lugar das células ciliadas no revestimento epitelial, prejudicando a eliminação de muco e de partículas nele retidas. Os efeitos lesivos dos poluentes também afetam a diferenciação das células da camada basal, que passam a originar células ciliadas com defeitos na maturação dos cílios, tornando-os pouco eficientes na sua atividade motora. Mais tarde, surge metaplasia escamosa do epitélio brônquico. Todas essas alterações reduzem a capacidade de eliminação de contaminantes do ar, favorecendo infecções respiratórias, que são as doenças mais frequentes em decorrência da exposição prolongada ao ar poluído. Observações experimentais em animais expostos ao ar poluído de grandes cidades confirmam essa sequência de eventos, que culmina com dano quase irreversível ao aparelho mucociliar.

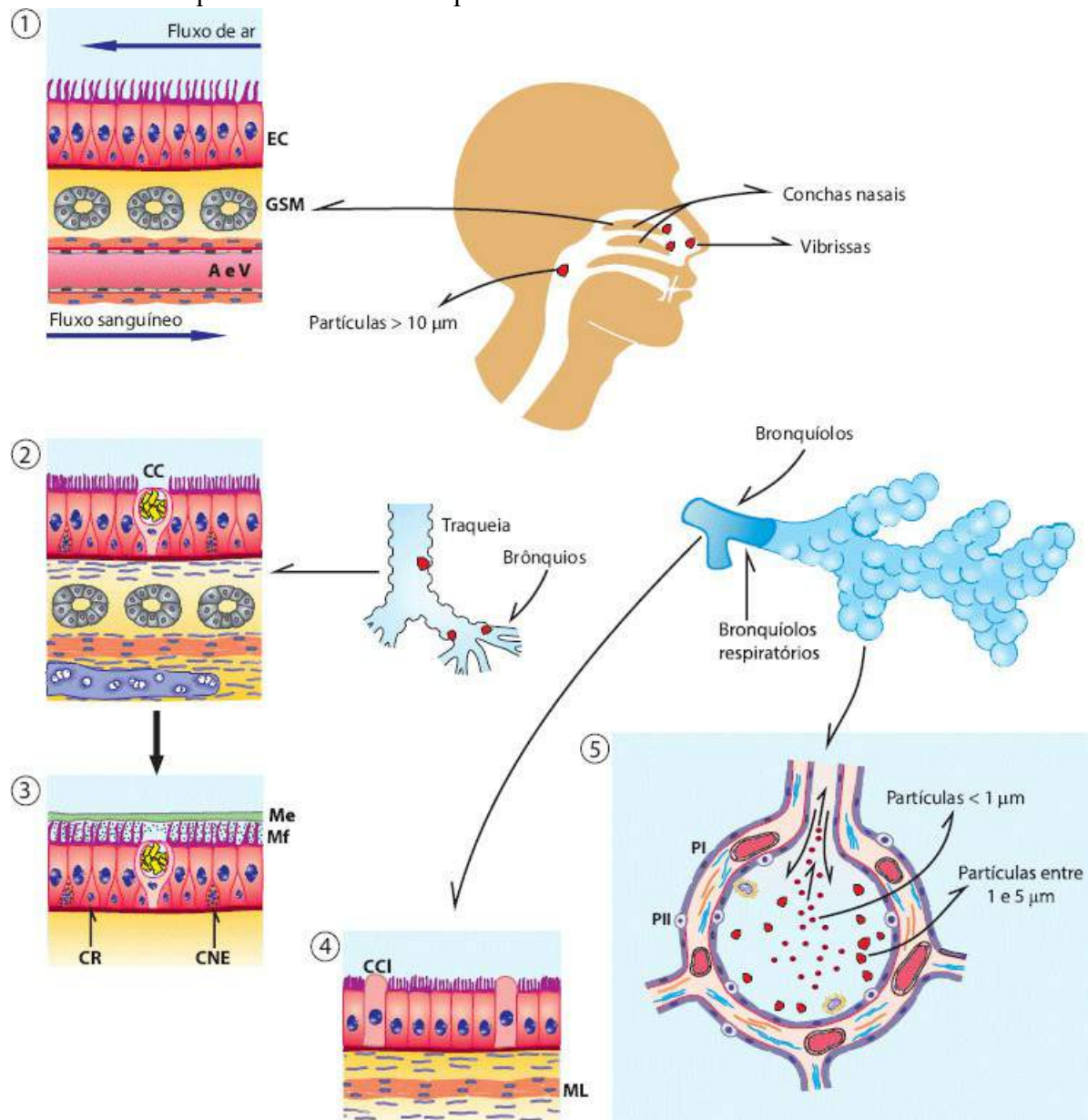



Figura 3.6 Representação esquemática das vias respiratórias mostrando as principais estruturas e os locais em que as partículas contidas no ar inspirado ficam retidas. (1) Mucosa das fossas nasais (GSM = glândula seromucosa; A = artéria; V = veia; EC = epitélio ciliado). As *setas* indicam a contracorrente de ar em relação ao fluxo de sangue (mecanismo de aquecimento do ar); (2) mucosa da traqueia e dos brônquios (EC = epitélio ciliado; CC = célula caliciforme); (3) mucosa respiratória mostrando células ciliada (EC), caliciforme (CC), de reserva (CR) e neuroendócrina (CNE). Os cílios tocam a camada espessa do muco (Me) e deslocam-se na sua parte mais fluida (Mf); (4) mucosa bronquiolar, com célula claviforme (CCI) e músculo liso (ML); (5) detalhe de um alvéolo (MΦ = macrófago; PI e PII = pneumócitos dos tipos I e II; C = capilar).

▸ **Poluentes do ar em ambientes abertos.** A poluição do ar atmosférico em ambientes abertos ocorre, sobretudo, pela emissão de gases e poeiras originados da queima de combustíveis fósseis (petróleo e carvão de pedra) nos veículos (58%) e na indústria (18%). Cinco são os principais poluentes originados da queima dos combustíveis fósseis: monóxido de carbono (52%), dióxido de enxofre (18%), hidrocarbonetos e aldeídos deles originados (12%), material particulado (10%) e óxido de

nitrogênio (8%).

O efeito lesivo da poluição resulta da ação sinérgica dos vários poluentes existentes no ar. A poluição associa-se a muitas doenças, agudas ou crônicas, especialmente nos sistemas respiratório, circulatório e reprodutivo, sobretudo no primeiro. A agressão por esses poluentes agrava outras doenças (p. ex., asma) ou pode provocar diretamente enfermidades variadas, sendo responsável pelo aumento do número de atendimentos nos serviços de saúde, de internações hospitalares ou mesmo de óbitos.

O **monóxido de carbono** (CO) existe na atmosfera na concentração de 1 ppm (uma parte por milhão de partes do ar). No tráfego pesado de veículos, pode atingir 115 ppm nas áreas centrais das cidades, 75 ppm nas vias expressas e 23 ppm nas áreas residenciais; em garagens subterrâneas e túneis, a concentração de CO pode atingir 100 ppm. A eliminação de CO da atmosfera se faz por reação com radicais hidroxila do ambiente, originando CO_2. A toxicidade do CO está relacionada com a alta afinidade que tem pela hemoglobina, com a qual se combina formando carboxi-hemoglobina, que se torna incapaz de transportar oxigênio e inibe a dissociação da oxi-hemoglobina nos tecidos. A consequência é hipóxia tecidual sistêmica, que provoca lesões degenerativas, edema e hemorragias por lesão endotelial, mais intensas e frequentes em órgãos mais sensíveis à hipóxia, como cérebro e coração; cefaleia, sintoma comum na intoxicação aguda, está relacionada com edema cerebral. Exposição crônica a baixas concentrações de CO lesa predominantemente o coração, parecendo aumentar a gravidade da aterosclerose. Fetos são particularmente sensíveis aos efeitos do CO que atravessa a barreira placentária, podendo sofrer lesões cerebrais graves nas intoxicações agudas da mãe. Em mulheres fumantes, admite-se que, durante a gravidez, as taxas circulantes de CO, embora baixas, sejam suficientes para produzir alterações no desenvolvimento do sistema nervoso central do feto.

O **dióxido de enxofre** (SO_2) produz broncoconstrição, reduzindo a função respiratória. Pacientes asmáticos são mais sensíveis, respondendo com broncoconstrição em concentrações em torno de 0,25 ppm. Na atmosfera, parte do SO_2 é convertida em ácido sulfúrico e sulfatos, os quais são também irritantes para a mucosa respiratória e produzem broncoconstrição.

O **ozônio** (O_3) origina-se normalmente da ação de raios ultravioleta de menor comprimento de onda sobre o oxigênio nas camadas mais altas da atmosfera. Nas porções mais baixas da atmosfera, o óxido nitroso da poluição absorve raios ultravioleta e é oxidado a óxido nítrico e oxigênio ativado, que reage com o oxigênio molecular (O_2) e também origina ozônio. Este, por sua vez, reage com o óxido nítrico e produz óxido nitroso. Desse modo, no ar poluído, as concentrações de ozônio e de óxido nitroso aumentam. O ozônio irrita as vias respiratórias, podendo inclusive causar edema pulmonar grave em camundongos expostos a 2 ppm. Exposição prolongada de camundongos e ratos a concentrações de ozônio pouco superiores a 1 ppm leva às fibroses peribronquiolar e intersticial e ao enfisema pulmonar; já a exposição aguda em humanos a concentrações entre 0,25 e 0,75 ppm produz taquipneia, tosse, secura na garganta e sensação de opressão torácica. Os mecanismos responsáveis pelas lesões produzidas pelo ozônio estão relacionados com a sua capacidade de gerar radicais livres, especialmente por se combinar com lipídeos insaturados de membranas e com grupos SH de proteínas.

O **óxido nitroso** (NO_2) tem efeitos semelhantes aos do ozônio. É irritante e pode produzir edema pulmonar quando inalado em grandes concentrações. Fazendeiros e trabalhadores que armazenam forragens podem inalar grandes quantidades de NO_2 (gerado pela atividade de bactérias) no momento de descarregar silos, quando apresentam manifestações respiratórias graves.

Os **hidrocarbonetos** e **aldeídos** originados por ação oxidante da luz solar, embora existentes em baixas concentrações, são irritantes potentes contidos no ar poluído. Os mais abundantes são formaldeído e acroleína, que são altamente irritantes e responsáveis pelo odor da poluição fotoquímica e pela irritação ocular na população exposta. O aldeído fórmico na concentração de 3 ppm produz tosse, cefaleia e irritação dos olhos e das mucosas bucal e respiratória; concentrações acima de 4 ppm são geralmente insuportáveis para a maioria das pessoas. Exposição crônica (2 anos, 6 a 15 ppm) produz câncer na mucosa nasal em camundongos e ratos, enquanto exposição ocupacional pode causar asma e bronquite crônica. A acroleína é muito mais irritante do que o formaldeído, existindo também na fumaça do cigarro. O limite máximo permitido é de 0,1 ppm, e na concentração de 1 ppm causa lacrimejamento.

As **poeiras** que contaminam o ar são de natureza mineral ou orgânica; quando inaladas, podem produzir lesões pulmonares denominadas **pneumoconioses**. A inalação de poeiras e as pneumoconioses delas decorrentes são mais comuns em determinados ambientes de trabalho, embora possam ocorrer em populações que habitam áreas urbanas próximas a grandes concentrações industriais.

Como já comentado, o sistema respiratório tem mecanismos que permitem a eliminação de poeira inalada junto com o ar inspirado. O aparecimento de lesão pulmonar por poeiras depende de vários fatores, entre os quais: (1) a quantidade de pó retido nas vias respiratórias e nos alvéolos; (2) o tamanho, a densidade e a forma das partículas de poeira; (3) o efeito concomitante de outros poluentes do ar.

A quantidade de partículas que chegam aos alvéolos e às vias respiratórias terminais depende da concentração de partículas no ar, da duração da exposição e da eficiência do aparelho mucociliar em eliminá-las (Figura 3.6). As partículas com mais de 10 μm são retidas nas fossas nasais e na nasofaringe; partículas entre 5 e 10 μm aderem à superfície do epitélio

da traqueia e dos brônquios; só partículas entre 1 e 5 μm chegam aos alvéolos e neles podem permanecer, pois as menores que 1 mm geralmente são exaladas.

As partículas que ficam aderidas ao epitélio bronquioloalveolar são fagocitadas por macrófagos alveolares, cujo número aumenta à medida que aumenta a concentração de partículas no ar inspirado. Os macrófagos podem digerir ou não as partículas fagocitadas; podem também migrar para os septos alveolares e alcançar os linfonodos do hilo; outros macrófagos carregados de partículas fagocitadas são eliminados com o escarro, podendo ser facilmente observados ao microscópio, se a poeira for colorida (p. ex., macrófagos carregados de carvão).

A densidade das partículas e a sua capacidade de sedimentação (relação entre forma e massa) também influenciam a sua chegada aos alvéolos. As partículas leves, pouco densas, ficam no centro da corrente de ar inspirado e alcançam facilmente os alvéolos, escapando de ficar aderidas ao muco das vias respiratórias: é o que ocorre com fibras de asbesto, finas e leves. A solubilidade das partículas é também importante: partículas pequenas e solúveis podem produzir lesões irritativas agudas, enquanto partículas maiores, insolúveis, tendem a provocar lesões crônicas.

Outros poluentes do ar, especialmente gases irritantes da fumaça do cigarro ou da poluição atmosférica, ao produzirem lesão do aparelho mucociliar, facilitam o acúmulo de mais partículas inaladas. Se as partículas inaladas são inertes, como a poeira de carvão vegetal, pode haver depósitos no interstício septal sem desencadear reação inflamatória nem fibrose. No entanto, se os depósitos são muito grandes ou se as partículas são irritantes, pode se desenvolver uma reação inflamatória aguda ou crônica, esta última geralmente seguida de fibrose. Além disso, algumas poeiras têm efeito carcinogênico.

▸ **Poeiras inorgânicas | Pneumoconioses.** Os trabalhadores de minas de carvão e os expostos à sílica estão sujeitos a desenvolver doença grave que se caracteriza por fibrose pulmonar acentuada e difusa, capaz de levar à insuficiência respiratória e ao *cor pulmonale*. Nos dois casos, contudo, a doença só se instala após longo tempo de exposição a alta concentração de partículas, parecendo haver influência da constituição genética no aparecimento e na evolução das lesões. As principais pneumoconioses são antracose, silicose, sílico-antracose, beriliose e asbestose, descritas no Capítulo 14.

▸ **Poeiras orgânicas.** As poeiras orgânicas podem produzir lesões pulmonares agudas, como crises asmatiformes ou alveolites alérgicas extrínsecas, ou, mais raramente, pneumopatias crônicas fibrosantes. As poeiras que contêm fibras de algodão, cânhamo ou linho produzem manifestações respiratórias frequentes em operários de indústrias de fiação, caracterizadas por desconforto respiratório e sensação de opressão torácica, condição denominada **bissinose**. Tais manifestações são mais comuns no primeiro dia de trabalho da semana (segunda-feira, para os que folgam aos domingos). Admite-se que resultem da liberação de histamina, induzida, ao que parece, por ação direta das partículas fibrosas; no entanto, alguns defendem a possibilidade de sensibilização com antígenos bacterianos ou micóticos contaminantes das fibras.

Poeiras orgânicas contendo material proteico ou polissacarídico podem sensibilizar o indivíduo (principalmente os geneticamente predispostos) e induzir alveolite alérgica extrínseca, esta caracterizada por inflamação nos septos alveolares com exsudato de linfócitos, macrófagos, eosinófilos e, às vezes, células gigantes. Além de reação inflamatória intersticial, há broncoconstrição, aumento da secreção de muco, febre e eosinofilia circulante. Sua patogênese está ligada à resposta imunitária a antígenos da poeira orgânica, que ativa células Th2; com isso, há produção de citocinas ativadoras de linfócitos B produtores de IgE e de linfocinas eosinotáticas e estimuladoras da eosinopoese. Tais alveolites recebem o nome de pulmão do profissional: *pulmão do fazendeiro*, que ocorre em trabalhadores que inalam poeira de feno contendo fungos alergênicos (também conhecida como *febre do feno*), *pulmão dos tratadores de passarinho*, que inalam poeira de gaiolas rica em antígenos originados dos excrementos dos pássaros etc. Algumas poeiras contêm alérgenos que induzem crises asmáticas (sem alveolite). É o que acontece com carpinteiros que trabalham com o cedro-vermelho, cujo pó é alergênico.

▸ **Poluentes do ar em ambientes de trabalho.** O estudo da contaminação dos ambientes de trabalho é de grande interesse em Saúde Ocupacional. Pelo conhecimento do efeito tóxico da substância contaminante, é estabelecida qual a concentração de um contaminante a que um trabalhador pode estar sujeito sem que ocorram danos à sua saúde. Levando em conta o uso de proteção adequada e o tempo de trabalho diário, são definidos os limites máximos de exposição para cada um dos possíveis contaminantes ambientais; a partir desses dados, são elaboradas normas legais de proteção dos trabalhadores quanto à exposição a substâncias tóxicas no ambiente de trabalho. O Quadro 3.3 indica os limites máximos permitidos para alguns tóxicos pesquisados em diferentes materiais biológicos.

Fumaça de cigarro

A fumaça de cigarro inalada por fumantes ou por não fumantes que estão em ambiente fechado com pessoas que fumam representa uma das mais importantes causas evitáveis de doenças na espécie humana. O tabagismo constitui uma das principais causas de doença e de óbito no mundo todo. Estima-se que, atualmente, cerca de 4 milhões de pessoas morrem por ano em consequência de doenças associadas ao fumo. Além disso, a expectativa de vida global de fumantes é menor do que a de não fumantes. No Brasil, cerca de 15% da população é tabagista. O tabagismo está relacionado diretamente ao aumento de risco para carcinoma broncopulmonar e para cânceres de laringe, faringe, esôfago, boca e, em menor intensidade, bexiga e pâncreas. Ao lado disso, é a principal causa de doença pulmonar obstrutiva crônica e um dos mais importantes fatores de risco de aterosclerose e cardiopatia isquêmica. Na gravidez, o tabagismo associa-se ao aumento do risco de aborto, de prematuridade e de nascimento de crianças com baixo peso. A influência do uso do cigarro na etiologia dessas doenças

relaciona-se com a intensidade e a duração do hábito, como bem demonstram estudos epidemiológicos. A cessação do hábito de fumar se acompanha de diminuição do risco para essas doenças; a redução do risco é tanto maior quanto mais prolongado é o período de tempo após o abandono do hábito.

Quadro 3.3 Indicadores biológicos de exposição e limites de tolerância para alguns poluentes e tóxicos ambientais

Agente	Indicador biológico	Limite de tolerância
As	As na urina	100 mg/L
Pb	Pb no sangue	60 mg/100 mL
	Pb na urina	150 mg/L
	Ácido delta-aminolevulínico na urina	15 mg/L
Cr	Cr na urina	40 mg/L
Hg	Hg na urina	50 mg/L
Ni	Ni na urina	60 mg/L
Zn	Zn na urina	120 mg/L
Cianetos e nitrilos	Tiocianato na urina	4 mg/L
CO	Carboxiemoglobina no sangue	5%
Benzeno	Fenol na urina	50 mg/L
Tolueno	Ácido hipúrico na urina	2 g/L
Xilol	Ácido metil hipúrico na urina	2,5 g/L
CCl4	Triclorocompostos na urina	20 mg/L
Metanol	Metanol na urina	5 mg/100 mL
DDT	DDT no soro	50 mg/100 mL
Dieldrin	Dieldrin no sangue	15 mg/100 mL
Lindano	Lindano no sangue	2 mg/100 mL
Organofosforados e carbamatos	Inibição da colinesterase do plasma	50% de atividade

A fumaça do cigarro contém, entre centenas de produtos, radicais livres, CO, nicotina, acroleína, metais variados, nitrosamidas e vários hidrocarbonetos policíclicos aromáticos considerados carcinogênicos (Quadro 3.4). O calor da fumaça, a acroleína e a nicotina estão entre os principais agressores para o aparelho mucociliar no fumante, pois os dois primeiros são irritantes e a nicotina inibe os movimentos ciliares. Disso resultam aumento na secreção mucosa (a nicotina estimula essa secreção) e redução na eliminação do muco, que se acumula e produz nos fumantes crônicos a chamada descarga brônquica matinal, geralmente acompanhada de tosse. Além disso, pode haver metaplasia escamosa do epitélio brônquico, com perda de células ciliadas e caliciformes. Ao lado disso, produtos da fumaça do cigarro reduzem a atividade microbicida e fagocitária de macrófagos alveolares. Todas essas alterações favorecem infecções pulmonares. Outra consequência é a doença pulmonar obstrutiva crônica, por causa do aumento do número de leucócitos nos pulmões e liberação de suas enzimas proteolíticas que destroem o parênquima pulmonar.

Quadro 3.4 Concentração de algumas substâncias tóxicas existentes na fumaça do cigarro e limites máximos permitidos para elas em ambientes de trabalho

Componente	Concentração na fumaça do cigarro (em ppm)	Limite permitido no ambiente de trabalho (em ppm)
CO	42.000	39
CO2	92.000	3.900
Hidrocarbonetos	8.700	780
Acetileno	31.000	1.000

Formaldeído	30	1,6
Acetaldeído	3.200	78
Acroleína	150	0,1
Metanol	700	150
Acetona	1.100	780
Amônia	300	20
NO2	250	4
H2S	40	8
HCN	1.600	8

ppm = partes por milhão.

A carcinogenicidade da fumaça do cigarro está ligada principalmente aos hidrocarbonetos policíclicos aromáticos e às nitrosamidas que, juntamente com outras substâncias, causa alterações em oncogenes e genes supressores de tumores. Admite-se ainda que a fumaça do cigarro contenha radionuclídeos (como o plutônio), que, embora em pequenas quantidades, parecem se acumular na bexiga (local de excreção), aí induzindo carcinoma de células transicionais.

Solventes orgânicos

Os solventes orgânicos são muito empregados na indústria para a fabricação de colas, vernizes e tintas, sendo utilizados ainda como removedores em vários tipos de limpeza industrial ou doméstica. Como são geralmente voláteis, tais solventes podem contaminar o ar no local de trabalho, favorecendo sua inalação pelos trabalhadores; podem também ser ingeridos acidentalmente, e alguns, por produzirem euforia transitória, são utilizados abusivamente como psicotrópico (é o caso do tolueno usado na cola de sapateiro). Os principais solventes orgânicos utilizados na indústria e nos métodos de limpeza e os seus efeitos lesivos estão indicados no Quadro 3.5.

Poluentes da água e do solo

▸ **Metais pesados.** Os metais pesados atingem o ambiente através de efluentes industriais, podendo contaminar água e alimentos; são também contaminantes comuns em certos ambientes industriais e de trabalho de alguns profissionais especializados, tendo grande importância em Saúde Ocupacional. Os principais metais pesados são chumbo, mercúrio, arsênio e cádmio. Os principais efeitos no organismo estão descritos no Quadro 3.6.

Quadro 3.5 Solventes orgânicos: fontes, órgãos-alvo e efeitos

Solvente orgânico (ocorrência)	Órgãos-alvo (algumas manifestações)
Hidrocarbonetos alifáticos	
Hexano, hexanona (colas)	SNC (confusão mental, alterações motoras agudas) SNP (neuropatia periférica crônica)
Gasolina, querosene	Intoxicação aguda após ingestão ou aspiração: náuseas, vômitos, pneumonia
Hidrocarbonetos halogenados	
Tetracloreto de carbono (produtos de limpeza)	Intoxicação aguda: fígado, rins, SNC (lesões degenerativas e necrose)
Cloro e bromometanos (água hiperclorada)	Exposição crônica: risco de câncer?
Hidrocarbonetos aromáticos	
Benzeno (solvente, coqueria de aciarias), tolueno (cola de sapateiro)	Exposição crônica: medula óssea (leucopenia, risco de leucemia?) Exposição aguda: SNC (euforia seguida de depressão; utilizada ilegalmente como piscotrópico)

Álcoois	
Metanol (combustível, contaminante de bebidas alcoólicas)	SNC (o ácido fórmico gerado lesa neurônios e células musculares, causando confusão mental, cegueira e fraqueza muscular)
Álcool isopropílico (solvente)	SNC (embriaguez semelhante à do etanol)
Etileno e propileno glicol (anticongelantes)	Rim: degeneração e necrose tubulares

SNC = sistema nervoso central; SNP = sistema nervoso periférico.

Pesticidas

Os pesticidas, que incluem grande número de substâncias utilizadas como inseticidas, herbicidas, raticidas, fumigantes e fungicidas, são substâncias fabricadas com a finalidade de serem tóxicas para as pragas (a toxicidade seletiva é o que se busca), mas que inevitavelmente o são também para os seres humanos. O uso indiscriminado de inseticidas leva à contaminação da água e de alimentos e expõe os trabalhadores rurais a sérios riscos.

Os inseticidas mais utilizados são organoclorados (DDT e metoxiclor, ciclodienos clorados do tipo aldrin, dieldrin, heptaclor e clordano), organofosforados (malation e paration), carbamatos (carbaril), piretroides, rotenona e fumigantes (ácido hidrociânico ou ácido prússico, brometo de metila, dibromocloropropano, dibromoetileno e fosfina). Os raticidas mais usados são warfarina, fluoroacetato de sódio, estricnina, fósforo branco e amarelo, fosfito de zinco e tálio.

Entre os herbicidas, os mais tóxicos são os clorofenoxiderivados (2,4-D e 2,4,5-T), paraquat e dinitro-ortocresol. O profan e barban (carbamatos), monuron e diuron (derivados da ureia), triazinas e derivados de anilinas (alaclor, propaclor e propanil) são pouco tóxicos para mamíferos.

Os fungicidas mais utilizados são os derivados do ditiocarbamato, o pentaclorofenol e os formados por sais mercuriais, todos tóxicos para mamíferos.

Quadro 3.6 Metais pesados: ocorrência, mecanismos de ação e lesões

Metais	Efeitos
Chumbo (tintas, soldas, baterias)	Reage com proteínas, alterando sua função; SNC: encefalopatia saturnínica; SNP: neuropatia periférica desmielinizante; medula óssea: anemia com inclusões basofílicas nos eritrócitos; rins: nefropatia tubular
Mercúrio (defensivos agrícolas, efluentes da indústria de eletrônicos, mineração de ouro e celulose)	Reage com grupos SH de proteínas alterando a função; SNC: síndrome neurastênica (bócio, gengivite e sialorreia); síndrome de acrodinia (eritema de extremidades, tórax e face, fotofobia, anorexia, taquicardia e diarreia ou constipação); síndrome neurológica progressiva (paresias, paralisias, perda de visão e audição e deterioração mental progressiva)
Arsênico (efluentes de indústrias de eletrônicos, de mineração de mercúrio, cobre e zinco e de pesticidas)	Reage com grupo SH de proteínas. Deposita-se na ceratina (pelos, unhas e epiderme). Intoxicação aguda: vasodilatação e edema generalizados; degeneração e necrose no fígado e túbulos renais. Intoxicação crônica: aumento de risco para câncer de pele, pulmão e fígado
Cádmio (indústria de plásticos, tintas, baterias e ligas metálicas e em processos de galvanização)	Sistema respiratório: intoxicação aguda com pó ou vapores (edema pulmonar). Intoxicação crônica: fibrose peribrônquica e enfisema pulmonar. Carcinogenicidade questionada

SNC = sistema nervoso central; SNP = sistema nervoso periférico.

Informações sobre os efeitos biológicos e as lesões produzidas pelos pesticidas podem ser encontradas em textos especializados de Toxicologia indicados no fim do capítulo.

Contaminantes alimentares

Contaminantes naturais

Sobretudo em países tropicais, durante o armazenamento os alimentos estão sujeitos à contaminação por diversos fungos,

alguns dos quais liberam toxinas capazes de produzir lesões. Várias doenças e lesões têm sido associadas à ação de micotoxinas, especialmente aflatoxinas, ocratoxinas, tricotecenos, zearalenonas e ergolinas. A contaminação de alimentos por fungos é facilitada por condições especiais de umidade e temperatura, que influenciam também a produção de toxinas.

▸ **Aflatoxinas.** São derivados *bis*-furano cumarínicos produzidos por fungos do gênero *Aspergillus* (*A. flavus* e *A. parasiticus*), dos quais são encontradas quatro variantes que contaminam alimentos: aflatoxinas B_1, B_2, G_1 e G_2. Os alimentos mais contaminados com aflatoxinas são cereais e sementes de leguminosas, sobretudo amendoim. As aflatoxinas são encontradas nos alimentos *in natura* e em seus derivados, como fubá, pasta de amendoim, farinha de soja e de semente de algodão. As rações para animais, se não armazenadas adequadamente, contaminam-se com facilidade. O tratamento com calor pode inativar grande parte das aflatoxinas, bem como a alcalinização que se faz na farinha de milho para produzir tortilhas. Os efeitos das aflatoxinas em humanos têm sido estudados com base em observações clínicas e epidemiológicas. A incidência do carcinoma hepatocelular (CHC) é maior em populações africanas que ingerem grande quantidade de aflatoxinas com alimentos, havendo relação direta entre a ingestão e a incidência do tumor. Nessas populações, a infecção pelo vírus B da hepatite também é frequente; a idade de aparecimento do CHC é menor do que em populações em que o vírus B é endêmico, mas os indivíduos não estão expostos a altos níveis de aflatoxinas. Observações em crianças com desnutrição proteica grave (*kwashiorkor*) mostram níveis elevados de aflatoxinas e ocratoxinas no plasma e na urina, admitindo-se sua participação na patogênese de lesões viscerais nesses pacientes. São raros casos agudos de aflatoxicose em humanos, possivelmente por falta de diagnóstico adequado e pelo fato de os médicos estarem pouco atentos a essa possibilidade.

▸ **Ocratoxinas.** Produzidas por fungos dos gêneros *Aspergillus* e *Penicillium*, as ocratoxinas são absorvidas pela via digestiva, caem na circulação, ligam-se à albumina e passam aos tecidos, onde se armazenam principalmente nos rins, fígado e músculos. Em humanos, as ocratoxinas têm sido associadas à nefropatia crônica dos Bálcãs (encontrada em zonas rurais da Romênia, Bulgária e antiga Iugoslávia), a qual tem as mesmas características da nefropatia vista experimentalmente após intoxicação com ocratoxinas. A doença é mais comum em mulheres, tem distribuição regional e associa-se frequentemente a carcinomas da pelve renal e do ureter. Naquelas regiões, há evidências de contaminação de alimentos com a ocratoxina A e a presença da toxina no plasma de pessoas testadas.

▸ **Ergot.** *Ergot* é uma palavra francesa que significa *esporão do galo,* usada para indicar a estrutura formada por fungos do gênero *Claviceps* no centeio (esporão do centeio). As toxinas produzidas são alcaloides denominados *ergolinas*, potentes vasoconstritoras. A intoxicação com ergot é conhecida desde o século 19 e se manifesta como doença gangrenosa ou convulsivante. Os últimos episódios de ergotismo na Europa aconteceram no período de 1926 a 1928; outros foram relatados mais recentemente na Etiópia e na Índia.

Aditivos alimentares

O armazenamento de alimentos impõe a necessidade do uso de conservantes de natureza variada. Além disso, o processamento industrial inclui tratamento com diversos compostos químicos que deixam resíduos no produto final. Portanto, é necessário que se conheçam bem os produtos utilizados, o seu potencial tóxico e, especialmente, as doses máximas permitidas de ingestão diária, para que se possa prevenir danos à saúde dos consumidores. A Organização Mundial da Saúde (OMS) reúne periodicamente especialistas em química, toxicologia, nutrição e medicina, com a finalidade de analisar os aditivos alimentares e de elaborar as recomendações de seu uso com segurança. Como foge aos objetivos deste texto a descrição dos diferentes e numerosos aditivos alimentares e seus possíveis efeitos, recomenda-se ao leitor interessado no assunto a leitura dessas publicações.

■ Substâncias de uso abusivo

No contexto de agressões por substâncias químicas, o uso abusivo de drogas ilícitas com efeito psicotrópico, ao lado dos efeitos de poluentes ambientais, é o que mais tem preocupado as autoridades de saúde do mundo todo nos últimos anos. O uso abusivo de drogas pode produzir lesões relacionadas tanto com o efeito farmacológico da droga e de contaminantes utilizados como diluentes quanto com a introdução de agentes infecciosos, especialmente vírus de transmissão parenteral (vírus das hepatites B, C e D, HIV, HTLV, entre outros).

Os termos e as expressões referentes ao assunto têm às vezes significado controvertido ou ambíguo, razão pela qual serão aqui discutidos resumidamente. **Uso abusivo de drogas** é a expressão que indica o uso, por autoadministração, de substâncias fora de seu emprego médico e de padrões socioculturais da sociedade. **Vício** é a condição na qual o uso da substância é compulsivo; é um estado de dependência, não necessariamente física, pois pode significar apenas dependência psicológica. **Tolerância** a uma substância significa que, após o uso repetido, doses maiores são necessárias para se atingirem os efeitos da dose original; tolerância está relacionada com a adaptação ao metabolismo da droga (aumento da atividade de enzimas que a metabolizam, por indução das mesmas). **Dependência** a uma droga refere-se a uma síndrome na qual o uso da substância é colocado como prioritário em relação a comportamentos que já foram de alto valor para o indivíduo. *Dependência física* é a expressão utilizada para indicar alterações fisiológicas que resultam em manifestações clínicas (síndrome da retirada), quando há suspensão do uso da droga (termo melhor seria neuroadaptação). Os mecanismos de dependência física não são bem conhecidos. No caso de opioides, está relacionada com aumento do número de receptores e/ou alteração na capacidade de

geração dos mensageiros secundários: a morfina inibe a proteína Gi, aumentando a atividade da adenilato ciclase e a síntese de AMPc, que é responsável por parte das manifestações da síndrome de retirada.

Dependência a uma droga é definida pela Sociedade Americana de Psiquiatria pela presença de três ou mais dos seguintes elementos: (1) uso da substância em número de vezes maior do que o pretendido; (2) insucesso nas tentativas de reduzir ou abolir o consumo da substância; (3) gasto de tempo na aquisição (o indivíduo gasta tempo considerável para obter a droga) e no uso da droga e na recuperação de seus efeitos; (4) sintomas frequentes de intoxicação; (5) abandono de atividades sociais e do trabalho em decorrência do uso da droga; (6) uso continuado, apesar dos efeitos físicos e psíquicos adversos; (7) desenvolvimento de tolerância à droga; (8) uso frequente de medicamentos que impedem as manifestações do uso abusivo da droga.

Etanol

O álcool etílico ou etanol é a droga mais utilizada por seres humanos; seu consumo moderado é aceito pela sociedade, embora se condene seu uso abusivo. A intoxicação alcoólica aguda ou crônica é causa de numerosas doenças, muitas delas graves e que, se não levam à morte, são geralmente incapacitantes para o trabalho.

O etanol é bem absorvido pelas vias digestiva e respiratória, distribuindo-se rapidamente por todos os tecidos; é metabolizado principalmente no fígado e no trato gastrointestinal por vias oxidativas (mais importantes) e não oxidativas; as vias oxidativas de metabolismo do etanol no fígado estão resumidas na Figura 3.7. O principal produto do metabolismo do etanol é o acetaldeído, gerado sobretudo na via da álcool desidrogenase (ADH). Por ação da acetaldeído desidrogenase (ALDH), o acetaldeído é transformado em acetato (acetil-CoA). A atividade de ADH e ALDH varia em diferentes indivíduos, pois depende do patrimônio genético, o que explica as variações individuais nos efeitos do álcool no organismo.

O metabolismo do etanol no trato digestivo, sobretudo no estômago, é responsável pela oxidação de 20% da quantidade ingerida, especialmente se a ingestão é discreta ou moderada, diminuindo sua disponibilidade para os demais órgãos e tecidos. A capacidade de metabolizar etanol no estômago é menor em mulheres (possuem menos ADH gástrica do que homens), o que explica, em parte, sua maior suscetibilidade aos efeitos lesivos. A ação lesiva do álcool depende sobretudo de seus metabólitos:

- Na formação do acetaldeído (pela ADH) e sua oxidação pela ALDH, é consumido NADP e gerado NADPH (aumento da relação NADPH/NADP). NADP é necessário para a oxidação de ácidos graxos e para a conversão do lactado em piruvato. Com diminuição do NADP, surgem esteatose (acúmulo de lipídeos) e acidose lática
- Na via microssomal e por ação da CYP2E1, são gerados radicais livres, que causam peroxidação de lipídeos de membranas e desestruturação destas, com vários efeitos
- O acetaldeído pode formar adutos com proteínas ou DNA, causando anormalidades proteicas variadas e, possivelmente, neoplasias.

O metabolismo não oxidativo do etanol forma ésteres de aciletanol (reação catalisada por aciletanol sintase específica) e fosfatidiletanol (formado pela ação da fosfolipase D sobre fosfolipídeos, gerando acido fosfatídico, que reage com o etanol).

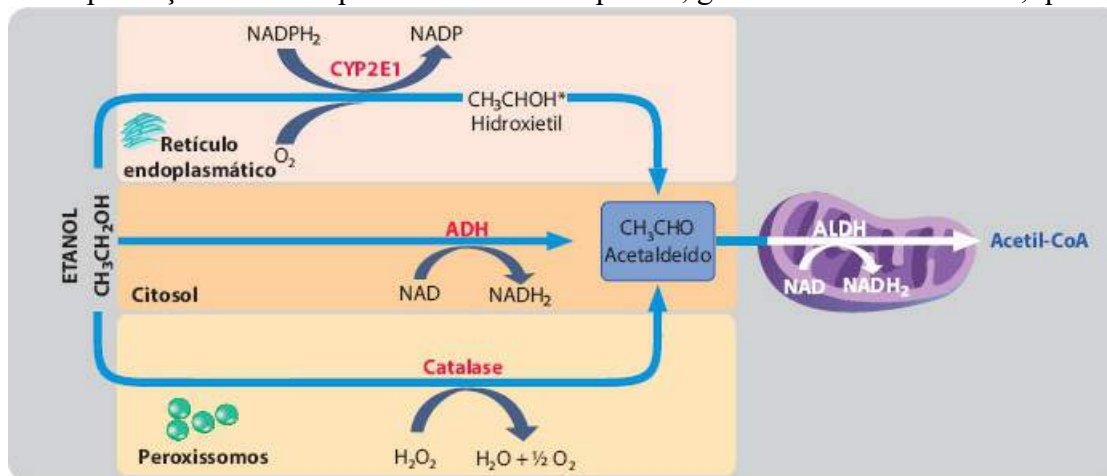



Figura 3.7 Metabolismo oxidativo do etanol em hepatócitos. No citosol e nos peroxissomos, o etanol é metabolizado a acetaldeído por ação das enzimas álcool desidrogenase (ADH) e catalase, respectivamente. No retículo endoplasmático liso e pela via MEOS (sistema microssomal de oxidação do etanol), por ação do CYP2E1 e utilizando oxigênio molecular, é gerado o radical hidroxietil (radical livre), que, ao transferir o elétron desemparelhado, transforma-se também em acetaldeído. Portanto, o produto desses três vias é o acetaldeído. Este, produzido no citosol, é transferido para as mitocôndrias, onde é oxidado pela enzima acetaldeído desidrogenase (ALDH), gerando acetil-CoA, que entra no ciclo de Krebs ou é utilizado na síntese de ácidos graxos.

No fígado, que é um dos órgãos mais lesados no alcoolismo, os radicais livres reagem com lipídeos de membranas e geram malondialdeído e hidroxinonenal, que, juntamente com o acetaldeído, se ligam a proteínas e formam adutos, alterando a sua conformação ou funções. Tais produtos podem ligar-se tambám ao DNA. Alterações na membrana mitocondrial reduzem a

oxidação de lipídeos, contribuindo para o seu acúmulo nos hepatócitos (esteatose). Alterações mitocondriais (por ação de ésteres de aciletanol) favorecem a saída de citocromo C, contribuindo para apoptose, além de reduzir a produção de ATP, que leva a degenerações ou necrose de hepatócitos (mitocôndrias gigantes aparecem em hepatócitos de alcoolistas). As principais alterações hepáticas no alcoolismo são esteatose, apoptose, necrose, reação inflamatória e fibrose. As principais formas anatomoclínicas da hepatopatia alcoólica são esteatose, hepatite alcoólica e cirrose. A Figura 3.8 resume os mecanismos envolvidos nas lesões hepáticas no etilismo.

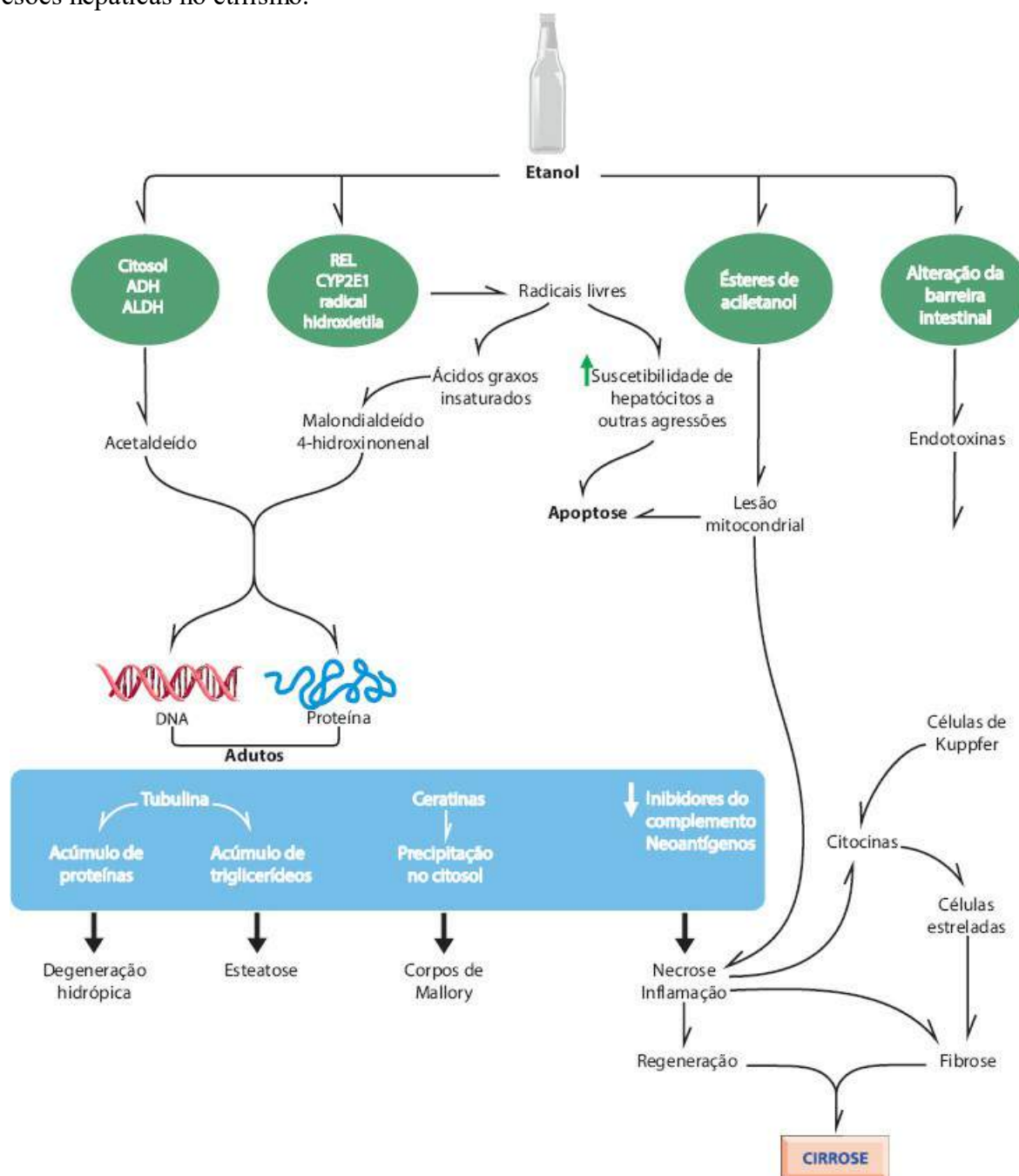



Figura 3.8 Mecanismos de lesão e principais efeitos do etanol no fígado. O etanol, metabolizado no citosol ou no retículo endoplasmático liso (REL) dos hepatócitos, gera acetaldeído e radicais livres. O acetaldeído e os aldeídos gerados por ação de radicais livres formam adutos com proteínas, alterando a função destas. No retângulo inferior estão indicadas as proteínas modificadas e as consequências dessas alterações. O etanol também reage com ácidos graxos, formando ésteres de aciletanol, os quais lesam mitocôndrias e induzem apoptose ou necrose, ambas facilitadas pela ação de radicais livres. Necrose focal de hepatócitos é seguida de exsudação de neutrófilos e macrófagos, que liberam citocinas ativadoras de fibrogênese. Alterações na barreira intestinal favorecem a absorção de endotoxinas que ativam células de Kupffer; estas liberam citocinas que, junto com as produzidas nos focos de inflamação, induzem as células estreladas a produzir MEC, resultando em fibrose.

Além de lesões hepáticas, o consumo de etanol provoca lesões no sistema nervoso (ver Capítulo 26), no coração (cardiopatia alcoólica), no trato digestivo (pancreatites aguda e crônica, gastrite, úlceras), distúrbios nutricionais (desnutrição, deficiência de tiamina), síndrome alcoólica fetal (anormalidades variadas no desenvolvimento fetal) e aumento do risco de alguns cânceres (cavidade oral, laringe, esôfago, fígado e, possivelmente, outros) (Figura 3.9). Como as células de muitos desses órgãos não possuem ADH, admite-se que as lesões decorram de outros mecanismos, com ação lesiva de ésteres etílicos formados pelo etanol com ácidos graxos e do acetaldeído circulante originado do metabolismo do etanol.

Os efeitos agudos do etanol (embriaguez) devem-se a alterações que o álcool induz na membrana de neurônios (modificações da fluidez, alterando a posição das moléculas que atuam no transporte iônico) e a um possível aumento do poder inibidor do GABA (ácido gama-aminobutírico) nas sinapses.

Substâncias estimulantes do sistema nervoso central

As mais usadas são a cocaína, as anfetaminas e os seus derivados. A **cocaína** é uma das drogas ilícitas de uso abusivo mais consumida. É um alcaloide extraído de folhas de coca, na forma de cloridrato, um pó branco solúvel. As preparações habitualmente vendidas encontram-se contaminadas com talco, lactose e outros pós brancos utilizados como "diluentes". A alcalinização da cocaína e sua extração com solventes orgânicos originam um preparado na forma de grânulos denominado *crack*, com efeitos farmacológicos mais potentes (o termo *crack* – estalo, em inglês – refere-se ao barulho que os grânulos produzem quando são aquecidos). Cocaína é utilizada por inalação (aspiração tipo rapé), por injeção subcutânea ou intravenosa, por aspiração junto com a fumaça de cigarro ou por ingestão.

Os efeitos da cocaína relacionam-se com sua ação simpaticomimética: dilatação pupilar, vasoconstrição arteriolar, taquicardia e predisposição a arritmias e hipertensão arterial. Vasoconstrição arteriolar pode produzir lesões degenerativas e necrose, especialmente na mucosa nasal e no coração, podendo, em usuários crônicos, provocar quadro de miocardiopatia dilatada. Além disso, pode induzir arritmias cardíacas e infarto agudo do miocárdio, por aumento da demanda e redução na oferta de sangue (pela vasoconstrição). Os usuários de cocaína (como os de outras drogas ilícitas injetáveis) apresentam frequentemente lesões cutâneas nos sítios habituais da injeção: cicatrizes, áreas de hiperpigmentação, trombose venosa, flebólitos, abscessos, ulcerações e linfadenite regional; granulomas do tipo corpo estranho são encontrados em linfonodos regionais e nos pulmões (talco, trigo ou outro contaminante da droga). Além disso, tais usuários têm maior risco de desenvolver endocardite infecciosa, muitas vezes na valva tricúspide. Infecções secundárias por vírus de transmissão parenteral são muito comuns (são pessoas de alto risco para as viroses de transmissão parenteral). Na gravidez, pode causar hipóxia fetal e aborto.

As **anfetaminas** (utilizadas comumente como anorexígenos) têm efeitos similares aos da cocaína (euforia) e as mesmas manifestações de intoxicação. Ao contrário da cocaína, as anfetaminas podem produzir alterações em neurônios dopaminérgicos, nos quais induz a síntese de 6-hidroxidopamina.

Opioides (heroína, morfina) são largamente utilizados por usuários de drogas ilícitas, muitos dos quais se tornam dependentes em decorrência do uso terapêutico de algum derivado (tratamento de dor) ou porque têm facilidade de contato com eles (médicos e pessoal paramédico). Os preparados vendidos habitualmente são de heroína e, em geral, contêm contaminantes, como no caso da cocaína. Os efeitos da heroína e dos outros opioides são euforia, alucinações, sonolência e sedação. Superdose pode produzir *morte súbita* devido a arritmias cardíacas, edema pulmonar ou depressão respiratória aguda. Superdose é frequente porque o conteúdo em heroína dos preparados vendidos varia de 2 a 90%, sendo difícil para o usuário calcular a dose suportável. Como para a cocaína, os usuários podem apresentar lesões sistêmicas ou nos locais de injeção devidas aos contaminantes e à introdução de agentes infecciosos (p. ex., endocardite infecciosa). Um contaminante comum dos preparados de heroína é a *quinina*, que pode causar lesões renais e neurológicas, com perda de audição. Os opioides induzem baixo grau de tolerância e dependência física, mas as manifestações da síndrome de retirada são exuberantes. A síndrome de abstinência de opioides começa 8 a 12 h depois da última dose, com lacrimejamento, rinorreia, bocejos e sudorese; em seguida, aparece um período de cansaço e sonolência (o indivíduo dorme mais do que o normal e acorda com a mesma sensação de cansaço); as pupilas dilatam-se e aparecem crises de piloereção, irritabilidade, tremores, náuseas e vômitos. Manifestações psicológicas tardias são comuns.

A **maconha**, utilizada na forma de cigarros feitos com folhas secas de *Cannabis sativa*, está entre as drogas ilícitas de uso mais popular. A fumaça das folhas contém numerosas substâncias, das quais as mais importantes são as conhecidas como canabinóis, que são responsáveis por seus efeitos psicotrópicos e por outros efeitos periféricos desta droga. Existem oito classes de canabinóis (canbigeróis, ácido canabinomênico, cana-bidióis, delta-8 e delta-9-tetra-hidrocanabinóis (THC), canabiciclóis, canabielsoinas, canabinotrióis). O *haxixe*, resina extraída de folhas da maconha, é 5 a 10 vezes mais rico em THC do que as folhas secas. Os canabinóis do grupo THC são os mais importantes na indução dos efeitos psicotrópicos da maconha.

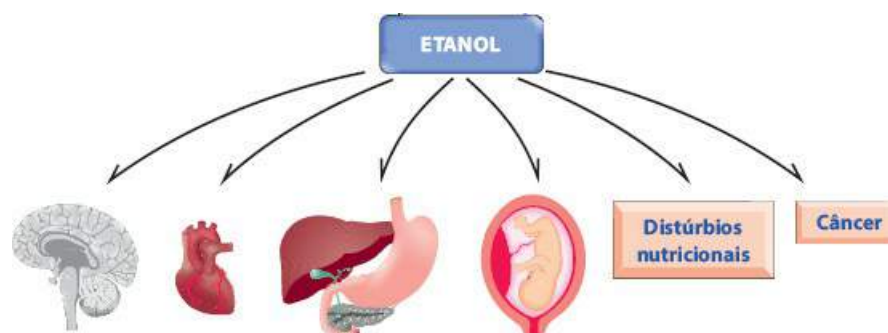



Figura 3.9 Efeitos do etanol no organismo.

Os canabinóis têm efeitos biológicos variáveis, em diferentes tecidos, dependendo dos tipos e da quantidade de receptores existentes nas células. Existem dois grupos de receptores: (1) CB1, abundante no sistema nervoso central e nos tecidos periféricos; (2) CB2, mais abundante nos tecidos periféricos. Trata-se de receptores de sete voltas na membrana acoplados a proteína G inibidora da adenilato ciclase (reduzem o AMPc nas células), mas podem, por meio da unidade βγ da proteína G, ativar outras vias intracelularaes, como a da PI3K (fosfatidilinositol-3-cinase), o que pode interferir em várias rotas de transdução dos sinais responsáveis pelos efeitos da maconha não só no SNC (efeitos psicotrópicos) como também alterações metabólicas, cardiovasculares, do apetite e da resposta imunitária.

O uso crônico da maconha leva a alterações funcionais no SNC, especialmente no sistema límbico, que se traduzem por erros de julgamento temporal e espacial, instabilidade emocional, impulsão incontrolável, ilusões e, às vezes, alucinações. Há ainda redução na atividade psicomotora, de memória e cognitiva. De modo geral, tais efeitos parecem estar relacionados com a ação dos canabinóis (especialmente THC) nos receptores CB1, que, localizados na região pré-sináptica, modulam a liberação de neurotransmissores. Em diferentes modelos experimentais, demonstrou-se que os THC, através de receptores CB1, reduzem a liberação de glutamato, GABA, norepinefrina, DOPA, serotonina e acetilcolina. Sua ação no hipotálamo aumenta o apetite, reduz a secreção de FSH, LH e prolactina. Dos efeitos periféricos, são importantes: (1) vasodilatação e taquicardia; (2) redução da insulina em obesos e aumento da liberação de adiponectina pelo tecido adiposo; (3) efeitos anti-inflamatórios e analgésicos.

A descoberta de efeitos periféricos da maconha, especialmente analgésicos e anti-inflamatórios, e de alguns efeitos centrais (p. ex., ação antiemética), levou os pesquisadores a investigar mais profundamente a ação de diferentes canabinóis para identificar aqueles que possam ter algum efeito farmacológico, sem apresentar efeitos psicotrópicos (alguns canabinodióis têm efeito analgésico e anti-inflamatório sem apresentar os efeitos dos THC). A descoberta de endocanabinóis, substâncias geradas no corpo que atuam como agonistas de CB1 e CB2, mostrou que esses receptores devem ter papel importante na manutenção da homeostase. A descoberta de um inibidor de CB1 (*remnabant*) evidenciou que esse receptor tem papel importante no controle do metabolismo: estudos experimentais revelaram que o *remnabant* controlou o apetite e reduziu a obesidade em animais de laboratório, sugerindo uma possível aplicação futura em terapêutica da obesidade humana. O efeito antiemético da maconha tem levado pesquisadores a investigarem sua utilização para reduzir os efeitos gastrointestinais indesejáveis em pacientes portadores de neoplasias malignas submetidos a quimioterapia.

Barbitúricos e **hipnossedativos** (benzodiazepínicos e derivados) são mais utilizados de modo abusivo do que os opioides. É comum que usuários de opioides e alcoólatras usem hipnossedativos para diminuir os efeitos psicológicos e as manifestações de abstinência. Essas substâncias induzem tolerância e dependência física, cuja síndrome de abstinência é caracterizada por agitação, irritabilidade, insônia, ansiedade e, às vezes, delírio e convulsões. O uso crônico abusivo pode ser assintomático por longo tempo. As manifestações são semelhantes às do alcoolismo crônico (fraqueza, alterações no humor e no julgamento, fala arrastada, redução da memória e da compreensão, labilidade emocional, entre outros).

Substâncias psicodélicas são as que têm efeito alucinogênico, psicotomimético e psicotogênico, mas que tipicamente produzem alteração na percepção sensorial e sensações só experimentadas em estados de sonho ou de exaltação. *Mescalina* (de um cacto mexicano) e *psilocina* (extraída de cogumelos), que pertencem a esse grupo, foram muito usadas pelos índios mexicanos. Nos tempos modernos, o *ácido lisérgico* (LSD) tem sido muito utilizado, inclusive por estudantes universitários (que têm acesso aos processos de síntese em laboratórios de química). O uso de LSD geralmente não induz manifestações físicas sérias. Quando aparecem, devem-se ao efeito simpaticomimético: dilatação das pupilas, taquicardia, hipertensão, tremores, piloereção, aumento da temperatura corporal e fraqueza muscular. As consequências mais graves do uso de LSD são manifestações psicológicas como: (1) síndrome de pânico após efeitos alucinogênicos; (2) manifestações esquizofrênicas, que podem progredir como esquizofrenia instalada. No caso da psilocina, usuários do chá de cogumelo estão sujeitos a se intoxicar com toxinas de fungos, principalmente amanitina (do *Amanitas phalloides*). Essa substância inibe a RNA polimerase e induz graves lesões no sistema nervoso central, manifestadas por dor de cabeça e convulsões seguidas de coma e morte. Necrose hepática centrolobular, necrose tubular aguda nos rins e mionecrose são outras lesões produzidas pela amanitina. A muscarina é outra toxina produzida por fungos do gênero *Amanita*; seus efeitos são parassimpaticomiméticos: contração pupilar, sudorese, bradicardia e diarreia.

▸ Leitura complementar

AGNIR (Advisory Group on Non Ionising Radiation). Health effects from radiofrequency electromagnetic fields. London, UK: Health Protection Agency, 2012.

ELSOHLY, MA (ed). Marijuana and canabinoids. New Jersey, Human Press, 2003.

ELTZSCHIG, HK, ECKLE, T. Ischemia and reperfusion – from mechanism to translation. *Nat Med*, *17*(11):1391, 2011.

FRANK, A *et al*. Myocardial ischemia reperfusion injury: From basic science to clinical bedside. *Semin Cardiothorac Vasc Anesth*, *16*:123-32, 2012.

HALLIDAY, GM *et al*. Ultraviolet A radiation: its role in immunosuppression and carcinogenesis. *Semin Cutan Med Surg*, *30*:214-21, 2011.

IARC (International Agency for Research on Cancer). Non-ionizing radiation, Part II: Radiofrequency electromagnetic fields.

IARC Monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, volume 102. Lyon, France: IARC Press, 2013.
IOANNOU, A. Immunopathogenesis of ischemia/reperfusion-associated tissue damage. *Clin Immunol*, *141*:3, 2011.
KENSLER, TW. Aflatoxin: a 50-year odyssey of mechanistic and translational toxicology. *Toxicol Sci*, 120 (Suppl 1):S28-48, 2011.
KIANG, JG, TSEN, KT. Biology of hypoxia. *Chin J Physiol, 49*:223-33, 2006.
LAGORIO, S, ROOSLI, M. Mobile phone use and risk of intracranial tumors: a consistency analysis. *Bioelectromagnetics, 35(2)*:79-90, 2014.
LIU, SZ. Biological effects of low level exposures to ionizing radiation: theory and practice. *Hum Exp Toxicol*, *29*:275, 2010.
NATKINS, JB, KLAASSEN, CD (eds). Cssarett & Doulls Eessentials of Toxicology. 2nd ed. New York, McGraw-Hill Medical, 2010.
OTANI, H. Ischemic preconditioning: from molecular mechanisms to therapeutic opportunities. *Antioxid Redox Signal, 10*:207-47, 2008.
PATERSON, RR, LIMA, N. Toxicology of mycotoxins. *EXS*, *100*:31, 2010.
PEREIRA, FEL. Radicais livres e antioxidantes: mitos e realidades. In: Castro, LP, Savassi-Rocha, PR, Carvalho, EB. (eds). *Tópicos em Gastroenterologia 6*. Rio de Janeiro, Medsi, 1996, pp. 13-30.
PRYOR, WA. Free radicals biology and medicine: it's a gas, man! *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*, *291*:R491, 2006.
TAKAHASHI, A, OHNISHI, T. Molecular mechanisms involved in adaptive responses to radiation, UV light, and heat. *J Radiat Res*, *50*:385, 2009.
WALSHE, TE, D'AMORE, PA. The role of hypoxia in vascular injury and repair. *Annu Rev Pathol, 3*:615-43, 2008.
WANG WZ, BAYNOSA RC, ZAMBONI WA. Update on ischemia-reperfusion injury for the plastic surgeon: 2011. *Plast Reconstr Surg*, *128*:685, 2011.
WULF, D. Free radicals in the physiological control of cell function. *Physiol Rev, 82*:47-95. 2002.
YAKYMENKO, I. Long-term exposure to microwave radiation provokes cancer growth: evidences from radars and mobile communication systems. *Exp Oncol*, *33*:62, 2011.

4

Inflamações

Fausto Edmundo Lima Pereira

Inflamação ou *flogose* (do latim *inflamare* e do grego *phlogos*, que significam "pegar fogo") *é uma reação dos tecidos a um agente agressor caracterizada morfologicamente pela saída de líquidos e de células do sangue para o interstício*. Como será comentado ao longo do capítulo, a reação inflamatória constitui um dos componentes mais importantes da execução da resposta imunitária e, embora faça parte dos mecanismos defensivos contra grande número de agressões, em muitos casos ela própria pode também causar danos ao organismo. Agressões exógenas (físicas, químicas ou biológicas) ou endógenas (estresse metabólico) constituem o que se denominam *agentes inflamatórios*. Inflamação pode ser causada por grande número de estímulos, infecciosos ou não, sendo, portanto, um evento muito frequente.

A reação inflamatória e a resposta imunitária são indissociáveis. Nos programas de Patologia Geral, a inflamação é estudada em separado da resposta imunitária, porque é dada maior atenção ao aspecto mais evidente do processo, que é a saída de leucócitos e de plasma para o interstício, o que caracteriza morfologicamente uma inflamação. A reação inflamatória, no entanto, nada mais é do que a expressão morfológica da resposta imunitária; por isso mesmo, esses dois processos devem ser considerados em conjunto.

Como a resposta imunitária, a inflamação é um processo regulado: algumas moléculas induzem mediadores pró-inflamatórios, enquanto outras estimulam mediadores responsáveis por limitar e terminar o processo. Uma vez que os efeitos lesivos de uma inflamação dependem do balanço entre mecanismos pró-inflamatórios e anti-inflamatórios, o conhecimento deles é essencial para possibilitar a introdução de medicamentos mais eficazes para tratar as doenças cuja natureza básica é inflamatória.

A reação inflamatória é conhecida há muito tempo. Na Antiguidade, os gregos já a definiam pelos seus sinais e sintomas típicos, considerados sinais cardinais: *calor, rubor, tumor* e *dor* (Figura 4.1), aos quais os médicos romanos acrescentaram as *alterações funcionais*, que, muitas vezes, acompanham as inflamações. No entanto, essa caracterização do processo por seus sinais cardinais baseou-se exclusivamente em observações de inflamações agudas em órgãos passíveis de visualização a olho nu (pele, cavidade bucal, garganta etc.). A preocupação de conhecer melhor a reação inflamatória só se iniciou depois da descoberta da circulação sanguínea e da tentativa de produzir o fenômeno experimentalmente.

Uma das primeiras observações científicas sobre inflamação foi feita em 1794 por John Hunter, que descreveu macroscopicamente o processo e sugeriu sua relação com fenômenos circulatórios. Contudo, os trabalhos clássicos de produção experimental de inflamação são os de Cohnheim, feitos no século 19: utilizando a membrana interdigital da rã, ele mostrou alterações vasculares e exsudação celular após irritação direta da pele. No início do século 20, os estudos experimentais progrediram bastante e aceleraram-se ainda mais após a descoberta do primeiro mediador da inflamação – a histamina (Barger e Dale, 1910, e Lewis, 1927). Daí em diante, os procedimentos experimentais se multiplicaram, possibilitando não só melhor compreensão do processo, como também investigação de substâncias anti-inflamatórias muito úteis no tratamento de inflamações. Nos primeiros 60 anos do século 20, os conhecimentos sobre inflamação ainda eram dissociados dos conhecimentos da Imunologia, que, até então, era eminentemente humoral, baseada quase exclusivamente na ação de anticorpos. Apesar de Elie Metchnikoff ter demonstrado nas últimas décadas do século 19 que as células – os fagócitos – eram os grandes responsáveis pela defesa do organismo, os imunologistas demoraram quase 50 anos para reconhecer a importância de células, especialmente fagócitos, na resposta imunitária.

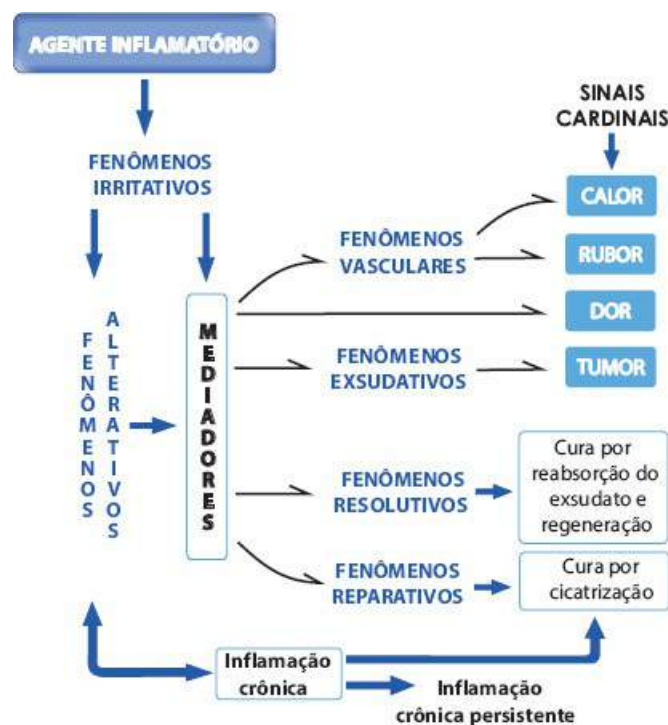



Figura 4.1 Fenômenos da inflamação e sua relação com os sinais cardinais.

O desenvolvimento da Imunologia nos últimos 50 anos, o emprego de métodos avançados de biologia molecular e a utilização crescente do cultivo de células demonstraram que a inflamação é, na verdade, a manifestação das respostas imunitárias inata e adaptativa. Modelos experimentais *in vivo* e *in vitro*, estudados com metodologia mais apropriada, mostraram que a inflamação depende da orquestração de uma série de mediadores, dos quais os mais importantes são as citocinas e as quimiocinas.

Qualquer que seja a sua causa, a reação inflamatória envolve uma série de eventos que se iniciam com o reconhecimento da agressão (o *agente inflamatório*), o que é feito por meio de moléculas que sinalizam a sua presença, reconhecidas por receptores em células do sistema imunitário. Após o reconhecimento, são liberados os chamados *mediadores inflamatórios*, que resultam em modificações na microcirculação necessárias para a saída de plasma e de leucócitos dos vasos e em estímulos para reparar os danos produzidos. Aliás, a resposta inflamatória atua intimamente com o processo de reparo no organismo, pois representa um fenômeno ao mesmo tempo defensivo e reparador, sendo indissociáveis esses dois efeitos. A compreensão adequada desse complexo processo patológico necessita de conhecimento prévio sobre reconhecimento de agressões e mecanismos de defesa do organismo, que serão comentados antes de se discutir os fenômenos inflamatórios básicos.

▸ Reconhecimento de agressões

Quando o organismo é agredido por qualquer agente, o primeiro evento na montagem de uma resposta defensiva é o reconhecimento da existência da agressão. Agressões são reconhecidas por meio de moléculas trazidas com o agente agressor ou geradas por ação deste em componentes do próprio organismo. As moléculas existentes em patógenos que podem ser reconhecidas pelo organismo recebem o nome genérico de **PAMP** (*pathogen associated molecular pattern*), enquanto as resultantes de alterações em moléculas do organismo ou de estresse metabólico são denominadas **DAMP** (*damage associated molecular pattern*). O conjunto de PAMP e DAMP é denominado *alarminas, moléculas de alarme* ou *moléculas sinalizadoras de agressão*, que são reconhecidas em receptores celulares. Células mortas são também fonte importante de alarminas. O Quadro 4.1 e a Figura 4.15 (mais adiante) resumem as principais alarminas e seus receptores; algumas das mais importantes estão descritas a seguir.

A **HMGB1** (*high mobility group box 1*) é uma proteína nuclear não histona que se liga ao sulco menor do DNA, exercendo aparente papel na manutenção da espiralização da molécula; existe também na membrana citoplasmática de algumas células (células musculares lisas e neurônios), nas quais recebe o nome de *anfoterina*. Após morte celular por necrose (mas não por apoptose, quando, ao contrário, sua ligação ao DNA torna-se mais firme), a HMGB1 é liberada no interstício. Quando ativadas por citocinas ou por agonistas de receptores TLR (ver adiante), células de origem mieloide (sobretudo macrófagos) liberam grande quantidade de HMGB1. A HMGB1 liga-se a receptores RAGE (ver adiante), a receptores TLR 2 e 4 e, possivelmente, ao receptor de IL-1. A mensagem transduzida por esses receptores ativa o NFkB (ver Figura 5.7), que é fator de transcrição ativador de genes pró-inflamatórios, incluindo os de TNF-α, IL-1, IL-6 e IL-18. Ao lado disso, a HMGB1 tem também efeito quimiotático sobre monócitos, células dendríticas e células musculares lisas, além de orientar o crescimento de prolongamentos dendríticos em neurônios.

Quadro 4.1 Principais alarminas originadas de patógenos (PAMP) ou resultantes de dano tecidual (DAMP) e alguns

receptores capazes de reconhecê-las

Alarmina	Receptor
PAMP (moléculas-padrão associadas a patógenos)	
Vírus	
dsRNA	TLR 3, RLR
ssRNA	TLR 7, TLR 8, RLR
RNA polifosforilado	RLR
CpG DNA	TLR 9
Bactérias	
Lipopeptídeos, porinas, peptidoglicanos, glicolipídeos	TLR 1,TLR 2, TLR 6
Lipopolissacarídeos (LPS)	TLR 4
Flagelina	TLR 5
Fungos	
Poliglicanos, β-glicano	TLR?, dectina 1 e 2
Protozoários	
Glicoproteínas de membrana	Dectina 1 e 2
Larvas de helmintos	
Proteases	Receptores para proteases
Ácaros	
Alérgenos	Dectina 2
DAMP (moléculas-padrão associadas a dano tecidual)	
HMGB1	TLR 2, TLR 4, RAGE
AGE	RAGE, TLR 4
ATP	Receptor purinérgico Y
ADP, adenosina	Receptor purinérgico A
Uratos e fosfatos	NLR
Estresse oxidativo	NLR
Proteínas de choque térmico	TLR 2, TLR 4
Proteína S-100	TLR 4, RAGE
β-amiloide	RAGE
Fragmentos de ácido hialurônico ou sulfato de heparano	TLR 4

AGE = *advanced glycation end-products*; HMGB1 = *high mobility group B1 protein*; TLR = *toll-like receptors*; RLR = *RIG-like receptors*; RAGE = *receptor for AGE*; NLR = *NOD-like receptors.*

Defensinas e **catelicidinas**, proteínas de baixo peso molecular (3 a 6 kD) com ação microbicida, são classificadas em alfa, beta e teta. Podem ser constitutivas (neutrófilos, células de Paneth e epitélios de revestimento) ou induzidas e secretadas. A atividade microbicida de defensinas e catelicidinas se faz contra bactérias, fungos, alguns vírus e parasitos. Defensinas têm efeito quimiotático sobre neutrófilos, monócitos, células dendríticas e linfócitos T virgens, CD4+ e CD8+. Para exercerem efeito quimiotático, usam receptores de sete voltas na membrana acoplados a proteínas G, incluindo receptores de algumas quimiocinas, como CCR6. Catelicidinas usam receptores FPRL semelhantes aos que reconhecem peptídeos pequenos,

formilados, geralmente liberados por microrganismos. Defensinas e catelicidinas atuam também em mastócitos, nos quais estimulam a liberação de histamina e a síntese de prostaglandinas e de algumas quimiocinas (CXCL2, CXCL8, CXCL9) e inibem a produção de IL-10.

Proteases diversas, especialmente serinoproteases (trombina, plasmina, triptases), podem ser liberadas ou ativadas durante agressões e atuar em receptores de sete voltas na membrana acoplados a proteínas G, denominados PAR (ver adiante). A ativação de PAR faz-se pela clivagem, pela protease, da extremidade N extracelular do receptor, o que expõe na extremidade cortada a sequência com capacidade de se ligar ao próprio receptor, ativando-o (Figura 4.2). Tal ativação é transduzida ao citoplasma e induz vias que favorecem a sobrevivência de células e a liberação de mediadores pró-inflamatórios. Em terminações nervosas aferentes, esses receptores são importantes na indução de dor em tecidos agredidos.

Proteínas S100 ou **calgranulinas** são uma família de 20 proteínas ligadoras de cálcio. Algumas, como as S100 8, 9 e 12, são expressas em macrófagos e secretadas em sítios de inflamação; em células endoteliais, aumentam a permeabilidade vascular e ativam a coagulação sanguínea. Algumas proteínas S100 se ligam a receptores RAGE e outras a TLR.

O **HDGF** (*hepatoma derived growth factor*), proteína expressa em neurônios, é secretado e liberado após a morte por necrose (mas não por apoptose) e tem efeito neurotrófico, ativando a regeneração de prolongamentos neuronais.

As **proteínas do choque térmico** (HSP) pertencem a cinco grupos ou famílias: HSP100, 90, 70, 60 e um grupo de HSP de baixo peso molecular. Cada família tem membros constitutivos ou induzíveis, que se localizam em diferentes compartimentos celulares. HSP70 e HSP27, induzidas quando as células são agredidas, representam as HSP conhecidas como *proteínas do estresse*; têm efeito antiapoptótico, estabilizam o citoesqueleto e favorecem a ativação de NFkB, por induzirem a degradação do IkB (inibidor do NFkB, ver Figuras 4.3 e 5.7). Além de atuarem dentro das células, as HSP podem ser secretadas, se prender à membrana celular ou agir em receptores RAGE ou TLR, induzindo ativação de rotas de sobrevivência e pró-inflamatórias (via NFkB).

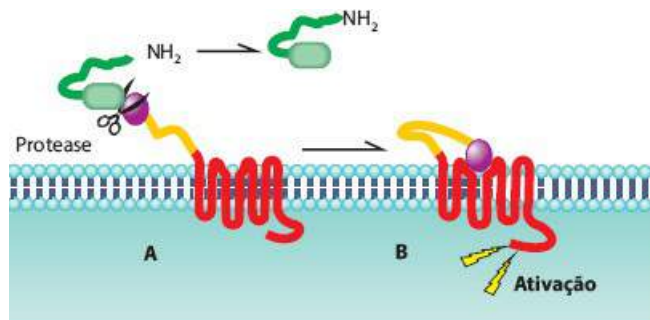



Figura 4.2 Receptores ativados por proteases. **A.** A protease cliva o receptor. **B.** A nova extremidade N interage com um sítio no próprio receptor, ativando-o.

A **anexina A1 (lipocortina A1)** é responsável pela ação inibidora de glicocorticoides sobre a fosfolipase A2 e, consequentemente, sobre a síntese de prostaglandinas e de leucotrienos. A proteína, que pertence a uma grande família de inibidores de fosfolipases, é expressa em macrófagos e na micróglia e tem efeitos anti-inflamatórios não só porque inibe a fosfolipase A2, mas também porque impede a saída de monócitos e neutrófilos dos vasos. Parece que esse efeito se faz pela interação de anexina A1 ou de peptídeos formilados dela derivados com receptores FPRL (em inglês, *formyl peptide like receptors*), os quais são também receptores para lipoxina A4; isso explica o sinergismo da ação anti-inflamatória entre anexina e a lipoxina A4. Em outras células, a anexina A1 tem efeito antiproliferativo e induz apoptose, inclusive em macrófagos e neutrófilos, o que também contribui para o efeito anti-inflamatório da proteína.

Alguns produtos do metabolismo celular têm papel de alarminas. Células submetidas a diferentes agressões liberam **ATP** que, ao se ligar a receptores purinérgicos, facilita a ativação de receptores da família NLR (ver adiante). Outros metabólitos, como fosfatos e uratos, reconhecidos em receptores intracelulares, também se comportam como alarminas.

Agressão aos tecidos pode também gerar produtos de **quebra** ou **despolimerização de macromoléculas da matriz** ou liberar **mediadores associados a moléculas da matriz**. No primeiro caso, originam-se fragmentos de ácido hialurônico, sulfato de dermatano, sulfato de heparano, fibronectina, fibrinogênio e biglicano, que podem ser reconhecidos em receptores TLR4 e iniciar uma resposta pró-inflamatória; no segundo, algumas citocinas (p. ex., TGF-β) podem estar ligadas a componentes da matriz e ser liberadas após uma agressão.

Células agredidas produzem **derivados lipídicos** a partir de ácidos graxos poli-insaturados (ácido araquidônico, ácido eicosapentanoico e docosa-hexanoico), os quais participam da resposta imediata a agressões. Dentre esses, os mais importantes são: (1) fator ativador de plaquetas (PAF), que ativa leucócitos e favorece a sua adesão e a quimiotaxia; (2) prostaglandinas e leucotrienos, que promovem vasodilatação e aumento de permeabilidade vascular; (3) lipoxinas e resolvinas, que atuam na resolução ou no término da resposta imediata (moléculas anti-inflamatórias).

Agressões endógenas (**estresse metabólico**) também podem gerar alarminas, como proteínas β-amiloide e moléculas resultantes de hiperglicação não enzimática. Tais moléculas são reconhecidas em receptores de diversas células, iniciando uma resposta inflamatória.

▸ Mecanismos de defesa

Ao lado de atitudes (reflexas ou adquiridas) que permitem fugir ou evitar agressões, o organismo humano e os demais vertebrados têm dois mecanismos básicos de defesa: (1) barreiras mecânicas e químicas no revestimento do corpo e de suas cavidades (pele e mucosas); (2) resposta imunitária. Embora apresentados isoladamente, os dois sistemas defensivos interagem e têm muitos elementos comuns.

▸ Pele e mucosas

A **pele** é uma barreira mecânica que protege contra a invasão de microrganismos, variações de temperatura e umidade e alguns compostos tóxicos exógenos. O epitélio da epiderme é ceratinizado, impermeável e resistente; a secreção sebácea gera aldeídos microbicidas, enquanto a secreção sudorípara contém peptídeos microbicidas do grupo das catelicidinas; a microbiota residente normal, variável em diferentes nichos, compete com patógenos impedindo a colonização destes. O uso de desodorantes com antibióticos que eliminam a microbiota residente favorece a instalação de foliculite nas axilas, demonstrando que a microbiota normal é fator de defesa contra patógenos. Além de atuar como barreiras mecânica e química, a pele possui componentes do sistema imunitário, como células dendríticas na derme e no epitélio (células de Langerhans) e número variado de linfócitos T na derme (tecido linfoide associado à pele, ou SALT, de *skin associated lymphoid tissue*).

As **mucosas** representam uma barreira mecânica mais frágil, mas possuem secreções abundantes que contêm substâncias microbicidas secretadas em glândulas na submucosa e na lâmina própria ou em glândulas acessórias. A principal secreção dessas glândulas é o muco, rico em proteoglicanos e glicoproteínas, o qual forma uma camada viscosa na superfície de epitélios que promove a aglutinação ou a aderência de bactérias e favorece a sua eliminação para o exterior. Entre as substâncias microbicidas, encontram-se *lisozima*, que destrói a parede celular de bactérias; peptídeos microbicidas, como *defensinas* e *catelicidinas*, produzidos em grande parte das glândulas exócrinas de mucosas; e *imunoglobulina A* (IgA secretora).

Todas as mucosas têm componentes do sistema imunitário, os quais constituem o tecido linfoide associado a mucosas (TLAM, ou em inglês, MALT, de *mucosal associated lymphoid tissue*). Na mucosa digestiva, o TLAM forma estruturas nodulares na região orofaríngea (amígdalas ou tonsilas palatinas, linguais e faríngeas), na submucosa do íleo (placas de Peyer) e na submucosa do apêndice (nódulos linfáticos do apêndice). Nessas estruturas linfoides, existem folículos (B-dependentes) e regiões interfoliculares (T-dependentes). Nas demais áreas do trato digestivo, existe tecido linfoide difuso, menos abundante na mucosa do esôfago e mais desenvolvido nas mucosas gástrica e intestinal. Na mucosa respiratória, o tecido linfoide (BALT, *bronchial associated lymphoid tissue*) é encontrado nas mucosas da rinofaringe (tonsila faríngea), da traqueia e de brônquios, onde, exceto nas tonsilas faríngeas, apresenta-se como tecido difuso. Na mucosa genitourinária, o TLAM é menos abundante e apresenta-se sob a forma de tecido difuso. Na forma difusa, o TLAM possui grande número de macrófagos, células dendríticas e linfócitos B e T, além de quantidade variável de granulócitos.

A microbiota residente em mucosas, mais abundante do que na pele, também exerce efeito defensivo contra invasores, especialmente por competição com patógenos e por estimulação persistente do sistema imunitário residente nas mucosas. Pele e mucosas, portanto, são estruturas intimamente associadas ao sistema imunitário, sendo difícil separar o papel defensivo exercido pelas barreiras mecânica e química daquele representado pela resposta local do tecido linfoide associado.

▸ Resposta imunitária

Frente a qualquer agressão, o organismo monta uma resposta defensiva pelo sistema imunitário; a reação ou resposta imunitária é realizada por meio de uma inflamação. O estudo da inflamação é, portanto, indissociável do estudo dos mecanismos de defesa do organismo, cujo principal componente é a resposta imunitária.

Resposta imunitária é o mecanismo de defesa mais eficiente que o organismo possui. O sistema imunitário possui receptores para reconhecer grande número de agentes agressores, os quais carregam certas moléculas ou induzem alterações em moléculas do próprio organismo. Tais moléculas (alarminas) estimulam o organismo agredido a produzir substâncias (mediadores) que atuam na microcirculação para permitir a saída de plasma e de células que irão eliminar ou neutralizar a agressão e induzir o reparo das lesões, o que caracteriza uma *inflamação*. Ao atingirem o organismo, portanto, agressões diversas desencadeiam uma inflamação, que é a expressão morfológica da efetuação da resposta imunitária.

A reação imunitária é dividida em *resposta inata* e *resposta adaptativa*. Até recentemente, os imunologistas consideravam como resposta imunitária apenas a adaptativa. Nos últimos 20 anos, os conhecimentos sobre a resposta inata ampliaram-se muito e, hoje, sabe-se que ela é tão importante quanto a adaptativa. Embora consideradas em separado, as duas respostas se intercalam e utilizam células e sistemas humorais comuns; mais ainda, a resposta adaptativa tem raízes profundas na resposta inata. A grande diferença nas duas está no espectro de reconhecimento dos receptores: limitado na resposta inata e quase ilimitado na resposta adaptativa. Neste capítulo será estudada somente a resposta imunitária inata; a resposta imunitária adaptativa está descrita no Capítulo 11.

■ Resposta imunitária inata

A *resposta imunitária inata* é assim denominada porque seus mecanismos dependem de genes cuja expressão é definida

já na vida embrionária (linhagem germinativa), razão pela qual eles já existem ao nascimento (são, portanto, inatos e de uso imediato). Muito eficiente, trata-se do mecanismo de defesa mais antigo na natureza, pois é o único entre os invertebrados. Como já comentado, o sistema de reconhecimento tem um repertório limitado. Mesmo assim, conta com a grande vantagem de a resposta inata ser acionada imediatamente, com amplo espectro de ação. Por essa razão, a resposta inata é chamada inespecífica, porque desencadeia respostas semelhantes para enfrentar agressões muito diversas. Embora inata e com pouca especificidade, essa resposta está intimamente ligada à resposta imunitária adaptativa, criando o microambiente que define a qualidade e a intensidade desta. A resposta inata depende da estimulação de receptores celulares e tem componentes efetores celulares e humorais.

Receptores da resposta imunitária inata

A capacidade do sistema imunitário de reconhecer agressões e iniciar uma resposta, o que é característico da resposta imunitária inata, depende de receptores que, embora em pequeno número, são eficientes no reconhecimento de agressões muito diversas. Por dependerem de genes da linhagem germinativa, esses receptores são limitados em número (têm repertório limitado), razão pela qual respondem de modo mais ou menos inespecífico frente às mais diferentes agressões. A evolução dos organismos aperfeiçoou esse sistema de reconhecimento de tal modo que um pequeno número de receptores é capaz de reconhecer poucas moléculas em patógenos (PAMP) ou poucas moléculas modificadas por ação de agressões (DAMP); mesmo sendo poucas, as moléculas reconhecidas caracterizam bem os diferentes grupos de invasores e os sinais mais importantes de lesão tecidual.

O sistema imunitário tem duas estratégias de reconhecimento de agressões: (1) receptores que reconhecem PAMP e DAMP (agressões exógenas ou endógenas); (2) receptores que reconhecem moléculas próprias, constitutivas, sem alteração, os quais impedem ativação da resposta efetuadora (autoagressão). Esse conjunto de receptores, mais numerosos nas células do sistema imunitário, mas existentes também em células epiteliais de revestimento, fibroblastos e células da glia, localizam-se na membrana citoplasmática ou no interior das células.

Receptores de membrana

- *Receptores TLR* (em inglês, *toll-like receptors*) formam uma família de 10 membros (TLR 1 a TLR 10), cada um podendo reconhecer uma gama variada de PAMP e alguns DAMP. Os TLR existem em todas as células da resposta imunitária inata, mas em menor número em células não hematopoéticas; localizam-se na membrana citoplasmática (TLR 1, 2, 4, 6 e 10) ou em vesículas intracitoplasmáticas (TLR 3, 7, 8, 9). TLR são receptores transmembranosos que, quando ativados pelo agonista, recrutam uma ou mais proteínas de adaptação; a partir daí, ativam diferentes fatores de transcrição, dependendo da célula e do tipo de TLR. Um dos fatores de transcrição mais ativados nesse processo é o NFκB, o qual ativa genes pró-inflamatórios e de sobrevivência; outros fatores de transcrição ativados são IRF 3 e 7, que ativam genes de IFN-α e β. A Figura 4.3 resume a localização dos TLR, a sua ativação e os fatores de transcrição por eles ativados.
- *Receptores com domínios de lectina do tipo C* (CLR = *C lectin receptors*) são receptores importantes no reconhecimento de PAMP em células dendríticas. Muitos vírus são reconhecidos por tais receptores, que facilitam a adesão deles e sua ingestão por células dendríticas (p. ex., o receptor DCSIGN atua no reconhecimento, na adesão e no englobamento do vírus HIV por células dendríticas). Alguns têm domínios intracitoplasmáticos inibidores, com efeito anti-inflamatório
- *Receptores FPR* (*formyl peptide receptors*) existem em células do sistema imunitário e reconhecem N-formil peptídeo de origem bacteriana ou resultantes da ação proteolítica em tecidos. Tais receptores ativam o deslocamento de fagócitos e a explosão respiratória. Receptores semelhantes a FPR (FPRL1 e 2, de FPR-*like*) reconhecem moléculas com efeito anti-inflamatório, inclusive anexina, lipoxinas e alguns PAMP (peptídeos de natureza viral)
- *Receptores de membrana que reconhecem moléculas endógenas*, com ou sem alterações, podem ser: (1) *receptores purinérgicos*, que reconhecem nucleotídeos (ATP, ADP) e nucleosídeos (adenosina), são expressos em leucócitos e podem ativar genes pró-inflamatórios (via ATP) ou genes anti-inflamatórios (via ADP e adenosina); (2) *receptores ativáveis por proteases* (PAR), que existem em muitas células do sistema imunitário e são importantes no reconhecimento de: (a) proteases liberadas por células lesadas ou não; (b) proteases originadas da ativação dos sistemas proteolíticos de contato. Quando ativados, tais receptores ativam fatores de transcrição ativadores de genes pró- ou anti-inflamatórios. Os PAR são importantes porque, por meio deles, proteases geradas, por exemplo, na coagulação sanguínea podem regular a atividade de células da resposta imunitária inata; (3) *receptores RAGE* (*receptor for advanced glycation end products*), que pertencem à superfamília de imunoglobulinas e se ligam a vários agonistas, como AGE (*advanced glycation end products*, moléculas hiperglicadas por ação não enzimática, muito comuns em diabéticos) e outras alarminas endógenas, como proteína HMGB1, peptídeos β-amiloide e outros peptídeos β-pregueados. Uma vez ativado, RAGE transduz sinal que ativa NFkB, induzindo genes pró-inflamatórios. Receptores RAGE parecem ser importantes na manutenção de processos inflamatórios crônicos, como ocorre na artrite reumatoide, na colite ulcerativa, no diabetes e na aterosclerose; (4) *receptores de remoção,* conhecidos como SR (*scavenger receptors*), que são proteínas transmembranosas que formam uma grande família, com membros que

reconhecem uma gama variada de moléculas, como hemoglobina, haptoglobina, macroglobulina alfa 2, fosfatidilserina e LDL oxidada. São abundantes em macrófagos; muitos deles são expressos também em células endoteliais

■ *Receptores de células citotóxicas naturais* (*KIR, killer cell Ig-like receptors*), que permitem às células NK (*natural killer*) reconhecer MHC I, existentes nas células em geral. Quando ocorre o reconhecimento, as células NK não exercem seu efeito citotóxico; se não ocorre o reconhecimento de MHC I ou se MHC I estiver alterado na sua conformação, o receptor dispara mecanismos de citotoxicidade e a célula alvo é morta

■ *Receptores leucocitários imunoglobulina-símile de efeito inibidor* (LIR, *leukocyte immunoglobulin like inhibitory receptors*), que são receptores semelhantes a KIR e reconhecem epítopos próprios apresentados com MHC I (HLA-A, B, C e G), induzindo inibição da ativação da célula, portanto uma resposta anti-inflamatória. Esses receptores são expressos em células de origem mieloide e são importantes em células dendríticas para induzir tolerância

■ *Receptores imunoglobulina-símile*, que reconhecem ácido siálico (*Siglec = sialic acid binding immunoglobulin-like receptors*), que reconhecem resíduos de ácido siálico em células do próprio corpo ou em patógenos, a maioria possuindo um domínio intracitoplasmático inibidor. São expressos em células de origem mieloide e importantes na modulação da resposta imunitária inata

■ *Receptores para o complemento* são importantes nos mecanismos inatos de defesa, pois regulam a endocitose de partículas opsonizadas por C3b e a modulação da resposta de linfócitos T e B, atuando portanto na resposta imunitária adaptativa.

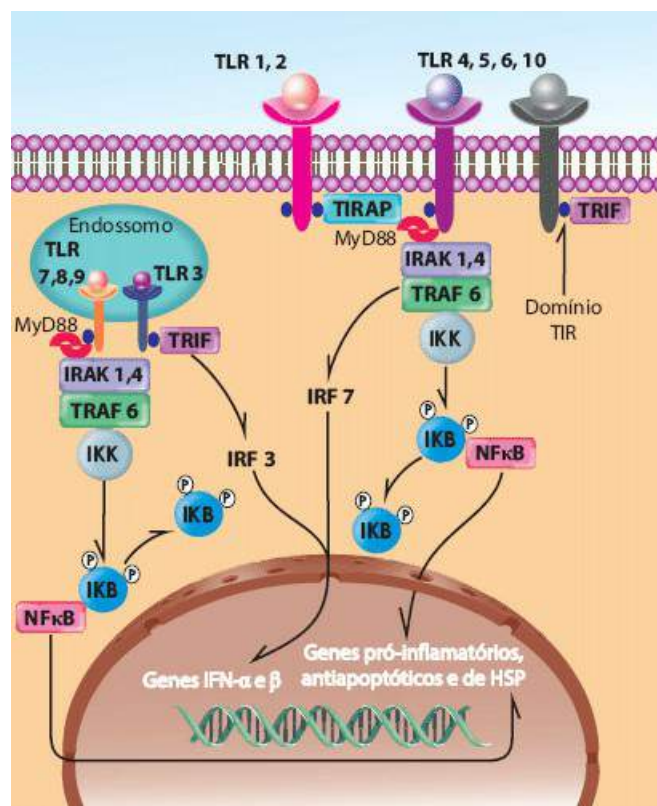



Figura 4.3 Representação esquemática de TLR (*toll-like receptors*) e de suas principais vias de ativação. TIRAP = *TIR domain containing adaptor protein*; TRIF = *TIR domain containing adaptor inducing interferon*; IRAK = *IL-1 receptor activated kinase*; TRAF = *TNF receptor associated factor*; IKB = inibidor natural do NFkB (*nuclear transcription factor k of B cell*); IKK = cinase que fosforila o IKB, liberando-o do NFkB; este, livre do IKB, ativa genes pró-inflamatórios e de sobrevivência; HSP = *heat shock proteins*; IRF = *interferon regulatory factor.*

Receptores intracelulares

Os receptores intracelulares mais importantes são os das famílias NLR, RLR e AIM:

■ A *família de receptores NLR* (*NOD like receptors*) tem mais de 20 representantes na espécie humana, muitos dos quais capazes de montar plataformas no citosol associados a outras moléculas para formar os chamados *inflamassomos*, responsáveis por ativar a caspase 1, que cliva a pró-IL-1β e a pró-IL-18, originando as formas ativas dessas citocinas. Os representantes dessa família são caracterizados e agrupados de acordo com a característica do domínio da extremidade N: (a) NLRA, com domínio ativador de transcrição; (b) NLRP, com domínio de pirina; (c) NLRC com domínio CARD, recrutador de caspases; (d) NLRB, com domínio Bir, inativador de apoptose. Os receptores dos grupos NLRP, NLRC e alguns do grupo NLRB induzem a formação de inflamassomos e ativam a caspase 1; alguns membros do grupo NLRB (conhecidos como NOD) ativam o NFκB e os

IRF 3 e 4; o grupo NLRA (conhecido também como CIITA) ativa a transcrição de MHC II. A Figura 4.4 resume a estrutura desses receptores, indicando os efeitos principais da sua ativação. A ativação dos receptores NLR para formar inflamassomos é feita por mecanismos ainda pouco conhecidos, mas produtos bacterianos (flagelina), de vírus (dsRNA), contaminantes ambientais (asbesto, sílica, alume) e alguns metabólitos (uratos) podem ativá-los. Estresse oxidativo e redução de potássio intracelular são importantes na ativação. Estudos experimentais e em humanos mostram ativação desses receptores em diversas doenças inflamatórias crônicas, infecciosas ou não, representando um eficiente mecanismo de resposta imediata a diferentes agressões. Por outro lado, mutações nas suas moléculares são responsáveis por doenças inflamatórias crônicas sem causa aparente, denominadas autoinflamatórias, discutidas no Capítulo 11

- *Receptores da família RLR* (*retinoic acid inducible gene like receptor*) são receptores intracelulares que reconhecem RNA e DNA de vírus, especialmente RNA de dupla fita, RNA e DNA polifosforilados. Apresentam domínios com atividade de helicase e domínios CARD na extremidade N. Quando estimulados, ativam uma proteína da membrana mitocondrial (MAVS, *mitochondrial antiviral signaling*), a partir da qual são acionados fatores de transcrição (p. ex., NFκB e IRF 3 e 7) ou ativadas caspases pró-apoptóticas
- *Receptores da família AIM* (*absent in melanoma*) incluem moléculas com domínios HIN e de pirina (PYD) na extremidade N. Por terem domínio PYD, formam inflamassomos com auxílio da proteína ASC.

A Figura 4.4 resume os aspectos estruturais dos receptores NLR, RLR e AIM, indicando o resultado da sua ativação.

Outros mecanismos de reconhecimento

Além dessas moléculas que atuam em receptores celulares, o sistema imunitário inato conta com outras moléculas que reconhecem agressões e ativam mecanismos imediatos de sua contenção. Nesse grupo existe uma família de proteínas conhecidas como **colectinas**, entre as quais estão a proteína que se liga à manose (MBP) existente no plasma, o C1q do complemento e a colectina 43, todas envolvidas na ativação do complemento após uma agressão. O surfactante pulmonar, além de ser uma colectina, também reconhece patógenos em alvéolos e os aglutina, favorecendo a eliminação deles.

Anticorpos naturais, produzidos por linfócitos B1 (em serosas) e presentes no organismo antes mesmo do contato com antígenos, são importantes no reconhecimento imediato de patógenos, pois ativam o complemento e induzem uma resposta inflamatória imediata. Autoanticorpos naturais desse grupo são importantes na remoção de tecidos lesados, pois reconhecem autoantígenos (p. ex., degeneração walleriana), ativam o complemento e induzem resposta inflamatória para remover os restos teciduais e iniciar a reparação.

Linfócitos Tγδ, que representam 1 a 5% dos linfócitos circulantes e possuem repertório de reconhecimento muito restrito, localizam-se principalmente na pele e em mucosas. Um grupo desses linfócitos reconhece moléculas MHC I-símile, que podem ser modificadas após agressões, podendo as alterações ser reconhecidas por tais linfócitos, que são responsáveis por comandar a primeira resposta do sistema imunitário. É possível que linfócitos Tγδ sejam responsáveis por identificar precocemente células transformadas por agentes cancerígenos e por liberar estímulos para linfócitos citotóxicos eliminarem tais células.

Componentes celulares da resposta imunitária inata

Os *componentes celulares* são representados por: (1) células circulantes, originadas na medula óssea (neutrófilos, eosinófilos, basófilos, monócitos, células NK [*natural killer*], NKT [*natural killer* originadas no timo], células linfoides da imunidade inata e células dendríticas); (2) células residentes em tecidos (mastócitos, células epiteliais, células endoteliais, fibroblastos, células da glia, osteócitos, condrócitos, células musculares e terminações nervosas aferentes). Todas essas células têm receptores para reconhecer agressões e são capazes de gerar mediadores da resposta inata.

Leucócitos

Os leucócitos que saem dos vasos após agressões são os mais importantes executores da resposta imunitária inata e adaptativa. No entanto, como são usados para eliminar microrganismos invasores, leucócitos são potencialmente lesivos para os tecidos e responsáveis por grande parte das lesões nos locais onde está ocorrendo a agressão. As ações biológicas dos leucócitos serão descritas adiante (células do exsudato inflamatório); a descrição mais detalhada sobre linfócitos será feita no Capítulo 11.

Figura 4.4 Esquema representando os principais receptores intracelulares e o resultado da sua ativação. Os receptores da família NLR (*NOD like receptors*) caracterizam-se por apresentar um domínio NBD (*nucleotide binding domain*) e são agrupados de acordo com o domínio N terminal, cujo acrônimo está entre parênteses: *1*. NLRP (PYD), NLRC (CARD), NLRB ou NAIP (BIR) e NLRA ou CIITA (TA). Todos têm repetições ricas em leucina (LRR, *leucine rich repeats*) na extremidade C. Os RLR (*RIG like receptors*) têm domínio de helicase e um domínio CARD. *2* e *3*. Os receptores AIM (*absent in melanoma*) possuem domínio HIN e um domínio PYDm. Alguns NLRP e certos NLRC e AIM2, quando se ligam ao agonista, formam plataformas moleculares denominadas inflamassomos, que ativam a caspase 1, a qual cliva pró- IL-1 e a pró- IL-18, liberando as formas ativas dessas citocinas. *4*. Alguns NLRC ativam NFκB. *5*. Os RLR reconhecem RNA e DNA virais e, quando ativados, ligam-se à proteína MAVS (*mitochondrial antiviral signal*), a qual forma plataforma que ativa o NFκB, IRF 3 e caspases indutoras de apoptose. *6*. NLRA (CIITA) ativado vai ao núcleo e ativa a transcrição de genes *MHCII*. PYD = *pyrin domain*; CARD = *caspase recruitment domain*; BIR = *baculovirus inhibitor repeat*; TA = *transcription activator*; RIG = *retinoic acid inducible gene*; ASC = *apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD domain.*

Plaquetas

As plaquetas são fonte importante de mediadores da resposta imunitária inata, além de atuarem na coagulação sanguínea. Embora não saiam ativamente da circulação, as plaquetas aderem ao endotélio e podem cooperar com estas células e com leucócitos aderidos na síntese transcelular de mediadores (ver adiante). Assim, além de sua ação no processo de hemostasia, as plaquetas são fonte de prostaglandinas e leucotrienos (mediadores pró-inflamatórios) e de lipoxinas (anti-inflamatórias). A Figura 4.5 resume os principais produtos de plaquetas.

Mastócitos

Existem dois tipos de mastócitos: do tecido conjuntivo (MTC) e de mucosas (MM). Ambos possuem receptores Fc épsilon para IgE de alta afinidade, além de receptores para C3a, C5a, receptores β-adrenérgicos, receptores colinérgicos e receptores H1 e H2 para histamina. Seus grânulos contêm histamina, heparina, algumas proteases e outros produtos. Receptores β-adrenérgicos e H2 são antagonistas da desgranulação de mastócitos, enquanto receptores colinérgicos e α-adrenérgicos são agonistas de agentes que induzem desgranulação. Os mastócitos sintetizam e excretam ainda citocinas, quimiocinas, leucotrienos e prostaglandinas. Após ativação pelos diferentes estímulos indicados na Figura 4.6, os mastócitos desgranulam e liberam diferentes mediadores.

Células dendríticas

Originadas na medula óssea, as células dendríticas existem em todos os tecidos, embora não sejam de fácil identificação. Nos tecidos, têm a propriedade de endocitar substâncias estranhas e componentes teciduais lesados. Digerem parcialmente antígenos proteicos e associam os peptídeos originados com moléculas de histocompatibilidade (MHC I ou II). Em seguida, deslocam-se para linfonodos, baço e tecido linfoide associado a mucosas, onde apresentam os peptídeos (antígenos) aos linfócitos T CD4+ ou T CD8+ para a montagem da resposta imunitária adaptativa. Na circulação, existem formas imaturas (precursoras) de células dendríticas, indistinguíveis de monócitos, as quais migram para os tecidos junto com os demais leucócitos durante as inflamações.

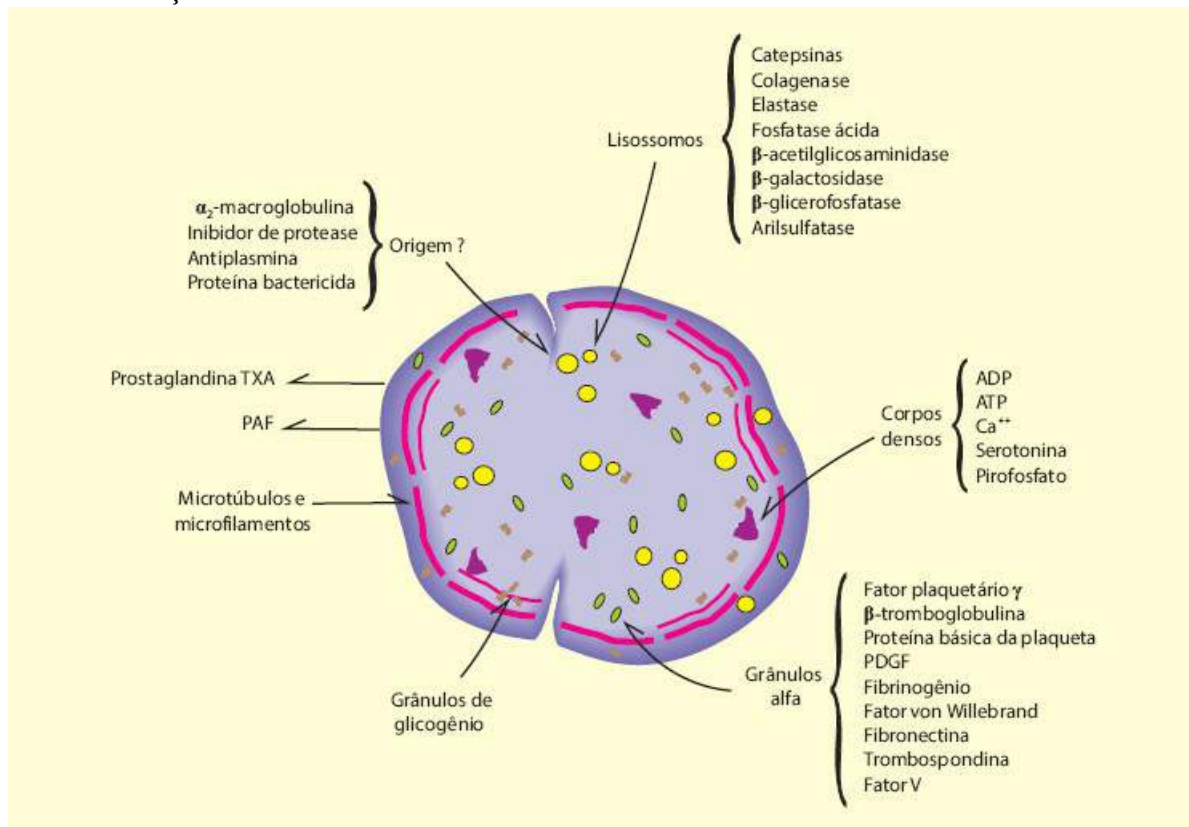



Figura 4.5 Esquema de uma plaqueta e seus produtos.

Células linfoides da imunidade inata

Além dos linfócitos envolvidos na resposta imunitária adaptativa, existem na circulação e no tecido linfoide células com morfologia de linfócitos desprovidos de receptores para antígenos, mas capazes de produzir citocinas quando estimuladas. Por participarem da resposta imediata, inespecífica, são denominadas *células linfoides da resposta imunitária inata* (*innate lymphoid cells, ILC*). ILC pertencem a três grupos, caracterizados pelas citocinas que produzem: (a) ILC 1 (IFN-γ e TNF-α, ativadores de Th1); (b) ILC 2 (IL-5, IL-9, IL-13 e pouca IL-4, ativadores de Th2); (c) ILC 3 (IL-22 e IL-17, ativadores de Th17).

Células residentes em tecidos

Todas as células participam da resposta imunitária inata porque podem ter receptores para reconhecer alarminas. Células epiteliais, células da glia e fibroblastos produzem citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias (TNF-α, IL-1 e IL-6). Células musculares esqueléticas também podem produzir citocinas pró- e anti-inflamatórias (exercício físico intenso tem efeio pró-inflamatório, enquanto exercício aeróbio moderado exerce ação anti-inflamatória). O tecido adiposo produz citocinas pró-inflamatórias, importantes na instalação de quadro inflamatório sistêmico na obesidade, como será discutido no Capítulo 13. Além das células que formam os tecidos, macrófagos migrados do sangue residem em muitos órgãos, onde, juntamente com as células dendríticas, são os primeiros leucócitos a sinalizar a existência da agressão.

Terminações nervosas

Terminações nervosas aferentes armazenam peptídeos chamados *taquicininas*, das quais as mais conhecidas são a substância P e a CGRP (*calcitonin gene related peptide*). A substância P tem efeito pró-inflamatório, enquanto a CGRP é anti-inflamatória. A importância das terminações nervosas na resposta imunitária inata é bem documentada em modelos experimentais: desnervação da pata de ratos causa redução do edema inflamatório produzido pela carragenina; desnervação química com capsaicina (depleta as terminações nervosas de substância P) também reduz os fenômenos exsudativos de inflamações experimentais em vários tecidos.

Endotélio

As células endoteliais são importantes no controle das modificações vasculares e da saída de plasma e leucócitos para a matriz extracelular após agressões (o endotélio controla a permeabilidade vascular, a saída de leucócitos e a vasomotricidade, além de interferir na coagulação do sangue).

▸ **Endotélio e exsudação de leucócitos.** Antes de saírem dos vasos, os leucócitos aderem ao endotélio, processo que depende de moléculas de adesão existentes neles e nas células endoteliais, principalmente selectinas e integrinas. São as integrinas e selectinas que indicam onde os leucócitos devem sair dos vasos, o que acontece quando uma integrina reconhece e adere à molécula da superfamília das imunoglobulinasexpressa no endotélio. É por essa razão que tais moléculas são conhecidas como *moléculas endereçadoras*. A diapedese (saída de leucócitos dos vasos) depende de agentes quimiotáticos que estimulam receptores celulares e induzem a formação de pseudópodes que promovem o deslocamento dos leucócitos. Os ativadores mais potentes de células endoteliais são alarminas e citocinas pró-inflamatórias, especialmente IL-1, TNF-α, IL-17, IL-18 e IFN-γ.

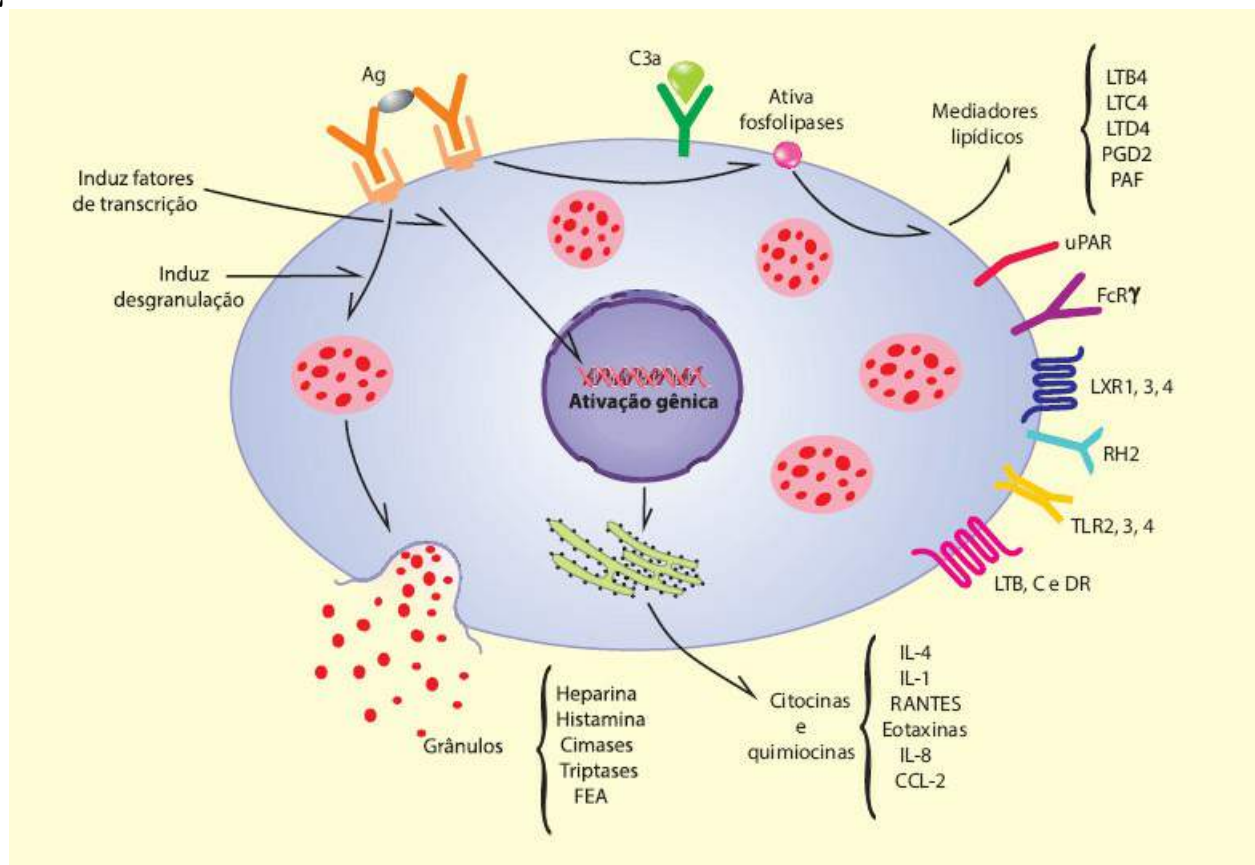



Figura 4.6 Representação esquemática de um mastócito, seus principais produtos e receptores.

▸ **Endotélio e tônus vascular.** As células endoteliais produzem substâncias vasodilatadoras (prostaglandina I_2 e óxido nítrico) e vasoconstritoras (endotelinas), importantes no controle do fluxo sanguíneo na microcirculação e da pressão arterial. PGI_2é sintetizada a partir do ácido araquidônico (ver Figura 4.12, enquanto óxido nítrico (NO) é produzido por ação de uma sintase de NO (NOS) que atua sobre a arginina e forma citrulina (Figura 4.7). Existem uma NOS constitutiva (cNOS) e uma NOS induzível (iNOS), esta ativada após estímulo. NO estimula a síntese de GMPc, que promove relaxamento da musculatura lisa vascular. Endotelinas são peptídeos com ação vasoconstritora, sendo sua produção regulada por variações da pressão arterial e do fluxo sanguíneo (força de cisalhamento ou *shear stress*).

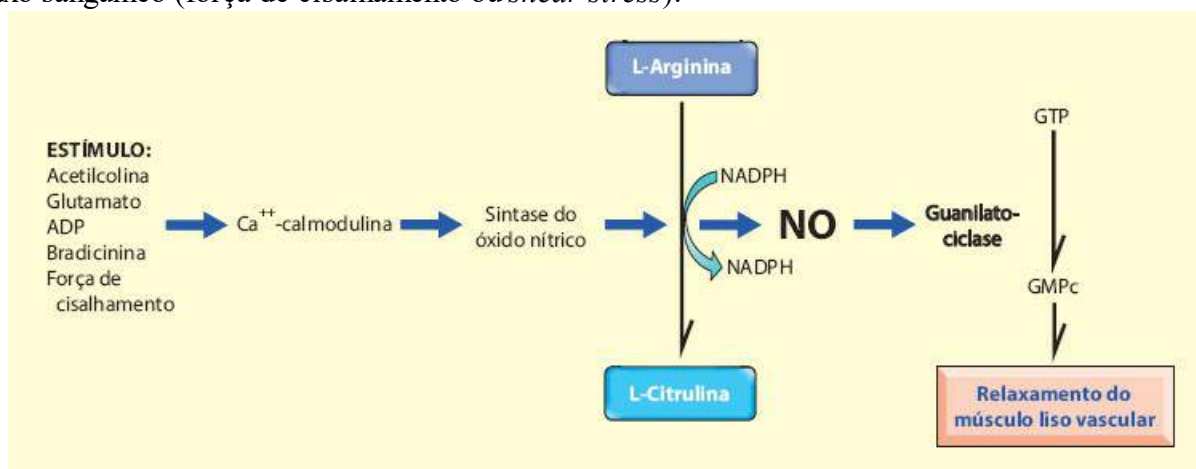



Figura 4.7 Síntese de óxido nítrico (NO) no endotélio. Estímulos diversos ativam a sintase do óxido nítrico (NOS), com participação de proteínas cinases dependentes de cálcio-calmodulina. NO ativa a guanilatociclase, que converte GTP em GMPc; este promove relaxamento da musculatura lisa de vasos.

▸ **Endotélio e coagulação sanguínea.** A coagulação sanguínea é um processo complexo que envolve inúmeras

substâncias, algumas pró-coagulantes e outras anticoagulantes. As células endoteliais produzem várias substâncias *pró-coagulantes*: (1) fator von Willebrand, que favorece a ativação e a agregação de plaquetas; (2) fator tecidual (TF), que ativa os fatores VII e X; (3) fator inibidor do ativador do plasminogênio (PAI), que age como pró-coagulante por inibir a ativação do plasminogênio em plasmina. Como fatores *anticoagulantes*, o endotélio sintetiza: (1) prostaciclina (PGI_2) e óxido nítrico (NO), inibidores da ativação e da agregação de plaquetas; (2) ecto-ADPase, enzima que cliva o ADP (poderoso agregador plaquetário), transformando-o em AMP, inativo; (3) trombomodulina (TM), proteína da membrana plasmática que se liga à trombina (impedindo o efeito desta sobre o fibrinogênio) e ao fator Xa (bloqueando a ativação da protrombina). O complexo trombina-trombomodulina favorece a ação da proteína C, que se junta à proteína S e inativa os fatores VIIIa e Va. Uma forma solúvel de TM pode ser encontrada no plasma e excretada na urina, servindo como marcador de ativação endotelial. O gene da TM pode ser inibido por IL-1, TNF-α e lipopolissacarídeos (LPS), o que favorece a atividade pró-coagulante verificada durante processos inflamatórios. A proteína S, que é sintetizada no fígado e em megacariócitos, acelera a inativação dos fatores VIIa e Va pela proteína C. Sulfato de heparano, proteoglicano presente na membrana endotelial e na matriz extracelular subendotelial, é cofator da antitrombina III, que é o principal fator anticoagulante existente no plasma. O inibidor da via de ativação do fator tecidual (TFPI), que é sintetizado no fígado e em menor escala no endotélio, inibe o complexo fator VII/TF. O fator ativador do plasminogênio (tPA, *tissue plasminogen activator*) é sintetizado principalmente no endotélio. Trombina e estresse por fluxo e pressão aumentados (*shear stress*, força de cisalhamento) induzem sua síntese; aumento da pressão venosa, acidose e hipóxia provocam sua liberação. A molécula de tPA fica presa à membrana endotelial e é inibida por um inibidor natural (PAI).

Pelo exposto, fica claro que as células endoteliais desempenham papel importante em diversos momentos da resposta às agressões: liberam mediadores e atuam na exsudação leucocitária e nos fenômenos vasculares (NO e endotelinas) da inflamação. Tudo isso reforça o interesse dos estudiosos em aprofundar o conhecimento sobre os mecanismos de ativação dessas células, com a finalidade de se encontrarem substâncias com ação anti-inflamatória.

Componentes humorais da resposta imunitária inata

Os componentes humorais da resposta imunitária inata são representados por moléculas que circulam no plasma ou por moléculas que, produzidas em células, passam para a matriz extracelular. Entre esses componentes existem sensores (reconhecem) e efetores (executam a resposta): (1) sensores que reconhecem alarminas e induzem a liberação de mediadores da resposta efetuadora; (2) mediadores inflamatórios.

O plasma contém sistemas proteolíticos que, uma vez ativados, reagem em cascata e produzem efeitos específicos ou geram peptídeos que atuam em células fagocitárias ou na regulação da homeostase, especialmente na microcirculação. Entre esses sistemas, denominados *sistemas proteolíticos de contato*, porque são ativados pelo contato com superfícies eletronegativas, os mais importantes são o da coagulação sanguínea, o da fibrinólise, o do complemento e o gerador de cininas. Independentemente de sua natureza, qualquer agressão pode acionar um desses sistemas isoladamente ou, o que é mais frequente, mais de um simultaneamente, devido à grande inter-relação que existe entre eles.

Coagulação sanguínea e fibrinólise

A coagulação do sangue é o fenômeno de gelificação de um suspensoide (plasma e células), no qual uma cascata de ativação sequencial de pré-proteases induz a polimerização do fibrinogênio, formando uma proteína fibrilar e insolúvel, a *fibrina*, que forma uma rede molecular que aprisiona os elementos figurados do sangue (Figura 4.8), resultando na formação do *coágulo*. A retração do coágulo, por ação de plaquetas, separa o sangue após a coagulação *in vitro* em duas fases: soro (plasma sem fibrinogênio) e coágulo.

A coagulação se faz pelo arranjo de complexos moleculares que incluem zimógenos (pré-proteases), cofatores e substratos, reunidos em uma superfície sólida que sustenta o arranjo. Esta superfície é representada por microvesículas liberadas pelo endotélio e plaquetas; os íons Ca^{++} prendem os fatores da coagulação na superfície delas, garantindo a proximidade para a sua interação. Tais complexos moleculares facilitam a amplificação das reações próximo de 300 vezes em relação à ação isolada da enzima sobre o seu substrato. Por isso mesmo, o processo precisa ser altamente controlado, o que é feito por inúmeros fatores que inibem a cascata de reações. A regulação precisa do fenômeno é essencial para que a coagulação sanguínea seja feita nos estreitos limites da homeostase: falta de coagulação predispõe a hemorragias; coagulação aumentada resulta em trombose.

A polimerização do fibrinogênio em fibrina é feita pela *trombina*. A geração desta se faz por dois caminhos: via intrínseca e via extrínseca. A *via extrínseca*, que é a mais importante fisiologicamente, inicia-se após lesão vascular, o que expõe o chamado *fator tecidual* (fator III ou tromboplastina, uma glicoproteína existente na superfície de células agredidas), o qual ativa o fator VII. O fator VII ativado (VIIa) é capaz de ativar o fator X. A *via intrínseca* é desencadeada pela formação do *complexo ativável pelo contato*, o que acontece após contato do sangue com uma superfície alterada ou diferente (p. ex., colágeno). O processo envolve vários componentes, como calicreína (ativada a partir da pré-calicreína), cininógeno de alto peso molecular e fator XII (fator Hageman). A calicreína ativa o fator XII, o qual, ativado (XIIa), ativa o fator XI; fator XI ativado (XIa) ativa o fator IX. O fator IXa junto com o fator VIIIa ativam o fator X. Essa distinção em duas vias, no entanto, é algo artificial, pois é bem documentada apenas *in vitro*; *in vivo*, ambas as vias atuam de forma integrada.

A ativação do fator X pode ocorrer, portanto, pelas duas vias. A partir daí, segue-se uma via comum de ativação, na qual o fator Xa, junto com o fator Va (complexo protrombinase), atua sobre a protrombina, transformando-a em trombina. Esta atua sobre o fibrinogênio, promovendo sua polimerização e formação de fibrina. Por ação do fator XIIIa, formam-se ligações cruzadas entre as moléculas de fibrina, tornando-a estável. Como mencionado, íons Ca^{++} são necessários em vários pontos da cascata de reações. Também é interessante destacar que existe interação entre os componentes das vias intrínseca e extrínseca: trombina formada na via extrínseca, por exemplo, pode ativar a pré-calicreína e os fatores V, VII e VIII; pré-calicreína pode ser ativada também pelo fator XII ativado.

A ativação da coagulação sanguínea é um processo rápido e explosivo que precisa ser limitado ao local em que a lesão ocorreu. Por essa razão, deve ser bem controlado, o que é feito por meio de: (1) diluição dos pró-coagulantes no fluxo sanguíneo; (2) remoção dos fatores pró-coagulantes pelo sistema fagocitário mononuclear; (3) mecanismos anticoagulantes naturais, constituídos por: (a) antitrombina, inibidora de proteases, inibe a trombina e os fatores Xa, IXa, XIIa e XIa, com eles formando complexos irreversíveis; (b) heparina e sulfato de heparano na superfície endotelial removem rapidamente a trombina, sendo muito eficientes porque a superfície endotelial na microcirculação é muito extensa (1 mL de sangue é exposto a uma superfície de 5.000 cm^2); (c) complexo da proteína S, que é um complexo formado por trombomodulina, trombina (protease) e proteína S (substrato). A proteína S, ativada pela trombina, ativa a proteína C, a qual tem ação proteolítica sobre os fatores Va e VIIIa; (d) fator inibidor do fator tecidual (TFPI, *tissue factor pathway inhibitor*), que fica na superfície endotelial e inibe o fator Xa e o complexo FT/VIIa; (e) prostaciclina e NO são potentes antiagregadores plaquetários, inibindo a ação de plaquetas na progressão da coagulação.

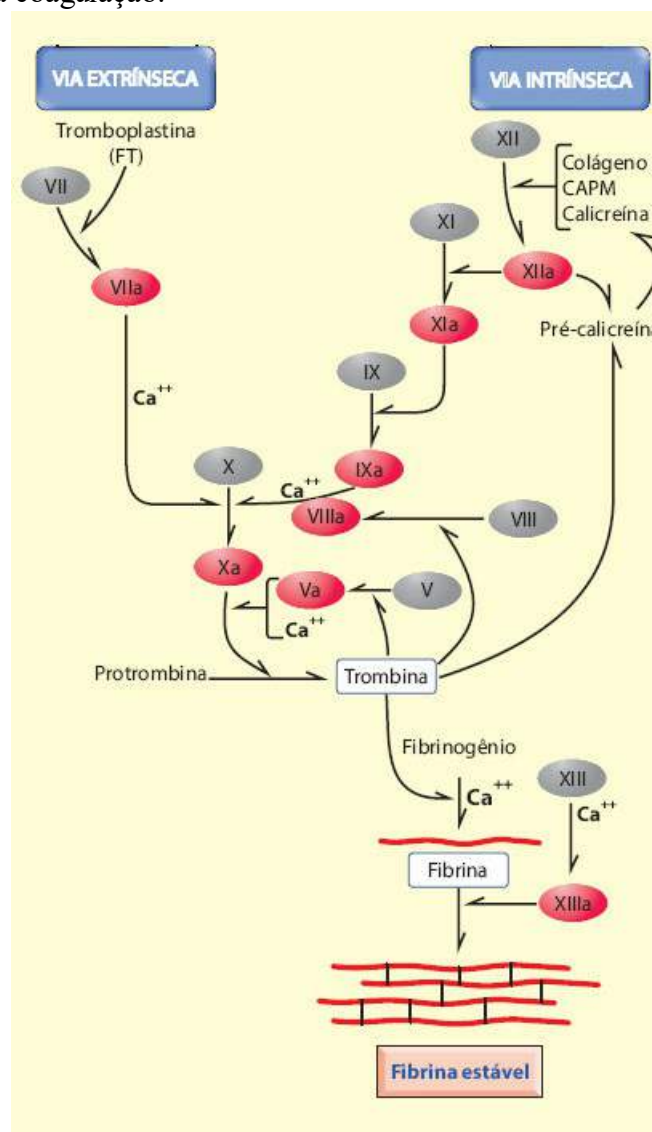



Figura 4.8 Sistema da coagulação sanguínea. CAPM = cininógeno de alto peso molecular. A forma ativa de cada fator da coagulação está indicada pela letra “a” adiante do algarismo romano.

Em condições fisiológicas, o coágulo formado deve ser eliminado tão logo cumpra sua função, o que é feito pela digestão da fibrina pela plasmina (*sistema fibrinolítico*), esta formada a partir do plasminogênio. A plasmina cliva a fibrina em fibrinopeptídeos. Existem dois ativadores naturais do plasminogênio: (1) tPA, produzido no endotélio. Na circulação, o tPA associa-se ao inibidor natural (PAI, *plasminogen activator inhibitor*), sendo o complexo endocitado no fígado; (2) uPA (*urokinase plasminogen activator*), sintetizado em muitas células e presente em grande quantidade na urina, é o principal responsável pela fibrinólise extravascular. O sistema fibrinolítico é controlado por PAI, α2-antiplasmina e TAFI (*trombin*

activable fibrinolysis inhibitor). O PAI-1 é sintetizado no endotélio e plaquetas e o PAI-2, em leucócitos e placenta. O TAFI é um zimógeno que se associa ao complexo trombomodulina-trombina e, uma vez ativado, cliva resíduos de lisina na extremidade C da fibrina parcialmente digerida, dificultando a associação do plasminogênio ao seu ativador, protegendo a fibrina da ação rápida da plasmina. A Figura 4.9 resume os principais mecanismos anticoagulantes naturais.

Sistema gerador de cininas

O sistema de cininas está intimamente associado ao sistema da coagulação, já que o fator Hageman ativado por endotoxinas ou superfície eletronegativa ativa a pré-calicreína em calicreína, a qual atua sobre o cininógeno e gera bradicinina. Esta provoca vasodilatação arteriolar e aumenta a permeabilidade vascular, tendo papel como mediador inflamatório. A calicreína é capaz ainda de clivar o fator Hageman em um fragmento que ativa a pré-calicreína associada ao cininógeno de alto peso molecular, amplificando o sistema.

Sistema complemento

O sistema complemento é um conjunto de proteínas (proenzimas) que se ativam em cascata, formando sobre a célula onde o sistema foi ativado um complexo macromolecular anfipático que se aprofunda na membrana e cria um poro hidrofílico através do qual a célula perde eletrólitos e morre. Durante sua ativação, são gerados outros produtos que atuam em mastócitos, atraem e ativam fagócitos e têm atividade opsonizadora. Como forma de controle do sistema, ao lado de proteínas que se ativam em cadeia existem outras proteínas inativadoras, circulantes ou presas às células, que impedem a ação indiscriminada do complemento sobre as células e controlam a ativação espontânea do processo. As proteínas que fazem parte do sistema complemento têm nomenclatura complexa: algumas são numeradas em ordem de sua descoberta (C1, C2, …, C9), outras são referenciadas por nomes indicativos de seus efeitos (fator B, fator D, properdina); os inibidores recebem nomes diversos, dependendo de sua localização (C1INH, C4bp, MCP etc.).

O complemento pode ser ativado de três maneiras: (1) via clássica, ativada por complexos Ag-Ac; (2) via alternativa, desencadeada por ativação do C3 na superfície de patógenos; (3) via de lectinas. A via alternativa e a ativação pela via das lectinas constituem importante papel do sistema complemento como mecanismo imediato de defesa do organismo contra agentes infecciosos (Figura 4.10).

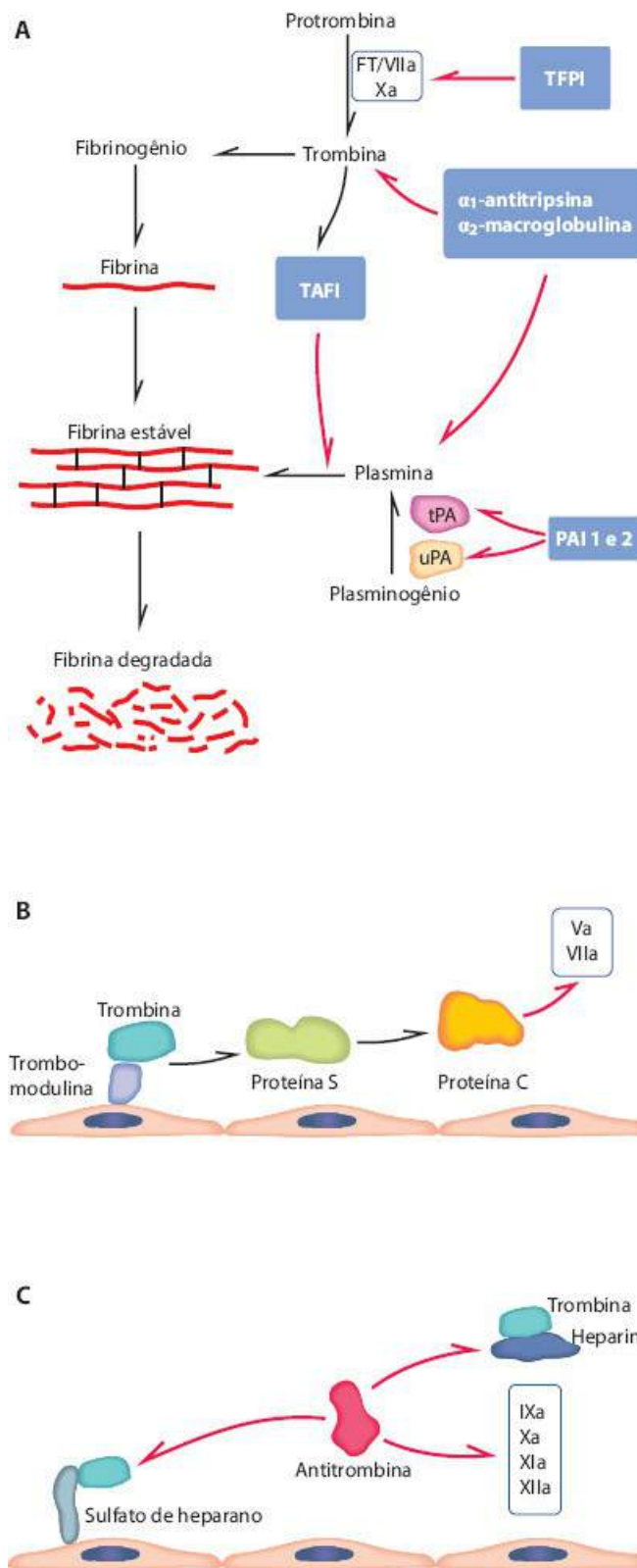



Figura 4.9 Esquema sobre os principais mecanismos reguladores da coagulação e da fibrinólise. Os inibidores estão indicados em retângulos azuis; seus alvos, indicados com setas vermelhas. **A.** Sistema fibrinolítico. **B.** Mecanismo anticoagulante mediado pelas proteínas S e C. **C.** A antitrombina inibe a trombina e os fatores IXa, Xa, XIa e XIIa. A heparina e o sulfato de heparano aderem-se à trombina, facilitando a ação da antitrombina. PAI-1 e 2 = inibidor do ativador do plasminogênio; tPA = ativador tecidual do plasminogênio; uPA = ativador do plasminogênio relacionado com urocinase; TFPI = inibidor da via ativada por fator tecidual; TAFI = inibidor da fibrinólise ativado por trombina.

▸ **Ativação do complemento por complexos Ag-Ac.** A ativação do complemento após reação Ag-Ac começa pela exposição de um sítio no Fc do anticorpo (IgG ou IgM) que interage com o componente C1q do complexo C1q(rs) (o C1 é formado pela associação das moléculas q.r.s. mantidas unidas por meio de íons Ca^{++}). Após interação do Fc com o C1q, o C1r sofre alteração conformacional, adquire ação proteolítica e ativa o C1s. O C1s cliva o C4, originando dois fragmentos: C4a, menor, que sai para a fase fluida, e o C4b, maior, que expõe uma ligação tioéster que se liga facilmente a grupos amino e hidroxil da membrana celular ou de proteínas solúveis vizinhas, sendo facilmente hidrolisado. Uma fração pequena do C4b liga-se ao C2 na presença de Mg^{++}, permitindo que o C2 seja exposto à ação do C1s, sendo clivado em dois fragmentos: C2a,

que sai para a fase fluida, e C2b, que forma um complexo com o C4b (C4b.2b). Nesse complexo, o C2b expõe um sítio de atividade proteolítica que pode clivar o C3 ou o C5, razão pela qual o complexo C4b.2b é denominado *C3/C5 convertase*. Por ação do C4b.2b, o C3 é clivado em dois fragmentos: C3a, que sai para a fase fluida, e o C3b, que apresenta uma ligação tioéster instável facilmente hidrolisável se não se liga a resíduos amino ou hidroxil de membrana ou de proteínas solúveis vizinhas (a vida média do C3b é de 60 ps e somente 10% ligam-se ao C5). A ligação do C3b ao C5 fixa este último à membrana da célula, tornando-o suscetível à ação da C3/C5 convertase, que o cliva em dois fragmentos: C5a, que sai para a fase fluida, e C5b, que possui um sítio que se liga à membrana e outro que o liga ao C6. O complexo C5b.6 liga-se ao C7, formando o complexo C5b.6.7, estável, ao qual se liga o C8, gerando um complexo quadrimolecular que induz a polimerização do C9. Esse complexo forma conjuntos de 12 a 16 unidades que constituem canais anfipáticos, hidrofóbicos externamente e hidrofílicos por dentro. A extremidade hidrofóbica faz com que o complexo penetre na camada lipídica da membrana citoplasmática, criando um canal hidrofílico por onde a célula perde água e eletrólitos e morre. Esse complexo formado pelo C9 polimerizado é conhecido como *complexo de ataque à membrana*, que é o responsável pela morte da célula (ou microrganismo) sobre a qual o complemento foi ativado.

▸ **Ativação do complemento pela via alternativa.** Envolve a formação de uma C3 convertase a partir do C3 e do fator B presentes na circulação. Em condições normais, o C3 circulante pode sofrer hidrólise espontânea e originar $C3bH_2O$, o qual se prende facilmente a superfícies celulares. O $C3bH_2O$ é normalmente inativado pelo C3b/C4bINA, porque as células possuem glicocálice rico em ácido siálico, o qual favorece a ligação de um fator (fator H) ao C3b, tornando-o suscetível à ação do C3b/C4bINA. Por essa razão, o complemento não é ativado em células normais. Muitos microrganismos, no entanto, possuem componentes de membrana que se ligam ao C3, mas possuem pouco ou nenhum ácido siálico na superfície. Deficiência de ácido siálico diminui a ligação do fator H ao C3b, reduzindo a ação do C3b/4bINA. Nessa situação, portanto, o C3b ligado ao microrganismo não é inativado e liga-se ao fator B, que é clivado pelo fator D em fragmentos Ba e Bb, ficando o Bb unido ao C3b. O complexo C3bBb é uma C3 convertase que cliva o C3 em C3a e C3b. O restante da ativação, que leva à formação do complexo C5b6789, se faz como descrito para a via clássica. Essa C3 convertase é instável e estabiliza-se após união com uma proteína plasmática denominada *properdina*, formando o complexo C3bBbP. Microrganismos (vírus, bactérias, protozoários etc.), desde que possuam, na superfície, moléculas que dificultam a ação do C3b/C4bINA, são capazes de ativar a via alternativa do complemento.

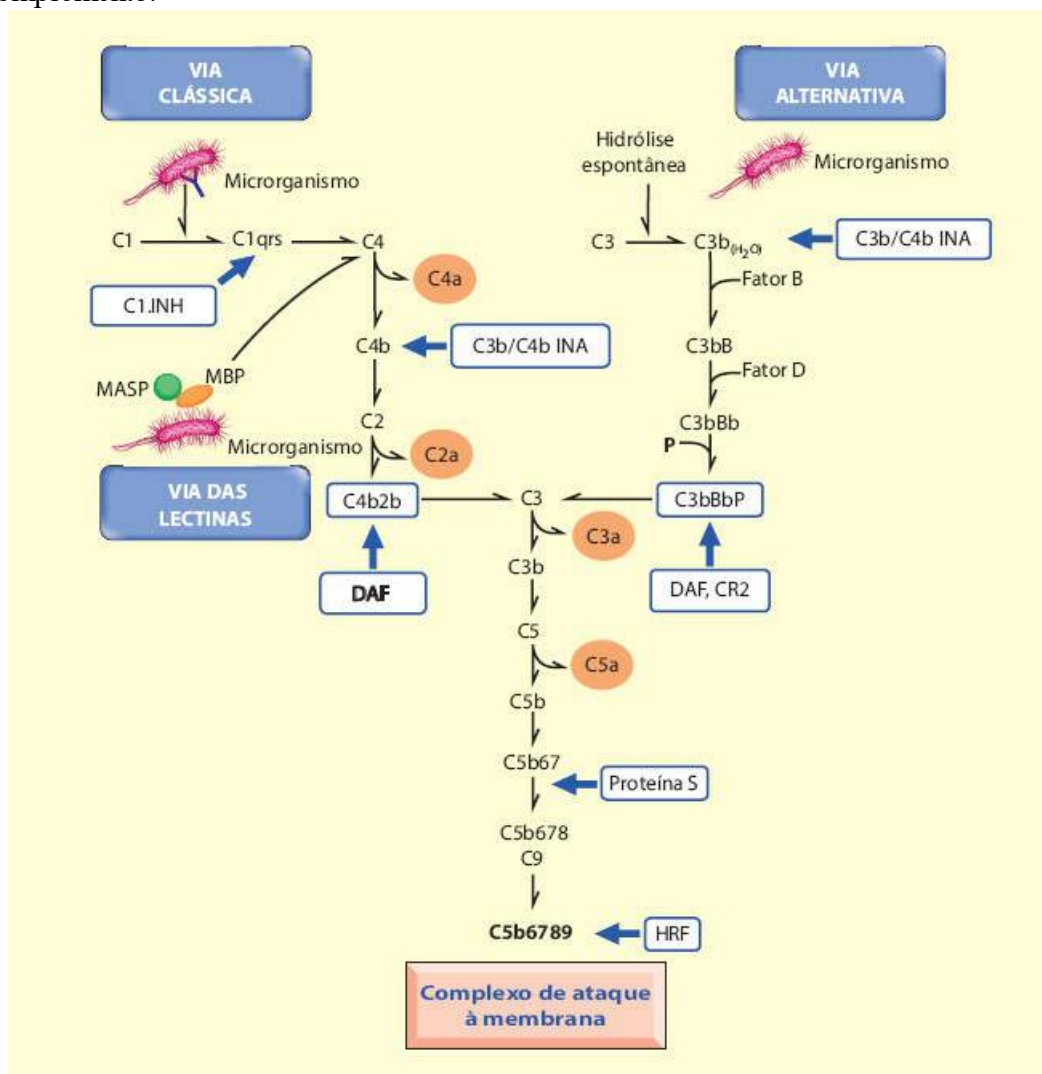



Figura 4.10 Esquema representando as vias de ativação do complemento. C3b/C4b INA = Inativador do C3b e do C4b; DAF

= *decay accelerating factor*; CR2 = receptor para complemento; HRF = fator homólogo de restrição; MASP/MBP = *associated protein/manose binding protein*; P = properdina.

Ativação do complemento pela via de lectinas. Inicia-se pela ligação de uma lectina do plasma denominada MBP (*mannose binding protein*) a resíduos de manose existentes na superfície de microrganismos. A MBP liga-se à proteína MASP (*MBP associated protease*), e o complexo formado adquire a propriedade de ativar o C4 e C2 e gera uma C3 convertase que atua como descrito na via clássica.

Regulação da ativação do complemento

Vários fatores regulam a ativação do complemento e assim impedem a progressão espontânea do sistema. A ativação do C1 é regulada pelo inibidor do C1 (C1 INH), que se liga de modo irreversível ao C1. A formação de C3 convertase é controlada por uma família de proteínas estruturalmente semelhantes, denominadas *proteínas reguladoras do complemento*, representadas por duas proteínas plasmáticas (fator H e proteína de ligação ao C4, ou C4BP) e por quatro proteínas associadas à superfície de células: fator acelerador da desintegração da C3 convertase (DAF), receptor para C3b (CR1), receptor para C3dg (CR2) e proteína cofator de membrana (MCP). As C3 convertases são inibidas de três maneiras: (1) dissociação espontânea; (2) dissociação acelerada pelo DAF; (3) proteólise de C3b ou de C4b pelo fator C3b/C4bINA, após ligação de C4b ao C4BP, de C3 ao fator H ou à MCP. O ácido siálico favorece tais ligações, razão pela qual células ricas em ácido siálico na superfície ficam protegidas da ação do complemento. Existem ainda a proteína S e o fator homólogo de restrição (HRF), que impedem a ligação do C5b6 à membrana (proteína S) ou a formação do complexo de ataque à membrana (HRF). A localização dos diferentes fatores que regulam o complemento e suas funções está resumida no Quadro 4.2.

Independentemente da via, a ativação do complemento resulta em: (1) lise da célula sobre o qual foi ativado; (2) liberação de produtos com ações biológicas variadas, inclusive nos mecanismos de defesa, pois aumentam a permeabilidade vascular, atraem e ativam leucócitos para o local em que o complemento é ativado e estimulam a fagocitose (ação pró-inflamatória). C2a é vasodilatador e aumenta a permeabilidade vascular; C3a, C4a e C5a liberam histamina e outros produtos de mastócitos (daí serem denominados anafilatoxinas), além de exercerem efeito quimiotático para neutrófilos e macrófagos, especialmente o C5a, que também induz exocitose dos grânulos dessas células. Os produtos de ativação que se ligam à membrana, sobretudo C4b e C3b, são opsonizadores, facilitando a fagocitose. Em geral, os receptores para esses componentes induzem não só a fagocitose como também a explosão respiratória e a síntese de grânulos, aumentando, assim, o poder microbicida dos fagócitos. Por todas essas ações, o sistema do complemento constitui um importante mecanismo de defesa inata do organismo.

Quadro 4.2 Fatores reguladores da atividade do complemento

Fator	Ligante	Localização	Ação
C1. INH	C1 (r. s)2	Plasma	Desloca C1q do C1
Fator I (inibidor do C3b e do C4b [C3b/C4blNa])	C3b e C4b	Plasma	Hidrólise do C3b e do C4b
C4bBP (proteína que se liga ao C4b)	C4b	Plasma	Facilita a ação do fator I
Fator H (proteína beta-1-H)	C3b	Plasma	Facilita a ação do fator I
DAF (CD56)	C3b, C4b	Superfície das células	Dissocia C4b2b e C3Bb
MCP (CD46)	C3b, C4b e C3bi	Superfície de leucócitos e plaquetas	Facilita a ação do fator I
CR1 (CD35) (receptor do C3b/C4b)	C3b, C4b e C3bi	Células do sangue, células dendríticas, podócitos	Inibe ligação do fator B ao C3D e de C2 ao C4b
			Acelera a dissociação do C3Bb e C4b2
			Favorece a ação do fator I
CR2 (CD21)	C3d, C3dg, C3bi, EBV	Linfócitos B, epitélio orofaríngeo, células dendríticas	Regula a atividade mitótica de células B

DAF = *decay acelerating factor;* MCP = *membrane cofactor protein.*

Mediadores inflamatórios

O sistema imunitário reconhece as agressões por meio de alarminas (PAMP ou DAMP), que se ligam a receptores celulares que induzem a síntese e a liberação de moléculas de natureza variada, algumas estimuladoras (pró-inflamatórias) e outras inibidoras (anti-inflamatórias) do processo. Tais moléculas, denominadas mediadores inflamatórios, encontram-se descritas a seguir.

Citocinas e quimiocinas

Citocinas são proteínas que regulam a resposta imunitária, tanto inata como adaptativa. As citocinas foram inicialmente designadas *interleucinas***,** pois acreditava-se serem substâncias produzidas por leucócitos e que agiam sobre leucócitos. Como hoje se sabe que células não leucocitárias podem produzir e ser alvo de interleucinas, o termo *citocina* é o mais apropriado para se referir a esse grupo de substâncias. As citocinas são sintetizadas por células do sistema imunitário, por células endoteliais e, algumas delas, por qualquer célula do parênquima ou do estroma dos tecidos.

São características gerais das citocinas: (1) embora muito estudadas durante a resposta imunitária adaptativa, podem ser produzidas por qualquer célula em resposta a uma agressão, fazendo parte da resposta inata e imediata a agressões; (2) são secretadas por um período curto e em quantidade limitada; (3) há grande redundância em suas fontes e em seus efeitos: uma mesma citocina pode ser produzida por células distintas, tendo citocinas diferentes o mesmo efeito; (4) muitas delas têm efeito pleiotrópico, ou seja, efeitos diversos em células diferentes; (5) muitas vezes uma citocina influencia a síntese de outra, inibindo-a ou estimulando-a; (6) podem ter ação sinérgica ou antagônica; (7) todas atuam em receptores celulares, não sendo raro que o mesmo receptor possa ligar-se a citocinas diferentes, embora com afinidades distintas; (8) seus efeitos manifestam-se geralmente após indução gênica, com síntese de mRNA, sendo seus efeitos mediatos (não imediatos) após ligação com o receptor. Algumas, como a IL-18 e a IL-1β, existem pré-formadas e são liberadas após proteólise imediatamente após a agressão.

É impossível classificar as citocinas por seus efeitos (pois são geralmente pleiotrópicos) ou por sua origem. Algumas favorecem a inflamação, sendo denominadas *citocinas pró-inflamatórias*, como IL-1, TNF-α, IL-6 e IL-18, mais universais na resposta inata, e IL-17 e IFN-γ, mais envolvidas na resposta adaptativa; outras reduzem a resposta e são chamadas *citocinas anti-inflamatórias*, como IL-10, TGF-β e IL-4. Certas citocinas são importantes na ativação de linfócitos; IL-12, por exemplo, induz diferenciação de linfócitos T CD4+ em células produtoras de IFN-γ e de linfócitos T CD8+ em células com efeito citotóxico (resposta do tipo Th1); IL-4 promove diferenciação de linfócitos T CD4+ em células que secretam citocinas com efeito auxiliar na produção de anticorpos e na mobilização de eosinófilos, mastócitos e basófilos (resposta do tipo Th2). As principais citocinas e suas funções estão resumidas no Quadro 4.3.

Os receptores para citocinas são distribuídos em famílias de acordo com a sua estrutura e com os seus mecanismos de transdução. É comum que receptores diferentes utilizem unidades estruturais comuns; em geral, uma unidade confere a especificidade da ligação e a outra, a capacidade de transmitir o sinal para o citoplasma. O fato de apresentarem unidades comuns explica o efeito redundante de muitas citocinas, pois uma citocina pode agir no receptor de outra, desde que os receptores apresentem certo grau de homologia.

Receptores para citocinas podem ser encontrados na forma solúvel no plasma ou em outros líquidos biológicos. “Receptores” circulantes podem se ligar à citocina no meio extracelular, impedindo que ela atue em uma célula. Outras vezes, a forma solúvel do receptor se complexa com a citocina, e o complexo formado se associa à molécula acessória de um outro receptor, ativando-a, mesmo na ausência do ligante específico desse último receptor. Admite-se também que o complexo receptor solúvel-citocina possa representar uma forma de armazenamento da citocina, que depois pode ser liberada do receptor em condições adequadas (p. ex., pH). Receptores solúveis no interstício ou na circulação representam uma forma importante de regulação da atividade biológica das citocinas, podendo ser utilizada na inibição ou no reforço de seus efeitos.

Quadro 4.3 Principais citocinas, suas fontes e ações

Citocina	Células produtoras	Principais ações
TNF-α	MF, CD, epitélio, endotélio, fibroblastos	Pró-inflamatória
IL-1	MF, CD, epitélio, endotélio, fibroblastos	Pró-inflamatória
IL-2	LT CD4+	Ativa LT CD4+ e CD8+
IL-3	LT (Th2)	Diferenciação de mastócitos e basófilos
IL-4	LT (Th2), basófilos, mastócitos, NKT, CD	IgE, IgG4, anti-inflamatória
IL-5	LT (Th2)	Diferenciação de eosinófilos
IL-6	MF, endotélio, LB	Pró-inflamatória, ativa síntese de PFA

IL-7	Epitélio, células do estroma do timo	Manutenção da ativação de LT
IL-9	LT (Th2)	Anafilaxia e produção de IgE
IL-10	LT (Th2 e Treg), MF, mastócitos	Anti-inflamatória, fibrose, angiogênese
IL-11	LT (Th2)	Proliferação e diferenciação LB
IL-12	CD, NKT, MF	Ativação da diferenciação de LTh1
IL-13	LT (Th2), mastócitos, basófilos	Induz IgE. Fibrose
IL-15	LT CD4+	Proliferação de LT CD4+ e CD8+
IL-16	LT (Th1), MF	Pró-inflamatória
IL-17	LT (Th1)	Pró-inflamatória
IL-18	NKC, NKT, MF, endotélio	Pró-inflamatória
IL-19	CD, MF	Semelhante a IL-10
IL-20	Ceratinócitos	Semelhante a IL-10
IL-21	LT	Ativa proliferação LB
IL-22	LT, mastócitos	Semelhante a IL-10
IL-23	CD, MF, NKT	Semelhante a IL-12
IL-25	LT (Th1), MF	Semelhante a IL-17
IL-26	MF, LTreg	Semelhante a IL-10
IL-27	CD, monócitos	Semelhante a IL-12
CSF-M, CSF-GM	LT ativados, MF, CD, endotélio	Diferenciação e sobrevivência de MF e granulócitos
TGF-β	LTreg, MF, mastócitos, fibroblastos	Anti-inflamatório, fibrose
IFN-γ	LTh1, NKC, NKT	Ativação de macrófagos e LT citotóxicos

MF = macrófago; CD = célula dendrítica; LT = linfócito T; LB = linfócito B; NKC = célula *natural killer*; NKT = NKC do timo; PFA = proteínas de fase aguda.

Quimiocinas (*chemokines*, formada da contração de *chemo* tactic cyto *kines*) são peptídeos de baixo peso molecular (em torno de 8 kD) que exercem efeitos no tráfego, na ativação e na diferenciação de células nas quais encontram receptores. As quimiocinas caracterizam-se por possuírem resíduos de cisteína na extremidade N, cujo espaçamento as divide em quatro grupos: (1) quimiocinas CXC (α), com duas cisteínas separadas por um aminoácido qualquer; (2) quimiocinas CC (β), com duas cisteínas contíguas; (3) quimiocinas C (γ) com uma cisteína; (4) quimiocinas C3XC (δ), com duas cisteínas separadas por três outros aminoácidos. Cada grupo tem vários membros (Quadro 4.4), que são numerados como ligantes (L) de um receptor CXC, CC, C ou C3XC (CCL3, por exemplo, indica o ligante número 3 do grupo CC).

Quadro 4.4 Principais quimiocinas (nomenclatura recomendada e alguns nomes alternativos)

Nome	Nomes alternativos
CCL 1	scyA; *inflammatory cytokine* i-309
CCL 2	scyA2; *monocyte chemotactic protein* 1; MCP1
CCL 3	scyA3; *macrophage inflammatory protein* 1a; MIP1a
CCL 3.1	
CCL 3.2	MIP1-ap
CCL 4	1d78-gama
CCL 5	scyA4; MIP1b, RANTES (*Regulated upon Activation, Normally T-Expressed and Secreted*)

CCL 7	scyA 7; MCP3
CCL 8	scyA 8; MCP2
CCL 11	scyA11; *eotaxin*
CCL 13	scyA13; MCP4
CCL 14	scyA14; *new CC chemokine* 2; NCC2
CCL 15	scyA15; MIP5
CCL 16	scyA16; *new CC chemokine* 4; NCC4
CCL 17	scyA17; *thymus activation regulated chemokine;* TARC
CCL 18	scyA18; *pulmonary and activation-regulated chemokine;* PARC
CCL 19	scyA19; MIP3b; *exodus* 3
CCL 20	scyA20; *exodus* 1; MIP3a
CCL 21	scyA21; *secondary lymphoid tissue chemokine*; SLC; exodus 2
CCL 22	scyA22; *macrophage-derived chemokine*; MDC
CCL 23	scyA23; *myeloid progenitor inhibitory factor* 1; MPIF1
CCL 24	scyA24; *myeloid progenitor inhibitory factor* 2; MPIF2; eotaxin 2
CCL 25	scyA25; *thymus-expressed chemokine*; TECK
CCL 26	scyA26; *eotaxin*
CCL 27	scyA27; *cutaneos T cell-attracting chemokine*; CTACK
CXCL 1	scyB1; *gro protein, alpha*; GROa
CXCL 2	scyB2; MIP2a; GRO2
CXCL 3	scyB3; MIP2b
CXCL 5	scyB5; *neutrophil-activating peptide*; ENA78
CXCL 6	scyB6; *granulocyte chemotactic protein* 2; GC
CXCL 8	scyB8; *neutrophil-activating protein*; NAPI; IL-8
CXCL 9	scyB9; *monokine induced by γ-interferon*; MIG
CXCL 10	scyB10; *interferon-γ-inducible protein* 10; ip10
CXCL 11	scyB11; IP-9
CXCL 12	*stromal cell-derived factor* 1; SDF1
CXCL 13	scyB13; B *cell-attracting chemokine* 1; BCAC
CXCL 14	scyB14
CXCL 16	scyB16
XCL 1	scyC1
XCL 2	scyC2; *lymphotactin*; LTN
C3XCL 1	scyD1; *neurotactin; fractalkine*

scy = *small inducible cytokine*.

As quimiocinas são reconhecidas em receptores de sete voltas na membrana acoplados a uma proteína G. Os receptores são divididos em quatro grupos de acordo com o grupo de quimiocinas reconhecidas. Existem 10 receptores CC, seis receptores CXC, um receptor C e um C3XC. É comum que um mesmo receptor de cada grupo possa reconhecer mais de uma

quimiocina e, às vezes, que a mesma quimiocina possa ser reconhecida por receptores diferentes. A Figura 4.11 indica os receptores para quimiocinas e os respectivos ligantes.

Funcionalmente, as quimiocinas podem ser induzíveis (inflamatórias) ou constitutivas (homeostáticas). *Quimiocinas induzíveis*, secretadas após agressões, são responsáveis pela regulação do tráfego, ativação e diferenciação de leucócitos em inflamações; em geral, estas são mais promíscuas no uso do receptor (várias quimiocinas de um grupo atuam no mesmo receptor, também do mesmo grupo), aparentemente com redundância de efeitos. Quimiocinas de um grupo raramente podem ser reconhecidas em um receptor de outro grupo, geralmente exercendo nesses casos efeito antagonista; há também quimiocinas que podem ser reconhecidas em mais de um receptor do mesmo grupo, tendo efeito agonista em um e antagonista em outro. *Quimiocinas homeostáticas*, produzidas constitutivamente, são responsáveis pela migração de células nos órgãos imunitários. Ao contrário das induzíveis, cada quimiocina constitutiva é reconhecida em um receptor privativo, embora às vezes duas quimiocinas possam ser reconhecidas pelo mesmo receptor.

A distinção entre quimiocinas constitutivas e induzíveis não é absoluta: quimiocinas constitutivas podem ser hiper-reguladas em inflamações crônicas, favorecendo inclusive a colonização de células imunitárias no foco inflamatório, com a formação de estruturas linfoides. Algumas quimiocinas inflamatórias (CXCL4, 7, 9 e 10, CCL5 e 28) podem ser constitutivamente expressas em glândulas exócrinas e liberadas nas secreções, nas quais exercem efeito microbicida semelhante ao de defensinas.

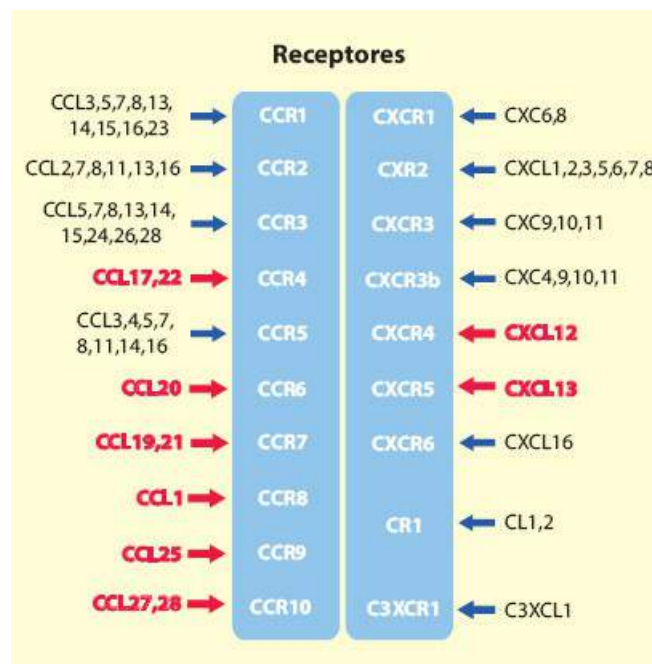



Figura 4.11 Principais receptores de quimiocinas e seus ligantes. As quimiocinas constitutivas estão representadas em letras vermelhas.

As quimiocinas atuam não só em leucócitos como também na embriogênese (migração e diferenciação de células), na carcinogênese (quimiotaxia e diferenciação de células cancerosas) e na angiogênese (regulação).

Mediadores lipídicos

Lipídeos de membranas são fontes importantes de mediadores extracelulares ou de mensageiros intracelulares gerados pela ativação de receptores de membrana, sendo os fosfolipídeos e a esfingomielina as principais fontes desses mediadores. As enzimas-chave para a liberação desses mediadores são fosfolipases e esfingomielinases, situadas na membrana plasmática. *Fosfolipases* (A, C, D) hidrolisam fosfolipídeos da membrana e liberam ácido araquidônico, que origina: (1) prostaglandinas; (2) leucotrienos; (3) lipoxinas; (4) precursores do fator ativador de plaquetas. *Esfingomielinases* liberam ceramida e fosforilcolina.

Por ação de ciclo-oxigenases (COX) do citosol (Figura 4.12), o ácido araquidônico origina uma série de *prostaglandinas* (PG), das quais as mais importantes são as que têm duas duplas ligações (PG_2); as principais são PGD_2, PGI_2 (prostaciclina), PGE_2, PGF_2e TXA_2 (tromboxano). As prostaglandinas atuam em receptores existentes em várias células e produzem uma vasta gama de efeitos biológicos: PGI_2, secretada no endotélio, é antiagregadora plaquetária e vasodilatadora; TXA_2, produzido em plaquetas, é agregante plaquetário e potente vasoconstritor; PGE_2, sintetizada em muitas células e especialmente em macrófagos, é vasodilatadora, controla a atividade de linfócitos (efeito imunossupressor), tem efeito citoprotetor e é algigênica; PGF_{2a} é vasoconstritora e aumenta a permeabilidade vascular.

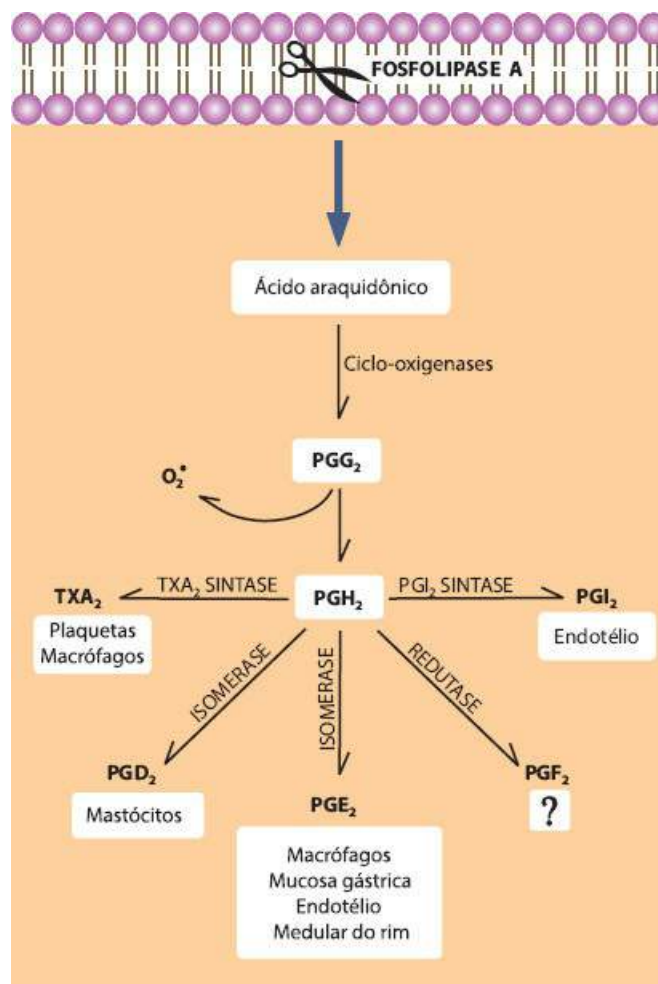



Figura 4.12 Síntese de prostaglandinas (PG).

Um grupo de prostaglandinas importantes são as ciclopentenonas ou PGJ_2 (15-desoxi-PGJ_2), que possuem efeito anti-inflamatório e cuja síntese se faz por desidratação de PGD_2. Outras ciclopentenonas (isoprostanos) formam-se por ação de radicais livres sobre o ácido araquidônico e têm efeitos anti-inflamatórios e citoprotetores.

Existem duas isoformas de COX: uma constitutiva, de distribuição universal (COX-1), e outra induzível (COX-2). COX-1 e COX-2 são inibidas pelos chamados anti-inflamatórios não esteroides (p. ex., ácido acetilsalicílico, indometacina). Como essas substâncias reduzem também a ação da COX-1, podem tornar-se danosas ao organismo, por diminuírem, por exemplo, a proteção de prostaglandinas na mucosa gástrica. Para contornar tal situação, hoje estão disponíveis inibidores específicos da COX-2.

Leucotrienos originam-se da ação de lipo-oxigenases (LO) sobre o ácido araquidônico (Figura 4.13). LT são hidroperóxidos com quatro duplas ligações (5-HPETE, LTA4 e LTB4; este se combina com a glutationa, dando origem ao LTC4, o qual perde glutamina ou glicina, originando, respectivamente, LTD4 e LTE4). Leucotrienos são quimiotáticos potentes, aumentam a permeabilidade vascular, causam vasodilatação e contraem a musculatura lisa do intestino e dos brônquios. A substância de reação lenta da anafilaxia, descrita no passado como mediador da inflamação e de reações anafiláticas, nada mais é do que uma mistura de leucotrienos.

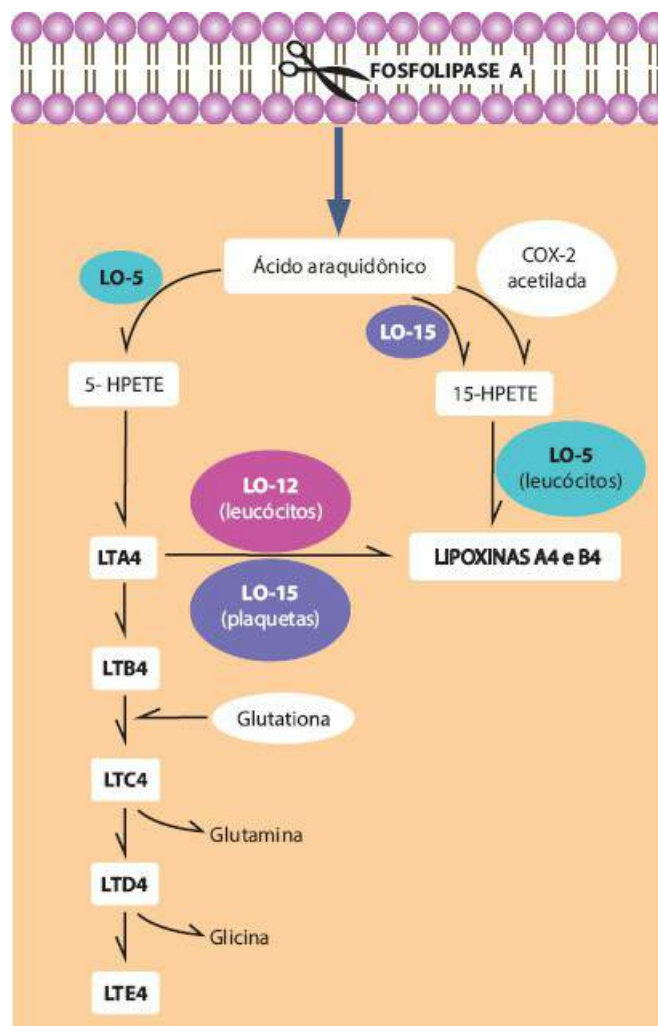



Figura 4.13 Geração de leucotrienos (LT) e lipoxinas. COX = ciclo-oxigenase; LO = lipo-oxigenase.

As *lipoxinas* (LX) originam-se também do ácido araquidônico e são produzidas pela associação de duas células (síntese transcelular); essa via envolve duas lipo-oxigenações: pelas 15 e 5-lipo-oxigenases (LO-5 e LO-15) ou pelas 5 e 12-lipo-oxigenases (LO-5 e LO-12). Em monócitos e células epiteliais brônquicas, LO-15 origina 15-HPETE, que em neutrófilos sofre ação da LO-5. Em plaquetas, leucotrieno A4 gerado pela LO-5 em leucócitos é transformado, por ação de LO-15, em lipoxinas A4 e B4. O ácido acetilsalicílico acetila a COX-2 induzida em células endoteliais, estimulando-a a catalisar a conversão do ácido araquidônico em 15-HPETE, o qual é transformado pela LO-5 de leucócitos em 15-epilipoxinas A4 e B4 (também conhecidas como lipoxinas ATL, do inglês *aspirin triggered lipoxins*). Lipoxinas têm efeito anti-inflamatório e são potentes inibidoras da síntese de leucotrienos e PAF em fagócitos, inibindo também a aderência e a migração de leucócitos. A síntese de lipoxinas é influenciada por citocinas: IL-4 e IL-13, com ação anti-inflamatória, são indutoras de LO-15, enquanto CSF-M induz LO-5, que gera LT4 e favorece a síntese de lipoxinas. Lipoxinas atuam em receptores de sete voltas na membrana que ativam uma proteína G inibidora da adenilatociclase; são rapidamente inativadas nos tecidos por desidrogenação por meio de oxirredutases multifuncionais de eicosanoides.

Ácidos graxos ômega-3, especialmente o ácido eicosapentaenoico (EPA) e o docosa-hexaenoico (DHEA), podem sofrer ação de ciclo e de lipo-oxigenases e gerar mediadores que influenciam a resposta inflamatória. Por ação de COX e LOX, o EPA forma prostaglandinas (PG_3) e leucotrienos (LT5) de pequeno efeito pró-inflamatório e pró-coagulante; sob ação de LOX 12 e 15 e de COX acetilada pelo ácido acetilsalicílico, pode gerar potentes anti-inflamatórios semelhantes às lipoxinas, denominados *resolvinas*. Tais compostos explicam o efeito anti-inflamatório de ácidos graxos ômega-3. No sistema nervoso central, a oxidação do ácido docosa-hexaenoico origina isoprostanos conhecidos como neuroprostanos, os quais também possuem ações anti-inflamatória e citoprotetora.

O *fator ativador de plaquetas* (PAF) origina-se de uma lisolecitina da membrana plasmática, da qual um ácido graxo (geralmente o ácido araquidônico) é substituído por um radical acetil. PAF, que é produzido em plaquetas, neutrófilos, macrófagos, mastócitos, células mesangiais e endoteliais, pode ficar na própria célula que o gerou ou ser excretado e atuar em outras células, especialmente na parede vascular. Além de atuar em plaquetas, PAF é potente vasodilatador arteriolar, aumenta a permeabilidade vascular e induz contração da musculatura lisa do intestino e dos brônquios.

A esfingomielina é fonte de mensageiros intracelulares para alguns receptores celulares. A esfingomielinase atua sobre a esfingomielina, quebrando-a em ceramida e fosforilcolina. Ativação de esfingomielinase ocorre por estímulos diversos, como vitamina D2, IL-1β, TNF-α, radiações ionizantes, radicais livres etc. *Ceramida* atua como mensageiro intracelular que: (1)

inibe a proliferação celular e estimula a diferenciação das células; (2) induz proteases, apoptose e necrose (ver Capítulo 5). Parece que ceramida ativa fosfatases que desfosforilam proteínas reguladoras (p. ex., proteína cinase C, PKC) e moléculas pró-apoptóticas, ativando-as. Por ser fonte de mensageiro intracelular induzido por citocinas (p. ex., IL-1, TNF-α), é possível que a esfingomielina tenha participação relevante no processo inflamatório.

Aminas vasoativas

Histamina e serotonina são as principais aminas com papel na reação inflamatória. Histamina é encontrada sobretudo em mastócitos e, em menor quantidade, em plaquetas e basófilos. A liberação de histamina de mastócitos se dá por agentes físicos (p. ex., frio, calor, traumatismos), pela ligação de anticorpos na superfície celular (como nas reações alérgicas; ver Capítulo 11), por estimulação de componentes do complemento (C3a e C5a, anafilatoxinas) e por estímulo de neuropeptídeos (p. ex., substância P) ou de certas citocinas (p. ex., IL-1). Histamina causa dilatação arterial e aumenta a permeabilidade vascular, sendo o principal mediador da resposta inflamatória imediata.

Serotonina, que também causa vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, é encontrada principalmente em plaquetas e em algumas células neuroendócrinas do trato digestivo. Agregação plaquetária, que ocorre após contato de plaquetas com colágeno, trombina ou endotélio lesado, resulta na liberação de serotonina e de histamina. Isto explica em parte a grande associação entre coagulação sanguínea e inflamação.

Cininas

A calicreína gerada pelo fator Hageman sobre a pré-calicreína atua no cininógeno de baixo peso molecular e origina *bradicinina*. Calicreínas teciduais atuam sobre o cininógeno de baixo peso molecular e geram *lisilbradicinina* ou *calidina*. Bradicinina e calidina são vasodilatadores de arteríolas e aumentam a permeabilidade vascular, além de serem mediadores da dor (efeito algigênico). A bradicinina ativa a fosfolipase C, induzindo a síntese e a liberação de prostaglandinas, principalmente em fagócitos e células endoteliais. Bradicinina e calidina são peptídeos de vida média muito curta, sendo metabolizadas rapidamente por uma carboxipeptidase (abundante nos rins e no endotélio) que retira a arginina do peptídeo (bradicinina desArg, que tem efeito vasodilatador, mas não aumenta a permeabilidade vascular) e pela enzima conversora da angiotensina (ECA, abundante no pulmão), que transforma a bradicinina e a calidina em peptídeos inativos (a enzima conversora que inativa a bradicinina é a mesma que converte a angiotensina I em angiotensina II, que é potente vasoconstritor). A α_2-macroglobulina e a α_1-antitripsina são inibidores naturais da geração de cininas; inibidores inespecíficos de proteases, como o trasilol, são também inibidores de cininas.

Componentes do sistema complemento

Produtos gerados pela ativação do complemento têm ação importante na reação inflamatória. C3a e C5a, conhecidos como anafilatoxinas, estimulam a liberação de histamina por mastócitos. C5a é também quimiotático para neutrófilos, monócitos, eosinófilos e basófilos, além de estimular a lipo-oxigenase de leucócitos a produzir leucotrienos. C3a é também opsonizador de bactérias, favorecendo a fagocitose destas.

Componentes do sistema de coagulação sanguínea e fibrinólise

Durante a ativação do sistema de coagulação e de fibrinólise, são geradas substâncias com efeitos na inflamação. Já foi comentado que o fator Hageman (fator XII) ativa a pré-calicreína em calicreína, a qual atua no cininógeno de baixo peso molecular e gera bradicinina, que tem ação pró-inflamatória (é vasodilatadora e aumenta a permeabilidade vascular). A trombina gerada no sistema estimula receptores celulares ativáveis por proteases (PAR, ver anteriormente). Ativação de PAR resulta em aumento de: (1) produção de selectinas, citocinas e quimiocinas; (2) expressão de moléculas de adesão em células endoteliais; (3) produção de prostaglandinas, por estimulação de COX-2; (4) síntese de PAF e NO. Produtos gerados pela degradação da fibrina pela plasmina (fibrinólise) aumentam a permeabilidade vascular e são pró-inflamatórios. A plasmina é capaz também de ativar o fator Hageman, amplificando as respostas. Por tudo isso, inflamação, coagulação sanguínea e fibrinólise encontram-se intimamente associadas.

Neuropeptídeos

Substância P e CGRP (*calcitonin gene related peptide*), armazenadas em terminações nervosas, são importantes mediadores inflamatórios. A substância P tem ação pró-inflamatória (é vasodilatadora e aumenta a permeabilidade vascular), enquanto o CGRP é anti-inflamatório, por inibir os efeitos vasculares da substância P e da histamina, além de induzir mastócitos a produzir IL-10.

A Figura 4.14 resume os principais mediadores de uma inflamação aguda, suas origens e alguns de seus efeitos.

▸ Fenômenos da inflamação

Qualquer que seja a sua causa, a reação inflamatória envolve uma série de eventos, etapas ou momentos, fundamentalmente semelhantes: (1) irritação (que inclui o reconhecimento de alarminas e a liberação de mediadores); (2) modificações vasculares locais; (3) exsudação plasmática e celular; (4) lesões degenerativas e necróticas; (5) eventos que terminam ou resolvem o processo; (6) fenômenos reparativos, representados por proliferação conjuntiva ou regeneração do tecido lesado. Por essa razão, didaticamente pode-se considerar a reação inflamatória como tendo diferentes momentos ou fenômenos: irritativos, vasculares, exsudativos, alterativos, resolutivos e reparativos. Nos fenômenos irritativos são descritos

os processos de reconhecimento de agressão e de geração da resposta imediata, com a síntese dos mediadores responsáveis pelo início da resposta inflamatória; entre os fenômenos vasculares, são consideradas as alterações da microcirculação que possibilitam a saída de plasma e células do sangue; nos fenômenos exsudativos são comentados os processos de saída de células e plasma; as alterações degenerativas e necróticas são abordadas nos fenômenos alterativos; entre os fenômenos resolutivos são descritos os processos pelos quais a inflamação termina; finalmente, entre os fenômenos reparativos são tratados os aspectos de regeneração tecidual e de cicatrização das lesões. Tais fenômenos não são isolados no tempo. Embora tenham seu começo em momentos sucessivos, ou seja, um se inicia depois do começo do outro, muitas vezes eles se superpõem durante o desenrolar do processo. Fenômenos irritativos, por exemplo, que promovem a liberação dos mediadores inflamatórios, podem persistir em todo o transcorrer da inflamação. Fenômenos alterativos podem aparecer desde o início do processo (representando inclusive o fenômeno irritativo) ou durante a sua evolução.

■ Fenômenos irritativos

Toda inflamação começa com os fenômenos irritativos. Após uma agressão, surgem as *alarminas*, trazidas pelos agentes agessores ou geradas pela agressão (Figura 4.15). A partir do reconhecimento delas, são liberados mediadores que comandam os fenômenos subsequentes. Os fenômenos irritativos não são morfologicamente visíveis, mas a liberação de mediadores pode ser demonstrada pelo uso de seus inibidores e por sua identificação no local por meio de métodos histoquímicos e de biologia molecular. Essa etapa da inflamação é crucial para se definir o curso do processo: as alarminas determinam a síntese de mediadores tanto pró- como anti-inflamatórios, dependendo deles o início do processo e suas intensidade e evolução. Se a agressão induz inicialmente maior quantidade de mediadores anti-inflamatórios, a inflamação pode ser suprimida na sua fase inicial (o organismo fica mais suscetível aos efeitos da agressão). Muitos parasitos conseguem se instalar no organismo porque, no momento da invasão, induzem mediadores anti-inflamatórios que minimizam a resposta inflamatória inicial.

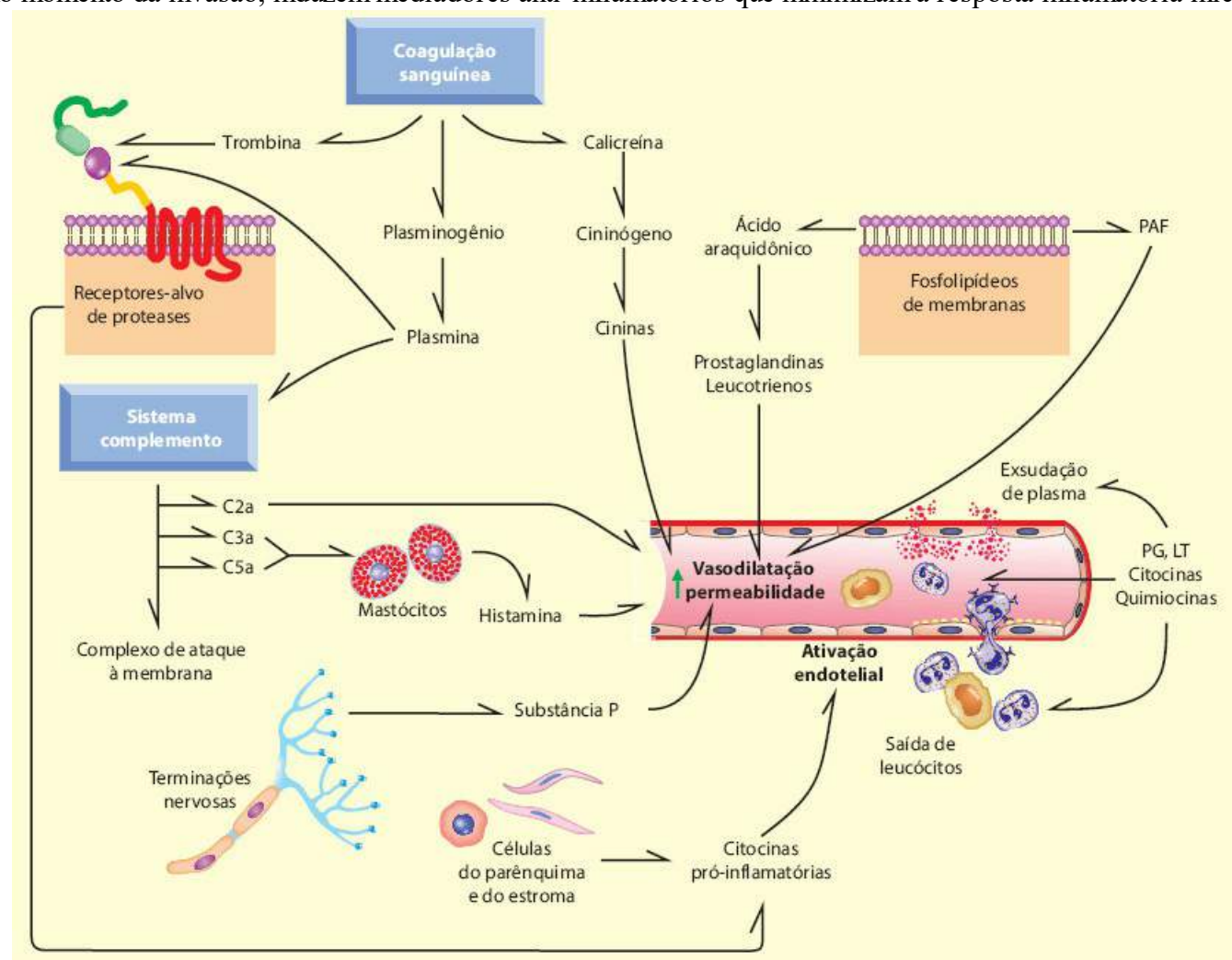



Figura 4.14 Fontes dos principais mediadores da inflamação aguda, que são: (1) sistema proteolítico de contato (sistemas de coagulação sanguínea, fibrinólise, gerador de cininas e complemento); (2) lipídeos de membranas celulares; (3) células sentinelas (mastócitos e terminações nervosas); (4) células do parênquima e do estroma. Iniciado o processo, os leucócitos exsudados passam a ser a principal fonte de mediadores. PG = prostaglandinas; LT = leucotrienos; PAF = fator ativador de plaquetas.

Os mediadores devem ser liberados nos momentos certos para que os fenômenos subsequentes atinjam o objetivo de defesa (eliminação ou contenção da agressão) e de reparo (regeneração ou cicatrização). Nesse sentido, há uma cronologia adequada para que os mecanismos pró-inflamatórios antecedam os anti-inflamatórios, possibilitando que a inflamação

aconteça e seja resolvida ou terminada. Um desequilíbrio nessa sequência pode impedir o desenvolvimento da reação inflamatória ou torná-la exacerbada, persistente e danosa.

Alguns mediadores são mais universais e liberados logo no início de inflamações. Frente a estímulos mecânicos ou térmicos, por exemplo, mastócitos liberam histamina, enquanto terminações nervosas liberam substância P e CGRP. Se a agressão provoca hemorragia, há coagulação do sangue e geração de outros mediadores (plasmina e fragmentos de fibrina estimulam a síntese de cininas e de componentes do complemento). Células epiteliais ou mesenquimais dos tecidos agredidos respondem às alarminas com a produção de citocinas inflamatórias (TNF-α, IL-1 e IL-18). Os primeiros leucócitos exsudados passam a produzir mais citocinas, quimiocinas e mediadores lipídicos (prostaglandinas e leucotrienos) que amplificam os fenômenos vasculares e a exsudação de plasma e de células. À medida que a inflamação progride, porém, são liberados mediadores anti-inflamatórios, a maioria produzida também por leucócitos.

As células do exsudato são as fontes mais importantes de mediadores pró- e anti-inflamatórios, especialmente citocinas, quimiocinas e derivados lipídicos. Leucócitos exsudados não só sintetizam vários desses mediadores como também interagem uns com os outros e com células epiteliais e endoteliais, de modo que o produto de leucócitos e/ou de outras células é capturado e transformado em outro (síntese transcelular), com atividade diferente. Neutrófilos e macrófagos interagem com plaquetas e células endoteliais ou epiteliais para produzir lipoxinas e resolvinas, potentes mediadores anti-inflamatórios.

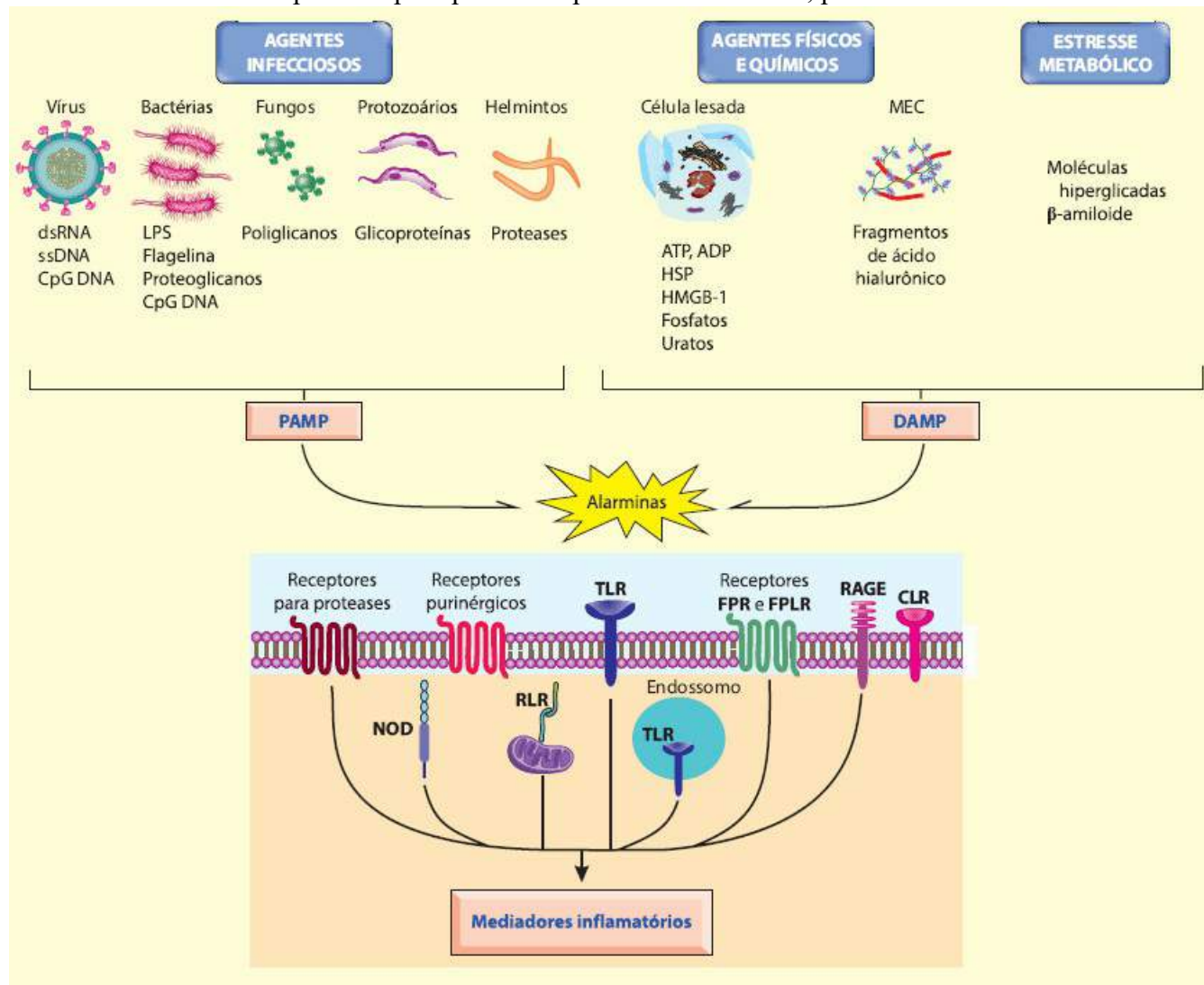



Figura 4.15 Origem de alarminas, a partir de PAMP (*pathogen associated mollecular pattern*) e DAMP (*damage associated mollecular pattern*) e seus principais receptores. TLR = *toll-like receptors*; FPR/FPLR = *formil peptide receptor/FP like receptors*; RAGE = *receptor for AGE*; AGE = *advanced glication end products*; NOD = *nucleotide oligomerization containing receptor*; RLR = *RIG like receptor* (RIG = *retinoic inducible gene*); LPS = lipopolissacarídeo; MEC = matriz extracelular; HSP = proteínas do choque térmico.

Em resumo: (1) o fenômeno irritativo inicia a liberação de mediadores da inflamação, que continua durante a evolução do processo, uma vez que um mediador induz a liberação de outros, inclusive com efeitos antagônicos (mediador pró-inflamatório induz um anti-inflamatório); (2) a inflamação se inicia e progride porque os mediadores de efeito pró-inflamatório precedem ou sobrepujam os efeitos dos mediadores anti-inflamatórios; (3) as células do exsudato são as mais importantes fontes de mediadores de progressão da inflamação e também dos que atuam na resolução do processo; (4) a mudança na expressão de receptores nos tecidos e nos leucócitos exsudados, com aumento progressivo daqueles para mediadores anti-inflamatórios, é importante na resolução da inflamação; (5) alguns mediadores da resolução participam

também do processo de reparo.

■ Fenômenos vasculares

Os fenômenos vasculares são representados por modificações na microcirculação comandadas por mediadores liberados durante os fenômenos irritativos. As principais modificações são: (1) vasodilatação arteriolar, produzida inicialmente por histamina e substância P liberadas em terminações nervosas e mantida por prostaglandinas, leucotrienos e PAF. Em consequência, há aumento do fluxo de sangue para a área agredida, gerando hiperemia ativa e fluxo sanguíneo rápido; (2) as vênulas menores dilatam-se, mas as maiores sofrem pequena constrição, aumentando a pressão hidrostática na microcirculação. Em geral, tais mediadores também aumentam a permeabilidade vascular, iniciando a saída de plasma para o interstício. Com isso, há hemoconcentração local, e as hemácias tendem a empilhar-se e a formar aglomerados, tornando o sangue mais viscoso e a circulação mais lenta. Logo depois, a hiperemia ativa torna-se progressivamente hiperemia passiva de fluxo lento. Com isso, surge hipóxia local e aumento da excreção de catabólitos, como ADP e H^+, o que intensifica a vasodilatação e a abertura de capilares, aumentando a hiperemia. Lesão endotelial por hipóxia ou por redução da velocidade circulatória favorece o aparecimento de trombos na microcirculação, o que pode agravar a inflamação.

Embora sempre se associe vasodilatação arteriolar com a ação de mediadores (histamina, substância P, bradicinina, PGE_2, PGI_2 e PAF), é possível que fatores vasoativos produzidos pelo endotélio (NO, prostaciclina) também desempenhem papel importante nesses fenômenos. A fase inicial ou imediata da vasodilatação é mediada por histamina, substância P, bradicinina e prostaglandinas; a fase tardia e sustentada depende sobretudo de mediadores originados no plasma (derivados do complemento, coagulação e fibrinólise) e dos derivados do ácido araquidônico (prostaglandinas e leucotrienos). Logo no início da vasodilatação, quando se inicia a fase de fluxo mais lento, os leucócitos deixam a região central da corrente sanguínea e começam a deslocar-se na margem do fluxo. Os fenômenos vasculares são reconhecidos por hiperemia: a vermelhidão inicial (hiperemia ativa), que progressivamente se torna mais escura (hiperemia passiva).

■ Fenômenos exsudativos

Os fenômenos exsudativos consistem na saída de plasma e células do leito vascular para o interstício (do latim *exsudare*, exsudar significa *passar através de*). Embora independentes, em geral a exsudação plasmática precede a exsudação celular; a predominância de uma ou de outra varia de acordo com os mediadores liberados. A exsudação de leucócitos é o elemento morfológico mais característico das inflamações.

Exsudação plasmática

A exsudação plasmática começa nas fases iniciais e continua durante o processo inflamatório. O exsudato líquido pode ser rico ou pobre em proteínas, e sua quantidade varia bastante. A saída de plasma resulta da formação de poros interendoteliais por contração do citoesqueleto dessas células, induzida especialmente por histamina, substância P, prostaglandinas e leucotrienos. Em agressões pouco intensas, a exsudação ocorre principalmente por ação da histamina; em agressões mais graves, é provocada também por lesão direta no endotélio.

As proteínas plasmáticas exsudadas aumentam a pressão oncótica intersticial, favorecendo a retenção de água fora dos vasos. Enzimas plasmáticas ativadas no interstício ou enzimas de células exsudadas atuam sobre a substância fundamental e quebram moléculas de proteoglicanos, aumentando a hidrofilia local. Também após o início da inflamação há aumento na síntese de ácido hialurônico por células mesenquimais, o que torna o interstício mais hidrofílico. A circulação linfática torna-se sobrecarregada, e seus vasos, comprimidos ou deformados pelo exsudato, perdem a eficiência de drenagem, agravando a retenção de água no interstício. Tudo isso contribui para a formação do *edema inflamatório*.

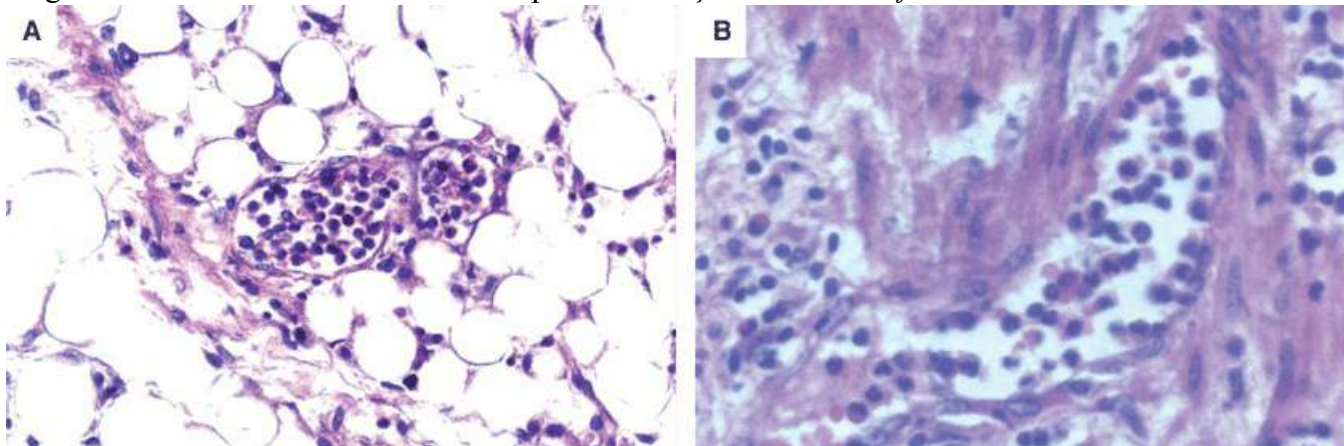



Figura 4.16 Leucocitose intravascular e marginação leucocitária em caso de inflamação aguda. **A.** Vênulas repletas de leucócitos em área de peritonite aguda. **B.** Leucocitose intravascular e marginação leucocitária em vênula da camada muscular em caso de apendicite aguda.

A exsudação plasmática constitui também um componente importante da imunidade inata: (1) possibilita a saída de anticorpos e de complemento, que tem ações inibidora, lítica e opsonizadora sobre microrganismos; (2) o fibrinogênio

exsudado polimeriza-se e forma um suporte sólido de fibrina que favorece a migração de leucócitos, além de representar uma barreira à invasão de microrganismos; (3) permite a saída de proteínas com ação inibidora sobre proteases (antiproteases) e removedora de radicais livres, reduzindo o potencial lesivo da inflamação. A saída de plasma independe da exsudação celular: há inflamações com grande edema (exsudação plasmática) e pouco exsudato celular, e vice-versa.

Exsudação celular

A saída de células dos vasos é processo complexo que depende da interação de muitas moléculas. O primeiro evento é a *marginação leucocitária*, em que os leucócitos deixam o centro da coluna sanguínea e passam a ocupar a periferia do vaso (Figura 4.16). Em seguida, são capturados e aderem frouxamente ao endotélio, deslocando-se sobre a superfície endotelial (fenômeno de captura e rolamento); logo depois, são ativados, aderem firmemente ao endotélio e sobre ele se espraiam (fenômeno de adesão e espraiamento); finalmente, migram através da parede de vênulas, passando entre as células endoteliais (migração ou diapedese, Figura 4.17). Os leucócitos saem dos vasos por processo ativo, enquanto hemácias e plaquetas o fazem de modo passivo, especialmente em capilares.

A captura, o rolamento e a adesão de leucócitos são mediados por moléculas de adesão na superfície do endotélio e dos leucócitos. As moléculas de adesão no endotélio são membros da superfamília das imunoglobulinas (ICAM-1 e 2, VCAM-1, CD-31, JAM-3), selectinas P e E e resíduos de carboidratos em glicoproteínas do glicocálice (PSGL-1, CD34, Mad-CAM, Gly-CAM), resumidas na Figura 4.18. Selectinas P, ICAM-2 e 3 e glicoproteínas cujos resíduos de carboidratos se ligam às selectinas L de leucócitos são expressas de forma constitutiva no endotélio; ICAM-1, VECAM, JAM-3 e selectina E são induzidas especialmente por citocinas inflamatórias (IL-1, TNF-α, IFN-γ, IL-17 e IL-18).

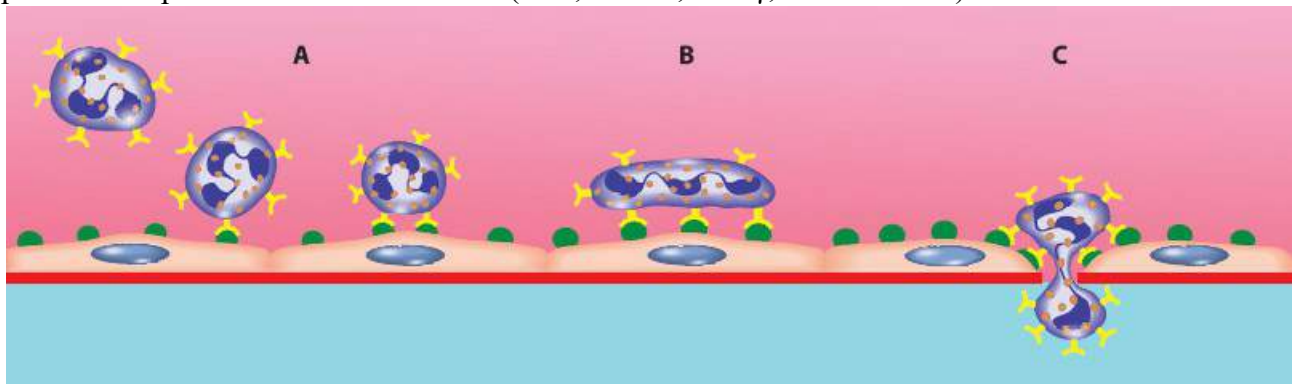



Figura 4.17 Fases da adesão de leucócitos ao endotélio e início de diapedese. **A.** Aderência inicial frouxa que permite o rolamento de leucócitos sobre o endotélio. **B.** Adesão mais forte, com espraiamento sobre a célula endotelial. **C.** Após adesão firme, inicia-se a diapedese.

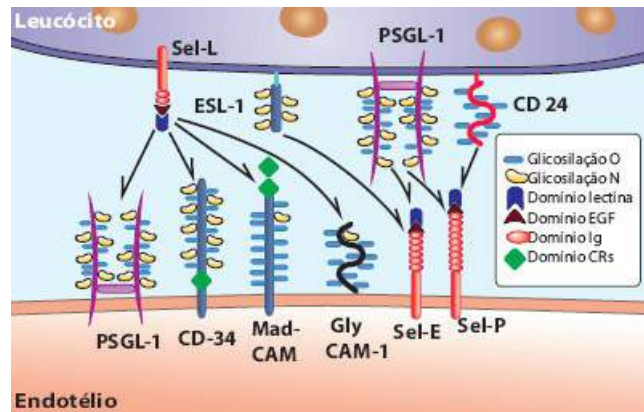



Figura 4.18 Selectinas e seus ligantes. Sel = selectina; ESL = *endothelium selectin ligand*; PSGL = *P selectin glycoprotein ligand*.

Os leucócitos possuem selectinas (selectinas L) e integrinas, além de glicoproteínas com resíduos de carboidratos (ESL-1, PSGL-1 e CD24) que se ligam a selectinas; essas moléculas são responsáveis pela adesão de leucócitos ao endotélio, a componentes do interstício e a outros leucócitos. No momento em que os leucócitos são capturados pela interação da selectina L do leucócito com os resíduos de carboidratos no endotélio e entre a selectina P e os resíduos de carboidratos do leucócito, há chance para que quimiocinas e PAF localizadas no glicocálice de células endoteliais entrem em contato com receptores nos leucócitos, ativando-os.

Selectina P e ICAM-2, que existem pré-formadas em vesículas de Weibel-Palade das células endoteliais e são rapidamente expostas na superfície celular após estímulos, são responsáveis pela aderência frouxa que "segura" o leucócito próximo ao endotélio mas permite seu deslocamento sobre a superfície endotelial, empurrado pela corrente sanguínea (captura e rolamento). A selectina P liga-se a resíduos de carboidratos de leucócitos (grupos sialil Lewis X), enquanto a selectina L de leucócitos liga-se a resíduos de carboidratos do endotélio. Essas ligações são frouxas e instáveis, desfazendo-se se o

leucócito não for ativado.

O endotélio expõe na membrana citoplasmática PAF e quimiocinas que ativam os leucócitos que estão rolando sobre o endotélio. Essa ativação promove: (1) reposicionamento de integrinas, que se deslocam para o lado do leucócito em contato com o endotélio; com isso, o leucócito achata-se e espraia-se sobre o endotélio; (2) ativação de integrinas, aumentando sua adesividade às ICAM e VECAM; (3) reorientação do citoesqueleto do leucócito, que emite pseudópodes em direção à parede vascular, exatamente na face em que reconhece a quimiocina que o estimulou, iniciando a migração ou *diapedese*. Os pseudópodes penetram entre as células endoteliais, separam-nas pela liberação de moléculas queladoras de cálcio e, por força mecânica, rompem as ligações entre moléculas de adesão do tipo CD31. Ao mesmo tempo, os leucócitos ligam-se a essas moléculas por meio de β_2-integrinas, de modo que não fica espaço livre entre a membrana do leucócito e a membrana das faces laterais da célula endotelial, o que impede a saída de plasma. Desse modo, o leucócito atravessa o espaço interendotelial aderido às células endoteliais por meio da ligação integrinas-CD31 de modo semelhante a uma cremalheira; quando termina de atravessar a barreira endotelial, as CD31 vão se unindo atrás como um "zíper" que se fecha logo após a passagem do leucócito, conforme ilustra a Figura 4.19. Para atravessarem a membrana basal, os leucócitos utilizam metaloproteases. No interstício, deslocam-se com facilidade porque aderem, por meio de integrinas, a moléculas de fibronectina e, por meio desta, à fibrina exsudada, que servem como verdadeiros trilhos de orientação. A diapedese é bem evidente pela formação de manguitos leucocitários em torno das vênulas nas fases iniciais da inflamação.

Na fase inicial da maioria das inflamações, as células encontradas em maior número são *polimorfonucleares neutrófilos* (PMN), por serem mais numerosas no sangue circulante e por apresentarem receptores para vários agentes quimiotáticos; por isso são as células predominantes do exsudato nas primeiras 24 h. A rapidez na mobilização de neutrófilos é importante, porque esses leucócitos têm grande capacidade de matar microrganismos por meio de produtos microbicidas armazenados nos grânulos e de grande habilidade de produzir radicais livres. Embora muito eficazes na defesa, são potencialmente perigosos, razão pela qual não podem residir nos tecidos, sendo mantidos em grande número sequestrados dentro dos vasos e na medula óssea. Como os macrófagos são fagócitos com poder microbicida imediato menor, podem migrar e residir nos tecidos, sem grande ameaça à integridade do organismo. Esses dois fagócitos profissionais, semelhantes no que fazem (fagocitam e matam microrganismos, um já diferenciado para essa ação imediata e o outro após ativação), trabalham em cooperação para garantir defesa rápida e eficaz contra patógenos invasores.

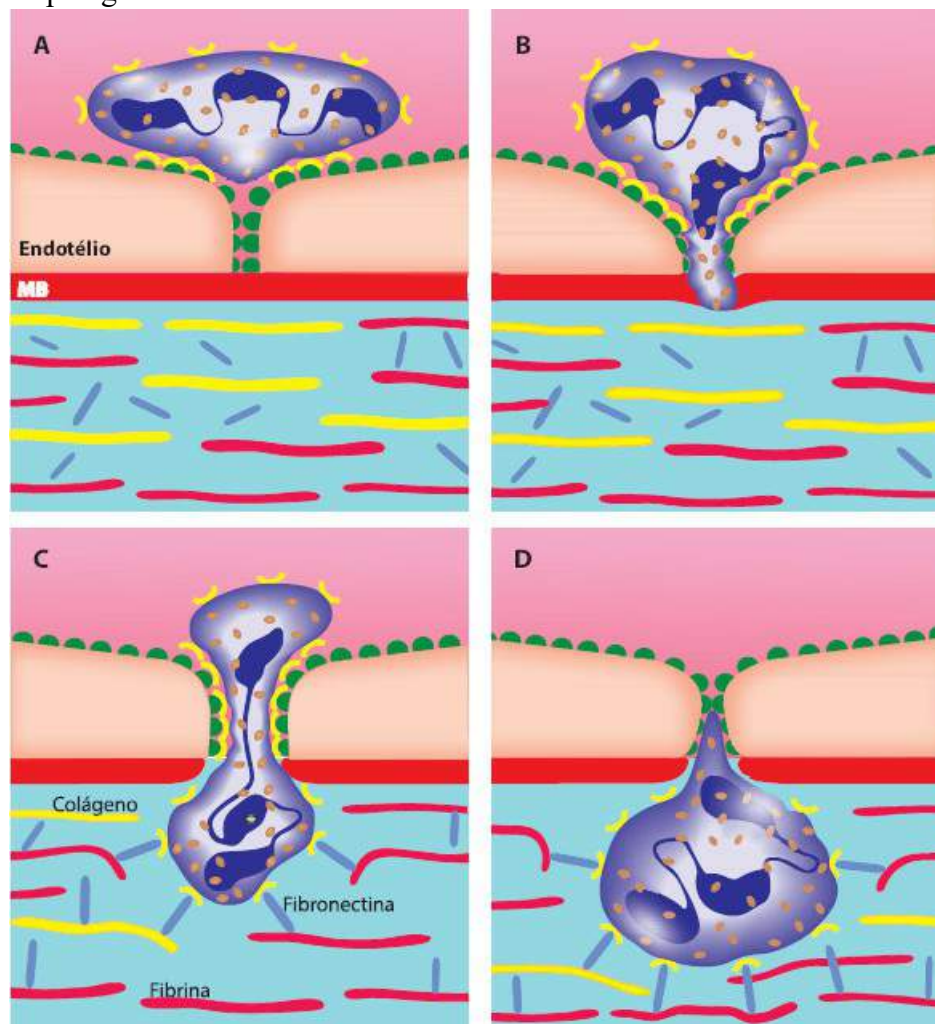



Figura 4.19 Detalhes sobre a diapedese. O leucócito atravessa o espaço entre duas células endoteliais utilizando um sistema de cremalheira formado por moléculas de adesão (integrinas no leucócito e ICAM no endotélio) (**A**, **B** e **C**) que fecha o

espaço interendotelial logo após a passagem do leucócito (**D**), impedindo o extravasamento de plasma. MB = membrana basal.

Macrófagos residentes e *células dendríticas* são as células que reconhecem rapidamente as agressões e que produzem fatores necessários para o afluxo inicial de neutrófilos e de *monócitos patrulhadores*. Existem monócitos que, constitutivamente, rolam sobre o endotélio (monócitos patrulhadores, diferentes dos monócitos convencionais ou inflamatórios); logo após saírem dos vasos, são ativados e, juntamente com macrófagos residentes e células dendríticas, produzem citocinas (IL-6, IL-1) e quimiocinas (CXCL 1, 2, 5, 8) que atraem PMN, os quais exsudam em grande quantidade. Uma vez exsudados, PMN ativados passam a produzir quimiocinas (CCL 2, 3, 4, 8, 9, 20 e 23), que atraem monócitos clássicos (monócitos inflamatórios). *Monócitos clássicos* ou inflamatórios são ativados para macrófagos M1, ativos para matar microrganismos. Desse modo, há grande afluxo de monócitos inflamatórios, passando a ser as células dominantes depois de 48 h. *Linfócitos*, *células NK* (*natural killer*) e *células linfoides da imunidade inata* (ILC 1, 2 e 3) também migram precocemente, mas em geral em pequeno número, razão pela qual não são facilmente notados no exsudato nas primeiras horas. Embora sejam células de vida muito curta, PMN e monócitos têm sua vida média aumentada por ação de citocinas, especialmente CSF-M e CSF-GM, que ativam vias antiapoptóticas.

O padrão do exsudato celular depende de dois fatores: (1) moléculas de adesão (em leucócitos e endotélio); (2) em leucócitos, de receptores para o agente quimiotático que o endotélio expõe. As moléculas de adesão variam bastante e são um elemento importante na seleção do leucócito que deve migrar. No entanto, os leucócitos que exsudam dependem fundamentalmente de quimiocinas. Em inflamações provocadas por ovos ou larvas de helmintos, por exemplo, há grande exsudação de eosinófilos, em virtude da produção de quimiocinas CC com efeito eosinotático. Em inflamações agudas virais, há exsudação precoce de grande quantidade de linfócitos T e células NK porque há indução de quimiocinas CXCL 9 e 10, para as quais essas células possuem receptores. A mudança progressiva do tipo de células do exsudato deve-se à modificação nos tipos de quimiocinas liberadas durante o processo.

Quimiotaxia

A migração de leucócitos depende de substâncias quimiotáticas, que orientam o movimento de células por meio de um gradiente de concentração. O agente quimiotático é liberado no interstício e difunde-se, criando um gradiente que diminui em direção ao vaso. Os leucócitos aderidos ao endotélio recebem as primeiras moléculas do quimiotático, que estimulam maior número de receptores na superfície celular voltada para a face externa da parede vascular e, desse modo, induzem alterações no citoesqueleto que resultam na emissão de pseudópodes nessa direção; sucessivamente, o estímulo é sempre maior na face da célula voltada para o ponto de geração do quimiotático (o interstício), motivo pelo qual os leucócitos caminham em direção centrípeta em relação ao local da agressão. À medida que os leucócitos avançam, o gradiente de concentração do quimiotático aumenta. Quando os leucócitos alcançam o local de liberação do agente quimiotático, a estimulação torna-se homogênea em toda a superfície celular, o que os leva a ficar imobilizados nesse ponto. Resumindo, os leucócitos saem do vaso e dirigem-se ao centro do foco inflamatório guiados por agentes quimiotáticos.

As substâncias quimiotáticas podem ser exógenas, trazidas pelo próprio agente inflamatório, ou endógenas, geradas no foco inflamatório. Os quimiotáticos endógenos são produtos do complemento, substância P, leucotrienos, citocinas e, de modo especial, quimiocinas. Os principais agentes quimiotáticos e os leucócitos-alvo estão indicados no Quadro 4.5.

Quadro 4.5 Leucócitos-alvo e agentes quimiotáticos
Neutrófilos (PMN)
Quimiocinas que agem em receptores CXCR 2 e CXCR 3 (CXCL 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8)
Anafilatoxinas, sobretudo C5a
Leucotrienos, especialmente LTB4
Substância P
Fator quimiotático de alto peso molecular armazenado em basófilos e mastócitos
Produtos bacterianos solúveis
Peptídeos básicos gerados por autólise ou necrose
Monócitos
Quimiocinas que agem em receptores CCR 3 (CCL 2, 3, 4, 5, 7, 8, 13, 15, 19)
Anafilatoxinas (C5a)
Fibrinopeptídeos
Proteínas catiônicas de PMN

Produtos de degradação do colágeno e fibronectina
Linfócitos
Linfócitos T virgens: quimiocinas que agem em receptores CXCR 3 (CXCL 9, 10, 11)
Linfócitos T ativados: quimiocinas que agem em receptores CCR 3 (CCL 2, 3, 4, 5, 7, 8, 13, 15, 19)
Linfócitos B: quimiocinas que agem em receptores CXCR 4 e CXCR 5 (CXCL12, 13)
Eosinófilos
Fator eosinotático da anafilaxia (liberado por mastócitos)
Eotaxinas (quimiocinas CCL12, 21, 26)
Moléculas liberadas por helmintos?
Basófilos
Moléculas liberadas por helmintos?
Quimiocinas liberadas por linfócitos T estimulados por antígenos proteicos que induzem reação do tipo Jones-Motte

Células do exsudato inflamatório

Em uma inflamação podem ser encontrados todos os tipos de leucócitos. A identificação dos diversos tipos de células do exsudato (Figuras 4.20 e 4.21) em preparações de rotina nem sempre é possível, sobretudo a diferenciação entre linfócitos e macrófagos, que são reconhecidos em conjunto como células mononucleadas. A imuno-histoquímica permite a correta identificação dos leucócitos exsudados (Figura 4.22). Adiante, serão descritos os diferentes tipos de leucócitos, fagócitos ou não.

Fagócitos são células envolvidas ativamente nos processos defensivos do organismo, pois são capazes de matar agentes infecciosos diretamente e de processar e apresentar antígenos para a resposta imunitária adaptativa. São de dois tipos: (1) fagócitos *polimorfonucleares* (por terem núcleo segmentado), representados por neutrófilos e eosinófilos, originados de mieloblastos da medula óssea; (2) fagócitos *mononucleares* ou macrófagos, originados de monócitos circulantes. Os macrófagos recebem nomes diferentes conforme a sua localização (Quadro 4.6). Existem também as células dendríticas, cujos precursores originam-se na medula óssea e migram para os tecidos nas primeiras fases da inflamação, onde atuam em endocitose, processamento e apresentação de antígenos. Esses três tipos de células – macrófagos, neutrófilos e células dendríticas – originam-se de um precursor mieloide comum.

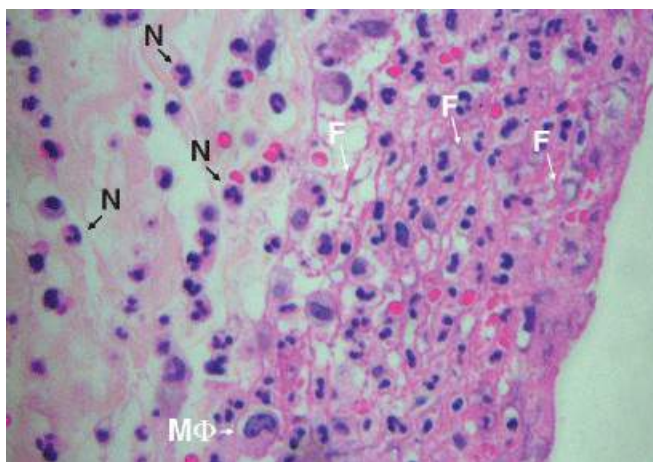



Figura 4.20 Inflamação com abundante exsudato de neutrófilos (N) e fibrina (F) na serosa do apêndice cecal. Observar o núcleo segmentado dos neutrófilos e o núcleo ligeiramente reniforme de um macrófago (MΦ).

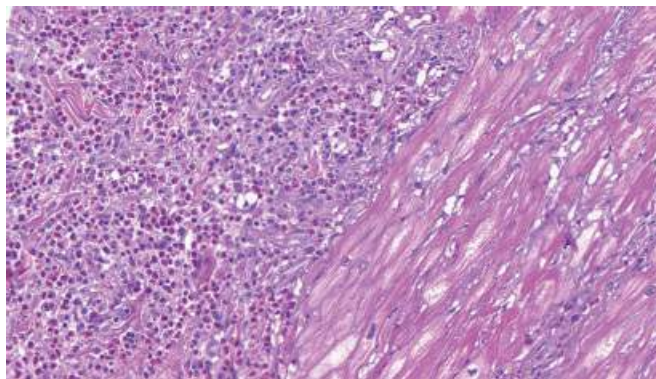



Figura 4.21 Inflamação no miocárdio com exsudato rico em eosinófilos.

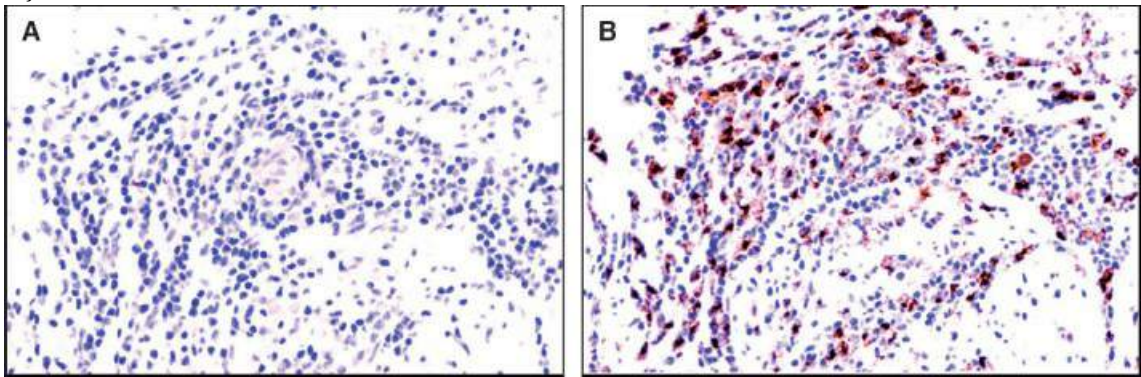



Figura 4.22 **A.** Ganglionite no plexo mioentérico do esôfago na doença de Chagas crônica. Inflamação com exsudato predominantemente de mononucleares. Nessa coloração (hematoxilina e eosina), não é possível diferenciar os diferentes tipos de leucócitos mononucleados. **B.** Imuno-histoquímica do mesmo local mostrando macrófagos marcados pelo anticorpo monoclonal anti-CD68. (Cortesia da Profª Elenice Moreira Lemos, Vitória-ES.)

Quadro 4.6 Células do sistema macrofágico mononuclear

Células	Sede e nome das células
Células precursoras	Medula óssea
Promonócitos	Medula óssea
Monócitos	Medula óssea, sangue
Macrófagos	Tecido conjuntivo (histiócitos)
	Fígado (células de Kupffer)
	Pulmão (macrófagos alveolares)
	Baço (macrófagos livres e macrófagos fixos)
	Linfonodos (macrófagos livres e macrófagos fixos)
	Medula óssea (macrófagos)
	Serosas (macrófagos pleurais e peritoneais)
	Sistema nervoso (micróglia)
	Tecido ósseo (osteoclastos)
	Pele (células de Langerhans)

▸ **Macrófagos | Sistema fagocitário mononuclear.** O sistema fagocitário mononuclear (SFM) compreende o conjunto de macrófagos livres (circulantes, dos tecidos linfoide e mieloide e de cavidades naturais) e fixos em tecidos, que têm propriedades comuns: (1) são células de núcleo reniforme, com centríolo no centro da célula (na reentrância do núcleo); (2) são ricos em lisossomos, mitocôndrias e retículo endoplasmático granular; têm atividade de peroxidase em grânulos azurófilos e de esterase difusa no citoplasma; (3) *in vitro*, aderem fortemente ao vidro, propriedade muito utilizada para obtenção de populações puras dessas células a partir de suspensões em que estão misturados a outros tipos celulares; (4) fagocitam intensamente, sobretudo por meio de receptores para Fc de anticorpos, para componentes do complemento (C3b) e para

moléculas de carboidratos (lectinas) encontradas na superfície de microrganismos; (5) possuem marcadores na membrana que possibilitam sua identificação imuno-histoquímica (CD68, CD14); (6) expõem antígenos de histocompatibilidade da classe II (MHC II), importantes na apresentação de antígenos a linfócitos T.

Monócitos deixam a circulação guiados por um fator quimiotático (sobretudo quimiocinas) e acumulam-se no local do estímulo. Fora da circulação, os monócitos passam a ser chamados macrófagos. Multiplicação de macrófagos nos tecidos parece não ocorrer, tudo indicando que a expansão clonal dos mesmos depende da proliferação de precursores na medula óssea. Macrófagos apresentam modificações fenotípicas e funcionais: são maiores, têm mais grânulos e maior capacidade de fagocitar do que monócitos, sendo chamados macrófagos solicitados ou exsudados. Estimulados por citocinas pró-inflamatórias, os macrófagos exsudados tornam-se ativados: aumentam o tamanho, o número de grânulos, a quantidade de retículo endoplasmático granular, a capacidade de se espraiar, de aderir ao vidro, de fagocitar, de pinocitar, de digerir, de liberar óxido nítrico e radicais derivados do O_2 e de secretar enzimas, especialmente metaloproteases. A ativação aumenta seu poder defensivo, como capacidade de fagocitar e de matar microrganismos e células cancerosas e de produzir citocinas pró-inflamatórias; estes são denominados *macrófagos ativados do tipo M1*. Durante a resolução da inflamação, os macrófagos exsudados sofrem ação de outras citocinas (IL-10, IL-13 e IL-21), corticosteroides, PGE_2, lipoxinas e resolvinas, que induzem a síntese de fatores envolvidos na resolução da inflamação e na remoção e no reparo dos tecidos lesados; são os *macrófagos ativados do tipo M2*, que produzem citocinas anti-inflamatórias, fatores de crescimento, quimiocinas e citocinas envolvidos nos mecanismos de reparo. Muitas neoplasias induzem ativação de macrófagos M2, o que torna a resposta inflamatória pouco eficaz na eliminação de células cancerosas. A Figura 4.23 mostra os principais ativadores de diferenciação de macrófagos M1 e M2 e as principais propriedades decorrentes da sua ativação.

Muitos agentes infecciosos são potentes ativadores de macrófagos M1: (1) bactérias e protozoários intracelulares (*Mycobacterium tuberculosis*, *Listeria monocytogenes*, *Trypanosoma cruzi*, *Toxoplasma gondii* etc.); (2) muitas bactérias Gram-negativas, como *Corynebacterium parvum*, ou produtos originados desses microrganismos, principalmente de natureza lipopolissacarídea ou polissacarídea; (3) fungos diversos, que os ativam especialmente por meio de poliglicanos da parede celular. Tem-se tentado utilizar essa propriedade dos microrganismos de serem potentes ativadores de macrófagos na terapêutica adjuvante do câncer, já que macrófagos M1 ativados matam células malignas; (4) os principais ativadores de macrófagos M1 são citocinas pró-inflamatórias, sobretudo IFN-γ. Um ponto de controvérsia refere-se à especificidade da ativação, ou seja, se um macrófago ativado por uma bactéria aumenta o poder microbicida apenas contra essa bactéria ou se a capacidade microbicida é também maior para outro microrganismo. Há evidências de que a ativação dos macrófagos é inespecífica; macrófagos ativados por *T. gondii*, por exemplo, têm capacidade aumentada de matar outros microrganismos intracelulares, como *L. monocytogenes* e *M. tuberculosis*.

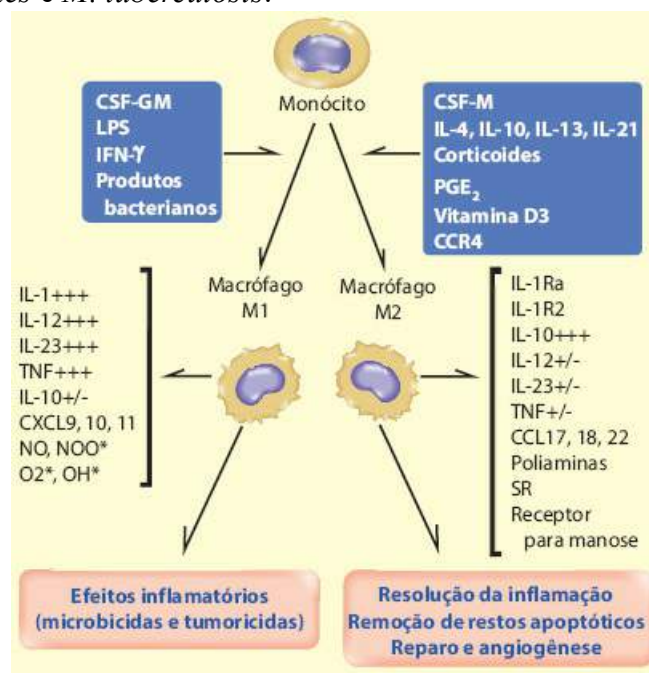



Figura 4.23 Modos de ativação de macrófagos em inflamações. À esquerda, estão indicados os ativadores de diferenciação de macrófagos M1 (macrófagos pró-inflamatórios), com os principais produtos por eles produzidos e liberados. À direita, encontram-se os ativadores de diferenciação de macrófagos M2 (anti-inflamatórios), com seus principais produtos produzidos e excretados.

Os macrófagos estão distribuídos por todo o corpo e são mais numerosos em alguns órgãos, como fígado e baço (interpostos na circulação sanguínea) e linfonodos (na circulação linfática). São também abundantes nos alvéolos, nas serosas e na lâmina própria de mucosas; existem ainda na epiderme e no tecido nervoso. No baço, os macrófagos são encontrados em qualquer região, mas são mais numerosos na polpa vermelha e em torno dos folículos (zona marginal). Em linfonodos, são

mais abundantes nos seios da medular.

O maior número de macrófagos concentrados em um único órgão está no fígado, onde são chamados *células de Kupffer*; estas representam 15% das células do órgão, e seu número aumenta quando há sobrecarga (em infecções com microrganismos circulantes, existe hepatomegalia por aumento do número de células de Kupffer). Células de Kupffer podem dividir-se *in loco*.

Nos pulmões, os macrófagos alveolares são importantes na remoção de partículas e microrganismos inalados com o ar. O tabagismo provoca alterações nos macrófagos pulmonares, os quais: (1) tornam-se maiores e apresentam numerosas inclusões, conhecidas como inclusões dos fumantes; (2) aumentam a produção de elastase e de outras hidrolases lisossômicas; (3) sofrem redução no poder microbicida e fagocitário. Ou seja, em fumantes tais macrófagos são capazes de destruir o parênquima (causando a doença enfisema pulmonar) mas tornam-se incapazes de proteger o indivíduo contra infecções.

Em serosas de humanos, há quantidade variável de macrófagos. Em camundongos, são muito abundantes na cavidade peritoneal, onde podem produzir grande número de metabólitos do ácido araquidônico. Os macrófagos estão presentes também no líquido sinovial e no colostro. A micróglia representa o SFM no tecido nervoso, embora persistam dúvidas sobre sua capacidade fagocitária. De qualquer forma, a micróglia tem características morfológicas e bioquímicas de macrófagos. No tecido ósseo, o SFM é formado por osteoclastos, que resultam da fusão de macrófagos vindos da circulação e desempenham papel fundamental na reabsorção óssea.

▸ **Células dendríticas.** Na fase inicial de inflamações há exsudação de precursores de células dendríticas originados na medula óssea. Células dendríticas assemelham-se a monócitos; sua identificação no exsudato inflamatório, porém, é difícil, exceto por meio da imuno-histoquímica. A capacidade fagocitária de células dendríticas é semelhante à de macrófagos; a acidificação do fagolisossomo, no entanto, é menor, o que diminui a atividade de proteases e permite a digestão apenas parcial de proteínas e a geração de peptídeos que se combinam com as MHC para serem apresentados aos linfócitos. Células dendríticas de todos os órgãos fazem o processamento local de antígenos e deslocam-se para o linfonodo regional ou para o baço, onde apresentam os epítopos aos linfócitos T.

▸ **Neutrófilos.** Os polimorfonucleares neutrófilos (PMN) maduros medem 10 a 20 μm de diâmetro e têm núcleo segmentado, com três a cinco lóbulos; no citoplasma, possuem grânulos de dois tipos: (1) grânulos azurófilos, que contêm mieloperoxidase, elastase, lisozima e defensinas; (2) grânulos específicos, contendo gelatinase, lactoferrina, oxidase dependente de NADPH e lisozima. Além de grânulos, os neutrófilos possuem vesículas secretoras com integrinas e receptores diversos. O Quadro 4.7 resume os principais conteúdos dos grânulos e das vesículas de neutrófilos. PMN são muito importantes na fagocitose e na destruição de microrganismos, sobretudo bactérias. Indivíduos com número de neutrófilos circulantes abaixo de 1.000 células/mm^3 têm quadros graves de septicemia, que se desenvolve em poucas horas.

IL-1 e TNF-α estimulam a granulocitopoese na medula óssea, que se inicia pela ação de CSF-G e CSF-GM, os quais atuam como fatores de crescimento sobre as células-tronco. Mieloblastos originam mielócitos, que se diferenciam e originam as formas maduras lançadas na circulação. A primeirafase da granulocitopoese dura cinco dias (até mielócitos); a fase de maturação leva cerca de 10 dias. Na circulação, os PMN permanecem por cerca de 8 h, após o que migram aleatoriamente para os tecidos. Metade dos PMN na circulação fica aderida à parede vascular. Adrenalina, exercício físico e corticoides aumentam o número de PMN circulantes por removê-los da parede vascular; ao contrário, lipopolissacarídeos aumentam a adesividade dos PMN à parede dos vasos, por estimularem a expressão de moléculas de adesão ao endotélio.

Os PMN circulantes somam 3 a 5 × 10^3/mm^3 de sangue; a reserva medular de PMN é grande. Em infecções agudas, ocorrem mobilização rápida de células em maturação e seu lançamento na circulação ainda jovens, quadro conhecido como *desvio à esquerda*. Como são ricos em receptores para quimiocinas CXCL 1 a 8 e para outros quimiotáticos gerados a partir do complemento, fibrinólise e ácidos graxos, os PMN são as células mais numerosas na fase inicial de inflamações.

▸ **Eosinófilos.** Eosinófilos são granulócitos com núcleo bilobulado que medem 10 a 15 μm de diâmetro e apresentam dois tipos de grânulos: (1) grânulos específicos eosinófilos, que se coram por corantes ácidos e mostram ao microscópio eletrônico um cristaloide em seu interior; tais grânulos contêm: proteína básica principal, proteína catiônica de eosinófilo, peroxidase, neurotoxina, histaminase e algumas hidrolases ácidas; (2) grânulos pequenos contendo arilsulfatase B, fosfatase ácida, catalase, esterases inespecíficas e hexosaminidases. Associada à membrana citoplasmática existe a lisofosfolipase, que é responsável pela formação de cristais romboides encontrados no escarro, nas fezes e nos tecidos em que tenha havido exsudação de eosinófilos (*cristais de Charcot-Leyden*). Os eosinófilos produzem ainda PAF e derivados do ácido araquidônico, especialmente leucotrieno C_4, PGE_1, PGE_2 e TXB_2. Os eosinófilos possuem vários receptores de superfície para: (1) moléculas de adesão; (2) diversos agentes quimiotáticos; (3) Fc de IgG, IgE, C4b e C3b.

Quadro 4.7 Conteúdo dos grânulos e vesículas de neutrófilos
Grânulos azurófilos
Mieloperoxidase
Catepsina G

Elastase
Proteinase 3
Fator permeabilizante*
Defensinas
Lisozima
Poliglicanos sulfatados
Grânulos específicos
Lactoferrina
Transcobalamina
Lisozima
Gelatinase**
Oxidase dependente de NADPH
Vesículas secretoras
Vazias ou com albumina
Servem como fonte de reciclagem de membrana e armazenamento de receptores
Lisossomos
Hidrolases ácidas
RNAses
DNAses
Proteases
Lipases
Glicosidases

*Fator permeabilizante da parede celular de bactérias; **alguns grânulos específicos contêm grande quantidade de gelatinase e são denominados grânulos específicos gelatinase-positivos.

Os eosinófilos são formados na medula óssea por estímulo de fatores de crescimento produzidos por linfócitos T estimulados por antígenos, sobretudo IL-3, IL-5 e CSF-GM. Formados na medula óssea (2 a 6 semanas de maturação), os eosinófilos são lançados na circulação, onde têm vida média de 6 a 8 h. Nos tecidos, sobrevivem vários dias. Para cada eosinófilo circulante, existem cerca de 300 na medula óssea e 100 a 300 nos tecidos (principalmente na mucosa gastrointestinal e na derme). Redução do número de eosinófilos circulantes é provocada por corticoides, por agonistas de receptores β-adrenérgicos e por um fator eosinopênico gerado em focos de inflamação (o que explica em parte a eosinopenia em muitas infecções). A saída de eosinófilos dos vasos depende principalmente de quimiocinas do grupo CC (eotaxinas 1, 2 e 3, respectivamente CCL 11, 24 e 26) e de receptores CCR3, cuja produção é estimulada por IL-4, IL-5 e IL-13. Outros quimiotáticos são fator eosinotático de anafilaxia, oligopeptídeos eosinotáticos liberados por mastócitos, leucotrieno B4, PAF, IL-5 e IL-3, estas duas últimas produzidas por linfócitos T ativados por antígenos que induzem eosinofilia (p. ex., helmintos).

Os eosinófilos, que têm pequena atividade fagocitária, endocitam imunocomplexos, bactérias, fungos, micoplasmas e partículas inertes. Contudo, são menos eficientes do que PMN na ingestão e no poder de matar microrganismos englobados. Eosinófilos têm grande capacidade de realizar exocitose e fazem a explosão respiratória quando ativados; por isso, são muito eficientes para realizar ADCC (ver adiante).

Eosinófilos têm papel importante na defesa contra helmintos, notadamente os que invadem os tecidos. Eosinófilos aderem a parasitos (esquistossômulos, larvas de triquinela, filária etc.) por meio de Fc de IgG ou de IgE dirigidas contra o parasito ou de componentes do complemento ativados na superfície do verme. Uma vez aderidos, os eosinófilos desgranulam sobre o parasito; proteína básica principal (MBP), proteínas catiônicas, neurotoxina e radicais de O_2 exercem poderoso efeito helmintocida. Em animais de laboratório, diminuição de eosinófilos circulantes por soro antieosinofílico reduz a resistência a helmintíases.

Como os eosinófilos lesam helmintos, matando-os, acredita-se que possam também lesar células do hospedeiro. A MBP lesa células epiteliais da traqueia em cultura e parece ser responsável, *in vivo*, pela lesão epitelial que ocorre na árvore respiratória de asmáticos. MBP é encontrada no fluido de bolhas do penfigoide bolhoso e em lesões da urticária crônica, podendo estar implicada na patogênese dessas doenças.

Em reações anafiláticas, há acúmulo de eosinófilos no local da reação e, frequentemente, eosinofilia sistêmica. Em inflamações respiratórias alérgicas, os eosinófilos contribuem para alterações funcionais por meio da liberação de leucotrienos C4 e D4, que são vasoconstritores e espasmogênicos para a musculatura lisa, e de MBP, que altera receptores muscarínicos de células musculares lisas, tornando-as hiper-reativas a outros estímulos. Por outro lado, eosinófilos modulam reações anafiláticas mediante vários mecanismos: (1) histaminase inativa histamina; (2) peroxidase inativa leucotrienos C, D e E; (3) MBP inativa heparina. Além disso, eosinófilos fagocitam grânulos recém-eliminados por mastócitos, o que facilita a inativação dos produtos nestes contidos.

Por outro lado, eosinófilos exsudados nas fases iniciais da inflamação têm papel importante nos fenômenos de resolução de uma inflamação.

Fagocitose

Endocitose é uma propriedade comum a todas as células. *Pinocitose* significa captação de pequenas partículas ou macromoléculas; *fagocitose* é a ingestão de partículas maiores feita pela emissão de pseudópodes e pela formação de um fagossomo ou vacúolo fagocitário (Figura 4.24). Fagocitose é uma atividade essencial em protozoários, nos quais é o mecanismo principal de alimentação; em metazoários, é bem desenvolvida em fagócitos profissionais. Com finalidade didática, a fagocitose pode ser dividida nas fases descritas a seguir.

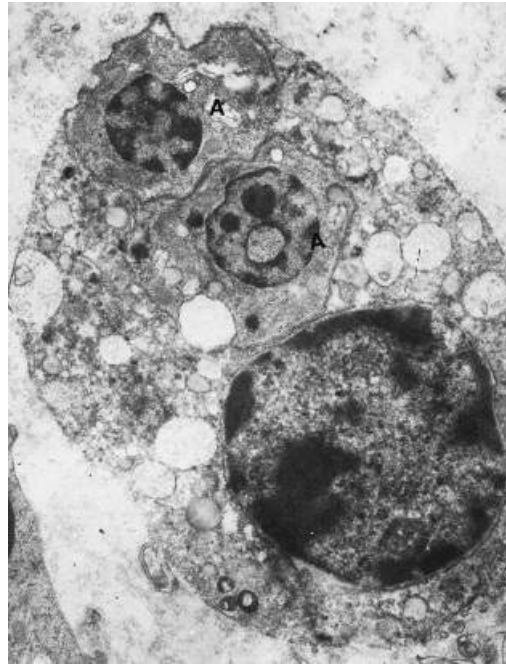



Figura 4.24 Macrófago que fagocitou dois amastigotos de *Trypanosoma cruzi* (*A*). (Cortesia do Prof. W. L. Tafuri, Belo Horizonte-MG.)

▸ **Aproximação.** Após penetração de um microrganismo ou de um corpo inerte, os fagócitos deslocam-se para reconhecer e fagocitar o agente estranho, guiados por estímulos quimiotáticos.

▸ **Aderência (reconhecimento).** A aderência da partícula à membrana do fagócito desencadeia sua ingestão, motivo pelo qual representa o momento em que o fagócito reconhece o que deve ser ingerido. A aderência se dá sobretudo por meio de receptores que prendem moléculas de superfície das partículas, os quais podem ser específicos ou inespecíficos. Entre os receptores inespecíficos estão os receptores de remoção (SR = *scavenger receptors*). Os SR ligam-se a lipoproteína de baixa densidade oxidada, fosfolipídeos e poliglicanos ácidos, encontrados na superfície de microrganismos, células mortas e células apoptóticas. Na superfície de fagócitos, existem também integrinas e proteínas com atividade de lectina que se ligam a resíduos de carboidratos na superfície de microrganismos. Outro grupo importante de receptores em fagócitos são TLR (*toll-like receptors* – ver Figura 4.3), envolvidos na ativação dessas células por produtos de microrganismos.

Receptores específicos para fagocitose são receptores para Fc de IgG (FcγR) e para componentes do complemento, especialmente C3b; tais receptores permitem a adesão e induzem a ingestão. Receptores para Fc de IgM favorecem a adesão, mas não desencadeiam a ingestão. A ingestão via receptores para Fcγ e C3b é sempre seguida de explosão respiratória, razão pela qual o efeito microbicida é muito maior. Os receptores FcRγII e FcRγIII têm efeitos antagônicos: os primeiros favorecem a endocitose sem ativação; os segundos induzem ativação pró-inflamatória de fagócitos. Em condições naturais, os dois receptores estão aos pares e seus efeitos são balanceados. Em inflamações, componentes do complemento (C5a) e IFN-γ aumentam a expressão dos receptores FcRγIII em fagócitos, favorecendo seu poder microbicida.

▸ **Englobamento (ingestão).** Corresponde à fase em que a partícula é envolvida por lamelipódios até ser incluída dentro de um *vacúolo fagocitário* ou *fagossomo*. A ingestão é rápida (dura 10 a 30 s após o contato) e depende das proteínas contráteis actina e miosina. Durante a emissão de lamelipódios, os lisossomos deslocam-se, aproximam-se do fagossomo ainda em formação e nele despejam seu conteúdo; como ainda não ocorreu o fechamento da vesícula do fagossomo, parte das enzimas pode escapar para o meio extracelular. Esse fato explica por que lesões teciduais são frequentes nos locais em que os fagócitos, em grande número, realizam fagocitose.

▸ **Desgranulação.** As membranas do fagossomo e dos lisossomos do fagócito se fundem, possibilitando a eliminação de enzimas e outros produtos no vacúolo fagocitário, agora denominado *fagolisossomo* ou *lisossomo secundário*. A fusão do lisossomo com o fagossomo pode ser inibida por substâncias produzidas por microrganismos, que assim conseguem escapar da ação microbicida do fagolisossomo (o *M. tuberculosis*, por exemplo, impede a fusão fagolisossômica e consegue sobreviver no interior de células).

▸ **Morte e digestão da partícula englobada.** Todos os fagócitos profissionais (macrófagos, PMN, células dendríticas e eosinófilos) possuem mecanismos microbicidas capazes de matar microrganismos ou metazoários. Alguns deles são comuns a todos os fagócitos, como os relacionados com a geração de radicais derivados de O_2; outros são específicos de alguns fagócitos, como MBP de eosinófilos, que mata helmintos. Os mecanismos microbicidas mais importantes são: (1) radicais originados de O_2 durante a explosão respiratória; (2) proteínas microbicidas dos grânulos; (3) óxido nítrico. Tais ações microbicidas iniciam logo que o fagócito é estimulado e caracteriza-se por grande aumento no consumo de O_2. Por essa razão, o fenômeno foi denominado explosão respiratória.

A *explosão respiratória* (Figura 4.25) consiste em um conjunto de alterações metabólicas em que ocorre grande aumento no consumo de O_2. O fenômeno foi assim denominado pois pensava-se que o O_2 consumido fosse utilizado na respiração mitocondrial para a síntese de ATP necessário para a endocitose. O motivo é outro: o O_2 consumido é transformado em metabólitos muito reativos, os quais originam água oxigenada e radicais livres que reagem com outras moléculas, gerando efeitos lesivos. A enzima que ativa o O_2 é uma oxidase dependente de NADPH, a qual catalisa a transformação de O_2 em superóxido ($^{\circ}O_2$), gerando NADP. Por ação da superóxido dismutase (SOD), o superóxido formado origina H_2O_2, a qual tem efeito microbicida. A H_2O_2 que entra no fagolisossomo serve de substrato para a produção de outros radicais livres (radical hidroxila) e gera derivados halogenados com forte poder microbicida. Iniciado o processo, ele se mantém e se amplifica porque a geração de NADP estimula a glicólise pela via das pentoses, cuja enzima-chave é a glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD); dessa via resulta a síntese de NADPH necessário à atividade da oxidase. Excesso de H_2O_2 no citoplasma do fagócito é catabolisado pela catalase e por uma peroxidase dependente de glutationa também geradora de NADP.

Os efeitos microbicidas da explosão respiratória dependem de: (1) superóxido, que atua diretamente sobre microrganismos, produzindo lesões por peroxidação; (2) H_2O_2, agente oxidante que pode matar bactérias diretamente na presença de ácido ascórbico; (3) H_2O_2 e mieloperoxidase (MPO), que possibilitam halogenação de tirosina em proteínas dos microrganismos. A MPO, que existe nos grânulos azurófilos de PMN e macrófagos, catalisa a oxidação de um halogênio na presença de H_2O_2e origina um hipo-halito, geralmente hipoclorito, que desnatura proteínas bacterianas e destrói o microrganismo. Essa reação gera *cloraminas*, que matam microrganismos e são capazes também de causar dano tecidual; (4) radicais hidroxila ($^{\circ}OH$), gerados da reação da H_2O_2 com o $^{\circ}O_2$ na presença de ferro, têm alto poder micromicida *in vitro*; (5) oxigênio ativado (oxigênio singlete), altamente reativo e importante agente microbicida entre os originados do oxigênio, gerado da interação da H_2O_2 com hipoclorito. A explosão respiratória é muito importante como elemento defensivo. Crianças com deficiência de G6PD, de glutationa peroxidase ou de mieloperoxidase, por exemplo, são muito suscetíveis a infecções bacterianas.

Figura 4.25 Representação esquemática dos mecanismos de explosão respiratória em fagócitos. Gp = proteína G ativadora de PLC (fosfolipase C); PIP = fosfatidilinositol fosfato; PKC = proteína cinase C; DAG = diacilglicerol; IP_3 = trifosfato de inositol; $PA\text{-}PO_4$ = proteína ativadora da oxidase fosforilada; AA = aminoácido; REL = retículo endoplasmáico liso.

A explosão respiratória e a acidificação do fagolisossomo (necessária para a ação de hidrolases ácidas) são rápidas e acentuadas em PMN, que geralmente degradam totalmente as proteínas, não gerando peptídeos que possam ser conjugados com moléculas de histocompatibilidade (MHC) para apresentação a linfócitos. Por essa razão, PMN não são bons apresentadores de antígenos. Em macrófagos, a explosão respiratória é acentuada, mas a atividade das bombas de prótons é menor, resultando em pH adequado para hidrólise incompleta de proteínas, favorecendo a geração de peptídeos para apresentação junto com MHC. Por essa propriedade, os macrófagos são bons apresentadores de antígenos se não estão muito ativados; quando ativos, ocorrem acidificação do fagolisossomo e degradação completa das proteínas. Em células dendríticas, que são fagócitos profissionais em apresentar antígenos, há menor recrutamento da oxidase e de V-ATPases, razão pela qual o pH em fagolisossomos mantém-se mais estável, favorecendo a proteólise adequada para a apresentação de peptídeos.

Os grânulos de PMN e de macrófagos contêm várias proteínas com atividade microbicida direta: (1) lisozima, bacteriolítica; (2) lactoferrina, que tem ação microbicida (é encontrada em grande quantidade no colostro); (3) proteínas catiônicas microbicidas, com atividades fungicida e bactericida. O poder microbicida dessas proteínas relaciona-se com a capacidade que têm de alterar a permeabilidade da membrana do microrganismo; (4) defensinas e catelicidinas, peptídeos de baixo peso molecular que atuam sobre diferentes microrganismos, de modo semelhante às proteínas catiônicas microbicidas.

Os macrófagos geram ainda óxido nítrico (NO), o qual pode ter efeitos citotóxico e citostático não só sobre parasitos, como também sobre células normais e cancerosas. Em muitas infecções, o poder bactericida de macrófagos está ligado à produção de NO. O poder microbicida e citotóxico do NO decorre de radicais livres que ele pode gerar e de sua capacidade de inibir enzimas da cadeia respiratória.

Além de fagocitar e matar microrganismos, PMN podem ainda produzir mecanismos para aprisioná-los e matá-los na MEC, através das chamadas *armadilhas extracelulares* (NET, de *neutrophil extracellular traps*). Essas armadilhas são

montadas por meio da exocitose de componentes do núcleo (DNA e histonas) e de componentes proteicos dos grânulos (elastase, mieloperoxidase, proteínas catiônicas), de tal modo que se forma uma estrutura em rede que concentra proteínas microbicidas. Bactérias, fungos e outros microrganismos são aprisionados nessa rede e mortos pelas proteínas microbicidas nelas concentradas. Observadas inicialmente *in vitro*, foram também demonstradas *in vivo* em infecções experimentais e humanas. Durante o processo, ocorre morte de PMN, de modo diferente de necrose e de apoptose, recebendo essa morte celular o nome de *NETose*.

Efeitos lesivos dos fagócitos

Por atuarem nos processos defensivos contra invasores, os fagócitos podem também causar lesão tecidual. Durante a fagocitose, os fagócitos podem liberar hidrolases ácidas e neutras, entre as quais metaloproteases (colagenases, gelatinase, elastase) e glicosidases, que podem lesar fibras colágenas, elásticas e glicosaminoglicanos da matriz extracelular. Além disso, radicais livres de O_2 gerados na explosão respiratória podem escapar para fora do fagócito e também lesar células vizinhas. Certos mediadores, como C5a, ativam PMN para a exocitose, aumentando o extravasamento de enzimas líticas. Em PMN, é produzido ácido hipocloroso (HClO), a partir de cloro (Cl), de H_2O_2 e da enzima mieloperoxidase; ácido hipocloroso e cloraminas têm ação microbicida. HClO e cloraminas, junto com proteases (elastase, colagenase e gelatinase), produzem graves lesões teciduais, especialmente no interstício. Macrófagos produzem NO, que tem também potencial citotóxico. Por tudo isso, em locais inflamados pode haver destruição celular ou tecidual no hospedeiro, de extensão variada. Em inflamações causadas por bactérias que liberam leucocidinas, a morte de grande quantidade de leucócitos produz necrose lítica do tecido, originando o pus.

As proteases liberadas por neutrófilos são normalmente inibidas por antiproteases plasmáticas, das quais a mais importante é a α_1-antitripsina. No entanto, HClO e cloraminas oxidam e inibem antiproteases. Elastase é capaz de clivar a α_2-macroglobulina, o inibidor de proteases excretadas por neutrófilos e o inibidor tecidual de proteases (todos inibidores da colagenase). Por outro lado, colagenase e gelatinase são secretadas em forma inativa, devendo ser ativadas por HClO e cloraminas. Desse modo, os neutrófilos, ao conjugarem os efeitos de radicais livres de O_2 com a atividade das proteases que liberam, são capazes de produzir graves lesões teciduais (Figura 4.26), como acontece no enfisema pulmonar. O potencial lesivo de neutrófilos em tecidos é limitado; com a eliminação do agressor, diminuem-se o afluxo e a ativação de leucócitos, possibilitando a ação neutralizadora das antiproteases chegadas do plasma ou geradas no próprio tecido.

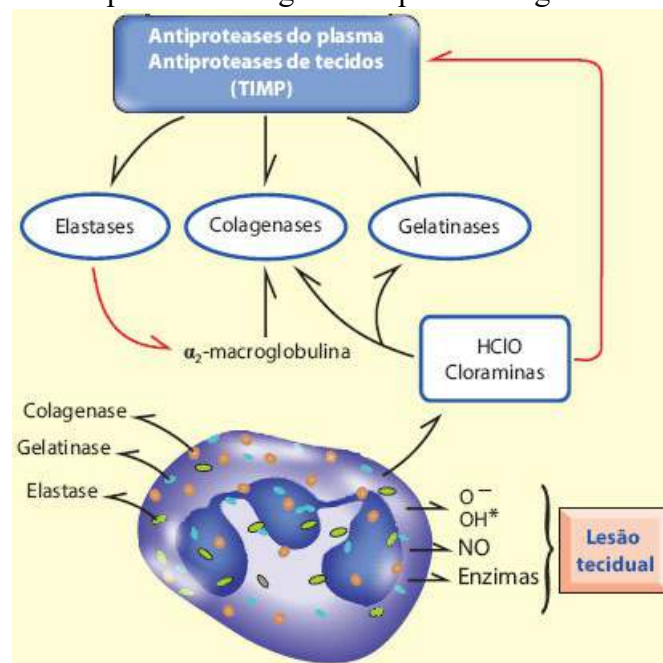



Figura 4.26 Potencial lesivo de neutrófilos. Além de gerar proteases, que clivam diversas proteínas celulares e teciduais, neutrófilos liberam hipoclorito e cloraminas, que inibem antiproteases existentes no plasma e em tecidos, aumentando a ação de diversas proteases. Elastase inibe a α_2-macroglobulina (com isso, bloqueia colagenases); desse modo, fica aumentada a disponibilidade destas. Exsudação de neutrófilos, portanto, muitas vezes associa-se a destruição tecidual. *Setas vermelhas* indicam inibição.

▶ **Células citotóxicas naturais.** Células NK (NKC de *natural killer cells*) são uma variedade de linfócitos diferentes de T e de B por apresentarem efeito citotóxico natural, independentemente de sensibilização e ativação prévias. Morfologicamente, são grandes linfócitos granulares (cerca de 8% dos linfócitos circulantes); não expressam CD3 e apresentam CD16 (um FcRγ) e CD56 na membrana. Originam-se na medula óssea e localizam-se predominantemente no baço. As células NK têm atividade citotóxica contra células cancerosas e células infectadas por vírus ou parasitos intracelulares. Possuem receptores de membrana que reconhecem uma gama variada de resíduos de carboidratos nas células-alvo, às quais se aderem. O receptor NKR (*NK receptor*) é inativo se a célula NK reconhece o MHC I na célula na qual se aderiu. Se a célula

reconhecida tiver o MHC I alterado, desaparece a inibição e o NKR dispara os mecanismos citotóxicos, mediante liberação do conteúdo dos grânulos citoplasmáticos. Células NK não têm efeito citotóxico sobre células normais por causa do receptor KIR (*killing inhibitor receptor*). KIR reconhece MHC I da célula-alvo e a ele se liga, inibindo o NKR e, assim, o efeito citotóxico. Células cancerosas são um alvo fácil das NKC porque não expressam MHC I, deixando livre a ação do NKR. Vírus e parasitos intracelulares podem inibir a expressão e/ou a síntese de MHC I, tornando as células infectadas sujeitas à ação de NKC. Além do receptor NKR, as NKC possuem o receptor FcγIII, que, ao se ligar a Fc de IgG_2 ou de IgG_4 em células ou parasitos, descarrega os grânulos, realizando o fenômeno que se conhece como *ADCC (citotoxicidade celular dependente de anticorpo)*. O mecanismo de citotoxicidade das células NK é semelhante ao de linfócitos T citotóxicos, sendo feito por perfurinas e granzimas existentes nos grânulos. As perfurinas polimerizam sobre a membrana da célula alvo e formam complexos anfipáticos semelhantes aos originados do C9, criando poros por onde a célula perde eletrólitos e por onde penetram as granzimas, induzindo apoptose. Células NK são também induzidas a produzir IFN-γ. O poder citotóxico das células NK é amplificado pela IL-12 (produzida por macrófagos ou outros linfócitos, inclusive as próprias células NK), a qual estimula nelas a produção de IFN-γ, citocina fundamental na resistência a parasitos intracelulares.

Células NK migram precocemente em inflamações, atraídas por quimiocinas do grupo CXC (CXCL 9 e 10); são importantes na modulação da atividade das células dendríticas porque produzem IFN-γ (NK1) ou IL-4 e 13 (NK2), podendo direcionar a indução de uma resposta imunitária adaptativa para o polo Th1 ou para o polo Th2 (ver Capítulo 11). Além das células NK, migram também as células linfoides da imunidade inata (ILC), importantes para influenciar a montagem da imunidade adaptativa: ILC1, que inclui as NK, produzem IFN-γ e TNF-α, induzindo diferenciação de linfócitos Th1; ILC2 produzem IL-5, IL-9 e IL-13, que estimulam linfócitos Th2; ILC 3, que liberam IL-17 e IL-22, que ativam linfócitos Th17.

▸ **Linfócitos.** *Linfócitos T*, CD4+ ou CD8+, migram precocemente em inflamações (atraídos pelas quimiocinas CXCL 9 e 10), geralmente em número menor do que o de neutrófilos e monócitos, exceto em inflamações produzidas por vírus e por microrganismos intracelulares, nas quais predominam no exsudato. Uma vez exsudados, os linfócitos T são ativados, podem proliferar no local e passam a produzir citocinas que influem no comportamento das demais células do exsudato. Linfócitos T com atividade reguladora (T CD4+, CD25+ e CD8+) também migram para o foco inflamatório, onde exercem papel importante na resolução do processo. *Linfócitos B* também exsudam em inflamações, nas quais podem proliferar e diferenciar-se em plasmócitos, responsáveis pela produção local de imunoglobulinas. Em inflamações crônicas, os linfócitos são as células predominantes. Os linfócitos serão descritos detalhadamente no Capítulo 11.

▸ **Basófilos | Mastócitos | Plaquetas.** Os *basófilos*, também originados na medula óssea, são pouco numerosos no sangue (0,1 a 1% dos leucócitos; 50 a 80/mm^3). Têm núcleo lobulado, numerosos grânulos elétron-densos no citoplasma e receptores de membrana para Fc de anticorpos IgE, além de receptores para quimiocinas, para produtos do complemento e para leucotrienos. A desgranulação de basófilos pode ser rápida, do tipo anafilático, ou lenta, sem fusão da membrana do grânulo com a do citoplasma; desgranulação lenta ocorre em locais de acúmulo de basófilos nos tecidos atraídos por estímulos quimiotáticos gerados por linfócitos Th2. Como há poucos basófilos na circulação, eles só se acumulam em tecidos quando solicitados por estímulos quimiotáticos de linfócitos Th2. Em tecidos, os basófilos são de difícil observação nas preparações rotineiras, razão pela qual não são habitualmente relacionados entre as células do exsudato inflamatório. No entanto, são comuns em algumas inflamações. A reação inflamatória em sítios de picada de carrapatos, por exemplo, tem exsudato rico em basófilos; o acúmulo de basófilos no local depende da resposta imunitária celular (Th2) aos antígenos da saliva desses artrópodes. Em inflamações alérgicas, como asma brônquica, rinite alérgica e dermatite atópica, e em inflamações produzidas por helmintos, há também grande exsudação de basófilos. O papel de basófilos no exsudato ainda não é bem compreendido; de qualquer modo, armazenam e liberam histamina (mediadores das alterações vasculares) e moduladores de linfócitos T CD4, que favorecem sua diferenciação em linfócitos Th2. Antígenos de helmintos e alérgenos induzem migração de basófilos para os órgãos linfoides, onde estimulam e amplificam a resposta adaptativa do tipo Th2. Basófilos capturam antígenos drenados para linfonodos, processam-nos e os apresentam a linfócitos T CD4+, induzindo vigorosa resposta do tipo Th2, parecendo ser esse um importante mecanismo na montagem da resposta imunitária contra helmintos.

Os *mastócitos*, originados na medula óssea e residentes em mucosas, também exsudam em inflamações alérgicas e em inflamações induzidas por parasitos, ou seja, em inflamações associadas a resposta imunitária adaptativa do tipo Th2.

As *plaquetas* são também fonte de mediadores inflamatórios, os quais ficam armazenados em grânulos; sintetizam ainda TXA_2 e lipoxinas, estas últimas a partir de leucotrienos liberados por PMN e macrófagos aos quais aderiram (síntese transcelular). As plaquetas ficam em geral aderidas ao endotélio nas vênulas do tecido inflamado, onde encontram leucócitos com os quais cooperam na síntese de lipoxinas, importantes mediadores anti-inflamatórios.

▸ **Modificações das células do exsudato.** O exsudato celular é muito dinâmico e modifica-se com o evoluir do processo inflamatório, não só pela migração dos diversos leucócitos como também pelas transformações que as células sofrem após exsudação. A primeira modificação é aumento da sobrevivência. Leucócitos são células de vida curta (em diferenciação terminal), mas, uma vez exsudados, são estimulados por citocinas do tipo CSF-GM, que ativam vias intracelulares antiapoptóticas em neutrófilos e macrófagos, aumentando o tempo de vida deles. No início da diapedese, neutrófilos, eosinófilos e macrófagos são ativados por quimiocinas, por produtos de microrganismos e por citocinas. Linfócitos são

ativados no foco inflamatório especialmente após apresentação de antígenos pelas células dendríticas e por citocinas produzidas por eles mesmos e por outras células do exsudato. Uma vez ativados, linfócitos são os grandes produtores de citocinas e quimiocinas que orquestram as modificações subsequentes das células do exsudato, conferindo às inflamações particularidades morfológicas de acordo com os agentes que as induzem.

Modificações funcionais de leucócitos acompanham-se de alterações morfológicas. Linfócitos T ativados sofrem aumento do citoplasma, tomando o aspecto de linfoblastos. Linfócitos B ativados diferenciam-se em plasmócitos, que produzem anticorpos no local. Em algumas inflamações crônicas (p. ex., artrite reumatoide), em que há produção de grande quantidade de TNF-α, os linfócitos B organizam-se em folículos linfoides, inclusive com centros germinativos; as áreas interfoliculares contêm linfócitos T e plasmócitos. Nessas inflamações, precursores de células dendríticas diferenciam-se em células dendríticas foliculares e parafoliculares. As vênulas adquirem endotélio cuboide, como nas vênulas de linfonodos. Tudo isso mostra que em inflamações crônicas o tecido linfoide, responsável pela resposta imunitária, tenta transferir-se para o sítio da agressão (o sistema linfoide organiza-se no exsudato para permitir a montagem e a execução da resposta adaptativa no local da agressão). Em inflamações agudas, há transferência transitória de células envolvidas na resposta inata.

Além de ativação por citocinas, macrófagos sofrem outras transformações. Se a inflamação é produzida por corpos estranhos de difícil eliminação, os macrófagos se fundem uns aos outros e originam células gigantes multinucleadas. Em inflamações causadas por agentes infecciosos em que não ocorre resposta imunitária adaptativa (via linfócitos Th1), o microrganismo prolifera intensamente no interior de macrófagos, que se tornam volumosos e adquirem aspecto vacuolizado, como ocorre na forma virchowiana da hanseníase. Em inflamações purulentas em fase de resolução, os macrófagos responsáveis pela remoção do pus apresentam-se vacuolizados e com aspecto espumoso devido ao acúmulo de restos lipídicos de membranas nos fagolisossomos; às vezes, acumulam colesterol e seus ésteres e são denominados macrófagos xantomizados. Sob efeito de citocinas, especialmente TNF-α, IFN-γ e IL-6, macrófagos transformam-se em células epitelioides, que tendem a ficar justapostas, semelhantes a células epiteliais. Células epitelioides organizam-se em torno de partículas, imunogênicas ou não, onde permanecem sem atividade fagocitária mas com grande atividade de pinocitose e transporte intracitoplasmático de vesículas. A organização de macrófagos, a sua transformação epitelioide e a formação de células gigantes caracterizam a estrutura denominada *granuloma* e um tipo especial de inflamação, chamada inflamação granulomatosa, descrita mais adiante.

■ Fenômenos alterativos

Os fenômenos alterativos (degenerações e necrose) são causados pela ação direta ou indireta do agente inflamatório e podem aparecer no início ou na evolução de uma inflamação. Algumas vezes, os fenômenos alterativos representam o efeito imediato da ação do agente inflamatório; a partir deles inicia-se a irritação, com liberação de alarminas e de mediadores dos fenômenos vasculares e exsudativos. É o que ocorre, por exemplo, na agressão pela soda cáustica sobre a mucosa do esôfago: o agente tóxico causa necrose imediata na parede do órgão, a partir da qual surgem alarminas que induzem os mediadores dos fenômenos vasculares e exsudativos. Degenerações e/ou necrose em inflamações, no entanto, resultam principalmente da atividade de produtos das células do exsudato, de trombose na microcirculação ou de fenômenos imunitários. Em algumas inflamações, necrose é componente comum e muito importante na doença (p. ex., tuberculose).

■ Fenômenos resolutivos | Mecanismos anti-inflamatórios naturais

Até há poucos anos, admitia-se que o decréscimo da resposta inflamatória significava que, desaparecendo a irritação, diminuiria também a produção de mediadores, e, em consequência, os fenômenos vasculares e exsudativos se reduziriam. No entanto, não é somente a redução de mediadores que leva ao término da inflamação. Durante a resposta inflamatória, entram em ação mecanismos anti-inflamatórios locais que neutralizam o efeito dos fatores pró-inflamatórios. Além desses, componentes da reação de fase aguda (ver adiante, Manifestações sistêmicas de inflamações) têm efeitos anti-inflamatórios, especialmente por meio de antiproteases e removedores de radicais livres, de glicocorticoides e de mediadores do sistema nervoso autônomo.

A existência de mecanismos anti-inflamatórios induzidos durante a inflamação é conhecida há muito tempo. Em um animal no qual se produz inflamação estéril em uma pata (p. ex., talco estéril), ocorre, nas 24 h subsequentes, inibição parcial da inflamação se o talco é injetado na pata contralateral. Foi a partir de experimentos desse tipo que, analisando-se o sangue de veias de drenagem de áreas inflamadas, demonstrou-se a existência de substâncias anti-inflamatórias no plasma.

Os fenômenos de resolução começam nas fases iniciais da inflamação e deles depende sua progressão, com cura ou cronificação. O tempo de cura de inflamações agudas, que se instalam e terminam em até 12 semanas, relaciona-se com a eficácia dos processos de eliminação da causa e dos mecanismos de resolução. Inflamações crônicas, caracterizadas por duração acima de 24 semanas, cronificam-se porque os mecanismos de eliminação da causa fracassaram ou porque surgem fenômenos de autoagressão imunitária; nesse tipo de inflamação, os mecanismos de resolução são ineficientes. Desequilíbrio entre mecanismos pró- e anti-inflamatórios permite a cronificação de uma inflamação tanto quando se exacerbam os primeiros como quando fracassam os segundos. Uma inflamação crônica, principalmente de natureza infecciosa, não se cura porque: (1) os mecanismos pró-inflamatórios estão parcialmente inibidos pelos mecanismos anti-inflamatórios, diminuindo a eficácia na

eliminação do agente, que mantém a inflamação; (2) os mecanismos anti-inflamatórios estão ineficientes, permitindo ação exagerada dos mediadores pró-inflamatórios, o que favorece a eliminação do agressor mas também aumenta a probabilidade de autoagressão imunitária. Falha nos mecanismos anti-inflamatórios naturais pode ser componente importante na origem de doenças por autoagressão imunitária (Capítulo 11). Os mecanismos de resolução de inflamações podem ser locais ou sistêmicos.

Mecanismos locais de resolução de inflamações

Os mecanismos locais de resolução de inflamações envolvem: (1) modificações em receptores nas células do exsudato e dos tecidos; (2) geração de mediadores com efeito anti-inflamatório; (3) mudança no comportamento das células do exsudato, que tendem a apoptose ou, quando sobrevivem, passam a exercer função anti-inflamatória; (4) exsudação de células com função reguladora.

▸ **Mudança em receptores para mediadores da inflamação.** O início de uma inflamação deve-se não só ao predomínio de mediadores pró-inflamatórios como também ao maior número de seus receptores nos leucócitos exsudados. No entanto, após sua liberação nas fases iniciais da inflamação, alguns mediadores pró-inflamatórios induzem, nos leucócitos e nas células dos tecidos agredidos, mudança na expressão de seus receptores. A partir daí, nos leucócitos ocorre aumento de receptores que geram sinais intracelulares para reduzirem a síntese e a liberação de mediadores pró-inflamatórios e para inibirem a adesão e a quimiotaxia. Com isso, neutrófilos e monócitos passam a expressar maior número de receptores adrenérgicos e colinérgicos, receptores purinérgicos P_2 para adenosina e receptores H_2 para histamina, todos indutores de respostas anti-inflamatórias quando ativados pelos seus agonistas. Desse modo, um mediador pró-inflamatório, como a histamina, passa a ter efeito anti-inflamatório ao atuar em receptores H_2 em leucócitos (inibe a migração) e em mastócitos (reduz a liberação de histamina). Alarminas, sobretudo adenosina e ADP, atuam em maior número de receptores P_2, induzindo efeitos anti-inflamatórios. Aumento na expressão de receptores anti-inflamatórios acompanha-se da redução na expressão de receptores para moléculas pró-inflamatórias.

▸ **Mediadores anti-inflamatórios.** Como está resumido na Figura 4.27, os ácidos graxos têm papel importante na geração de mediadores tanto pró- como anti-inflamatórios. Prostaglandinas e leucotrienos são produzidos e liberados em grande quantidade nas fases iniciais da inflamação, atuando nos fenômenos vasculares e na exsudação plasmática e celular. Em neutrófilos e macrófagos, PGE_2 ativa vias pró-inflamatórias, inclusive a síntese de COX-2; aumento da expressão desta aumenta a síntese de PGE_2 e de PGD_2. PGE_2 aumenta a expressão das lipo-oxigenases 12 e 15 (LOX-12 e 15), importantes na síntese de lipoxinas e de resolvinas. Desse modo, leucócitos ativados na fase inicial da inflamação dispõem de enzimas para a síntese de leucotrienos e prostaglandinas, mas progressivamente se armam com as ferramentas necessárias para sintetizar lipoxinas e resolvinas (anti-inflamatórias). A COX-2 induz também a síntese de PGD_2, precursora de PGJ_2 (ciclopentenonas), com ação anti-inflamatória. Assim, ao promover a síntese de PGE_2 e PGD_2, a COX-2 tem efeitos pró-inflamatórios mas também aumenta a síntese de mediadores anti-inflamatórios. Experimentalmente, inibição de COX-2 nas fases iniciais da inflamação retarda sua cura. A mudança do perfil de utilização de ácidos graxos poli-insaturados em inflamações modifica a síntese de mediadores pró- e anti-inflamatórios. Ácidos graxos ômega-6 (ácido araquidônico, AA) são mais consumidos nas fases iniciais da inflamação; eles sofrem ação de COX-1 e LOX-5 e geram prostaglandinas e leucotrienos, pró-inflamatórios. Já os ácidos graxos ômega-3 (eicosapentaenoico [EPA] e docosa-hexaenoico [DHA]), geradores de resolvinas e neuroprotetinas, são mais utilizados nas fases tardias, quando a inflamação está se resolvendo.

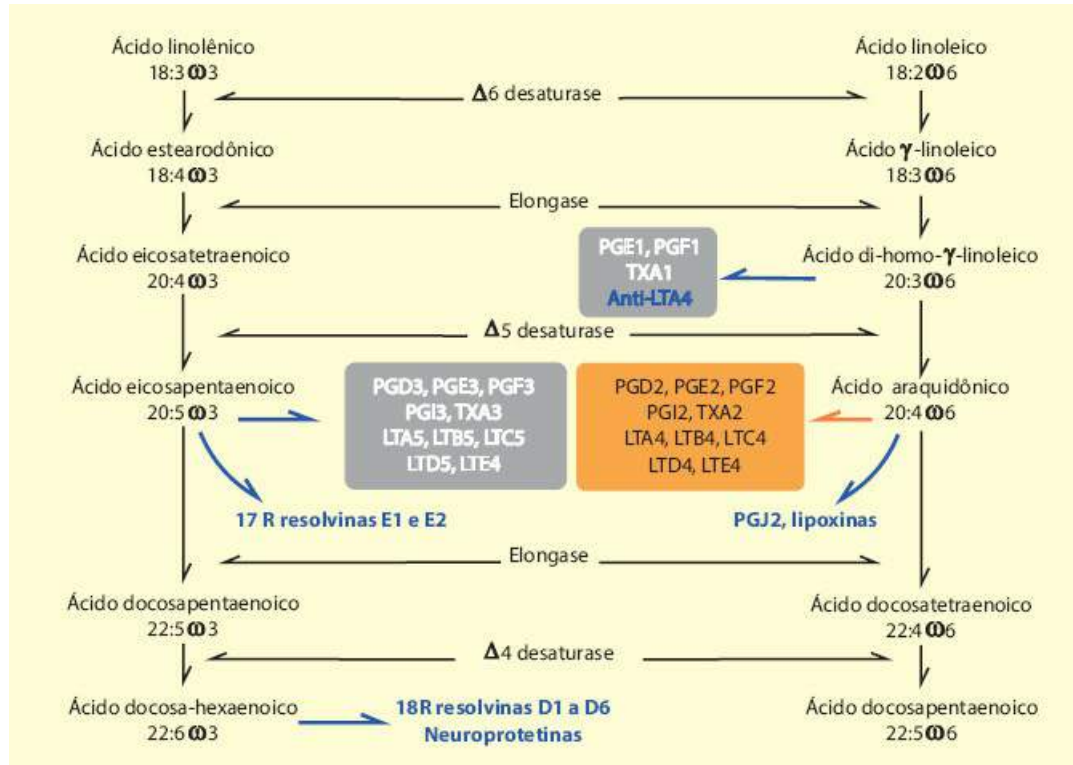



Figura 4.27 Papel de ácidos graxos na geração de mediadores da inflamação. Os principais derivados pró-inflamatórios estão no retângulo de cor laranja; os derivados anti-inflamatórios estão escritos com letras azuis. Substâncias com fraco efeito pró-inflamatório estão mostradas nos retângulos de cor cinza.

▸ **Lipoxinas.** A síntese de lipoxinas (LX, tri-hidroxitetraenos derivados do AA) é transcelular, envolvendo neutrófilos, macrófagos, endotélio, plaquetas e células epiteliais de tecidos inflamados. Transcelular é a síntese de uma substância por uma célula que não a produz isoladamente, mas somente a partir de um precursor produzido por outra célula. Plaquetas aderidas a leucócitos ainda nos vasos sintetizam lipoxinas a partir de leucotrienos (5-HPETE) produzidos em neutrófilos (LXA_4 e LXB_4). Neutrófilos exsudados em contato com células epiteliais sintetizam lipoxinas a partir do ácido 15-hidroxiperoxidotetraenoico (15-HPETE) produzido por essas células, a partir do AA. A Figura 4.28 resume as principais fontes de síntese transcelular de lipoxinas. Lipoxinas ligadas a receptores na membrana citoplasmática acoplados a uma proteína G inibem a quimiotaxia de neutrófilos e eosinófilos, reduzem a síntese de CXCL8, a liberação de histamina, a produção de TNF-α e a atividade de seus receptores, favorecem a migração de monócitos e a sua diferenciação em macrófagos M2 e estimulam a produção de TGF-β em macrófagos. Em neutrófilos e linfócitos B e juntamente com resolvinas e protetinas, lipoxinas induzem a captura e a inativação de quimiocinas produzidas no exsudato. Em células endoteliais e macrófagos, as lipoxinas induzem a hemioxigenase 1, enzima que degrada o heme e promove a liberação de ferro, monóxido de carbono, bilirrubina e biliverdina; as duas últimas são potentes removedoras de radicais livres, reduzindo seus efeitos lesivos nos tecidos inflamados (parte do efeito citoprotetor exercido por lipoxinas).

▸ **Resolvinas.** As resolvinas (Rv) são tri ou di-hidróxidos derivados do EPA e do DHA, razão pela qual são denominadas RvE (derivadas do EPA) e RvD (derivadas do DHA). A síntese de resolvinas é também transcelular e envolve células endoteliais ou epiteliais e neutrófilos ou macrófagos. As resolvinas, que também se ligam a receptores de sete voltas na membrana citoplasmática ligados a proteínas G, são poderosos inibidores da captura e da adesão de leucócitos e aumentam a expressão de CCR 5 nessas células, favorecendo a remoção de quimiocinas. Além disso, têm efeito citoprotetor, favorecendo a sobrevivência e reduzindo a apoptose de células agredidas. Os precursores de resolvinas podem ser capturados em macrófagos ativados e originar *maresinas* (*macrophage in resolution of inflammation*), com efeitos anti-inflamatórios semelhantes ou até mais potentes do que o de resolvinas e protetinas.

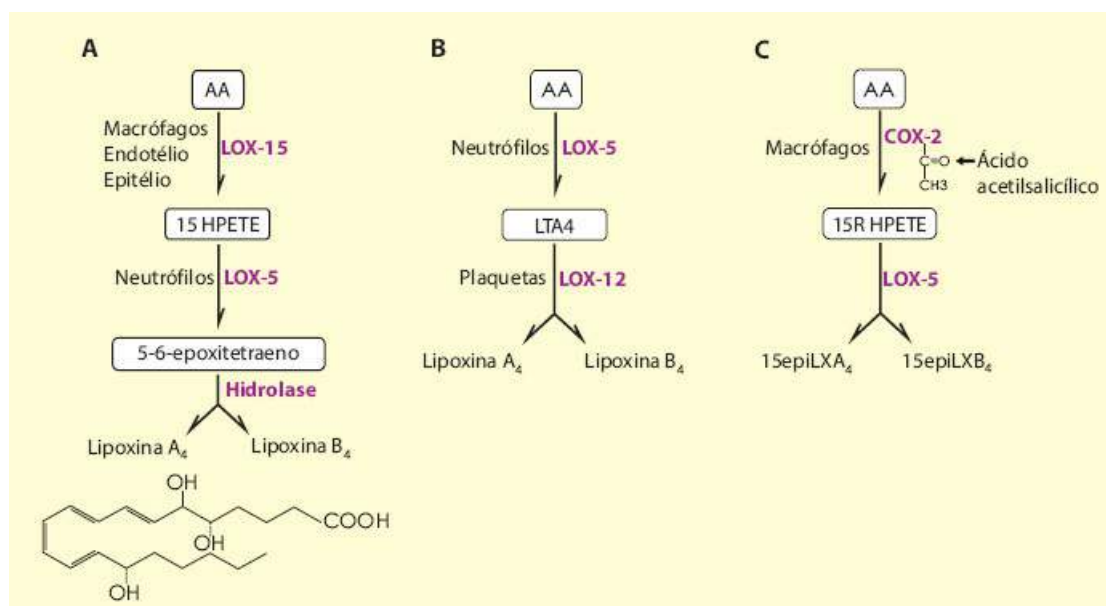



Figura 4.28 Síntese das principais lipoxinas. **A.** Síntese em neutrófilos a partir de derivados do ácido araquidônico (AA) produzidos em macrófagos, células endoteliais e epiteliais. **B.** Lipoxinas sintetizadas em plaquetas a partir de LTA_4 sintetizado em neutrófilos. **C.** Síntese de lipoxinas estimulada por ácido acetilsalicílico (ATL, *aspirin triggered lipoxins*) em macrófagos ativados. LOX = lipo-oxigenase; COX = ciclo-oxigenase.

▸ **Protetinas e neuroprotetinas.** São di-hidroxidocosatrienos com três duplas ligações consecutivas, originadas de uma segunda lipoxigenação do 17-hidroxi-5-hidroxiperóxido-DHA e produzidas no sistema nervoso por interação da micróglia e neurônios; são sintetizadas também por macrófagos em cooperação com células endoteliais ou epiteliais. A Figura 4.29 ilustra a síntese das RvE, RvD e protetinas. Além do efeito anti-inflamatório semelhante ao de resolvinas, as protetinas têm ação neuroprotetora.

▸ **PGJ_2.** Pertencentes ao grupo das ciclopentenonas e originadas por desidratação da PGD_2, as PGJ_2 inibem a captura e a diapedese de fagócitos, reduzem a síntese de NO e induzem a síntese de hemioxigenase 1. Além disso, são agonistas de receptores de PGD_2 e de PPARγ, através dos quais inibem parcialmente a ativação do NFκB e induzem a síntese de hemioxigenase 1, que aumenta a produção de bilirrubina e biliverdina (removedores de radicais livres) a partir do heme e liberam monóxido de carbono, cujos efeitos anti-inflamatórios já foram descritos.

▸ **Anexina.** Armazenada em neutrófilos e macrófagos, anexina é liberada após exsudação e ativação dessas células. A anexina inibe a migração de neutrófilos, nos quais induz apoptose.

▸ **Metaloproteases.** Metaloproteases da MEC (MMP8 e 12) liberadas por células do exsudato inflamatório clivam quimiocinas dos grupos CC (CCL 2, 3 e 5) e CXC (CXCL 1, 5 e 8), tornando-as capazes de se ligar ao receptor (CCR 1, 3 ou 5 e CXCR 2) mas incapazes de transduzir sinais. Desse modo, fica inibida a quimiotaxia de neutrófilos e monócitos.

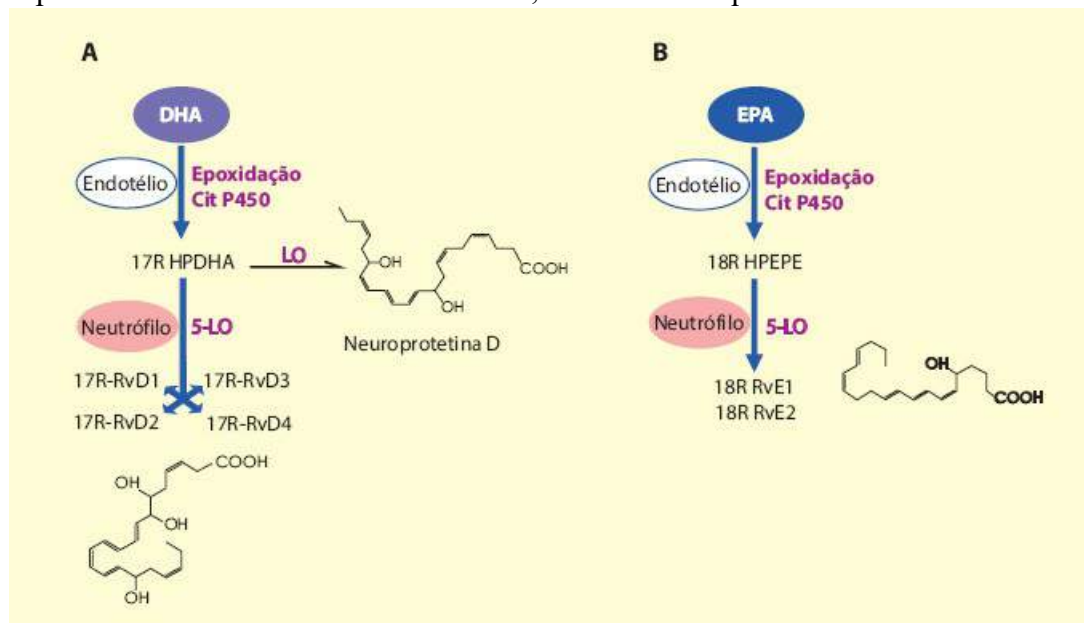



Figura 4.29 Síntese de 17R resolvinas a partir de DHA (ácido docosa-hexaenoico) (**A**) e de 18R resolvinas a partir do EPA (ácido eicosapentaenoico) (**B**).

▸ **Modificações funcionais em macrófagos e linfócitos.** Macrófagos exsudados nas fases iniciais do processo,

estimulados por citocinas pró-inflamatórias (IL-1, TNF-α, IL-18 e IFN-γ) e por receptores TLR ativados por alarminas (PAMP originadas de células mortas), originam os macrófagos M1. Iniciada a contenção do agente inflamatório, outros macrófagos exsudados sofrem ação de PGE_2, lipoxinas e resolvinas e modulam os receptores para citocinas pró-inflamatórias e se diferenciam em macrófagos que mantêm a capacidade de fagocitar, especialmente corpos apoptóticos de células do exsudato que sofreram apoptose; estes são os macrófagos M2, que, ao contrário dos M1, produzem TGF-β e IL-10, que inibem a atividade pró-inflamatória de linfócitos T e de macrófagos M1, reduzindo a síntese de mediadores pró-inflamatórios. Ao lado disso, os macrófagos M2 produzem: (1) antagonista do receptor de IL-1 (IL-1 Ra), impedindo a ação de IL-1; (2) falso receptor para IL-1 (IL-1 RII), que tem alta afinidade para IL-1 mas não possui o domínio citoplasmático responsável pela transdução do sinal, permanecendo inativo apesar de ligado ao agonista; (3) fatores de crescimento, como VEGF e FGF, que atuam nos processos de reparo. Por tudo isso, macrófagos M2 têm papel anti-inflamatório e removem corpos apoptóticos e restos de tecidos necróticos, favorecendo a reparação.

No foco inflamatório, linfócitos T CD4+ diferenciam-se em linfócitos supressores ou reguladores, os quais produzem TGF-β e IL-10 (citocinas anti-inflamatórias). Linfócitos especializados em regular a resposta imunitária adaptativa (os chamados *linfócitos reguladores ou supressores*) também migram para a área inflamada e são importantes na resolução de inflamações agudas mais duradouras ou inflamações crônicas. Os linfócitos T reguladores CD4+CD25+, produzidos no timo, são reguladores de linfócitos T autorreatores, que podem estar ativados em locais inflamados. Linfócitos T CD4+CD25– e T CD8+ são induzidos a adquirir o fenótipo de células reguladoras (supressoras) no momento de apresentação do antígeno, o que pode ocorrer na área inflamada, onde células dendríticas são abundantes. Embora seus efeitos sejam conhecidos *in vitro*, pouco se sabe sobre seu papel na resolução de inflamações *in vivo*.

▶ **Remoção de células do exsudato.** Ocorre por redução de estímulos de sobrevivência e por aumento de estímulos pró-apoptóticos. Nas fases iniciais da inflamação, CSF-GM aumenta a sobrevivência de leucócitos exsudados. Logo depois, os leucócitos passam a expressar receptores pró-apoptóticos, levando a sua morte. Uma forte inter-relação entre neutrófilos e macrófagos, semelhante à que ocorre na fase inicial de inflamações, acontece também na fase de resolução. Os neutrófilos induzidos a sofrer apoptose expressam receptores incompletos CCR 1, 3 e 5, que capturam as quimiocinas CCL 2, 3, 5, 9 e 23, reduzindo a quantidade desses quimiotáticos (que atraem e ativam monócitos inflamatórios); também liberam outras moléculas (lactoferrina, lisofosfatidilcolina e C3XCL1) que atraem monócitos circulantes e, juntamente com lipoxinas e resolvinas, induzem neles o fenótipo de macrófagos M2. Estes, por sua vez, são fonte de resolvinas que bloqueiam a exsudação de neutrófilos. Neutrófilos apoptóticos são removidos por macrófagos M2 que contêm grande número de receptores para fosfatidilserina, expressa em grande quantidade na superfície de células apoptóticas.

Estudos recentes em modelos experimentais e algumas observações em humanos mostram que a resolução de uma inflamação aguda pode ser avaliada quantitativamente pela contagem de neutrófilos durante o processo. Nas primeiras horas, o número de neutrófilos é ascendente, caindo progressivamente por causa de apoptose. Quando se conhece a curva de variação do número de neutrófilos, pode-se estabelecer o intervalo entre o tempo no qual o número é máximo (tMax) e o momento no qual ele está reduzido à metade (t50). Esse tempo (tMax-t50) é denominado *intervalo de resolução*, a partir do qual os fenômenos pró-resolução estão completamente estabelecidos. O aumento desse intervalo indica maior tempo para a resolução da inflamação. Em modelos experimentais, têm sido testadas substâncias com atividade pró-resolução, que encurtam esse intervalo.

Mecanismos sistêmicos de resolução de inflamações

A resposta sistêmica a uma agressão (ver adiante) tem um componente aferente, nervoso e humoral, e um componente eferente, também nervoso e humoral. Em inflamações, tanto o componente nervoso quanto o humoral têm participação destacada. Estímulos de terminações nervosas aferentes por certos mediadores (p. ex., bradicinina, PGE_2 e substância P) originam estímulos aferentes para o sistema nervoso central, no qual provocam sensação de dor e geram estímulos eferentes antiálgicos, representados especialmente por endorfinas, que também têm efeito anti-inflamatório, pois inibem a atividade de linfócitos e de fagócitos. Endorfinas originam-se de um precursor (pró-opiomelanocortina) que, além de gerá-las, gera também melanocortinas, que têm forte ação anti-inflamatória.

As citocinas IL-1, TNF-α, IL-6, IFN-γ, embora com ação pró-inflamatória por seus efeitos locais, são as substâncias que induzem as principais respostas sistêmicas com ação anti-inflamatória, após atuarem no fígado e no sistema nervoso central. No fígado, induzem a síntese de proteínas de fase aguda, das quais as antiproteases (α_1-antitripsina, α_2-macroglobulina), a ceruloplasmina e a proteína C reativa têm maior efeito na resolução de inflamações. As antiproteases inibem os sistemas proteolíticos e reduzem a geração de mediadores originados da coagulação sanguínea, fibrinólise, complemento e sistema gerador de cininas; também diminuem os efeitos de outras proteases sobre a matriz extracelular, diminuindo a geração e a liberação de mediadores inflamatórios. A ceruloplasmina atua como antioxidante (captura cobre), reduzindo o efeito lesivo de radicais livres produzidos por células do exsudato. A proteína C reativa inibe a ativação de linfócitos, ainda que tenha efeitos pró-inflamatórios por favorecer a ativação do complemento. No entanto e como será descrito adiante, a reação de fase aguda contribui com muitas proteínas que favorecem a geração de mediadores inflamatórios.

Ao chegarem ao sistema nervoso central e além de induzirem febre, perda de apetite e mudanças no humor, citocinas

ativam núcleos hipotalâmicos que estimulam centros autonômicos simpáticos e parassimpáticos (também estimulados a partir de terminações nervosas aferentes estimuladas pelas mesmas citocinas) e núcleos que controlam a hipófise. Disso resultam duas respostas eferentes, uma nervosa, via nervos simpáticos e parassimpáticos, e outra humoral, via ACTH, que estimulam a cortical da suprarrenal a produzir glicocorticoides.

Glicocorticoides endógenos têm importante papel na resolução de inflamações: (1) diminuem a permeabilidade vascular, a quimiotaxia e a ativação de fagócitos e de linfócitos T CD4+; (2) reduzem a ativação de fibroblastos e a síntese de matriz extracelular, modulando a capacidade de reparação da inflamação. Os glicocorticoides atuam sobretudo nas vias de ativação do NFκB (reduzindo a ativação de genes pró-inflamatórios) e na indução da síntese de lipocortinas (anexinas), que são potentes inibidores de ciclo-oxigenases.

Melanocortinas, MSH, endorfinas e ACTH também têm efeitos anti-inflamatórios em leucócitos, os quais possuem receptores para esses peptídeos (MCR 1, 3 e 5), ou no SNC, em neurônios dos núcleos do sistema nervoso autônomo, gerando respostas simpáticas e parassimpáticas.

O sistema nervoso autônomo é importante modulador da resposta inflamatória, contribuindo sobretudo nos fenômenos de resolução. A noradrenalina, em receptores beta, tem efeitos anti-inflamatórios por reduzir a síntese de citocinas pró-inflamatórias e a atividade fagocitária; em receptores alfa, ativa macrófagos, aumentando sua capacidade microbicida e de produzir citocinas pró-inflamatórias. A acetilcolina liberada em eferentes colinérgicos tem potente ação anti-inflamatória; em macrófagos, inibe a síntese do TNF-α e a liberação da proteína HMGB-1 (*high mobility group B*), que têm poderoso efeito pró-inflamatório. Em modelos experimentais, ativação do sistema parassimpático, por estimulação vagal ou agonistas colinérgicos, induz efeitos anti-inflamatórios, acelerando a resolução de inflamações agudas.

■ Fenômenos reparativos

Uma inflamação pode provocar degenerações ou necrose, que devem ser reparadas por regeneração ou por cicatrização, que serão descritas no Capítulo 8. Quimiocinas, citocinas e fatores de crescimento liberados pelos tecidos inflamados, em especial pelas células do exsudato, orquestram os fenômenos de reparação, em paralelo com os fenômenos resolutivos, de tal modo que a resolução e a reparação se processem de maneira simultânea e coordenada.

■ Resposta inflamatória sistêmica

A reação inflamatória foi descrita como um processo localizado, embora quase sempre acompanhada de manifestações sistêmicas. Em algumas circunstâncias, no entanto, a inflamação adquire caráter sistêmico ou generalizado, o que pode pôr em risco a vida do indivíduo, pois fenômenos alterativos em diversos órgãos, especialmente pulmões, fígado, rins e coração, conduzem progressivamente a sua insuficiência funcional e tornam o processo irreversível.

A extensão de uma inflamação para todo o organismo deve-se à disseminação do próprio agente inflamatório ou de moléculas de alarme (DAMP e PAMP) a partir do local agredido. Por isso mesmo, os agentes infecciosos que proliferam no local da invasão e disseminam-se por via sanguínea são os principais causadores de respostas inflamatórias sistêmicas. Todavia, inúmeras outras agressões (p. ex., traumatismos graves, queimaduras extensas, pancreatite necro-hemorrágica etc.) também podem gerar grande quantidade de alarminas, as quais caem na circulação e ativam, de modo sistêmico, a síntese de mediadores da inflamação. Nas duas circunstâncias, o processo tem características gerais semelhantes e recebe a denominação *síndrome da resposta inflamatória sistêmica* (SIRS, de *systemic inflammatory response syndrome*).

Embora frequentemente associada a infecções bacterianas, a SIRS pode ser causada também por outros microrganismos e por agentes físicos ou químicos. A fim de tornar mais uniforme a terminologia sobre o assunto e de padronizar a nomenclatura dos eventos que acompanham a SIRS e a sua evolução, o American College of Physicians e a Society for Critical Care Medicine dos EUA propuseram as definições a seguir. *Bacteriemia* significa a presença de bactérias viáveis no sangue circulante; *síndrome da resposta inflamatória sistêmica* (SIRS) é definida pela existência de duas das seguintes manifestações: (a) hipertermia (> 38°C) ou hipotermia (< 36°C); (b) frequência cardíaca > 90 bpm; (c) frequência respiratória > 20 movimentos/min ou paCO_2 < 32 torr; (d) leucócitos > 12.000 ou < 4.000/mm^3; *sepse* é a associação de SIRS com uma infecção (não é necessário demonstrar a infecção, mas é indispensável definir o foco infeccioso que iniciou o processo); *sepse grave* é a SIRS de qualquer natureza associada a sinais de hipoperfusão (acidose, oligúria ou alteração aguda do estado mental); *choque séptico* é a sepse grave associada a hipotensão arterial (PA sistólica < 90 mmHg ou redução de 40 mmHg na pressão sistólica de base ou PA média < 60 mmHg ou 80 mmHg em hipertensos) e a falência de múltiplos órgãos.

▸ **Patogênese.** A resposta inflamatória sistêmica tem os mesmos componentes gerais da inflamação, só que de forma simultânea em vários locais. Agressão inicial por microrganismos ou por agentes físicos ou químicos libera alarminas, que ganham a circulação e ativam células em diversos órgãos e tecidos. Bactérias carregam PAMP (p. ex., proteoglicanos, ácido teicoico ou lipopolissacarídeos); traumatismo grave, queimadura extensa ou digestão enzimática de tecidos liberam produtos (DAMP) originados da quebra de moléculas da matriz extracelular (ácido hialurônico, biglicano, fibronectina etc.) e de células mortas (HMGB1, proteínas do choque térmico, RNA). Alarminas caem na circulação e ligam-se a receptores largamente distribuídos nas células, como TLR; muitas delas também ativam o sistema proteolítico de contato, liberando mediadores inflamatórios. Anticorpos naturais anti-DNA formam imunocomplexos que são reconhecidos em TLR. Portanto, há

ativação de múltiplos sistemas capazes de produzir mediadores pró-inflamatórios, o que ocorre de forma sistêmica em todos os órgãos. Em resposta, surge ativação sistêmica de células endoteliais, aumentando sua adesividade e a capacidade de capturar leucócitos, especialmente neutrófilos e monócitos.

Na fase inicial, não há exsudação celular; com o progredir do processo, pode ser encontrado exsudato de neutrófilos e macrófagos em diversos órgãos, ainda que discreto por causa da produção de mediadores anti-inflamatórios. Surgem ainda vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e tendência a edema generalizado. A vasodilatação arteriolar sistêmica reduz a perfusão tecidual e causa hipóxia, iniciando lesões degenerativas e necróticas em diversos órgãos, o que contribui progressivamente para sepse grave (hipoperfusão) e choque (hipotensão e falência de múltiplos órgãos) (ver Figura 9.37). Tais lesões são agravadas pela produção de radicais livres e pela liberação de enzimas por fagócitos aderidos ao endotélio, sobretudo nos pulmões, no fígado, nos rins e no sistema nervoso central. Em consequência, surgem acidose (aumento do ácido lático por incremento da glicólise anaeróbica), oligúria e alterações no estado de consciência. Vasodilatação, abertura de capilares e insuficiência contrátil do miocárdio induzida por TNF-α, IL-1 e componentes do complemento contribuem também para o estado de choque. Nos pulmões, os neutrófilos acumulam-se nos capilares e nas vênulas, onde são aglutinados pelo C5a; liberam elastase, que provoca lesão nos septos alveolares; por aumento da permeabilidade, há edema intenso e deposição de material hialino na parede alveolar (membranas hialinas), o que compromete ainda mais a hematose e agrava a hipóxia iniciada pela hipoperfusão. Tal quadro pulmonar é conhecido como *dano alveolar difuso* (DAD), que é o substrato morfológico da chamada *síndrome da angústia (ou desconforto) respiratória aguda* (SARA). Há também ativação do sistema de coagulação sanguínea, o que pode levar a coagulação intravascular disseminada e coagulopatia de consumo.

Ao lado da liberação maciça de mediadores pró-inflamatórios, também há síntese de grande quantidade de mediadores anti-inflamatórios, que tentam reduzir os efeitos da inflamação sistêmica. A produção de quantidade elevada de TGF-β, IL-10 e IL-4 e a liberação de corticoides endógenos, opioides, lipocortinas e certos metabólitos (p. ex., ADP e adenosina) conduzem a um estado de imunossupressão, com drástica redução das respostas imunitárias inata e adquirida. Por esse motivo, choque séptico induzido por agentes não microbianos muitas vezes acaba se complicando com infecções resultantes da invasão de microrganismos da microbiota.

Em resumo, a SIRS e a sua evolução envolvem mecanismos complexos que dependem de mediadores pró-inflamatórios nos períodos iniciais e de mediadores anti-inflamatórios na fase tardia. Ainda não se conhecem totalmente os mecanismos envolvidos na liberação desses mediadores, o que resulta na dificuldade que os médicos têm de conseguir medidas terapêuticas eficazes. Bloqueio de endotoxinas e de citocinas pró-inflamatórias nas fases iniciais (uso de anticorpos monoclonais anti-LPS, anti-TNF-α, anti-IL-1 e anti-HMGB1) mostrou resultados promissores em alguns modelos experimentais, mas com menor resultado em humanos. A utilização de imunoestimuladores nas fases mais avançadas para reduzir a imunossupressão (uso de IFN-γ, CSF-G, imunonutrição) também fornece alguns resultados em modelos experimentais. Embora a resposta inflamatória sistêmica e suas complicações venham acompanhadas de elevação de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, TNF-α e IL-6), estudos que tentaram correlacionar os níveis dessas citocinas com a evolução do processo, especialmente quanto à mortalidade, mostraram resultados conflitantes. De modo semelhante, os níveis séricos de IL-8, elastase de neutrófilos, proteína C reativa e pró-calcitonina, embora melhores marcadores de gravidade, não são indicadores seguros de prognóstico. A SIRS e sua evolução para sepse grave e choque séptico dependem não só da agressão como também da capacidade de resposta do organismo. Em estudos experimentais, mutações em receptores de citocinas e capacidade de produzir mediadores pró- e anti-inflamatórios têm importância na instalação e na evolução da SIRS. Em seres humanos, fatores genéticos são também importantes nas variações individuais da resposta a traumatismos e a infecções graves. Polimorfismos em genes de TLR (especialmente TLR4) e de citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias associam-se a prognósticos diferentes na sepse grave e no choque séptico.

Resposta inflamatória sistêmica crônica

Nos últimos anos, tem sido proposto que doenças degenerativas crônicas, como aterosclerose, diabetes melito do tipo 2, osteoartrose e doenças neurodegenerativas, acompanham-se ou são precedidas de um estado inflamatório crônico sistêmico, este interpretado por níveis séricos elevados da proteína C reativa e de citocinas pró-inflamatórias (TNF-α, IL-1 e IL-6). Parece que a persistência dessa resposta inflamatória crônica deve-se a: (1) aumento na produção de moléculas hiperglicadas (AGE, que atuam em RAGE e TLR) e de radicais livres; (2) dislipidemia, que favorece modificações na relação entre ácidos graxos pró- e anti-inflamatórios; (3) alterações na resposta do eixo hipotálamo-hipófise e do sistema nervoso autônomo após agressões. Estudos epidemiológicos bem conduzidos indicam que indivíduos com perfil considerado pró-inflamatório, definido por maior número de leucócitos circulantes e níveis mais elevados de proteína C reativa, teriam maior risco para aterosclerose e hipertensão arterial. Pessoas obesas e/ou com dislipidemia teriam perfil semelhante, expresso pela produção aumentada de citocinas pró-inflamatórias no tecido adiposo visceral. No entanto, faltam elementos para que se possam estabelecer com segurança a conceituação e os mecanismos de instalação e de progressão do que se denomina *resposta inflamatória sistêmica crônica* e sua relação com doenças crônicas degenerativas. Na obesidade e na aterosclerose, este estado inflamatório crônico é mais bem conhecido, mas em doenças degenerativas, como a doença de Alzheimer, a doença de Parkinson e o diabetes melito do tipo 2, as evidências de sua existência são mais tênues.

■ Modelos experimentais de inflamação

Modelos experimentais de inflamações muito contribuíram para aumentar os conhecimentos sobre o processo. Inflamação experimental pode ser induzida por vários procedimentos, em geral provocada por agentes simples (calor, irritantes químicos, produtos de microrganismos, corpos inertes estéreis, agentes imunogênicos etc.) que atuam em órgãos nos quais é fácil a avaliação qualitativa e quantitativa dos diferentes fenômenos ou momentos da inflamação. A seguir, serão descritos alguns modelos experimentais, com a indicação de sua utilidade no estudo de um ou de outro fenômeno do processo inflamatório:

- ■ **Inflamação induzida na pata de ratos por calor ou por irritante químico.** A carragenina é a substância química mais usada nesse tipo de experimento, que é um modelo muito útil e prático por várias razões. Pela avaliação do volume da pata do animal, pode-se ter uma ideia do edema inflamatório, o qual pode ser quantificado em diferentes tempos após o início do processo. Como a artéria e a veia femorais podem ser facilmente canuladas, há possibilidade não só de inocular substâncias diretamente, como também de coletar sangue venoso para avaliação dos mediadores liberados. O estudo histológico da pata fornece dados sobre o exsudato e outras alterações morfológicas
- ■ **Inflamação induzida por irritante químico em cavidade natural ou artificialmente produzida.** A introdução de uma substância irritante na cavidade pleural ou peritoneal permite que se estude qualitativa e quantitativamente o exsudato líquido e celular, o qual pode ser coletado diretamente da cavidade. Uma variante é a introdução do agente irritante (p. ex., terebintina) em cavidade formada após injeção repetida de ar no tecido subcutâneo de ratos. Esse modelo permite o estudo *in vivo* do fenômeno de quimiotaxia de leucócitos e a coleta do exsudato para avaliações quantitativas e qualitativas das moléculas envolvidas
- ■ **Inflamação induzida por agente inerte.** O agente (p. ex., bloco de parafina ou talco esterilizado) é introduzido por injeção intradérmica ou subcutânea. Trata-se de um bom modelo para estudo do exsudato celular, pois sofre pouca interferência da resposta imunitária adaptativa, já que a parafina e o talco não são imunogênicos
- ■ **Inflamação provocada por lamínulas de vidro.** Consiste na implantação de lamínulas de vidro no subcutâneo de camundongos. O método é simples e excelente para se estudar a inflamação crônica granulomatosa, já que os macrófagos exsudados aderem à lamínula, a qual permite análise direta do exsudato. As lamínulas podem ainda ser colocadas em meio de cultura, e os produtos secretados pelas células do exsudato facilmente isolados, identificados e quantificados
- ■ **Inflamação por estruturas embebidas com substâncias químicas.** O que se usa em geral são esponjas ou filtros de nitrocelulose embebidos com a substância que se quer estudar. Podem ser testados vários produtos, como os que induzem quimiotaxia de leucócitos ou os que provocam proliferação fibroblástica ou endotelial. Podem ser usadas também partículas de sephadex, que se embebem da substância e a eliminam lentamente, induzindo reação em torno da partícula
- ■ **Inflamação granulomatosa induzida por injeção intravenosa de partículas.** Podem ser empregadas partículas de sephadex ou similares embebidas em substâncias imunogênicas ou não imunogênicas, ou ainda a injeção de componentes biológicos, como ovos de *Schistosoma mansoni*. Nesses casos, forma-se em torno da partícula um granuloma cujo desenvolvimento pode ser acompanhado e modulado pela introdução de fatores ativadores ou inibidores da resposta imunitária
- ■ **Inflamação por mecanismo autoimunitário.** Trata-se de modelo com grande interesse prático, pois várias doenças inflamatórias resultam de autoagressão imunitária. Muito utilizados são os modelos de artrite reumatoide por adjuvante e de encefalite alérgica experimental em ratos. A primeira é produzida por inoculação do adjuvante completo de Freund na pata de ratos; 2 semanas depois, aparece reação inflamatória em algumas articulações. A encefalite alérgica experimental é induzida por injeção subcutânea da proteína básica da mielina com adjuvante de Freund. A partir da segunda semana, o animal desenvolve lesões inflamatórias focais no sistema nervoso central acompanhadas de paresias e paralisias
- ■ **Inflamação por agentes infecciosos.** O estudo de doenças infecciosas produzidas experimentalmente em hospedeiros suscetíveis também é muito útil para melhor conhecimento da reação inflamatória. Esses modelos são bastante interessantes, mas muito mais complicados devido à inter-relação complexa que existe entre o parasito e o hospedeiro. Podem ser empregados bactérias, fungos, vírus, protozoários ou outros microrganismos. Nos modelos de doenças infecciosas e em vários outros descritos anteriormente, o animal pode ser sensibilizado previamente com antígenos apropriados, o que possibilita avaliar a influência de inúmeros fatores.

Vários componentes da inflamação podem ser compreendidos nesses e em outros modelos experimentais. A *permeabilidade vascular* é estudada mediante a injeção de certos corantes, como o azul de tripano. Este se liga à albumina e normalmente não atravessa a parede capilar, só o fazendo se a permeabilidade vascular estiver aumentada. O aumento da permeabilidade é denunciado pela presença do corante extravasado no local em que se produziu a inflamação, o qual pode também ser extraído dos tecidos e dosado bioquimicamente. Mais precisas são as observações sobre a permeabilidade

quando se utiliza albumina marcada com ^{131}I, que pode ser rastreada no interstício por medida da irradiação emitida pelo isótopo. Para marcar o local da microcirculação em que ocorre o aumento de permeabilidade, usam-se partículas que migram entre as células endoteliais, mas que ficam retidas na membrana basal. É o caso do carvão coloidal ou do azul de Monastral. Os vasos em que as partículas são retidas ficam facilmente visíveis em preparações integrais do órgão após diafanização. O estudo dos vasos ao microscópio eletrônico mostra com detalhes os pontos de saída dessas partículas.

A *neoformação vascular* por ser estudada pela implantação no subcutâneo de um disco de nitrocelulose embebido em um agente angiogênico. Os vasos neoformados crescem de modo centrípeto em relação ao estímulo.

Alguns aspectos da inflamação podem ser avaliados *in vitro*. A *quimiotaxia* de leucócitos pode ser estudada em câmaras especiais com dois compartimentos separados por um filtro de nitrocelulose contendo poros suficientes para deixar passar apenas leucócitos com movimentos ativos. Os leucócitos são colocados no compartimento superior, em meio de cultura, e a substância que se admite ser quimiotática, no compartimento inferior. Após incubação por certo período, conta-se o número de leucócitos no líquido da câmara inferior ou dos que estão penetrando nos poros do filtro. Estudo semelhante pode ser feito sobre lâminas cobertas com agarose (substância gelatinosa), na qual se fazem dois orifícios próximos um do outro. Em um coloca-se a suspensão de leucócitos e, no outro, a substância em estudo. Como esta se difunde na agarose, os leucócitos, sob influência do gradiente de concentração, deslocam-se em direção ao agente quimiotático (Figura 4.30).

De grande utilidade no estudo de inflamações granulomatosas é o procedimento de isolamento de granulomas induzidos em animais por ovos de *Schistosoma mansoni*, que depois são mantidos *in vitro*. Tais granulomas podem ser dissociados, e suas células, estudadas separadamente em cultura. Desse modo, é possível avaliar a participação de diferentes substâncias na formação dos granulomas.

Recursos tecnológicos mais avançados têm permitido melhor compreensão do processo inflamatório. A imuno-histoquímica possibilita estudo detalhado do fenótipo das células do exsudato, bem como a expressão de moléculas de adesão no endotélio e nos leucócitos. A capilaroscopia *in vivo* (observação de capilares em tecidos muito finos ou transparentes) possibilita a visualização do movimento de leucócitos na corrente circulatória, sua aderência ao endotélio e sua migração para o interstício. Por meio de procedimentos de biologia molecular, é possível conhecer a expressão de genes que codificam mediadores químicos, especialmente citocinas e quimiocinas.

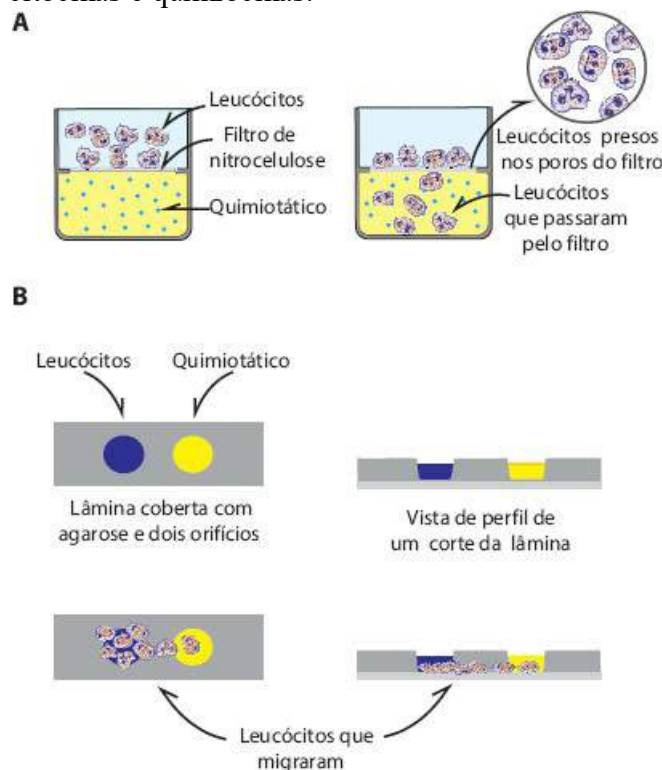



Figura 4.30 A. Representação esquemática de uma câmara para estudo da quimiotaxia de leucócitos. **B.** Esquema de avaliação de quimiotaxia em lâmina com camada de agarose.

Mais recentemente, a utilização de animais transgênicos ou animais com genes inativados (*knock out*) muito tem contribuído para o estudo da participação de diferentes moléculas no processo inflamatório. Nesses animais pode-se estudar com certa precisão a participação da citocina não produzida (animal *knock out*) ou produzida em excesso.

Outra abordagem promissora é o estudo de tecidos *in vitro*, em culturas tridimensionais, sobretudo para análise de células endoteliais. Nessas culturas, que simulam a parede de um vaso, é possível estudar em detalhes o comportamento do endotélio. Granulomas induzidos por corpos estranhos ou por microrganismos podem ser formados *in vitro* e contribuem para o conhecimento da sua patogênese.

Estudos genômicos, feitos com *microarrays*, proteômicos, por meio de métodos eletroforéticos especiais com

interpretação informatizada, e lipidômicos, mediante cromatografia gasosa associada a espectrometria de massas, muito têm contribuído para o aprofundamento dos conhecimentos sobre inflamação. O estudo dos componentes lipídicos no exsudato inflamatório possibilitou, por exemplo, a identificação de mediadores essenciais na resolução do processo inflamatório originados de ácidos graxos poli-insaturados.

Para exemplificar o que foi descrito anteriomente e para dar uma visão abrangente dos aspectos morfológicos, a seguir serão descritos os achados morfológicos em inflamações experimentais, que são bastante superponíveis ao que acontece em condições espontâneas.

Será feita a descrição em quatro modelos: (1) inflamação aguda que evolui para cura; (2) inflamação granulomatosa produzida por elemento imunogênico; (3) inflamação granulomatosa induzida por partícula não imunogênica; (4) inflamação crônica experimental.

▸ **Inflamação causada pelo calor.** É uma inflamação aguda produzida na pele de ratos pelo contato com uma placa quente. É um modelo de fácil interpretação, pois o agente inflamatório é simples (calor) e sua intensidade e seu tempo de ação podem ser facilmente controlados. Logo após a retirada da placa aquecida, a pele está avermelhada, tumefeita (edemaciada), mais quente e dolorida. O aumento da temperatura é detectado com o auxílio de um termômetro eletrônico; a sensibilidade dolorosa é evidenciada pela reação do animal ao toque da área com um bastão. Algumas horas depois (6 a 8 h, dependendo da intensidade do calor), surgem bolhas na epiderme, seguidas de úlcera decorrente de destruição tecidual na superfície da pele. Nas 24 a 48 h seguintes, as bolhas tendem a regredir e a ulceração reduz de tamanho e desaparece. Em cerca de 4 dias, o processo está curado. Nesse modelo, portanto, podem ser documentados os sinais cardinais da inflamação (rubor, calor, dor e tumor) e alterações degenerativas e necróticas (bolhas e úlceras).

Microscopicamente, observam-se: (1) nos primeiros minutos, os vasos da derme estão dilatados e cheios de sangue. É a dilatação vascular responsável pelo aumento do fluxo sanguíneo (hiperemia ativa), causa do aspecto avermelhado (rubor) e do aumento da temperatura local (calor). No início, a dilatação vascular é maior em arteríolas, mas em seguida atinge também capilares e vênulas. Esses são os fenômenos vasculares; (2) dissociação das fibras colágenas da derme, especialmente na região perivascular. É o sinal morfológico da saída de líquido do leito vascular para o interstício (edema), que aumenta o volume do líquido tecidual e amplia a distância entre os componentes estruturados do interstício (tumor); (3) logo nos primeiros instantes, observa-se maior número de leucócitos nos vasos, que passam a ocupar a margem dos mesmos, junto ao endotélio; são a leucocitose local e a marginação leucocitária; (4) depois de cerca de 4 h, os leucócitos estão aderidos à parede das vênulas e muitos outros encontram-se fora dos vasos, indicando o início da exsudação celular. No princípio, predominam polimorfonucleares neutrófilos (PMN), mas progressivamente aumenta o número de monócitos que saem dos vasos e se transformam em macrófagos. O edema e o exsudato celular representam os fenômenos exsudativos; (5) desde o início do processo, a epiderme mostra degeneração hidrópica e necrose de suas células, havendo agravamento dessas lesões nas horas seguintes, após o que surgem bolhas e ulceração; são os fenômenos alterativos. Antecedendo o aparecimento das bolhas e da ulceração, encontram-se trombos vermelhos em vênulas e, menos frequentemente, em arteríolas devido a lesão direta do calor sobre os vasos. A exsudação celular aumenta e os leucócitos são vistos em grande quantidade junto à epiderme, especialmente na superfície da úlcera, onde se veem restos de células necrosadas; (6) após 48 h, encontra-se redução da hiperemia e do exsudato celular. Notam-se agora apoptose de leucócitos e corpos apoptóticos endocitados por macrófagos. São os fenômenos resolutivos ou terminativos do processo. No epitélio, são evidentes mitoses na camada basal das margens da úlcera. Na derme, observa-se inicialmente grande número de fibroblastos com núcleos de cromatina frouxa e nucléolos evidentes, indicando atividade sintetizadora intensa. Pequenos cordões de células endoteliais proliferadas a partir de capilares preexistentes são encontrados, alguns deles com a luz cheia de sangue. Após 72 h, encontra-se neoformação de tecido conjuntivo vascularizado que ocupa o lugar daquele que foi destruído. A epiderme prolifera e reveste a área ulcerada, completando a reparação do processo. A regeneração tecidual e a neoformação conjuntivovascular representam os fenômenos reparativos.

A dosagem do azul de tripano injetado em diferentes tempos após a aplicação do calor mostra que há aumento rápido da permeabilidade vascular nos primeiros minutos; logo após, ela se reduz, começando novamente 20 a 30 min depois e mantendo-se por várias horas, quando se reduz outra vez. Isso demonstra que há aumento imediato e fugaz de permeabilidade vascular, seguido de um intervalo após o qual há aumento tardio e sustentado dessa permeabilidade. A injeção de carvão coloidal e o exame da pele fixada, desidratada e diafanizada permitem verificar que as vênulas e os capilares estão pretos, indicando que esses foram os locais em que ocorreu o aumento de permeabilidade. O estudo de fragmentos da lesão ao ME mostra que os espaços interendoteliais estão aumentados e contêm partículas de carvão, o que demonstra ter sido esse o caminho de passagem das macromoléculas que deixaram o plasma.

A partir da descrição dos aspectos macro e microscópicos da inflamação produzida pelo calor fica evidente que os fenômenos vasculares, exsudativos, alterativos, resolutivos e reparativos são de fácil observação. Já os fenômenos

irritativos não podem ser documentados morfologicamente. A irritação produzida pelo agente inflamatório libera mediadores, mas não deixa modificações estruturais de fácil evidenciação. A existência de fenômenos irritativos pode ser comprovada por outros meios, como inoculação, logo antes do agente agressor, de antagonistas dos mediadores, por exemplo inibidores da histamina. A hiperemia inicial e o edema são inibidos, mostrando que os fenômenos vasculares imediatos resultam da liberação de histamina. Da mesma forma, os fenômenos resolutivos dependem do aparecimento de outros mediadores (anti-inflamatórios), os quais também podem ser demonstrados indiretamente pela ação de seus inibidores, que induzem ampliação do processo e retardo na cura da inflamação.

▶ **Inflamação granulomatosa por ovos de *S. mansoni*.** Na reação causada por um agente imunogênico, encontra-se um processo inflamatório crônico, no qual as células do exsudato sofrem modificações acentuadas, moduladas por citocinas e quimiocinas, caracterizando o fenômeno produtivo da inflamação. A reação provocada por ovos de *S. mansoni* em camundongos é um bom exemplo. O efeito da resposta imunitária no desenvolvimento da inflamação pode ser avaliado por injeção prévia de antígenos do ovo (sensibilização) ou por redução da reação imunitária por procedimentos imunossupressivos (timectomia neonatal, soro antilinfócitos T, corticoterapia etc.).

Nesse modelo, os ovos injetados na veia da cauda são retidos nos pulmões porque são maiores que a luz dos capilares pulmonares. Por serem pouco irritantes, os fenômenos vasculares são inexpressivos, embora exista certo grau de vasodilatação e de hiperemia. Nos três primeiros dias, a exsudação celular é discreta e formada de PMN e macrófagos. Após quatro dias, aumenta rapidamente o exsudato celular, que passa a ser constituído por grande número de eosinófilos e macrófagos em torno do ovo. Os eosinófilos aderem à casca do ovo, e material de seus grânulos pode ser detectado nesses locais. Com o passar do tempo, os macrófagos começam a organizar-se de modo concêntrico em torno do ovo, ficam justapostos uns aos outros e formam interdigitações das membranas citoplasmáticas que favorecem o contato entre eles. Tais macrófagos perdem a capacidade de fagocitar, desenvolvem o complexo de Golgi e o citoesqueleto e mantêm um fluxo de transporte de vesículas em direção ao ovo. Quando vistos ao microscópio de luz (ML), esses macrófagos justapostos e com citoplasma abundante adquirem aspecto de células epiteliais, razão pela qual são denominados *células epitelioides*. A transformação epitelioide é bem evidente na segunda semana após a injeção dos ovos. Simultaneamente, os macrófagos em torno do ovo fundem-se uns aos outros e originam *células gigantes multinucleadas*. Essa reação em torno do ovo com organização dos macrófagos e sua transformação em células epitelioides e células gigantes caracteriza uma *reação inflamatória granulomatosa*. Pode-se caracteriar *granuloma* como um agrupamento organizado de macrófagos que podem originar células epitelioides e células gigantes multinucleadas.

Além de macrófagos e células epitelioides, os granulomas podem conter ainda eosinófilos e linfócitos. Mais tarde, inicia-se a proliferação de fibroblastos a partir da periferia do granuloma, com deposição de colágeno e de outros componentes da matriz extracelular em sentido centrípeto em relação ao ovo. Algumas semanas depois, os componentes celulares do granuloma desaparecem, ficando apenas uma cicatriz esférica que pode conter no centro restos da casca do ovo. Em seguida, a cicatriz é remodelada, podendo desaparecer no todo ou em parte, dependendo da capacidade do organismo de promover colagenólise.

Esse tipo de inflamação é modulada pela resposta imunitária adaptativa. Em animais submetidos a timectomia neonatal ou tratados com soro antilinfocitário, inoculação de ovos de *S. mansoni* é seguida de uma reação inflamatória com exsudato de PMN, alguns macrófagos e eosinófilos, mas sem formar granulomas epitelioides típicos. Também na infecção esquistossomótica experimental de camundongos os granulomas formados logo após o início da ovoposição são maiores do que aqueles que se formam quando a infecção já alcançou 120 dias ou mais, uma vez que o camundongo modula a resposta imunitária celular aos antígenos do ovo com o avançar da infecção, o que reduz a capacidade de formar granulomas.

▶ **Inflamação granulomatosa por partículas não imunogênicas.** Quando se faz injeção na veia da cauda de camundongos de uma suspensão de sephadex G 200 (partículas com tamanho semelhante ao dos ovos de *S. mansoni*), as esferas do gel param nos capilares pulmonares e induzem uma reação inflamatória que, nos primeiros 4 dias, é muito parecida à que ocorre em torno de ovos de *S. mansoni*. Os fenômenos vasculares são discretos, e os PMN e macrófagos tendem a organizar-se em torno das partículas. A partir do quarto dia, os macrófagos são as células predominantes; agrupam-se em torno de cada partícula, fundem-se em torno dela e formam células gigantes multinucleadas, mas sem originar células epitelioides. Comparados aos granulomas formados em torno de ovos de *S. mansoni*, esses granulomas são muito menores; além disso, evoluem com menos fibrose. Tudo isso confirma que a resposta imunitária celular é fator importante na gênese e na modulação de granulomas epitelioides.

▶ **Inflamação crônica experimental.** É difícil de ser produzida, pois depende de autoagressão ou da persistência do agente inflamatório. Os melhores modelos experimentais são de doenças infecciosas com microrganismos que não são eliminados (p. ex., *Trypanosoma cruzi* em roedores ou cães) ou de doenças por autoagressão imunitária (p. ex., artrite experimental por adjuvante em ratos). Na miocardite crônica induzida pelo *T. cruzi* em cães, observam-se áreas com exsudato de mononucleares, degeneração e necrose de cardiócitos e fenômenos de reparo, especialmente fibrose, em

diferentes estágios evolutivos.

A descrição dos aspectos morfológicos nesses modelos de inflamação dá ideia das características gerais de uma inflamação aguda que evolui para cura com regeneração, uma inflamação granulomatosa que evolui para cura por fibrose e uma inflamação crônica persistente com manutenção de todos os fenômenos inflamatórios.

■ Formas de cura de inflamações

Várias são as formas de cura espontânea de inflamações. Os profissionais de saúde devem conhecê-las, porque eles nada mais podem fazer do que favorecer, estimular, auxiliar, provocar ou corrigir esses processos naturais e espontâneos para apressar ou tornar mais eficiente a cura.

▸ **Cura com restituição da integridade anatômica e funcional.** É a forma mais favorável de cura. Ocorre quando a destruição é discreta, a absorção do exsudato e do tecido necrosado é completa, e a regeneração não ultrapassa os limites esperados. Assim, em uma pneumonia que evolui normalmente, sem complicações, o epitélio de revestimento dos alvéolos regenera-se rapidamente, e 15 a 20 dias após o seu início o pulmão readquire a integridade anatômica e funcional. Contudo, se não for digerido pelas enzimas de neutrófilos e macrófagos, o exsudato intra-alveolar pode não ser absorvido e drenado para os vasos linfáticos; permanecendo nos alvéolos, o exsudato estimula a neoformação conjuntiva e sofre organização, obliterando permanentemente os espaços aéreos.

Inflamações purulentas pouco extensas e em tecidos com alto poder regenerativo podem curar-se com restituição da integridade. É o que acontece em pequenos furúnculos e em inflamações da mucosa gastrointestinal, como ocorre na febre tifoide, na amebíase, em gastrites, enterites e colites catarrais, erosivas ou ulcerativas superficiais. Porém, se a perda tecidual atingir a camada muscular, a cura se dá por cicatrização. Restituição da integridade pode ocorrer também na medula óssea se a destruição for discreta. No fígado, é possível a cura com reconstituição anatômica e funcional, pois os hepatócitos podem se reproduzir, como acontece em muitos casos de hepatite.

Em alguns órgãos, essa modalidade de cura é mais difícil. Em inflamações destrutivas do tecido nervoso, sempre fica alguma sequela. Também em inflamações de músculos esqueléticos e do miocárdio não há recuperação de suas miocélulas. Em inflamações dos rins, essa forma de cura é rara; é possível apenas em lesões discretas que atingem somente o conjuntivo intertubular e os túbulos, cujo epitélio pode regenerar-se. Os glomérulos não se regeneram; nas glomerulonefrites com destruição glomerular, a cura se dá por cicatrização.

▸ **Cura por cicatrização.** Como será descrito no Capítulo 8, a cicatrização é uma forma comum de cura de muitas inflamações. Uma cicatriz pode provocar alterações secundárias e causar, por sua vez, uma outra doença. Cicatrização do pulmão que afeta um brônquio, ao se retrair, traciona a parede deste e provoca a doença chamada bronquiectasia. Outras cicatrizes causam distensão dos alvéolos e, consecutivamente, enfisema. Em certas pneumonias, a fibrina contida nos alvéolos não é completamente reabsorvida e é substituída por tecido fibroso, que impede o fluxo aéreo. A cura por cicatrização de enterocolites (p. ex., úlceras tuberculosas) é causa frequente de estenose e obstrução intestinal.

▸ **Cura por cicatrização em serosas.** Ocorre especialmente em derrames fibrinosos abundantes, não digeridos nem absorvidos rapidamente. Fibrina e fibrinopeptídeos estimulam fibroblastos, junto com citocinas produzidas por macrófagos do exsudato, dando origem ao tecido de granulação, que depois é transformado em tecido conjuntivo denso. Organização da fibrina na superfície de serosas leva ao espessamento delas ou à aderência dos dois folhetos. Bridas fibrosas que unem o omento maior ao peritônio parietal formam pontes que podem estrangular alças intestinais. Sinéquias da pleura, que dificultam os movimentos respiratórios, muitas vezes provocam enfisema, retração do hemitórax e desvios da coluna vertebral, sobretudo escoliose. Aderência dos folhetos pericárdicos dificulta a movimentação cardíaca e pode resultar em insuficiência contrátil do órgão.

▸ **Cura por encistamento.** Quando a inflamação se cura, em geral o exsudato é absorvido e as áreas de necrose são reparadas; se a necrose é extensa, o material necrótico se mistura com as células do exsudato, podendo ser reabsorvido ou eliminado por vias naturais (brônquios, intestinos, canais biliares etc.) ou neoformadas (fístulas). Em certos casos, a eliminação não ocorre, e o processo inflamatório se cura com cicatrização periférica, originando uma cápsula fibrosa; permanecendo exsudato misturado a restos necróticos na região central, forma-se um cisto, como acontece em inflamações purulentas localizadas (abscessos). Algumas vezes, a parte líquida do exsudato é reabsorvida, transformando-o em uma massa semelhante a creta ou a argamassa (cistos cretáceos do pulmão, rim em argamassa etc.); em outros casos, ocorre reabsorção total dos componentes sólidos do exsudato, que se torna líquido, às vezes seroso e límpido (hidropisia de cavernas tuberculosas etc.).

▸ **Cura por calcificação.** A calcificação inicia-se na região periférica e progride para o centro, podendo ser parcial ou total. No primeiro caso, podem persistir microrganismos vivos no foco inflamatório, capazes de readquirir virulência e de reativar a inflamação (p. ex., tuberculose). Um nodo calcificado pode ossificar-se total ou parcialmente. Calcificação aparece em inúmeras inflamações, como em certas endocardites crônicas, pericardites, pleurites etc.; é muito frequente na primoinfecção tuberculosa, da qual constitui um dos mecanismos habituais de cura.

▸ **Cura anatômica | Cura clínica.** Nem sempre há coincidência entre cura anatômica e cura clínica de inflamações. Uma

endocardite curada anatomicamente por cicatrização, por exemplo, evolui muitas vezes para um defeito valvar; uma hepatite crônica não raramente caminha para cirrose hepática; uma peribronquite cicatrizada pode resultar em bronquiectasia, e assim por diante.

■ Modulação da reação inflamatória

Vários fatores interferem na instalação e na progressão da resposta inflamatória: a qualidade e a quantidade do agente causador, o estado funcional do organismo agredido, os mediadores liberados e, em especial, o estado do sistema imunitário influenciam profundamente a reação inflamatória.

O papel da resposta imunitária no processo é óbvio, visto que inflamação faz parte dos mecanismos efetuadores dessa resposta. As células do exsudato inflamatório, as citocinas e as quimiocinas que participam do processo são as mesmas que atuam na resposta imunitária. Por outro lado, é a inflamação, na sua fase inicial, por meio das primeiras células exsudadas e dos mediadores liberados, que determina o comportamento das células dendríticas na apresentação de antígenos. Desse modo, a inflamação inicial influencia na montagem da resposta adaptativa, a qual modula a resposta inflamatória iniciada.

Como é um processo que depende de mediadores de natureza variada, a inflamação sofre grande influência de genes que codificam e regulam esses mediadores, seus receptores e moléculas envolvidas na transdução de sinais. Estudos experimentais em camundongos nocauteados ou transgênicos para genes que interferem na síntese de mediadores pró- ou anti-inflamatórios demonstram a grande importância do componente genético na resposta inflamatória.

Doenças inflamatórias crônicas prevalentes em humanos, como a doença inflamatória intestinal (doença de Crohn e colite ulcerativa) e a artrite reumatoide, parecem estar associadas a certos polimorfismos no promotor do gene de TNF-α associados a aumento de produção dessa citocina. Alguns polimorfismos associados a redução da função do promotor de IL-10, citocina anti-inflamatória, também são mais comuns em indivíduos com doença inflamatória intestinal.

Um aspecto interessante no componente genético de suscetibilidade a inflamações envolve o eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. Animais com esse sistema mais eficiente, mais facilmente estimulável, são menos suscetíveis a inflamações crônicas; ao contrário, animais que têm esse eixo mais lento nas suas respostas são mais predispostos a doenças inflamatórias crônicas, especialmente autoimunes. Essa diferença é bem nítida em ratos Lewis, altamente suscetíveis a doenças autoimunes órgão-específicas induzidas pela injeção de antígenos do órgão em adjuvante, e em ratos Fisher, resistentes à indução dessas doenças. Tal observação mostra a importância do sistema neuroendócrino na regulação de inflamações e da resposta imunitária.

Dietas hipercalóricas podem conduzir a obesidade e aumento do tecido adiposo, o qual tem função endócrina importante (ver Capítulo 13), com impacto na resposta inflamatória. Indivíduos com obesidade visceral são mais propensos a desenvolver inflamações por causa da maior produção de citocinas pró-inflamatórias, como IL-1, TNF-α e IL-6 no tecido adiposo (tais pessoas são mais suscetíveis a inflamações crônicas, como osteoartrose e aterosclerose). A leptina, hormônio produzido no tecido adiposo, é pró-inflamatória, pois favorece a ativação de linfócitos Th1. A adiponectina, outro hormônio sintetizado por adipócitos, cuja produção está diminuída em obesos, tem efeitos anti-inflamatórios. Desnutrição proteica acentuada reduz a resposta inflamatória, tanto a reação imunitária inata como a adaptativa, resultando em dificuldade no processo de reparo e nos mecanismos de defesa contra patógenos.

Dietas ricas em ácidos graxos saturados e em ácido linoleico, este precursor de ácidos graxos ômega-6 (ácido araquidônico), são consideradas pró-inflamatórias; ao contrário, dietas ricas em ácidos graxos ômega-3 (EPA e DHA) ou seu precursor, o ácido linolênico, têm efeito anti-inflamatório, por favorecerem a síntese de resolvinas e protetinas.

Estresse de qualquer natureza tem efeito anti-inflamatório, devido às respostas humorais (eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal) e autonômicas (via simpático e parassimpático).

Existem síndromes clínicas associadas a polimorfismos em genes de receptores para alarminas, especialmente intracelulares, e de citocinas e seus receptores, o que induz no organismo um estado de hiperatividade da resposta imunitária inata, produzindo estados inflamatórios sem causa aparente, sem autoanticorpos ou autoagressão celular, que são rotuladas *doenças autoinflamatórias* (ver Capítulo 11).

Medicamentos anti-inflamatórios

Como grande número de doenças humanas e de animais é de natureza inflamatória, os médicos, dentistas e veterinários empregam substâncias anti-inflamatórias no seu tratamento. Há duas categorias de medicamentos anti-inflamatórios: esteroides (corticosteroides) e não esteroides. Os corticosteroides atuam por vários mecanismos no processo inflamatório: (1) estabilizam membranas, diminuindo a fagocitose e a exocitose dos fagócitos; (2) reduzem a permeabilidade vascular e a ativação de células endoteliais, bloqueando parcialmente a expressão de moléculas de adesão; (3) têm ação antifibrogênica. Os não esteroides interferem na síntese de prostaglandinas e leucotrienos e são excelentes bloqueadores da dor e do edema inflamatório, mas com menor ação na exsudação celular. São conhecidos dois grupos: inibidores da COX-1 e inibidores da COX-2; estes últimos são muito potentes por inibirem a COX-2 induzida em macrófagos. Os inibidores da síntese de leucotrienos ou de seus receptores são utilizados como anti-inflamatórios em inflamações alérgicas, principalmente na asma.

Novas substâncias anti-inflamatórias a surgir no futuro serão aquelas com a propriedade de bloquear seletivamente a adesão e a migração de leucócitos, interferindo na expressão de moléculas de adesão, ou de modular a síntese, liberação e

efeitos das principais citocinas pró-inflamatórias, sobretudo TNF-α e IL-1. Como a maioria das citocinas pró-inflamatórias ativa o NFκB, responsável pela regulação de genes de numerosos fatores pró-inflamatórios, medicamentos que venham a inibir rotas de ativação desse fator podem ter efeito anti-inflamatório de largo espectro.

O conhecimento dos processos de resolução das inflamações abriu novas perspectivas para o tratamento das doenças inflamatórias. Os pesquisadores buscam desenvolver medicamentos que, em vez de inibirem os mecanismos indutores da inflamação, atuem como promotores de mecanismos anti-inflamatórios naturais; no lugar de medicamentos anti-inflamatórios, serão medicamentos pró-resolução das inflamações. Foi comentado que o ácido acetilsalicílico, anti-inflamatório por inibir COX-1, parece ter efeitos acentuados também como gerador de mediadores de resolução de inflamações (lipoxinas e resolvinas).

■ Nomenclatura | Classificação | Formas e tipos de inflamações

Em geral, as inflamações recebem o nome do tecido ou do órgão acometido acrescido do sufixo *ite*: apendicite, gastrite, meningite; muitas vezes, são adjetivadas de acordo com alguma particularidade morfológica: apendicite purulenta (formação de pus), pleurite fibrinosa (exsudação de muita fibrina) etc.

Uma classificação puramente etiológica das inflamações é impossível, porque agentes diversos causam inflamações com características anatomoclínicas semelhantes. Por outro lado, um mesmo agente pode provocar inflamações de tipo diverso, conforme o estado de reatividade do organismo. Também não são aplicáveis critérios puramente anatômicos ou somente clínicos. Uma maneira de classificar as inflamações de forma eclética e aplicável na prática leva em conta particularidades morfológicas e a predominância dos fenômenos inflamatórios. A seguir serão dados exemplos dos termos mais aplicados para identificar as inflamações em diferentes órgãos.

Inflamações podem ter evolução aguda ou crônica. São consideradas *agudas* as inflamações que duram até três meses (quando duram entre três e seis meses, são consideradas subagudas) e *crônicas* as que persistem por mais tempo. Suas características principais estão descritas adiante.

Inflamações agudas

Em inflamações agudas os sinais inflamatórios (cardinais) estão comumente presentes: eritema, edema e dor. Especialmente naquelas de curta duração, em geral predominam neutrófilos e macrófagos no exsudato; modificações em leucócitos exsudados são mais discretas.

Há inflamações agudas em que predomina a exsudação plasmática, genericamente denominadas **inflamações exsudativas**; ocorrem sobretudo em serosas, onde podem caracterizar-se por exsudato fluido, com aspecto de soro (**inflamação serosa**), ou rico em fibrina que se deposita na superfície da serosa (**inflamação fibrinosa**, Figura 4.31), ou ainda com exsudato líquido e depósitos de fibrina (**inflamação serofibrinosa**). Se ocorre hemorragia, a inflamação é denominada **sero-hemorrágica** ou **serofibrino-hemorrágica**. Pleurites, peritonites e pericardites frequentemente assumem um desses aspectos, dependendo da etiologia do processo. Inflamações serosas podem ocorrer em mucosas, sendo um bom exemplo a rinite serosa (geralmente alérgica) que se acompanha de abundante exsudato fluido, incolor, eliminado pelas narinas.

Em mucosas, as inflamações agudas assumem aspectos morfológicos especiais. São denominadas **inflamações catarrais** quando há exsudação líquida e de leucócitos na superfície de mucosas, com descamação do epitélio e secreção de muco, que, juntos, formam o catarro (daí o nome catarral). Faringites e laringites, tão comuns em gripes e resfriados, assumem esse aspecto. As formas crônicas de inflamações catarrais podem acompanhar-se de atrofia da mucosa, e são denominadas inflamações atróficas (p. ex., gastrite crônica atrófica).

Figura 4.31 Inflamação aguda fibrinosa (pericardite fibrinosa). O pericárdio foi aberto para mostrar a camada de fibrina que cobre o epicárdio.

Outro tipo de inflamação aguda em mucosas é a **pseudomembranosa**, geralmente de origem bacteriana, na qual o agente produz toxinas que causam necrose do epitélio, iniciando os fenômenos de exsudação de células e fibrina. A fibrina forma uma camada espessa sobre a mucosa, tomando o aspecto de uma membrana (pseudomembrana), geralmente esbranquiçada, que, se arrancada, deixa uma superfície cruenta. É a inflamação que ocorre na laringite diftérica e na colite pseudomembranosa.

As **inflamações necrosantes** acompanham-se de necrose extensa da área inflamada. Um exemplo é a enterocolite necrosante de recém-nascidos, caracterizada por necrose e inflamação da mucosa intestinal. Embora não se conheça bem sua etiologia, parece estar ligada a isquemia e reperfusão, o que favorece a colonização por bactérias da microbiota intestinal.

As **inflamações purulentas (supurativas)**, agudas ou crônicas, que podem ocorrer em qualquer órgão, têm como característica principal a formação de pus. São causadas por bactérias (mais frequentemente estafilococos e estreptococos, denominados bactérias piogênicas) que induzem grande exsudação de fagócitos e fibrina. Os fagócitos são mortos por ação de toxinas bacterianas, o que induz liberação maciça de hidrolases na área inflamada, com necrose lítica dos tecidos. A mistura do exsudato inflamatório com os restos necróticos forma o *pus*, que tem aspecto viscoso e coloração e cheiro variáveis, de acordo com a bactéria causadora. Ao microscópio, o pus contém fibrina, restos de células e numerosos fagócitos, geralmente cheios de vacúolos que representam fagolisossomos com material fagocitado não completamente digerido (piócitos). As inflamações purulentas recebem denominações especiais de acordo com o aspecto que adquirem.

Pústula é uma inflamação purulenta aguda, circunscrita, da pele ou mucosas, em que o pus se acumula entre o epitélio e o conjuntivo subjacente, formando uma pequena elevação, geralmente amarelada. Piodermites por estafilococos ou estreptococos em geral se acompanham da formação de pústulas. Em viroses exantemáticas, como varicela (catapora), a inflamação serosa induzida pelo vírus se complica com a colonização de bactérias, originando pústulas. A cura de pústulas se dá com restituição da integridade nas formas discretas e por cicatrização nas necrótico-hemorrágicas.

Abscesso é uma inflamação purulenta circunscrita, caracterizada por coleção de pus em uma cavidade neoformada, escavada nos tecidos pela própria inflamação e circundada por uma membrana ou cápsula de tecido inflamado (*membrana piogênica*), da qual o pus é gerado. O abscesso é formado de: (1) cavidade central ocupada pelo pus; (2) camada interna, constituída por tecido infiltrado por leucócitos e em processo de destruição. É a membrana piogênica, que deve ser eliminada para que possa ocorrer a cura do abscesso; (3) camada externa, formada pelo tecido em que ocorrem os fenômenos vasculares e exsudativos. É da camada externa que partem os tecidos de granulação e de reparação que promovem a cura.

A forma habitual de cura de um abscesso é cicatrização, que ocorre após absorção do pus e da membrana piogênica ou após eliminação do primeiro através de ulceração ou de fístulas para o exterior ou para condutos naturais (p. ex., um abscesso do pulmão pode abrir-se em brônquios, eliminando o pus através deles). O médico, o dentista e o veterinário, abrindo e evacuando um abscesso (fazendo sua drenagem), promovem essa forma de cura. Se falhar ou se for incompleta a absorção ou a eliminação do pus após destruição do agente infeccioso, o abscesso é encapsulado por tecido conjuntivo fibroso formado a partir da camada externa. Nesse caso, o pus pode sofrer diversas modificações, como a completa liquefação, originando cistos (cura por encistamento). Algumas inflamações purulentas, como osteomielites, drenam o pus para o exterior, mas não se curam devido à permanência do microrganismo que as provocou.

Abscesso frio não se refere a uma inflamação purulenta verdadeira. A expressão é utilizada para indicar o acúmulo de material necrótico, liquefeito e fluido que segue por gravidade estruturas anatômicas pré-formadas (fáscias, aponeuroses etc.) e se coleciona em local distante de sua origem; a forma mais comum é o abscesso frio do mediastino posterior, originado da tuberculose dos corpos vertebrais (mal de Pott), na qual o material caseoso formado nas vértebras cervicais desce através da faringe e do esôfago e se coleciona no mediastino posterior. Se a tuberculose compromete vértebras lombares, o material necrótico segue a bainha do ileopsoas ou se infiltra no espaço subseroso entre esse músculo e o peritônio, indo acumular-se na fossa ilíaca ou na região do pequeno trocanter.

Furúnculo é um abscesso na derme e, às vezes, no subcutâneo, causado geralmente por estafilococos que penetram nos folículos pilosos e nas glândulas sebáceas. Em pequenos furúnculos, a cura se faz com restituição da integridade; nas formas extensas e graves, com cicatrização.

Fleimão é a inflamação purulenta difusa na qual o pus se infiltra no tecido conjuntivo, mas sem formar a membrana piogênica. O fleimão pútrido é produzido por associações bacterianas (com germes da putrefação); fleimão enfisematoso, por germes gasógenos. Fleimão duro indica inflamação purulenta difusa, com pouca liquefação, na qual o exsudato se infiltra nos tecidos tornando-os duros. O fleimão é conhecido também como antraz, que não deve ser confundido com *anthrax*, que é a infecção pelo *Bacillus anthracis*, o qual, na pele, produz uma pústula especial denominada **carbúnculo**, contendo uma crosta negra (daí o nome, derivado do latim: *carbunculum* = carvão pequeno).

Coleção de pus em cavidades naturais é designada por nomes diversos: *empiema*, quando se refere à cavidade pleural; *pioperitônio,* para o acúmulo de pus na cavidade peritoneal; *piartro*, a coleção purulenta nas cavidades articulares; *piocele*, a inflamação purulenta na vaginal do testículo com coleção de pus na cavidade vaginal; *piossalpinge*, a coleção de pus na tuba uterina, e assim por diante.

Inflamações crônicas

Inflamação crônica é aquela na qual, devido a persistência do agente inflamatório (p. ex., um microrganismo), a exposição prolongada a agentes tóxicos (p. ex., tabagismo) ou a fenômenos autoimunitários, o processo mantém-se por tempo maior. Embora não existam critérios rígidos, considera-se crônica a inflamação que dura mais de seis meses. Em inflamações crônicas, predominam os fenômenos tardios da resposta inflamatória (p. ex., fenômenos reparativos); os sinais iniciais típicos de inflamação (eritema e edema) podem não ser aparentes. Em algumas inflamações de duração prolongada em tecidos conjuntivos, há edema e dor com pouca exsudação celular. É o que ocorre, por exemplo, em tendinites, fasciites, osteartrose e fibromialgia. Ao microscópio, a inflamação crônica caracteriza-se por áreas de atividade inflamatória, com exsudato celular predominantemente de mononucleares (macrófagos e linfócitos) e fenômenos alterativos ao lado de áreas de regeneração e/ou de reparação (Figura 4.32). Em uma hepatite viral crônica, por exemplo, esse conjunto de achados é bem evidente: regiões de necrose, com exsudato de linfócitos e macrófagos, e áreas de fibrose, de extensão variável.

Não é raro que em uma inflamação crônica os fenômenos de reparo sejam exacerbados, induzindo proliferação da matriz extracelular em regiões do órgão não afetadas diretamente pela inflamação. Na miocardite chagásica crônica, por exemplo, surge fibrose endomisial às vezes distante dos focos de miocardite. Outras vezes, há produção excessiva de fatores de crescimento que induzem hiperplasia de células do parênquima ou formação excessiva de tecido conjuntivovascular, originando inflamações hipertróficas e pseudotumorais.

Não existem modelos experimentais simples que reproduzam inflamações crônicas. O modelo de artrite por adjuvante em ratos simula a artrite reumatoide humana, que constitui importante problema de saúde. Modelos experimentais de doenças infecciosas provocam inflamações crônicas, embora nem sempre as lesões sejam superponíveis às da infecção humana. Na infecção chagásica experimental em ratos, camundongos ou cães, pode-se encontrar miocardite crônica progressiva que se assemelha à miocardite chagásica humana, porém sem apresentar a fibrose exuberante característica de pacientes chagásicos com insuficiência cardíaca. A dificuldade de se obterem modelos ideais de inflamações crônicas persistentes tem limitado o conhecimento preciso dos fatores envolvidos e, consequentemente, dos medicamentos capazes de interferir nesse tipo de inflamação.

Em inflamações crônicas são frequentes modificações das células do exsudato. Dependendo da etiologia, linfócitos T ativados adquirem aspecto de linfoblastos, com citoplasma abundante, enquanto linfócitos B diferenciam-se em plasmócitos. Em certos casos, o exsudato organiza-se simulando tecido linfoide, com folículos, centros germinativos e veias de endotélio alto (p. ex., artrite reumatoide e tireoidite de Hashimoto). Macrófagos podem organizar-se, adquirir aspecto epitelioide e formar granulomas, o que caracteriza as inflamações granulomatosas.

Inflamações granulomatosas

Caracterizam-se por modificações nas células do exsudato, que se organizam e formam agregados circunscritos, denominados *granulomas*. Embora macrófagos representem o componente comum em todo granuloma, outras células fazem parte da sua formação. Granuloma, portanto, pode ser entendido de forma simplificada como um conjunto organizado de células inflamatórias. Os granulomas podem ser de dois tipos:

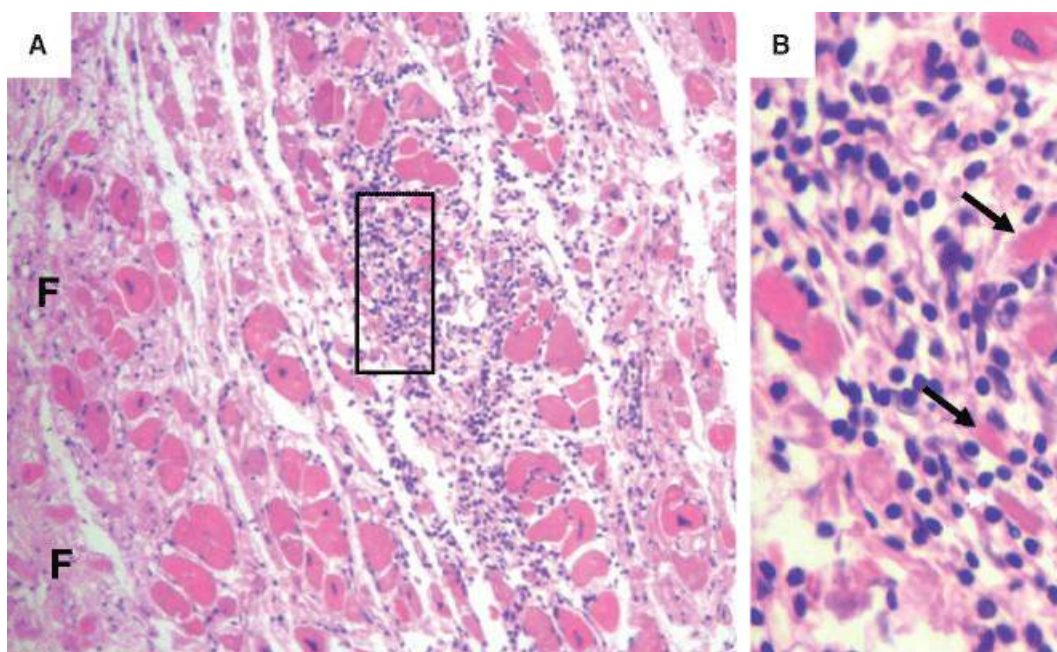



Figura 4.32 Miocardite crônica na doença de Chagas. **A.** Observar área de atividade inflamatória, com exsudato predominante de mononucleares associado a destruição de miocélulas cardíacas e áreas de fibrose cicatricial (F). **B.** Detalhe de **A**, mostrando exsudato predominante de mononucleares e restos de células cardíacas destruídas (*setas*).

- **Granuloma epitelioide**, ou **granuloma imunogênico**, é aquele em que os macrófagos agrupam-se e formam pregas interdigitantes entre si, unindo-os de modo semelhante a células epiteliais, inclusive com diferenciação de áreas de adesão mais íntimas; por essa razão, são denominados *células epitelioides;* estas não mais fagocitam, embora permaneçam com capacidade de pinocitar e de transportar vesículas endocíticas no citoplasma. As células epitelioides tendem a organizar-se em camadas concêntricas em torno do agente inflamatório, com disposição em paliçada, e são mais ou menos características de acordo com os estímulos imunogênicos que recebem. Granulomas epitelioides são causados por agentes inflamatórios imunogênicos, particulados ou insolúveis, como ovo de *Schistosoma mansoni*, *M. tuberculosis*, *Paracoccidioides brasiliensis* etc
- **Granuloma do tipo corpo estranho**, que é provocado por agentes particulados inertes, não imunogênicos, é um tipo de granuloma mais frouxo, em que as células epitelioides não formam paliçadas típicas.

A formação e o desenvolvimento de granulomas imunogênico (ovo de *S. mansoni*) e não imunogênico (partículas de sephadex) foram descritos no tópico Modelos experimentais de inflamação.

Outra característica importante dos granulomas é a formação de *células gigantes multinucleadas* (Figura 4.33), que resultam da fusão de macrófagos; *in vitro*, GM-CSF e IL-6 são importantes nesse processo. As células gigantes podem ter núcleos organizados na periferia ou distribuídos irregularmente no citoplasma. Células gigantes com núcleos na periferia, denominadas *células de Langhans*, são encontradas caracteristicamente na tuberculose (Figura 4.34); células gigantes com núcleos distribuídos irregularmente no citoplasma são conhecidas como *células gigantes do tipo corpo estranho*.

Os **granulomas epitelioides** são pouco vascularizados; especialmente na sua periferia, no entanto, células endoteliais formam pequenos capilares, de difícil visualização em preparados histológicos de rotina, razão pela qual se admitiu durante muitos anos que esses granulomas fossem avasculares.

Além de macrófagos típicos, células epitelioides e células gigantes, os granulomas podem conter outras células. Uma coroa periférica de linfócitos, macrófagos e outras células é componente comum em granulomas epitelioides. Eosinófilos, macrófagos e linfócitos são vistos em granulomas esquistossomóticos; linfócitos e macrófagos em volta das células epitelioides são encontrados em granulomas da tuberculose e de outras parasitoses; linfócitos, macrófagos e grande número de PMN podem acompanhar granulomas da paracoccidioidomicose, devido à produção, por macrófagos, de fatores quimiotáticos para essas células. Na sífilis, os granulomas contêm macrófagos, poucas células epitelioides, células gigantes e grande número de plasmócitos. Na hanseníase tuberculoide, o granuloma epitelioide é circundado por um halo denso de linfócitos. Outras células, como mastócitos e fibroblastos, existem em número variável em granulomas, desempenhando papel importante na fibrose destes.

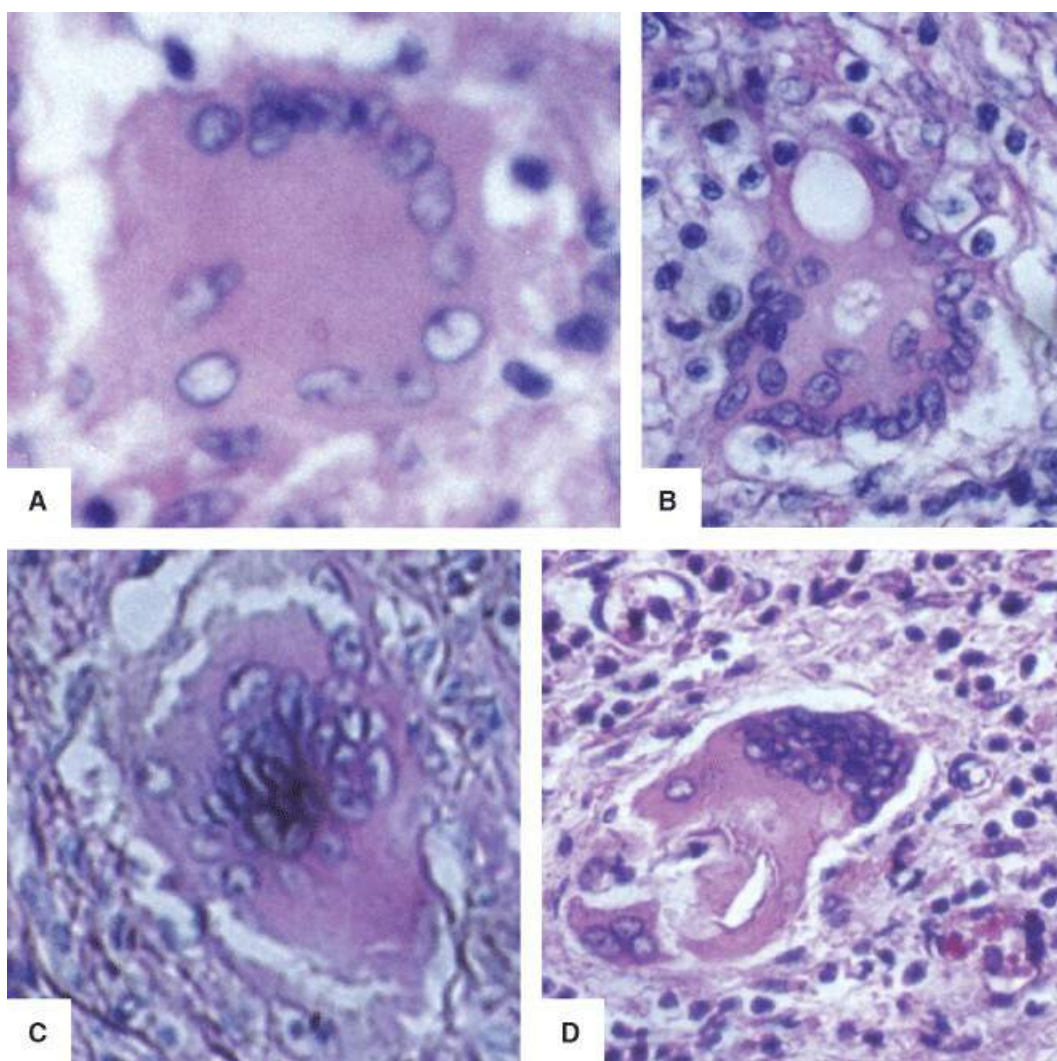



Figura 4.33 Céluas gigantes. Em **A** e **B**, células gigantes do tipo Langhans, com núcleos na periferia. Em **C** e **D**, células gigantes do tipo corpo estranho, com núcleos irregularmente distribuídos no citoplasma.

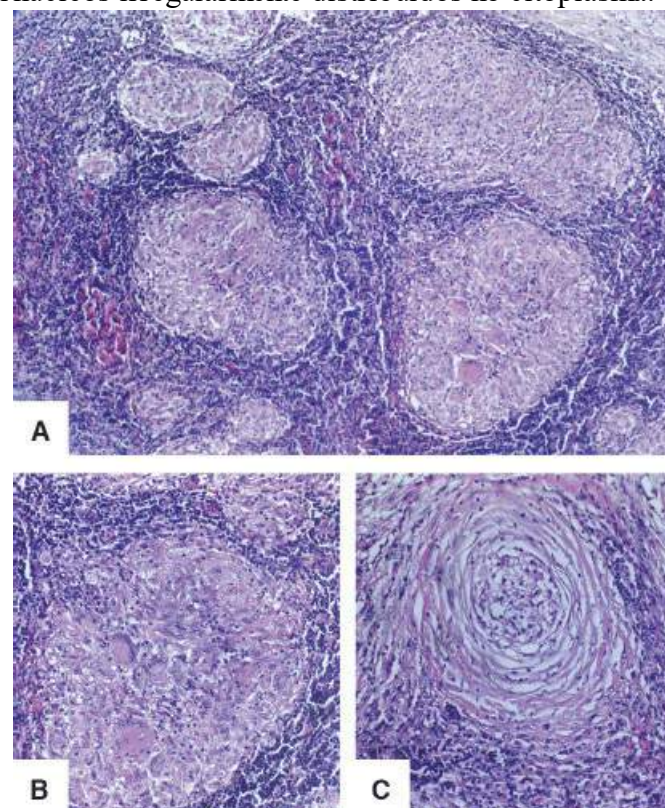



Figura 4.34 Linfadenite tuberculosa. **A.** Diversos granulomas epitelioides típicos. **B.** Granuloma epitelioide com duas células gigantes do tipo Langhans. **C.** Granuloma em fase de cura por fibrose com lâminas concêntricas de fibras colágenas.

Os granulomas podem sofrer necrose, a qual adquire características próprias segundo a sua etiologia. A necrose é caseosa nos granulomas da tuberculose, gomosa nos granulomas da sífilis e tem aspecto granular e acidófilo nos granulomas

esquistossomóticos na fase aguda. A gênese da necrose em inflamações granulomatosas não é bem conhecida. Necrose caseosa deve-se, em grande parte, à apoptose de macrófagos epitelioides, além da ação de linfotoxinas (TNF-α) e de produtos excretados por macrófagos (enzimas, radicais livres etc.). Assim, a necrose caseosa tem um componente de apoptose e um componente necrótico, com lise de células, o que leva à liquefação do material caseificado. Na esquistossomose, a necrose parece relacionada com a ação de fatores eliminados dos grânulos de eosinófilos e de macrófagos. Na paracoccidioidomicose, os granulomas podem sofrer necrose semelhante à caseosa, além de necrose lítica com grande exsudato de PMN (fusão purulenta).

Os granulomas epitelioides evoluem para cura por fibrose. Suas células liberam citocinas que induzem a síntese de proteínas da matriz extracelular, de modo que há deposição de colágeno, algumas fibras elásticas e componentes amorfos da matriz extracelular de forma centrípeta, produzindo cicatrizes que, às vezes, tomam aspecto de bulbo de cebola (fato bem observado em granulomas esquistossomóticos, Figura 4.35). A fibrose concêntrica avança progressivamente para o centro do granuloma por causa do desaparecimento, por apoptose, das células epitelioides. Se o agente inflamatório e a necrose não são completamente reabsorvidos, a fibrose se estabiliza, encapsulando-os. Se ocorre reabsorção completa do agente indutor, a fibrose é removida por ação de colagenases e a cicatriz pode desaparecer.

Os mecanismos envolvidos na patogênese dos granulomas epitelioides, embora ainda pouco conhecidos, são intimamente ligados à imunidade celular, com participação de linfócitos T CD4+, ora com diferenciação Th1 (granulomas do tipo Th1), ora com diferenciação Th2 (granulomas do tipo Th2). Estudos experimentais dessas formas polarizadas de granuloma, utilizando técnicas que permitem a identificação de citocinas e quimiocinas *in situ* e animais transgênicos ou nocauteados para esses mediadores, demonstram que em granulomas Th1 as citocinas IFN-γ e IL-12 e as quimiocinas CXC comandam o processo, enquanto em granulomas Th2 as citocinas IL-4, IL-10, IL-13 e as quimiocinas do grupo CC são as mais importantes. A Figura 4.36 resume a participação de citocinas e de quimiocinas na formação de granulomas na tuberculose (do tipo Th1) e na esquistossomose (do tipo Th2). De tudo isso, conclui-se que a gênese de granulomas epitelioides depende da imunidade celular (linfócitos T CD4+), variando seu padrão morfológico de acordo com os mecanismos efetuadores dessa resposta. Granulomas da tuberculose são mais organizados e com fibrose mais rápida se a resposta Th1 ao bacilo for mais intensa. Quanto menor a produção de IFN-γ e de IL-12 (menor resposta Th1), menos organizados ficam os granulomas, os quais apresentam menos fibrose e maior tendência a caseificação.

Os **granulomas do tipo corpo estranho**, que se formam em torno de partículas não imunogênicas, são muito comuns ao redor de fios de sutura e de partículas de talco em estruturas submetidas a intervenção cirúrgica (talco de luvas) ou em pulmões de usuários de drogas ilícitas (talco misturado a drogas de uso intravenoso). Os fenômenos irritativos dos corpos estranhos dependem da adsorção de proteínas do plasma e da matriz extracelular que servem de sítios de ligação para outras proteínas, principalmente do complemento, que iniciam a produção de moléculas sinalizadoras. Como são partículas geralmente insolúveis e de difícil degradação, os macrófagos as envolvem ou tentam envolvê-las, formando células gigantes do tipo corpo estranho. Nesses granulomas, que são geralmente menores, frouxos e com menor número de linfócitos e outros leucócitos, os macrófagos sofrem pouca transformação epitelioide; os granulomas curam-se por fibrose, e o tecido cicatricial, geralmente formado com pouca neoformação vascular, tende a encarcerar o corpo estranho caso este não possa ser digerido.

Quanto mais inerte é o corpo estranho, menor é a adsorção de proteínas e menor a indução de inflamação granulomatosa. As próteses valvares ou vasculares são fabricadas com materiais cada vez mais inertes, exatamente para evitar que induzam inflamação e fibrose. Os dispositivos endovasculares para dilatação de vasos, embora revestidos com material inerte, promovem reação tecidual em artérias, provavelmente por estímulos mecânicos que ativam mecanorreceptores que induzem, nas células da parede arterial, a liberação de mediadores inflamatórios com pouco exsudato celular mas com intensa neoformação conjuntiva, o que pode obstruir o vaso. Corpos estranhos absolutamente inertes induzem reação inflamatória mínima, que resulta em fibrose discreta; é o que acontece com partículas de carvão que se depositam nos tecidos e neles permanecem por longo tempo sem provocar inflamação, pois não geram alarminas.

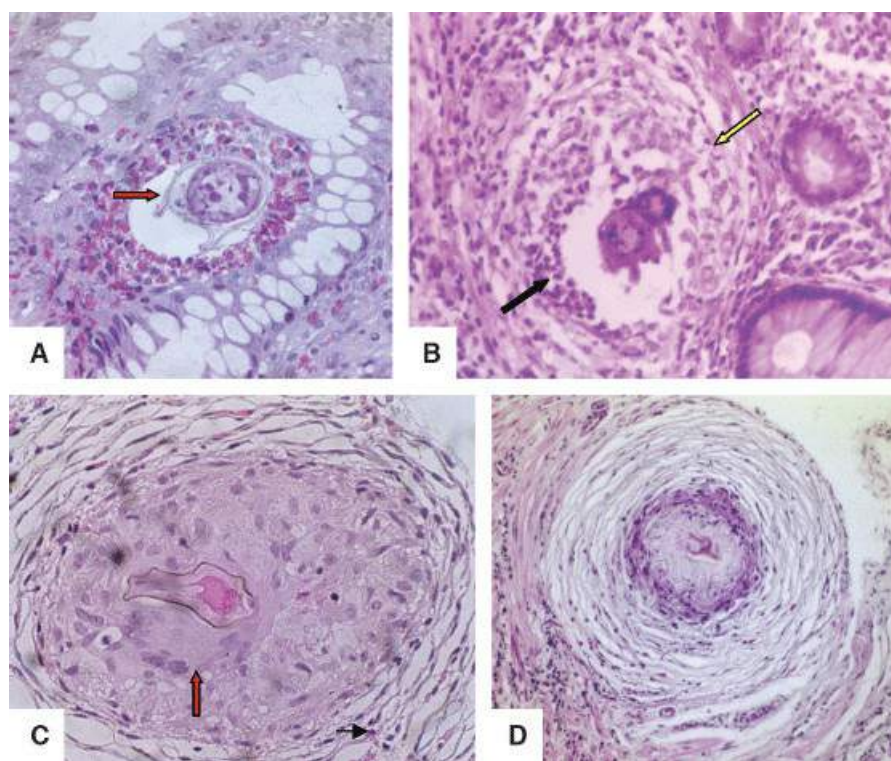



Figura 4.35 Granulomas esquistossomóticos em diferentes fases evolutivas. **A.** Fase precoce, com ovo (*seta*) envolvido por eosinófilos. **B.** Fase mais avançada, em que já existem macrófagos epitelioides (*seta amarela*) junto com eosinófilos (*seta preta*) organizando-se em torno do ovo. **C.** Granuloma epitelioide bem constituído, com ovo no interior de uma célula gigante (*seta*) e halo de células epitelioides. Notar início de fibrose na periferia. **D.** Granuloma com fibrose concêntrica. No centro, há resto de ovo.

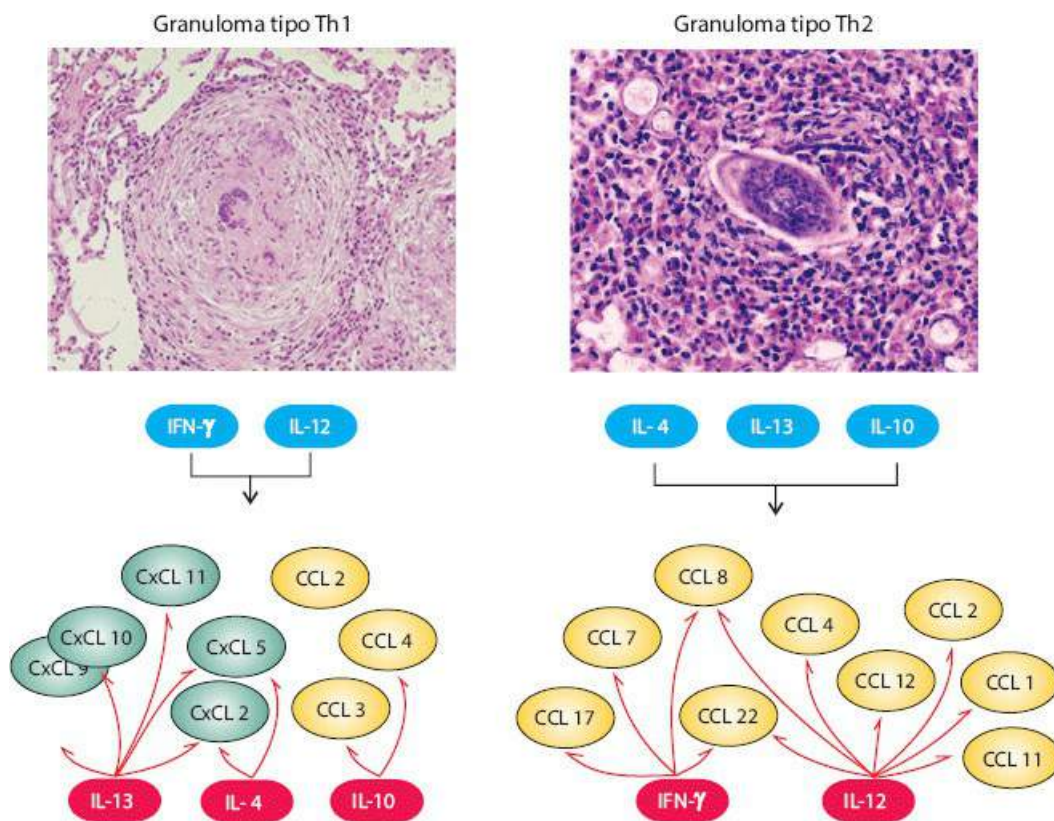



Figura 4.36 Representação esquemática resumida das principais citocinas e quimiocinas envolvidas na patogênese de granulomas dos tipos Th1 e Th2. As setas vermelhas indicam inibição da produção de quimiocinas em cada granuloma. As citocinas que induzem granulomas Th1 inibem a formação de granulomas Th2, e vice-versa.

Embora a maioria dos granulomas apresente macrófagos agrupados, organizados, com aparente estado de ativação no início do processo, há casos em que o agente inflamatório induz migração de macrófagos que se agrupam mas sem se organizarem nem apresentarem sinais de ativação; tais macrófagos tornam-se vacuolados e formam agregados grandes e frouxos. Nesses granulomas, a exsudação de linfócitos é pequena ou ausente. É o que acontece em algumas formas de doenças infecciosas por parasitos intracelulares, como *Mycobacterium leprae* (Figura 4.37) e *Leishmania brasiliensis*, em que o hospedeiro não desenvolve imunidade celular contra o agente infeccioso, ficando os macrófagos incapazes de matar o

parasito. Na forma virchowiana da hanseníase, os granulomas são constituídos por agrupamentos frouxos de macrófagos volumosos, vacuolizados e abarrotados de bacilos (células de Virchow). Aspecto semelhante é visto na leishmaniose tegumentar anérgica, na qual se veem macrófagos agrupados repletos de parasitos. Nas duas condições, os linfócitos estão ausentes e a imunidade celular encontra-se fortemente deprimida. Essas observações na leishmaniose e na hanseníase reforçam o princípio de que a resposta imunitária celular é inquestionavelmente um fator importante na organização dos granulomas.

Inflamações hipertrofiantes ou hiperplásicas

São inflamações crônicas que se acompanham de acentuada neoformação conjuntivovascular (fenômeno reparativo cicatricial exagerado) ou de hiperplasia de componentes do parênquima do órgão. Tais inflamações ocorrem sobretudo em mucosas, tornando mais espessas e salientes suas formações anatômicas normais (papilas, dobras). As glândulas e os componentes da lâmina própria podem formar elevações na superfície (pólipos), sendo a inflamação denominada poliposa (p. ex., retite, colite, cistite poliposas). A esquistossomose intestinal pode induzir inflamação hiperplásica, resultando nas formas poliposa e pseudotumoral da doença. As lesões apresentam-se como massas duras, formadas por tecido fibroso contendo numerosos granulomas esquistossomóticos fibrosados, geralmente com ovos e restos de ovos calcificados.

Inflamações esclerosantes

Inflamações crônicas podem também ter aspecto esclerosante**,** em que a neoformação fibrosa excessiva e a sua retração subvertem profundamente a arquitetura do órgão e as suas funções, causando outra doença (fibrose do órgão), independente da inflamação primária (p. ex., fibrose pulmonar secundária a pneumonias intersticiais induzidas por radiação ou por autoagressão imunitária).

Manifestações regionais de inflamações

O aumento de volume dos linfonodos que drenam uma área inflamada (vulgarmente denominado íngua) é a manifestação regional mais comum de inflamações. Essa linfonodomegalia satélite resulta de dois fenômenos, isolados ou concomitantes: (1) o agente inflamatório libera antígenos que são levados aos linfonodos regionais, onde provocam reação imunitária com proliferação celular, aumentando o tamanho deles. É o *estado reacional* ou exaltação acima do normal da função do linfonodo devido a estimulação excessiva. Pode haver proliferação maior no compartimento B-dependente (folículos, estado reacional folicular) ou T-dependente (área paracortical, estado reacional paracortical) ou em ambos; (2) quando o agente etiológico é de natureza infecciosa e chega ao linfonodo, nele produz uma reação inflamatória com as mesmas características da inflamação da qual se originou; fala-se então em *linfadenite* (inflamação do linfonodo), que pode estar acompanhada de inflamação ao longo do vaso linfático (linfangite) (Figura 4.38).

Manifestações sistêmicas de inflamações | Respostas sistêmicas após agressões

A reação inflamatória induzida por uma agressão localizada produz também uma resposta sistêmica, que visa amplificar ou fortalecer a resposta local e os mecanismos que a regulam (Figura 4.39). Além desse efeito sistêmico, contrarregulador da resposta inata (reflexo anti-inflamatório ou anti-imunitário), existem outras respostas sistêmicas que induzem alterações metabólicas, da temperatura corporal, do apetite e do comportamento, completando os mecanismos de adaptação a agressões localizadas; tais respostas são inespecíficas e muito semelhantes frente a diferentes tipos de agressão, e recebem o nome genérico de *reação de fase aguda*, também conhecida como *estresse*. É importante ressaltar que estresse é o conjunto das respostas desencadeadas após agressões, e a palavra não deve ser usada como sinônimo do ato de agredir (este pode ser denominado estressor ou produtor de estresse). A Figura 4.40 ilustra algumas manifestações sistêmicas das inflamações.

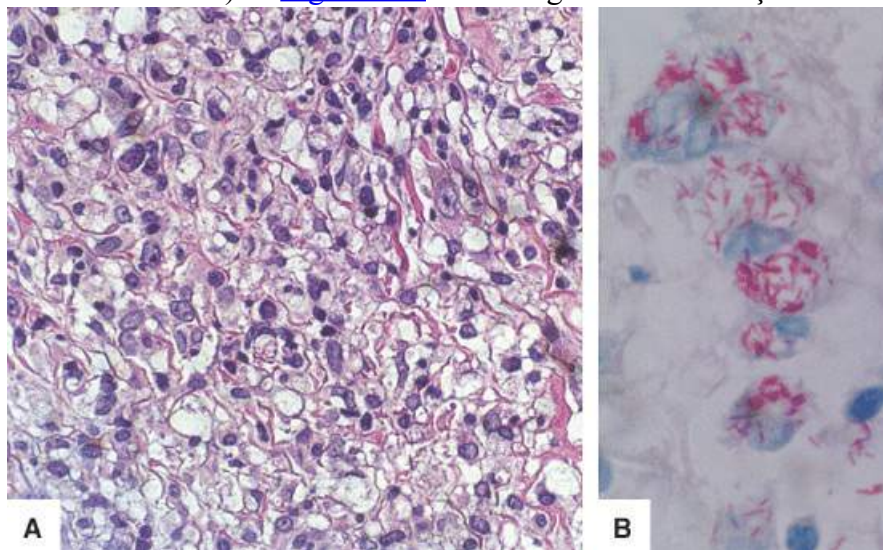



Figura 4.37 Inflamação causada pelo *Mycobacterium leprae*, em paciente com hanseníase virchowiana. Infiltrado difuso de macrófagos com citoplasma vacuolado (**A**). Notar ausência de linfócitos. Os macrófagos estão repletos de bacilos, como mostra a coloração de Ziehl-Neelsen (**B**).

Figura 4.38 Principais manifestações regionais de inflamações.

Reflexo anti-inflamatório

A resposta sistêmica da reação de fase aguda que se segue a uma agressão tem um braço estimulador (ou aferente) neural e um humoral e um braço efetuador (ou eferente) neural e um humoral. Entre os componentes dessa resposta sistêmica há os que ampliam a resposta local e os que a reduzem, especialmente os seus efeitos lesivos. Ao atingir os tecidos, uma agressão estimula terminações nervosas aferentes (braço aferente neural) que levam o estímulo ao sistema nervoso central, onde pode ser integrado em diferentes centros; ao mesmo tempo, a agressão induz inflamação na qual são liberadas citocinas que caem na circulação e se dirigem também ao sistema nervoso central (braço aferente humoral), onde encontram receptores em vários núcleos de neurônios, gerando respostas que tentam adaptar o organismo à nova situação. Estímulos integrados no hipotálamo e em centros autonômicos desencadeiam uma resposta via sistema nervoso simpático e parassimpático (braço eferente neural) e via eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal (braço eferente humoral). A Figura 4.39 resume o reflexo anti-inflamatório.

A via autonômica libera acetilcolina em terminações parassimpáticas; a acetilcolina tem atividade eminentemente anti-inflamatória, exercendo efeitos inibidores através de receptores colinérgicos em macrófagos e em linfócitos. Em terminações simpáticas e na medular da suprarrenal, é liberada adrenalina, que, em receptores beta existentes em macrófagos e linfócitos, tem efeito supressor da resposta imunitária, portanto efeito anti-inflamatório; via receptores alfa em macrófagos, ativa o poder microbicida destes, atuando como pró-inflamatório (via eferente neural). A ativação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal induz a liberação de ACTH, que é o braço eferente humoral.

Citocinas liberadas por leucócitos, especialmente IL-1, TNF-α e IL-6, chegam ao sistema nervoso central (via aferente humoral indutora da reação de fase aguda) e encontram receptores em várias áreas do encéfalo, especialmente no hipotálamo, podendo atuar em centros autonômicos, em núcleos que controlam a atividade da hipófise, a temperatura corporal, o apetite e o sono, e em outras áreas que controlam o comportamento. A ativação de centros autonômicos resulta em estímulo do parassimpático e do simpático, gerando uma resposta eferente anti-inflamatória. Ação no hipotálamo ativa o córtex da suprarrenal (via ACTH), com liberação de glicocorticoides (via eferente humoral), que exercem poderoso efeito anti-inflamatório por bloquear desde a captura e a adesão de leucócitos até a sua ativação.

Proteínas de fase aguda

IL-1, TNF-α e IL-6 atuam em hepatócitos e induzem: (1) redução na síntese de albumina e ferritina; (2) aumento na produção de proteína C reativa, proteína precursora de amiloide (SAA), ceruloplasmina, α_1-antitripsina, α_2-macroglobulina, fibrinogênio, haptoglobina (fibronectina monomérica) e componentes do complemento, podendo os níveis circulantes desses produtos se elevar a até 50 vezes. Tais proteínas são conhecidas como **proteínas reacionais de fase aguda**, embora as alterações nelas observadas possam persistir em agressões crônicas. *Proteínas inibidoras de proteases*, como a α_1-antitripsina, são importantes para modular a ação de proteases de fagócitos inevitavelmente liberadas no interstício por exocitose ou durante a fagocitose. A *ceruloplasmina* tem o papel de remover radicais livres extravasados de células fagocitárias. Baixos níveis de *ferritina* reduzem o ferro sérico e sua disponibilidade, diminuindo a chance de formação de radicais livres nos tecidos. Redução de Fe^{++} diminui também a possibilidade de proliferação de muitos tipos de bactérias que dele necessitam. A *proteína C reativa* tem função pouco conhecida, apesar de ser a proteína de fase aguda sintetizada em maior quantidade, sendo sua dosagem utilizada inclusive no diagnóstico de inflamações. Ela pode aderir a microrganismos e

favorecer a ativação do complemento; pode também atuar no endotélio de artérias, facilitando a sua ativação e a passagem de lipoproteínas para a íntima, contribuindo na gênese da aterosclerose. *Haptoglobina* é proteína opsonizante, sendo importante na remoção de restos celulares e, principalmente, de hemoglobina livre na circulação. A quantidade de *albumina* plasmática se reduz mais por causa de sua passagem para o interstício (edema) e por aumento do seu catabolismo do que por diminuição na sua síntese.

Em agressões crônicas, as proteínas de fase aguda permanecem elevadas, razão pela qual podem ser marcadores da existência de processo inflamatório crônico. Níveis séricos elevados de proteína C reativa são indicadores de inflamação crônica persistente e têm relação direta com o risco de complicações da aterosclerose coronariana.

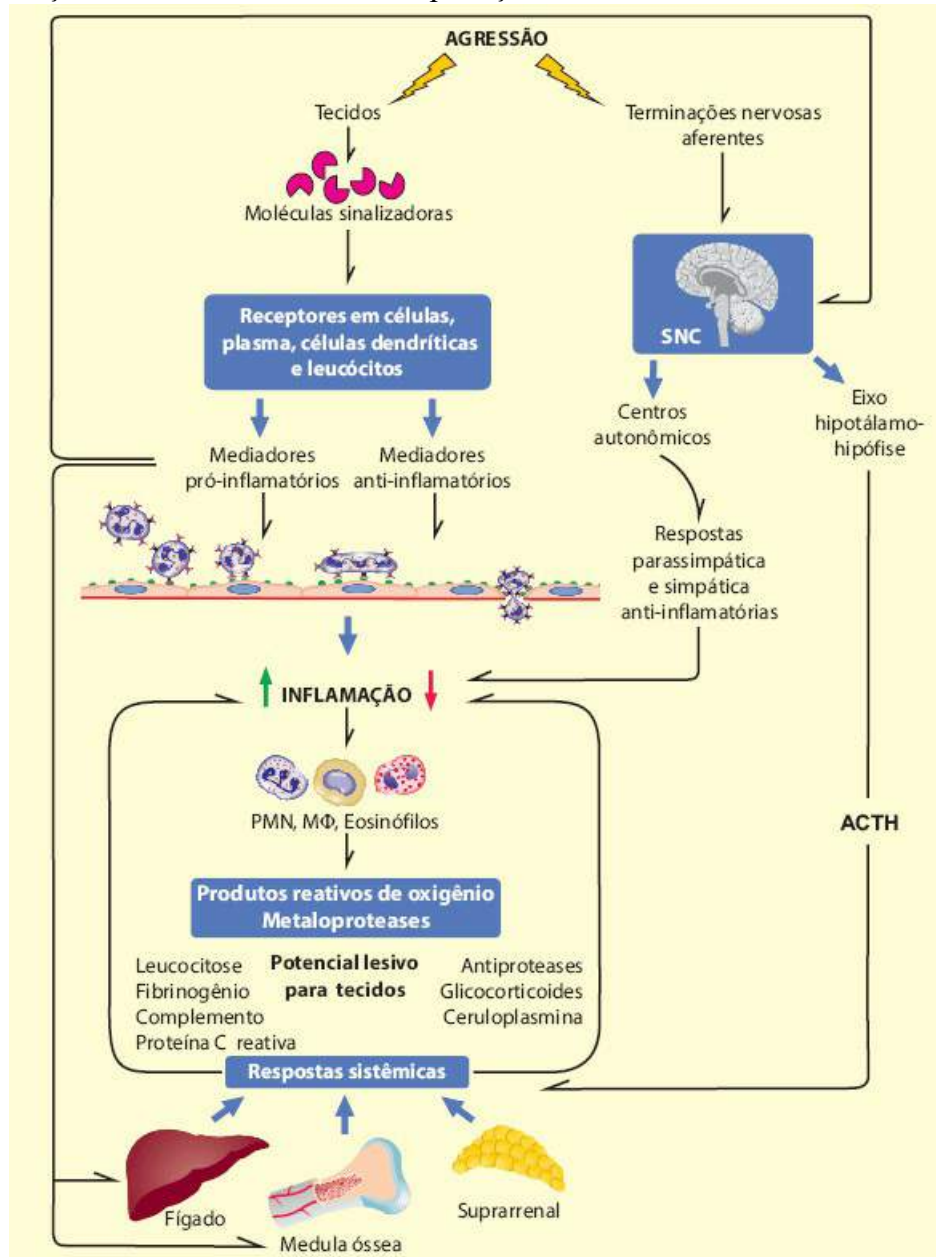



Figura 4.39 Respostas sistêmicas após agressões e seus efeitos moduladores sobre a resposta inflamatória. No lado esquerdo da figura estão indicados os estímulos que resultam em efeitos pró-inflamatórios. Notar que existe um reflexo anti-inflamatório com um braço aferente nervoso (via terminações nervosas aferentes) e um humoral (mediadores pró-inflamatórios). Há também um braço eferente nervoso (respostas simpática e parassimpática) e um humoral (via eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal. Os mediadores pró-inflamatórios atuam no fígado e na medula óssea, induzindo resposta pró-inflamatória (leucocitose e aumento de proteína C reativa, de componentes do complemento e da coagulação sanguínea) e anti-inflamatória (antiproteases, ceruloplasmina).

Alterações no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas

A ativação do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal induz a liberação de corticosteroides, enquanto a ativação de centros autonômicos libera adrenalina; ambos provocam alterações metabólicas no metabolismo de carboidratos, lipídeos e proteínas. A adrenalina estimula a glicogenólise, aumentando a glicemia. A glicogenólise se faz inicialmente no fígado, onde a depleção de glicogênio é rápida; depois se mantém nos músculos, outra importante reserva de glicogênio. Além disso, a adrenalina atua nas ilhotas de Langerhans, inibindo a liberação de insulina e aumentando a de glucagon, que auxiliam na manutenção de glicemia mais elevada; atua ainda em lipócitos, favorecendo a lipólise, que resulta em aumento de ácidos graxos circulantes.

A adrenalina também incrementa o trabalho cardíaco (aumenta o volume/min) e produz vasodilatação arteriolar nos músculos esqueléticos, propiciando condições para a fuga física do indivíduo (o interessante é que essas alterações ocorrem mesmo se a fuga não é possível). Aumento na captação de ácidos graxos pelo fígado leva a maior utilização desses como fonte de energia, aumentando a síntese de corpos cetônicos, importante matéria-prima na produção de energia no sistema nervoso central.

Glicocorticoides ativam o catabolismo proteico (aumentando a excreção do N urinário) e incrementam a síntese de glicose a partir de aminoácidos após sua oxidação (gliconeogênese). Tais modificações visam a aumentar a glicemia para que a atividade do tecido nervoso, que não armazena glicose, se mantenha normal, coordenando as diversas funções do organismo agredido.

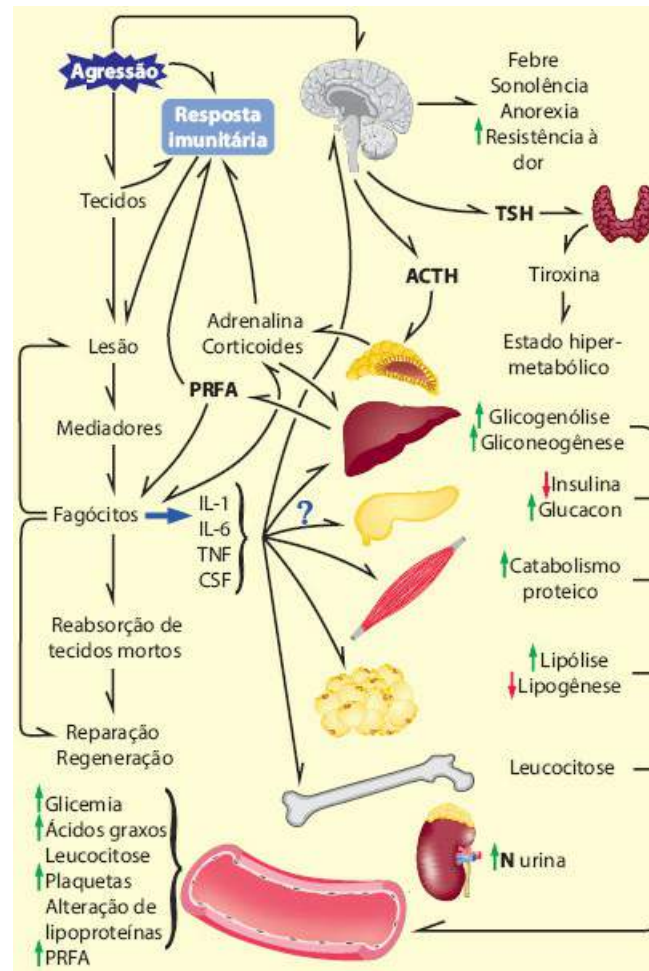



Figura 4.40 Principais respostas sistêmicas após agressões, incluindo as principais alterações endócrinas e metabólicas. PRFA = proteínas reacionais de fase aguda; N = nitrogênio; TSH = hormônio tireotrófico; ACTH = hormônio adrenocorticotrófico.

Na reação de fase aguda, o catabolismo proteico está aumentado, especialmente nos músculos esqueléticos, que sofrem redução rápida de sua massa. Há proteólise acentuada, que fornece aminoácidos para a gliconeogênese e a glicogenogênese. O aumento dos níveis circulantes de alguns aminoácidos, como glutamina, é importante para as células que se reproduzem rapidamente; a atividade de linfócitos, por exemplo, é favorecida por altos níveis circulantes de glutamina e arginina. Aumento no catabolismo proteico é discreto em vísceras e não existe no tecido nervoso. A proteólise muscular acelerada deve-se à ativação da proteólise mediada por proteassomos no citosol, após ubiquitinação de proteínas citoplasmáticas. Glicocorticoides, TNF-α, IL-1 e IL-6 aumentam a síntese de ubiquitinas e sua ligação com proteínas celulares, favorecendo a degradação destas nos proteassomos.

Além de variações na síntese de proteínas, na reação de fase aguda há alteração na função do sistema de oxidases de função mista (sistema citocromo P450), havendo redução de sua atividade. Isso é importante porque a ação de muitos medicamentos metabolizados no fígado pode estar modificada durante processos inflamatórios agudos ou crônicos.

A elevação da glicemia e de ácidos graxos circulantes aumenta a disponibilidade energética nos tecidos, cujas necessidades estão aumentadas devido à liberação de TSH (que estimula a produção de tiroxina) pela adeno-hipófise por ação de estímulos nervosos e/ou de citocinas no hipotálamo. Por outro lado, alterações na síntese de proteínas hepáticas que se ligam a lipídeos e aumento de ácidos graxos circulantes modificam a constituição das lipoproteínas devido a mudanças na relação entre as quantidades de seus componentes; esse fato pode alterar suas propriedades físico-químicas e induzi-las a formar agregados maiores que, em certas circunstâncias, formam microêmbolos e aumentam a coagulabilidade do sangue, favorecendo trombose.

Em resumo, os mediadores principais das modificações metabólicas são os hormônios do córtex da suprarrenal,

adrenalina, tiroxina (daí o aumento da atividade metabólica e a maior demanda energética), hormônio do crescimento e glucagon (que impede a utilização periférica de glicose). Embora os corticosteroides sejam os agentes mais importantes do estado hipercatabólico na reação de fase aguda e nos estados de choque, a IL-1 e o TNF-α também desempenham papel relevante, especialmente aumentando o catabolismo nos músculos.

Alterações do apetite e do sono

Além de induzirem secreção de catecolaminas e de hormônios da suprarrenal, a IL-1 e o TNF-α atuam no sistema nervoso central inibindo o apetite. A queda na ingestão de alimentos, a redução da captação de ácidos graxos em adipócitos e o estado hipercatabólico provocam rápida perda de peso. É o que se observa em pacientes em estado de choque ou com doença inflamatória crônica. Além de anorexia, os indivíduos apresentam insônia e irritabilidade, consideradas também secundárias à ação dessas citocinas no sistema nervoso central.

Após agressões, especialmente de natureza infecciosa, o organismo apresenta uma série de manifestações inespecíficas, maldefinidas, caracterizadas por fraqueza, mal-estar, cansaço, depressão e letargia, que, ao lado de febre, perda de apetite, dores musculares e articulares, constituem sinais inespecíficos de doenças inflamatórias e infecciosas. Estudos experimentais mostram que tais manifestações decorrem da ação de citocinas (IL-1, TNF-α, IL-6 e interferons) no sistema nervoso central. Esse efeito pode ser desencadeado por estímulos nervosos ou por citocinas produzidas em células do sistema nervoso central (micróglia e macrófagos perivasculares) estimuladas por citocinas vindas da periferia ou por produtos de microrganismos. Estudos experimentais mostram, inclusive, que alterações psicológicas em doenças infecciosas e inflamatórias (o comportamento doente, em que o indivíduo só se preocupa com seu corpo e sua doença) são secundárias à ação de citocinas no sistema nervoso central, o que reforça o conceito de uma nova área do conhecimento, a Psiconeuroimunologia.

Febre

A febre é outra manifestação frequente na reação de fase aguda, sobretudo quando o agressor é um agente infeccioso. Trata-se de uma síndrome clínica caracterizada por sensação de frio, tremores, hipertermia e taquicardia, seguidos de sudorese e diurese no período de resolução. No estágio inicial da febre, aumenta a produção de calor e reduzem-se os mecanismos de perda térmica. Nessa fase, o indivíduo apresenta hiperalgesia, excitação, elevação da pressão arterial e insônia. Em um segundo estágio, os mecanismos de adaptação à sensação de frio diminuem, e o organismo passa a perder calor por dissipação (estágio de pecilotermia). Nesse estágio, inicia-se o declínio do processo, e o indivíduo apresenta hipoalgesia, redução da atividade motora, sonolência e hipotensão.

A febre resulta de desregulação dos centros termorreguladores, que ficam com seu termostato (neurônios termossensíveis), regulados para cima. A partir daí, tais neurônios emitem sinais a outros neurônios e ao organismo para que haja maior produção de calor (o indivíduo sente frio), aumento na liberação de tiroxina (que promove desacoplamento da fosforilação na cadeia respiratória) e estímulo à contração muscular (tremores). A temperatura corporal eleva-se e, quando atinge o nível de regulação dos neurônios, estabiliza-se (mantém-se a hipertermia). Cessada a ação do agressor, os neurônios termossensíveis voltam ao estado normal de regulação (para a temperatura corporal normal em torno de 37°C), e o organismo recebe sinais para reduzir a produção e aumentar a perda de calor – daí a sudorese, sinal de que a febre está em queda. A taquicardia induz aumento transitório da pressão sistólica, o que aumenta a filtração glomerular, motivo do aumento da diurese que o paciente apresenta na fase de resolução da febre.

Todas as alterações que ocorrem na síndrome febril são mediadas por substâncias denominadas **pirógenos**, que podem ser endógenos ou exógenos. Os *pirógenos endógenos* mais importantes são IL-1, TNF-α, IL-2, IL-6 e IFN-γ. Os *pirógenos exógenos* são representados por lipopolissacarídeos e proteoglicanos de bactérias, RNA de dupla fita de vírus, manan e glican da parede celular de fungos, anafilatoxinas originadas do complemento, entre outros. Os mecanismos de ação dos pirógenos para provocar febre são ainda pouco conhecidos. Pirógenos exógenos podem induzir febre por mecanismos periféricos e centrais. São *mecanismos periféricos*:(1) ativação de macrófagos, que liberam PGE_2 e citocinas, as quais atuam em terminações aferentes vagais (especialmente no fígado) que levam estímulos ao núcleo do trato solitário, de onde partem sinais para a área pré-óptica do hipotálamo (no órgão vascular circunventricular, OVCV), onde neurônios adrenérgicos liberam adrenalina, que atua no endotélio, induzindo liberação de PGE_2. Esta atua em neurônios termorreguladores, desregulando-os e induzindo-os a emitir sinais para aumentar a produção e diminuir a perda de calor; (2) IL-1 e outros pirógenos endógenos liberados por macrófagos em tecidos agredidos caem na circulação e atuam no endotélio do OVCV, que libera PGE_2, a qual atua nos neurônios termorreguladores; (3) células fagocitárias circulantes liberam citocinas (sintetizadas *in loco* ou que levam aderidas à membrana) diretamente no OVCV e induzem a síntese de PGE_2. São considerados *mecanismos centrais*: (1) ação direta de pirógenos exógenos sobre as células endoteliais do OVCV, que, ativadas, liberam citocinas que atuam sobre células da glia (astrócitos e micróglia), as quais produzem PGE_2, responsável pela desregulação de neurônios termorreguladores; (2) alguns pirógenos exógenos podem atravessar a barreira hematoencefálica no OVCV e atuar diretamente em células da glia, induzindo-as a produzir citocinas e PGE_2.

Seja por mecanismos periféricos ou por mecanismos centrais, a febre depende da produção de PGE_2, que é o mediador final em neurônios termorreguladores. As ciclo-oxigenases (COX), enzimas-chave na síntese de prostaglandinas, são importantes no processo febril, razão pela qual muitos antitérmicos são inibidores dessas enzimas. Como existem duas

isoformas de COX, denominadas COX-1, de distribuição universal, constitutiva, e COX-2, de distribuição constitutiva no endotélio do OVCV e em algumas células do SNC e induzível em macrófagos e células endoteliais, há grande interesse por saber qual das isoformas é mais importante na síntese de PGE_2 durante a febre. O paracetamol, por exemplo, parece inibir as duas isoformas da enzima, razão do seu excelente efeito antitérmico. A Figura 4.41 resume os possíveis mecanismos de instalação da febre.

Os pirógenos estimulam também a liberação de substâncias que desencadeiam efeitos antitérmicos, ou seja, ações que visam a inibir a febre. Tais substâncias, denominadas **criógenos** ou **antipiréticos endógenos**, não são ainda bem conhecidas, mas têm sua existência bem demonstrada: o plasma de animais na fase de resolução da febre inibe a hipertermia produzida pela injeção de pirógeno em outro animal. Algumas substâncias são apontadas como criógenos endógenos: (1) glicocorticoides, que atuam em nível periférico reduzindo a produção de citocinas (pirógenos endógenos); além disso, há evidências experimentais de que atuam também no sistema nervoso central, no OVCV e em neurônios termorreguladores, possivelmente inibindo a síntese de PGE_2; (2) arginina-vasopressina, produzida pela neuro-hipófise e cuja liberação aumenta na fase inicial de redução da febre; (3) melanocortinas (ACTH, alfa e gama-MSH), derivadas da pró-opiomelanocortina, são produzidas na adeno-hipófise e em alguns neurônios do sistema nervoso central. As melanocortinas, especialmente alfa e gama-MSH, atuam em receptores para opioides em neurônios termorreguladores, facilitando a regulação de sua sensibilidade térmica; (4) algumas citocinas têm efeito antipirético, como a IL-10, que inibe a produção de citocinas inflamatórias, como IL-1 e IFN-γ. Há também evidências de ação direta da IL-10 no sistema nervoso, em neurônios termorreguladores; (5) lipocortina 1, membro de uma extensa família de proteínas anti-inflamatórias produzidas no tecido mieloide, pulmões e sistema nervoso central. A lipocortina 1 inibe a síntese de PGE_2, inclusive por inibição da COX-2; (6) uma proteína isolada da urina de animais na fase pós-febril e da urina de gestantes nas últimas semanas de gravidez (no período periparto, a mulher é refratária à febre); é possível que essas proteínas antitérmicas sejam peptídeos da família de lipocortinas. Como certas agressões induzem hipotermia, é possível que esta seja decorrente da produção exagerada de criógenos endógenos nas fases imediatas após a agressão.

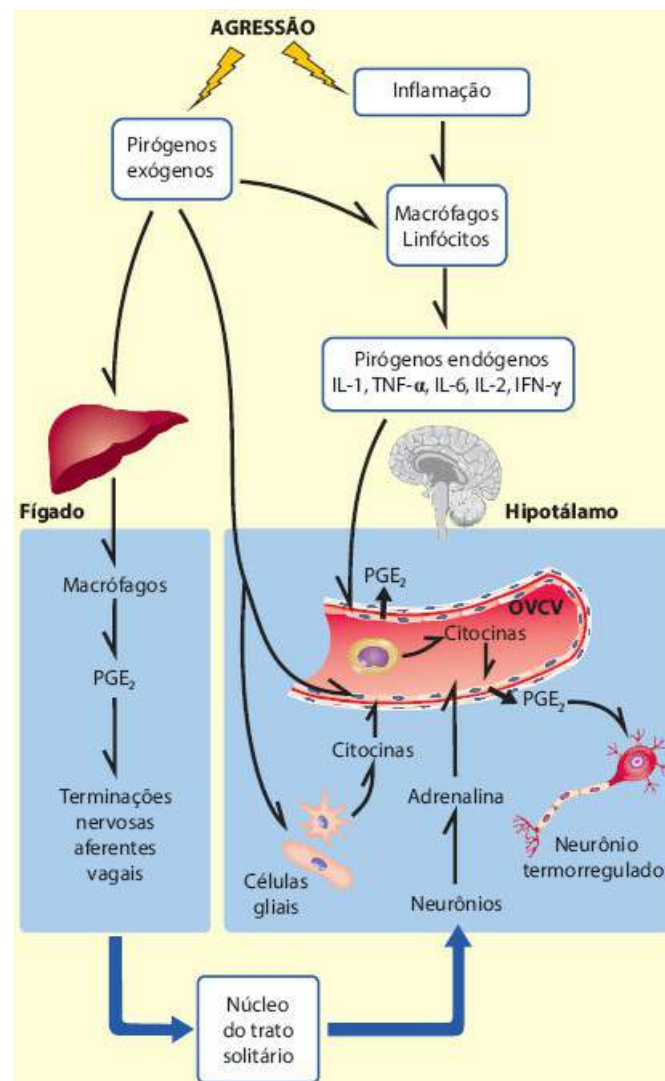



Figura 4.41 Mecanismos da febre. Os pirógenos exógenos atuam: (a) no fígado, causando estímulo vagal, por meio de prostaglandinas (PG); (b) no hipotálamo, atuam em células endoteliais do órgão vascular circunventricular (OVCV) e em células da glia (astrócitos e micróglia). Leucócitos circulantes produzem pirógenos endógenos que atuam diretamente no OVCV.

Do ponto de vista adaptativo, a febre tem papel na defesa contra infecções: temperaturas elevadas impedem o crescimento de muitos microrganismos e induzem aumento na atividade do complemento. Por outro lado, a febre é responsável, em parte, pelo estado hipermetabólico no organismo agredido. Por essa razão, seus efeitos prejudiciais devem ser levados em conta, devendo ela ser combatida em muitas circunstâncias. Pacientes com problemas respiratórios e cardiocirculatórios são particularmente afetados na síndrome febril por causa do estado hipercatabólico e do aumento do tônus simpático que a acompanha.

Resistência à dor

Mudança na sensibilidade dolorosa deve-se à produção de endorfinas, que, nos centros talâmicos e na formação reticular que integram os estímulos dolorosos, aumentam o limiar para a sensação dolorosa. Diminuição da dor é evidente em estados de agressão grave (grandes queimados, traumatismos múltiplos etc.).

Atividade de fagócitos | Alterações numéricas de leucócitos

A atividade de alguns tipos de linfócitos B e T e de células fagocitárias diminui por ação de glicocorticoides e de mediadores adrenérgicos (via receptores beta) e colinérgicos. Corticoides atuam diretamente em fagócitos aumentando a estabilidade de membranas e dificultando a fusão de fagossomos com lisossomos, além de inibirem o NFκB, principal fator de transcrição de mediadores pró-inflamatórios. Por outro lado, corticoides facilitam a produção de citocinas anti-inflamatórias (TGF-β e IL-10) por macrófagos e, especialmente, induzem a diferenciação de linfócitos T reguladores.

Outro componente da reação de fase aguda é o aumento da produção de leucócitos na medula óssea (leucocitose), fenômeno mediado por IL-1 e por fatores de crescimento liberados por células fagocitárias e por linfócitos, como fator estimulador de colônias para granulócitos e para monócitos (CSF-GM). Em infecções agudas, pode haver *desvio à esquerda* (aumento do número de neutrófilos jovens na circulação). Redução do número de eosinófilos ocorre em resposta a níveis elevados de corticoides liberados pela suprarrenal.

▸ Leitura complementar

ALLER, MA *et al.* The inflammatory response: an efficient way of life. *Med Sci Monit, 12*:225-34, 2006.

ANNALS OF NEW YORK ACADEMY OF SCIENCE, vol. 856, 1998 (febre).

ANNALS OF NEW YORK ACADEMY OF SCIENCE, vol. 933, 2001 (neuroimunomodulação).

ANNALS OF NEW YORK ACADEMY OF SCIENCE, vol. 966, 2002 (neuroimunomodulação).

ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES, vol. 797. New York, Academic Press, 1996 (integrinas).

BEVILACQUA, MP. Endothelial-leukocyte adhesion molecules. *Annu Rev Immunol, 11*:767-804, 1993.

BIANCHI, ME. DAMPs, PAMPs and alarmins: all we need to know about danger. *J Leukoc Biol, 81*:1, 2007.

BRINKMANN, V *et al.* Neutrophil extracellular traps kill bacteria. *Science, 303*:1532-35, 2004.

BRINKMANN, V, ZYCHLINSKY, A. Beneficial suicide: Why neutrophils die to make NETs. *Nat Rev Microbiol, 5*:577-82, 2007.

CARNEIRO, LA *et al*. Nod-like proteins in inflammation and disease. *J Pathol, 214*:136-48, 2008.

CLARKE, TB, WEISER, JN. Intracellular sensors of extracellular bacteria. *Immunol Rev*, *243*:9-25, 2011.

CLINICAL INFECTIOUS DISEASES, vol. 31 (suppl 5), 2000 (febre).

CUA, DJ, TATO, CM. Innate IL-17-producing cells: the sentinels of the immune system. *Nat Rev Immunol, 10*:479-89, 2010.

DEANFIELD, JE, HALCOX, JP, RABELINK, TJ. Endothelial function and dysfunction: testing and clinical relevance. *Circulation,* 115:1285-95,2007.

DENNIS EA, NORRIS PC. Eicosanoid storm in infection and inflammation. *Nat Rev Immunol*, *15(8)*:511-23, 2015.

EVANS SS, REPASKY EA, FISHER DT. Fever and the thermal regulation of immunity: the immune system feels the heat. *Nat Rev Immunol, 15*:335-4, 2015.

FRIEDL, P, WEIGELIN, B. Interstitial leukocyte migration and immune function. *Nat Immunol, 9*:960-9, 2008.

GABAY, C *et al*. Acute-phase proteins and other systemic responses to inflammation. *N Engl J Med, 340*:448-57, 1999.

GALLI, SJ, TSAI, M. Mast cells: versatile regulators of inflammation, tissue remodeling, host defense and homeostasis. *J Dermatol Sci, 49*:7-19, 2008.

GEISSMANN, F *et al.* Development of monocytes, macrophages, and dendritic cells. *Science, 327*:656-61, 2010.

HÄGER, M *et al.* Neutrophil granules in health and disease. *J Intern Med, 268*:25-34, 2010.

HANIFFA, M, BIGLEY, V, COLLIN, M. Human mononuclear phagocyte system reunited. *Semin Cell Dev Biol, 41*:59-69, 2015.

HANSSON, E, SKIÖLDEBRAND, E. Coupled cell networks are target cells of inflammation, which can spread between different body organs and develop into systemic chronic inflammation. *J Inflamm (Lond)*, *12*:44, 2015.

HART, J. Inflammation: its role in the healing of acute wounds. *J Wound Care, 11*:205-9, 2002.

HIETBRINK, F *et al.* Trauma: the role of innate immune system. *W J Emerg Surg., 1*:1-11, 2006.

HOGAN, SP *et al*. Eosinophils: biological properties and role in health and disease. *Clin Exp Allergy, 38*:709-50, 2008.

HORNEF, MW *et al*. The function and biological role of toll-like receptors in infectious diseases: an update. *Curr Opin Infect Dis, 21*:304-12, 2008.

JAESCHKE, H. Molecular mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and preconditioning. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 284*:G15-26, 2003.

JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, vol. 115, 2005 (plaquetas).

JOURNAL OF LEUKOCYTE BIOLOGY, vol. 59 (suppl). Bethesda, Society for Leukocyte Biology, 1996 (fagócitos e fagocitose).

KIANG, JG, TSEN, KT. Biology of hypoxia. *Chin J Physiol, 49*:223-33, 2006.

KOKURA, S, YOSHIDA, N, YOSHIKAWA, T. Anoxia/reoxygenation-induced leucocyte-endothelial cell interactions. *Free Radic Biol Med, 33*:427-32, 2002.

KROEMER, G *et al*. Mitochondrial membrane permeabilization in cell death. *Physiol Rev, 87*:99-163, 2007.

KRUGER, P *et al*. Neutrophils: Between host defence, immune modulation, and tissue injury. PLoS Patho, 11:e10; 2015.

MASON, DR, BECK, PL, MURUVE, DA. Nucleotide-binding oligomerization domain-like receptors and inflammasomes in the pathogenesis of non-microbial inflammation and diseases. *J Innate Immun*, 4:16-30, 2012.

MEDZHITOV, R. Inflammation 2010: new adventures of an old flame. *Cell, 140*:771-6, 2010.

MERLE, NS, CHURCH, SE, FREMEAUX-BACCHI, V, ROUMENINA, LT. Complement System Part I and II. *Front Immunol, 6*:262,2015.

MIN, B, LE, GROS, G, PAUL, WE. Basophils: a potential liaison between innate and adaptive immunity. *Allergol Int., 55*:99-104, 2006.

MINAI-FLEMINGER, Y, LEVI-SCHAFFER, F. Mast cells and eosinophils: the two key effector cells in allergic inflammation. *Inflamm Res, 58*:631-8, 2009.

MTSUDA, N, HATTORI, Y. Systemic inflammatory response: molecular mechanisms and gene therapy. *J Pharmacol Sci, 101*:189-98, 2006.

MOTWANI, MP, GILROY, DW. Macrophage development and polarization in chronic inflammation. *Semin Immunol,* 61-5, 2015.

MUNFORD, RJ. Severe sepsis and septic shock. *Annu Rev Pathol., 1*:467-96, 2006.

ONTIVEROS, F, KONO, H. The sterile inflammatory response. *Annu Rev Immuno., 28*:321-42, 2010.

ONUFFER, JJ, HORUK, R. Chemokines, chemokine receptors and small-molecule antagonists: recent developments. *Trends Pharmacol Sci, 23*:459-67, 2002.

OPPENHEIM, JJ *et al*. Alarmins initiate host defense. *Adv Exp Med Biol., 601*:185-94, 2007.

SALEH, M. The machinery of Nod-like receptors: refining the paths to immunity and cell death. *Immunol Rev*, 243:235-46, 2011.

SCHIMID-SCHONHEI, GW. Analysis of inflammation. *Annu Rev Biomed Eng, 8*:93-131, 2006.

SEMINARS IN IMMUNOLOGY, vol. 14(2), 2002 (adesão e migração de leucócitos).

SERHAN, CN. Novel lipid mediators and resolution mechanisms in acute inflammation: to resolve or not? *Am J Pathol, 177*:1577-91, 2010.

SERHAN, CN, CHIANG, N, DALLI, J. The resolution code of acute inflammation: Novel pro-resolving lipid mediators in resolution. *Semin Immunol, 27*:200-15, 2015.

SHIN, S, BRODSKY, IE. The inflammasome: Learning from bacterial evasion strategies. *Semin Immunol*, 27:102-110,2015.

SILVA, MT. When two is better than one: macrophagesand neutrophils work in concert in innate immunity as complementary and cooperative partners of a myeloid phagocyte system. *J Leuk Biol, 87*:93, 2010.

SOEHNLEIN, O. Direct and alternative antimicrobial mechanisms of neutrophil-derived granule proteins *J Mol Med, 87*:1157-64, 2009.

SOROKIN, L. The impact of the extracellular matrix on inflammation. *Nat Rev Immunol, 10*:712-23, 2010.

SUMMERS, C *et al.* Neutrophil kinetics in health and disease. *Trends Immunol, 31*:318-324, 2010.

YONA, S, GORDON, S. From the Reticuloendothelial to Mononuclear Phagocyte System – The Unaccounted Years. *Front Immunol, 6*:328, 2015.

WALKER, JA, BARLOW, JL, MCKENZIE, AN. Innate lymphoid cells--how did we miss them? *Nat Rev Immunol, 13*:75-87, 2013.

WORTHYLAKE, RA, BURRIDGE, K. Leukocyte transendothelial migration: orchestrating the underlying molecular machinery. *Curr Opin Cell Biol, 13*:569-77, 2001.

ZABEL, BA, ROTT, A, BUTCHER, EC. Leukocyte chemoattractant receptors in human disease pathogenesis. *Annu Rev Pathol, 10*:51-81, 2015.

5

Degenerações | Morte Celular

Fausto Edmundo Lima Pereira

As agressões sofridas pelo organismo são reconhecidas por células e tecidos, os quais montam uma resposta que, juntamente com o agente agressor, também podem provocar lesões. Os alvos de lesões podem ser qualquer um dos componentes teciduais (ver Figura 1.5): células, matriz extracelular, microcirculação sanguínea, vasos linfáticos e terminações nervosas. Neste capítulo, serão estudadas somente as lesões celulares representadas por degenerações e morte celular. As demais alterações celulares serão abordadas em outros capítulos.

■ Lesões celulares

Os agentes agressores causam modificações moleculares que se somam e, muitas vezes, resultam em alterações morfológicas. As lesões morfológicas aparecem nas células, no interstício ou em ambos. Dependendo da duração e da intensidade da agressão e da natureza do agente agressor, as lesões celulares podem ser reversíveis ou irreversíveis, ou seja, as células podem sobreviver ou morrer. De acordo com suas intensidade e extensão, as lesões podem ser identificadas a olho nu, por microscopia de luz (ML) ou por microscopia eletrônica (ME). Para a perfeita compreensão de todo o espectro de lesões, é interessante considerar que nem toda agressão resulta em alteração morfológica; esta só aparece quando os distúrbios moleculares e metabólicos são suficientemente intensos para modificar a estrutura de células e tecidos. Por isso mesmo, é importante que o leitor tenha sempre em mente que, quanto mais discreta é uma lesão, mais difícil é o seu reconhecimento. Nesse sentido, o emprego de toda a tecnologia hoje disponível, conforme descrito no Capítulo 2, tem contribuído sobremaneira para melhor conhecimento e maior compreensão das diversas lesões em seus diferentes níveis. Neste capítulo, serão descritos os aspectos ultraestruturais, microscópicos e macroscópicos das principais lesões de interesse prático, tentando-se, sempre que possível, correlacionar os achados morfológicos com as alterações moleculares e suas repercussões funcionais. Antes de descrever cada lesão, porém, serão discutidas brevemente as formas como as células respondem quando agredidas, pois isso ajuda na compreensão das alterações que aparecem após agressões.

■ Respostas das células a agressões | Estresse celular

Frente a agressões, as células dão respostas gerais por meio de mecanismos semelhantes. Estes podem torná-las mais resistentes ou mais adaptadas à agressão ou, dependendo da intensidade desta, induzir morte celular. Em outros termos, quando são agredidas, as células respondem mediante: (1) ativação de vias de sobrevivência; (2) morte celular. Sobreviver ou morrer após agressões depende de uma rede complexa de respostas adaptativas, conforme será discutido ao longo deste capítulo. As respostas e as modificações celulares que surgem após agressões constituem, em conjunto, no que se denomina *estresse celular*, em analogia às respostas sistêmicas que o organismo monta quando é agredido (*estresse*). As alterações funcionais e as lesões morfológicas que surgem nas células após agressões resultam de modificações metabólicas que causam depósitos anormais de substâncias (degenerações), morte celular ou distúrbios na proliferação e diferenciação celulares, estes discutidos no Capítulo 10.

De acordo com a sua natureza, as agressões podem: (1) reduzir a oferta de O_2 e nutrientes; (2) alterar vias metabólicas que produzem energia; (3) gerar radicais livres; (4) agredir diretamente macromoléculas, em especial DNA. Nas membranas, no citoplasma e no núcleo, existem sensores especiais para esses efeitos lesivos, tendo como resposta indução de maior capacidade de sobreviver, de resistir, de reparar lesões moleculares ou, se essa adaptação não for possível, de levar a célula à morte por apoptose, autofagia ou necrose.

Como a homeostase do organismo depende do trabalho cooperativo das diferentes células, que devem manter a sua função individual e a relação adequada com outras células e com a matriz extracelular, inicialmente será feito breve comentário sobre aspectos básicos da fisiologia celular e as principais alterações que surgem nos diversos compartimentos e organelas celulares (síntese proteica, oxidações biológicas, geração de energia etc.) após agressões, com a finalidade de dar ao leitor uma visão abrangente, ainda que resumida, dos modos gerais de reação das células frente aos diversos estímulos.

Membrana citoplasmática e transporte de moléculas | Transporte de íons

A membrana citoplasmática é francamente permeável a pequenas moléculas apolares (difusão simples), tem permeabilidade parcial (difusão simples limitada) para água e outras moléculas polares sem carga elétrica (p. ex., etanol, ureia), mas é impermeável a íons e pequenas moléculas polares (p. ex., aminoácidos, carboidratos simples) e macromoléculas. O trânsito das moléculas para as quais a membrana é impermeável faz-se com o auxílio de proteínas transmembranosas que atuam como moléculas transportadoras, as quais funcionam sem gasto de energia extrínseca (transporte facilitado ou difusão facilitada) ou utilizando energia extrínseca, quando recebem o nome de bombas (transporte ativo). Macromoléculas penetram nas células por diferentes mecanismos de endocitose.

As *moléculas transportadoras* podem transportar um único tipo de molécula, em único sentido (unitransportadores), ou

podem transportar duas moléculas diferentes no mesmo sentido (cotransportadores unidirecionais) ou em sentidos inversos (cotransportadores bidirecionais). A Figura 5.1 mostra os diferentes tipos de passagem de moléculas através da membrana plasmática, por difusão simples ou com auxílio de moléculas transportadoras. Esse tipo de transporte, sem gasto de energia derivada do ATP, faz-se no sentido do gradiente de concentração, ou seja, em direção à área de menor concentração. O transporte facilitado ocorre por mudanças na alteração conformacional da molécula transportadora, induzida pela molécula a ser transportada, utilizando energia armazenada pelo gradiente eletroquímico criado pela diferença de concentração da molécula transportada nos dois lados da membrana; quando a molécula transportada é liberada no seu destino, a alteração conformacional se desfaz e a proteína volta a sua conformação inicial, ficando em condições de receber outra molécula para transportar. Quando existe cotransporte e uma das moléculas se movimenta contra o gradiente de concentração, o sistema utiliza a energia armazenada no gradiente eletroquímico gerado pela que se move para a área menos concentrada. A Figura 5.2 mostra o transporte facilitado de glicose pelo transportador GLUT4.

O *transporte ativo* é feito por bombas constituídas por complexos moleculares com atividade de ATPase (utilizam energia do ATP para transportar moléculas contra gradiente de concentração). A estrutura molecular é diferente nas quatro diferentes famílias dessas bombas: P (transportam íons), F e V (transportam prótons H^+) e ABC (transportam pequenas moléculas orgânicas). A Figura 5.3 mostra a localização dessas bombas nas células de mamíferos. A F-ATPase tem função dupla: de ATPase e de ATPsintase, caso seja ativada por gradiente químio-osmótico (ver adiante, Mitocôndrias).

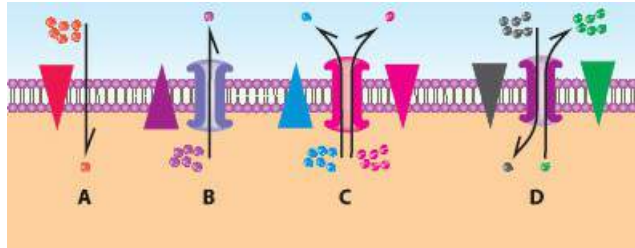



Figura 5.1 Representação esquemática do processo de difusão simples (**A**) e de difusão facilitada (**B**, **C** e **D**). **B** é unitransportador unidirecional; **C** é cotransportador unidirecional; **D** é cotransportador em direções opostas. Os triângulos mostram a direção dos gradientes de concentração de cada substância transportada. O transporte facilitado contra gradiente é possível se existe cotransporte em que um transportado migra em direção ao gradiente, o que fornece energia para levar o outro contra o gradiente.

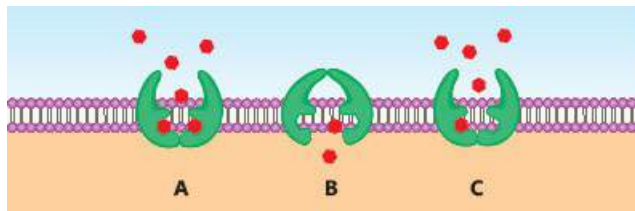



Figura 5.2 Representação de transporte unidirecional (no caso, transportador de glicose, GLUT4) (**A**). A glicose liga-se ao transportador no lado externo da membrana, que sofre alteração conformacional (**B**) e libera o carboidrato no citosol. O desligamento da glicose faz com que o transportador adquira a conformação inicial (**C**), podendo realizar novo transporte. Quando se trata de cotransportador unidirecional, o mecanismo é o mesmo: as duas moléculas ligam-se em um lado e são liberadas no outro. Se se trata de cotransportador com direções opostas um elemento é transportado contra gradiente, utilizando a energia gerada pelo transporte do outro a favor do seu gradiente.

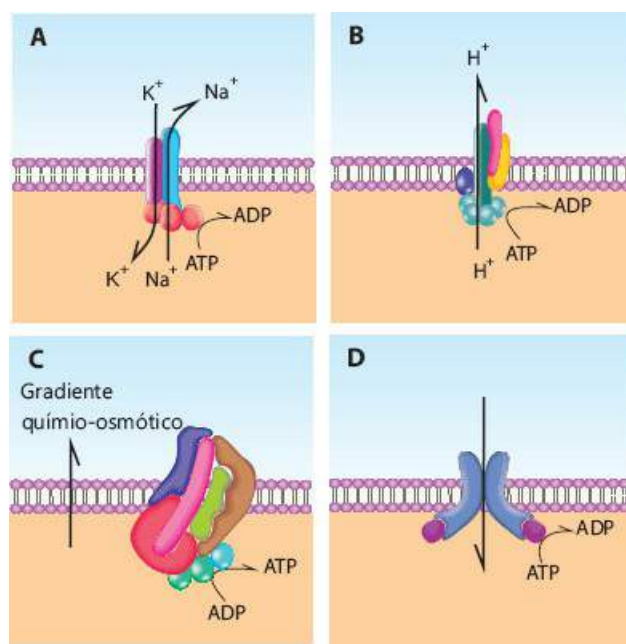



Figura 5.3 Representação esquemática de transportadores que usam energia do ATP para realizar o transporte de moléculas contra gradiente de concentração. Os mais comuns são complexos moleculares com atividade de ATPase. **A.** P-ATPases, localizadas na membrana citoplasmática, constituem as principais bombas eletrolíticas em diferentes células. Na figura está representada a ATPase Na^+/K^+ dependente. **B.** As V-ATPase (ATPases vesiculares) são as principais bombas de prótons em vesículas; em lisossomos, injetam prótons (H^+) para acidificar o meio. **C.** F-ATPases, que podem ter função de ATPase que hidrolisa ATP ou que sintetiza ATP. Na figura, está representada a F-ATPsintase na membrana mitocondrial interna ativada por gradiente químio-osmótico criado pelas oxidações na cadeia respiratória. **D.** Transportador da família ABC (*ATP binding cassete protein*), com numerosos membros distribuídos em todos os tecidos, sendo responsáveis pelo transporte de moléculas orgânicas de natureza variada (colesterol, sais e ácidos biliares etc.).

O *transporte de íons* se faz por meio de canais iônicos constituídos por proteínas transmembranosas, homo ou heteroconjugadas, que formam poro pelo qual o íon transita. Esses canais podem ficar abertos (como muitos canais para K^+, mas raros para outros íons) ou ter um portão (canais para K^+, Na^+, Cl^-, Ca^{++}, Mg^{++}), controlado por diferença de potencial (canal com portão voltagem dependente) ou por ação de um ligante ou estímulo mecânico. Muitos canais de íons são cotransportadores unidirecionais ou em direções opostas (canais de troca). Além dos canais iônicos formados por proteínas transportadoras, existem as bombas de íons já citadas (ATPases das famílias P, F e V).

Além dos canais iônicos e bombas para íons, que são específicos para cada molécula, existem canais regulados por potenciais transitórios, denominados *canais receptores de potencial transitório* (TRP, *transient receptor channels*). TRP formam uma família de 28 proteínas agrupadas em seis subfamílias, que se associam em homo ou heterotetrâmeros para formar canais com permeabilidade relativamente não seletiva a alguns cátions (Na^+, Ca^{++} e Mg^{++}). Tais canais estão distribuídos em todos os tecidos, mas são mais abundantes em terminações nervosas periféricas; são estimulados por várias substâncias (p. ex., capsaicina da pimenta, alicina do alho, estímulos mecânicos, variações de temperatura e de umidade), sendo importantes na percepção de odores fortes, sabores picantes, calor, frio, umidade e força de pressão. Ao serem abertos, deixam passar os cátions, produzindo a despolarização que faz o estímulo deslocar-se na membrana.

A diferença de potencial entre os lados externo (+) e interno (–) da membrana (*potencial de repouso*) é mantida principalmente pela ação dos canais abertos de K^+, que transportam o cátion do citoplasma para o meio externo na direção do gradiente de concentração. Um estímulo na membrana por variação na concentração iônica nos dois lados que muda as respectivas cargas elétricas pode induzir a abertura de canais para cátions (Ca^{++}, Na^+), que entram no citoplasma e aumentam as cargas positivas, criando o que se denomina *despolarização da membrana*. A onda de despolarização desloca-se na membrana e cria diferença de potencial (voltagem) que controla outros canais ou receptores. A membrana repolariza-se e volta ao estado de potencial de repouso por ação de bombas eletrolíticas e de canais de K^+ com portão que são abertos e lançam cátions do citosol para o meio externo. A Figura 5.4 mostra a geração de potencial de ação na membrana.

O trânsito de eletrólitos através da membrana cria gradientes osmóticos que são compensados por movimentos de água por difusão simples (limitada) e por um processo facilitado por *aquaporinas*. As aquaporinas são uma família de 13 proteínas com 28 kD, presentes em todas as células, que permitem a passagem de água e alguns solutos (p. ex., CO_2, NH_3 e NO = AQP1, 2, 4, 5 e 8; glicerol ou ureia = AQP 3, 7, 9 e 10). As aquaporinas existem na membrana citoplasmática e nas membranas de vesículas e dos retículos, podendo ser rapidamente recrutadas de endossomos para a membrana citoplasmática e ter sua expressão acelerada por ativação de receptores diversos (p. ex., receptor para o hormônio antidiurético nos túbulos renais). Quando submetidas a ambiente hipo-osmótico ou hiperosmótico, sensores transmitem os sinais para a célula acionar os mecanismos de redução ou aumento de volume, o que é feito pela regulação de canais de eletrólitos e pela expressão de

aquaporinas.

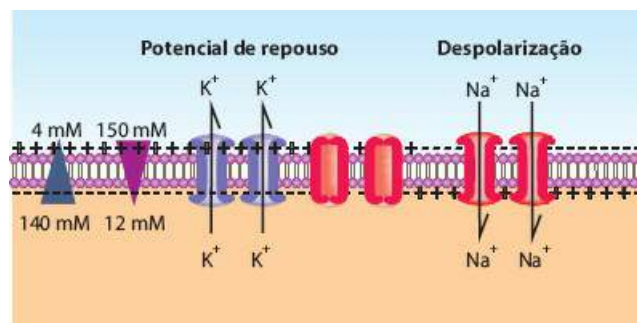



Figura 5.4 Esquema mostrando o mecanismo de despolarização da membrana após estímulo. O potencial de repouso (–70 mV) é mantido pelo efluxo constante de K pelos canais de K sem portão, que ficam abertos permanentemente. O estímulo abre portões para cátions (no caso, representado pelo Na^+), e a entrada destes no citoplasma muda as cargas elétricas na membrana, invertendo-as (despolarização), o que cria um potencial de ação capaz de estimular um receptor, abrir um canal etc.; cessado o estímulo, os canais de cátions se fecham e o efluxo de K^+ faz retornar a diferença de potencial aos valores iniciais do potencial de repouso. A despolarização pode propagar-se na membrana, levando o potencial de ação por longas distâncias, como ocorre nos axônios de neurônios.

Regulação do pH intracelular

É feita por canais que transportam prótons e ânions. A geração de ácido lático (glicólise anaeróbia) e de ácido carbônico formado a partir do CO_2(ciclo de Krebs) resulta em excesso de íons H^+ (prótons) que podem abaixar o pH no citoplasma. Para manter o pH em torno de 6,8 a 7,2, a célula utiliza cotransportadores de íons com direções opostas: um transporta Cl^- para fora e importa Na^+ e HCO_3^- e o outro exporta H^+ e importa Na^+ (canal de troca Na^+/H^+). O HCO_3^- é dissociado pela anidrase carbônica em CO_2 e OH^-; este reage com H^+ e forma H_2O. Desse modo, são consumidos prótons no citosol, aumentando o pH. Quando o pH ultrapassa 7,2, a célula utiliza cotransportadores para ânions, que exportam HCO_3^- e importam Cl^-; o HCO_3^- carreia o excesso de OH^- do citosol, permitindo o retorno ao pH normal. Todas os cotransportadores envolvidos na regulação do pH são regulados por variações no pH ou seja, são os sensores das variações e os executores da sua correção.

■ Reconhecimento de estímulos | Receptores de membrana | Vias de transmissão de sinais

O reconhecimento de estímulos exógenos (físicos, químicos ou biológicos) ou endógenos (estresse metabólico) envolve a interação de *ligantes ou agonistas* (que representam o sinal da presença do estímulo) e seus receptores, que transmitem o sinal para comandar os processos metabólicos necessários para adaptação ao estímulo recebido. Estímulos físicos, que não possuem moléculas para atuarem como ligantes, transferem energia ao receptor, induzindo alterações conformacionais que o ativam, ou para outras moléculas, intra ou extracelulares, que, modificadas, passam a constituir os ligantes capazes de interagir com os receptores. A ligação do agonista a um receptor pode ativar várias vias de transdução de sinal, induzindo respostas muito diferentes. Os *receptores celulares* podem estar na membrana, no citoplasma (no citosol ou nas membranas das organelas) ou no núcleo. Embora cada receptor tenha estrutura peculiar, há aspectos comuns nos mecanismos de ação.

Os **receptores de membrana** (proteínas transmembranosas) interagem com o ligante no domínio extracitoplasmático e induzem alteração conformacional no domínio intracitoplasmático, criando condições para iniciar o processo de recrutamento de moléculas necessárias para que o sinal seja transmitido para dentro da célula. Na transmissão do sinal, são utilizadas várias vias, sendo os receptores de membrana agrupados nos seguintes tipos: (a) receptores de várias voltas na membrana acoplados a proteína G trimérica (GPCR, *G protein coupled receptor*); (b) receptores com ação catalítica (atividade de proteína cinase, proteína fosfatase ou guanilato ciclase); (c) receptores que utilizam proteínas cinases do citosol; (d) receptores que ativam proteases intramembranosas; (e) receptores que são canais iônicos.

Qualquer seja a natureza do receptor, após ligação do agonista o sinal é transduzido e gera mensageiros que ativam os mecanismos de resposta. Alguns mensageiros (AMPc, GMPc e Ca^{++}, gerados por GPCR) ativam cinases (PKA, PKG, PK-cálcio-calmodulina dependentes) ou fosfatases, que induzem os mecanismos de resposta ou ativam fatores de transcrição. Outros mensageiros são proteínas G monoméricas (família RAS), ligadas ao GDP, que existem inativas no citosol ou presas à face interna da membrana. Proteínas G da família RAS (conhecidas também como pequenas GTPases) são abundantes nas células e servem como interruptores para ativar ou desativar proteínas envolvidas em diversos processos celulares (o Quadro 5.1 mostra os principais representantes dessa família, indicando em quais funções participam). Todos os membros da família RAS têm semelhanças estruturais e são acionadas por mecanismo semelhante; todas elas são inativas quando ligadas ao GDP. A proteína trocadora do nucleotídeo guanina (GEF, *guanine nucleotide echange factor*, também denominada GNRP, *guanine nucleotide releasing protein*) atua sobre a RAS-GDP, liberando o GDP e ligando o GTP (RAS-GTP, que é a forma ativa). A proteína GAP (*GTPase activating protein*), que tem atividade de GTPase em RAS-GTP, faz a retirada do GTP da molécula, retornando-a à forma inativa (RAS-GDP). A natureza de GEF e GAP varia nos diferentes membros da família RAS. A Figura

5.5 ilustra o mecanismo de ativação das proteínas RAS.

Nos *receptores associados a proteína G trimérica* (GPCR), a natureza da proteína G condiciona o mecanismo de transdução do sinal: há proteínas G ativadoras da adenilato ciclase (Gs), inibidoras da adenilato ciclase (Gi) e ativadoras da fosfolipase C gama (Gp), as quais induzem, respectivamente, a geração ou a inibição do AMPc ou a liberação de diacilglicerol e trifosfato de inositol a partir do fosfatidil inositol da membrana. Há também proteínas G que ativam a guanilato ciclase, gerando GMPc, que ativa proteínas cinases G. A Figura 5.6 ilustra as vias de ativação de um receptor GPCR (receptor beta da adrenalina), mostrando os principais alvos dos mensageiros gerados.

Quadro 5.1 Proteínas G monoméricas (pequenas GTPases) e suas principais funções

Família	Atividade	Exemplos
RAS (36 membros)	Transdução de sinais de proliferação	RAS, K-RAS, H-RAS,TAP, RAL
RHO (20 membros)	Dinâmica do citoesqueleto	RHO-A, RAC-1, CDC-42
RAB (61 membros)	Tráfego de vesículas	RAB 17, RAB 21, RAB 31
ARF (31 membros)	Tráfego de vesículas	ARF, ARL, TRIM
RAN	Transporte nuclear	RAN
RHEB	Ativação de mTOR por fatores de crescimento	
RAG (4 membros)	Ativação de mTOR por aminoácidos	RAG-A, RAG-B, RAG-C, RAG-D

RAS = ***Ra****t* ***s****arcoma*; RHO = ***R****as* ***ho****mologue*; RAB = ***Ra****s related in* ***b****rain*; ARF = *ADP****r****ibosilation* ***f****actor*; RAN = ***Ra****s* ***l****ike nuclear*; RHEB = **R**AS ***h****omolog* ***e****nriched in* ***b****rain*; RAG = ***Ra****s related* ***G****TP binding protein*.

Quando um *receptor com atividade cinase em tirosina* é ativado, um dos sítios de fosforilação recruta uma proteína com atividade de GEF, que ativa a RAS. RAS-GTP ativa cinases que ativam fatores de transcrição envolvidos na regulação de genes associados à resposta ao ligante. Se o receptor utiliza cinases do citosol, após a ativação pelo ligante são gerados sítios que se acoplam a essas cinases, as quais ativam o fator de transcrição necessário para regular os genes para a resposta ao ligante. A Figura 5.5 mostra um exemplo de ativação de um receptor com atividade de cinase em tirosina.

A interação do agonista com um *receptor transmembranoso sem atividade catalítica* altera a conformação da porção intracitoplasmática, o que gera sítios de recrutamento de proteínas adaptadoras; estas ativam cinases ou fosfatases que promovem a transmissão do sinal.

A ligação do agonista a um receptor transmembranoso, com ou sem atividade catalítica, pode ativar várias vias de transdução de sinais, induzindo respostas muito diferentes. A capacidade de abrir um leque de vias de respostas depende de diferentes proteínas de adaptação que se ligam nos sítios de fosforilação ou nos domínios que sofrem alterações conformacionais na parte citosólica do receptor. O receptor para insulina, por exemplo, pode agregar cinco proteínas de adaptação, cada uma podendo ativar uma ou mais cinases. Os efeitos da insulina em diferentes células dependem de uma ou mais dessas proteínas de adaptação. Outro exemplo é o receptor para TNF-α; sua ativação pode formar diferentes complexos moleculares que ativam a via do NFκB, da apoptose ou da necroptose (ver adiante). A Figura 5.7 mostra os complexos moleculares que podem ser ativados pelo TNF-α.

Quando ativados pelos seus agonistas, os *receptores que ativam proteases intramembranosas* sofrem clivagem do segmento intracitoplasmático, liberando um peptídeo que é um fator de transcrição. A Figura 5.8 resume as vias de ativação do receptor *Notch*, importante na embriogênese e nos processos de diferenciação celular pós-natal.

Os *receptores que são canais iônicos* são ativados por ligantes ou por ação mecânica (mecanorreceptores). Receptores para acetilcolina são canais de Ca^{++} que, após interação com o ligante, são abertos e deixam passar o eletrólito. Os mecanorreceptores são canais iônicos que, sob efeito da força mecânica, se abrem ou se fecham, fazendo variar o gradiente de eletrólitos, o que possibilita a abertura ou o fechamento de canais de Ca^{++}; estes promovem a transdução do sinal por meio da ativação de cinases dependentes de Ca^{++}-calmodulina.

Os **receptores intracelulares** têm estrutura muito variável e reconhecem ligantes que: (1) atravessam a membrana citoplasmática por serem lipossolúveis (p. ex., vitaminas A e D, hormônios esteroides), por serem muito pequenos (NO, CO) ou por serem catapultados ou inoculados diretamente no citosol (toxinas bacterianas, flagelina); (2) gerados no interior da célula, como antígenos virais, moléculas alteradas por radicais livres e alguns metabólitos, como uratos e pirofosfato. Tais receptores têm estrutura muito diversa e transmitem os sinais por meio de: (a) formação de um complexo com o ligante, que é levado ao núcleo e interage com o DNA, regulando genes (p. ex., receptores nucleares que reconhecem esteroides, vitaminas A e D; a Figura 5.9 mostra a ativação do receptor para estrogênio, um tipo de receptor intracelular); (b) ativação de proteases, incluindo caspases, cinases e fosfatases; neste grupo estão os receptores das famílias NOD e RLR, importantes na resposta

imunitária inata, estudados no Capítulo 4.

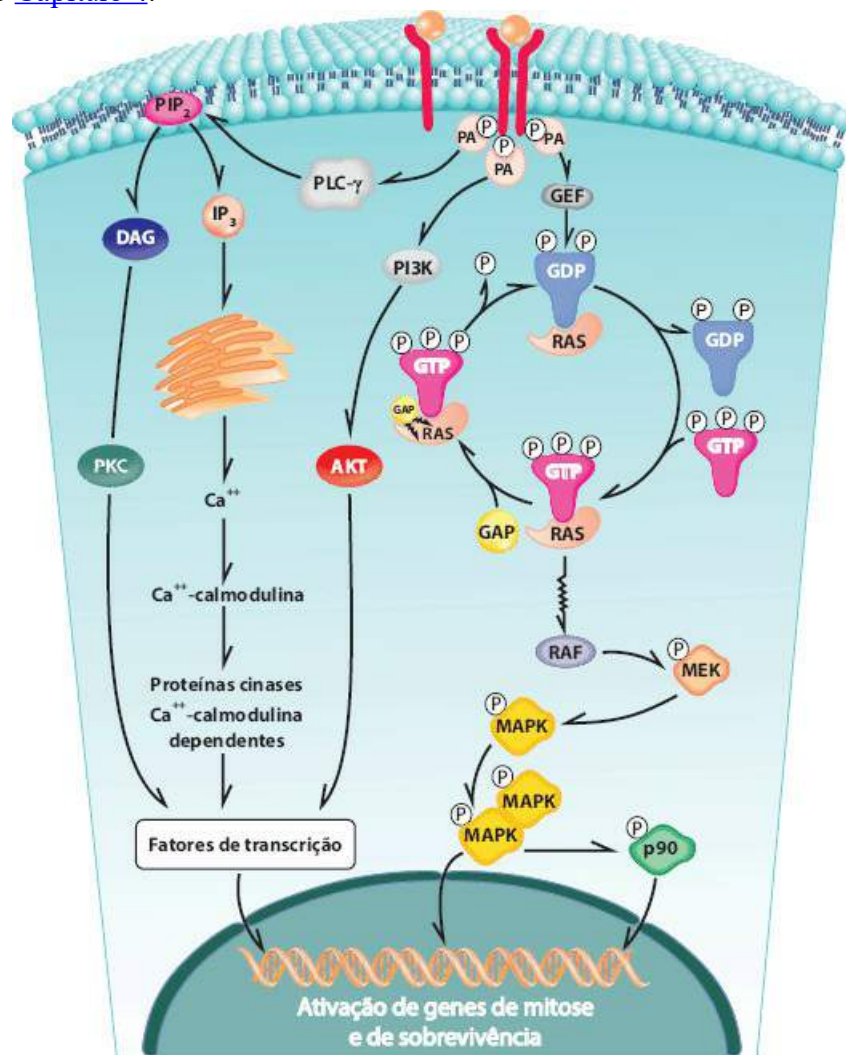



Figura 5.5 Esquema resumindo a ativação de receptor transmembranoso com atividade de cinase em tirosina. Ativação de receptor de fator de crescimento ativa a via das MAPK, a PI3K (fosfatidilinositol-3-cinase) e a PLC (fosfolipase C). Ligado ao agonista, o receptor dimeriza-se, autofosforila e recruta proteínas de adaptação (PA) nos sítios de fosforilação. Cada proteína de adaptação ativa uma via de transdução do sinal. Uma via ativa o fator trocador de nucleotídeo (GEF), que atua sobre uma proteína G monomérica da família RAS, induzindo-a a liberar o GDP e ligar-se ao GTP. RAS-GTP é a forma que ativa a proteína cinase RAF, que inicia a ativação em cascata de outras proteínas cinases, culminando em ativação de fatores de transcrição que, no núcleo, induzem genes da mitose. A ativação sequencial das proteínas cinases RAF, ERK e MAPK (cinase de proteína ativada por mitógeno) é possível porque elas estão ligadas a uma proteína de ancoragem que as mantém próximas uma da outra. A inativação de RAS-GTP faz-se por ação de uma proteína ativadora com atividade GTPase (GAP) que hidrolisa o GTP, retornando a proteína RAS à condição de RAS-GDP, inativa. Este ciclo de ativação e inativação de RAS é semelhante para a ativação de todas as proteínas G monoméricas pertencentes à família RAS listadas no Quadro 5.1. Outra proteína de adaptação ativa a PI3K, que ativa a AKT (PKB), a qual ativa fatores de transcrição reguladores de genes de sobrevivência e de mitose. Uma terceira PA ativa a PLC-γ (fosfolipase C-gama) que atua no fosfatidilinositol-2-fosfato (PIP_2) e libera trifosfato de inositol (IP_3) e diacilglicerol (DAG). O IP_3 libera Ca^{++} do retículo endoplasmático, que, associado à calmodulina, ativa cinases Ca^{++}-calmodulina dependentes. O DAG ativa a proteína cinase C (PKC), que também ativa genes de sobrevivência e de mitose.

Homeostase proteica

Síntese proteica e proteólise (*homeostase proteica* ou *proteostase*) são indispensáveis para a homeostase celular. As proteínas têm vida útil limitada, e a célula necessita sintetizar continuamente muitas delas, para substituir aquelas envelhecidas ou defeituosas.

As etapas da síntese proteica estão resumidas na Figura 5.10. Inicialmente, o gene é transcrito e o RNA resultante é processado, gerando mRNA; este é transportado ao citoplasma, onde é traduzido em proteína, de duas maneiras: (a) nos polirribossomos do retículo endoplasmático liso (REL), são sintetizadas proteínas que permanecem no citosol ou são endereçadas a mitocôndrias, peroxissomos e núcleo; (b) no retículo endoplasmático granular (REG), são produzidas proteínas de exportação.

No interior do retículo endoplasmático, ocorrem várias modificações na proteína nascente: glicosilação, formação de

pontes de dissulfeto e dobramento: (1) *glicosilação* pode ocorrer pela formação de ligações N (em resíduos de asparagina) ou de ligações O-, em hidroxilas de aminoácidos alcoólicos (serina ou treonina) ou em aminoácidos posteriormente hidroxilados (hidroxiprolina e hidroxilisina). Todos os peptídeos nascentes recebem um oligossacarídeo em um resíduo de asparagina que fica separada de serina ou treonina por um aminoácido qualquer. Este oligossacarídeo confere estabilidade ao peptídeo e favorece o dobramento adequado. Com a adição de outros carboidratos, a glicosilação termina quando a proteína é levada ao complexo de Golgi; (2) a formação de *pontes dissulfeto* (S=S) ocorre por ação de uma dissulfeto isomerase (PDI, *protein disulfide isomerase*), que transfere elétrons para cisteínas da proteína nascente, gerando a ligação S=S entre dois desses aminoácidos sulfurados. As pontes S=S são importantes para a aquisição da estrutura terciária da proteína; (3) o *dobramento*, para completar a estrutura terciária da proteína, inicia-se com a ligação de duas lectinas (*calnexina e calreticulina*), via resíduo de carboidrato, o que impede a agregação espontânea de diferentes segmentos da proteína. *Chaperonas* (proteínas do grupo das proteínas do choque térmico; HSP, *heat shock protein*) do grupo BiP ligam-se ao mesmo tempo que as lectinas e comandam o dobramento adequado da proteína, conferindo-lhe a estrutura terciária definitiva. Esse processo é facilitado por *isomerases peptidil-prolil,* que aceleram a rotação em ligações peptídicas e favorecem o dobramento. A estrutura quaternária também é adquirida no RE: as unidades monoméricas (p. ex., cadeias leves e pesadas de imunoglobulinas) são associadas na luz do RE. A proteína sintetizada e adequadamente dobrada é transferida para o complexo de Golgi em vesículas formadas pela evaginação da membrana do retículo endoplasmático.

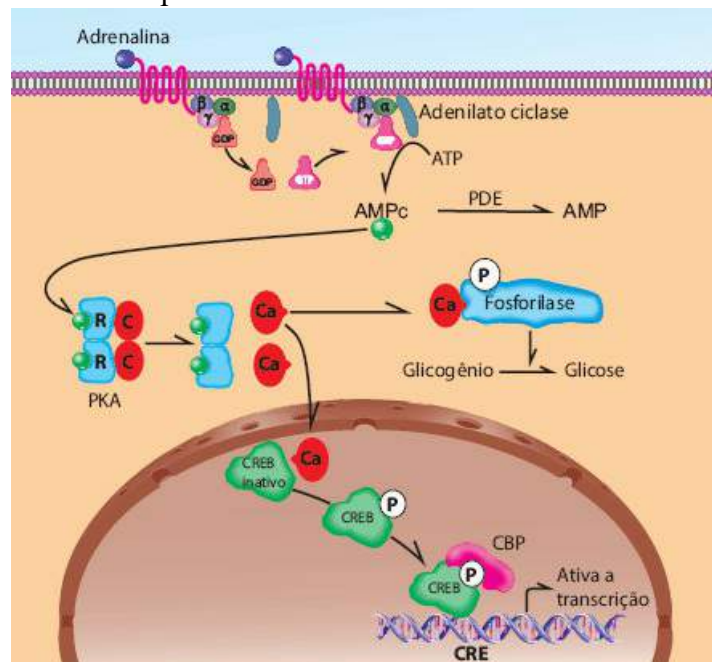



Figura 5.6 Representação esquemática de receptor de sete voltas na membrana ligado a proteína G trimérica (GPCR). No esquema está representada a ativação do receptor beta da adrenalina no fígado. Quando o receptor liga-se à adrenalina, a proteína G trimérica dissocia-se, e a unidade alfa libera o GDP, ligando o GTP. Esta ativa a adenilato ciclase, que transforma o ATP em AMPc (monofosfato de adenosina cíclico). Este ativa a proteína cinase A (AMPc dependente), cuja unidade catalíca (C) está ligada ao peptídeo regulador (R); ao ligar o AMPc, o complexo dissocia-se e a PKA ativa (unidade catalítica Ca) pode: (a) ativar enzimas no citosol, no caso a fosforilase que cliva o glicogênio e libera glicose; (b) no núcleo, fosforila a proteína CREB, que se liga ao ativador CBP (*CREB binding protein*) e ativa elementos de resposta ao AMPc (CRE, *cAMP response element*) em promotores de diversos genes, ativando-os. O AMPc é desativado por uma fosfoesterase que o transforma em AMP, inativo. O receptor é regulado pela proteína arrestina, que ativa a associação de clatrina com a membrana, induzindo endocitose do receptor.

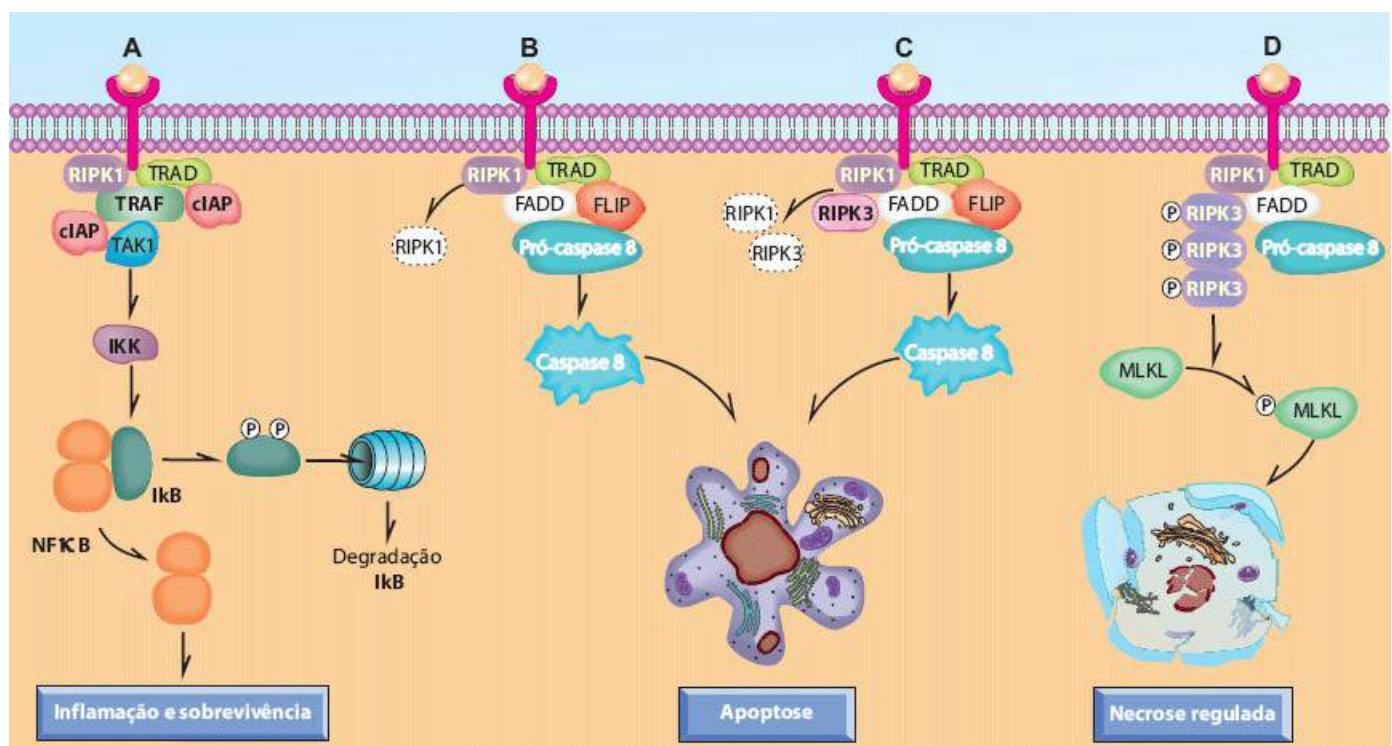



Figura 5.7 Esquema mostrando como um mesmo receptor pode acionar diferentes vias de sinalização, conforme a plataforma molecular formada após ligação com o agonista. Na figura, está representado o receptor do TNF, que, quando se liga ao agonista, pode ativar o NFkB, formar um complexo ativador da caspase 8 (induzindo apoptose) ou formar um necrossomo a partir de RIPK1 e RIPK3, o que resulta em necrose regulada. **A.** A formação da plataforma ativadora de IKK (*IKB kinase*) depende de proteínas que recrutam e mantêm ativos inibidores da caspase 8 (cIAP). **B** e **C.** A formação de complexos ativadores da caspase 8 depende do recrutamento de proteínas que inibem os inibidores da caspases 8 (FLIP, *flice inhibitory protein*), o que ocorre pela redução da disponbilidade de RIPK1 e/ou RIPK3 (RIPK = *receptor interacting protein kinase*). **D.** A formação de necrossomo ocorre quando a caspase 8 é inibida e RIPK1 é ativada, ativando a RIPK3, que fosfoforila a pseudocinase MLKL (*mixed lineage kinase domain-like*). MLKL induz uma forma de necrose regulada.

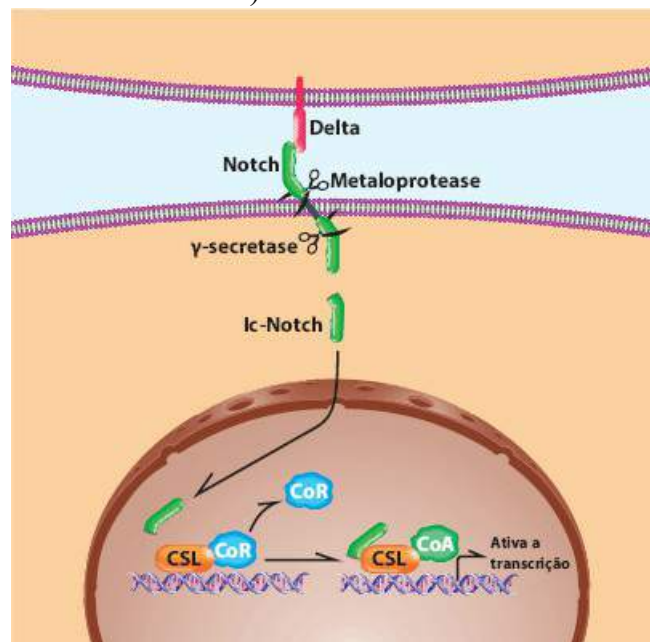



Figura 5.8 Ativação do receptor Notch, cujo agonista delta está preso à célula vizinha. Após ligação do Notch com o delta, são ativadas proteases da membrana (uma metaloprotease que cliva a parte extracitoplasmática), o que ativa uma secretase-gama que cliva o segmento intracitoplasmático, liberando um fragmento (Ic-Notch). O Ic-Notch é translocado ao núcleo, onde se liga a uma proteína (CSL) que fica ligada a um correpressor (CoR), o que impede a ativação da sequência de resposta ao Notch. Após a ligação, o CoR é liberado, o coativador (CoA) associa-se e o complexo Notch-CSL-CoA inicia a transcrição dos genes regulados pelo elemento de resposta ao Notch (ERN). Receptores Notch são importantes na embriogênese e na carcinogênese, por regular o destino de células quando uma está em contato com outra.

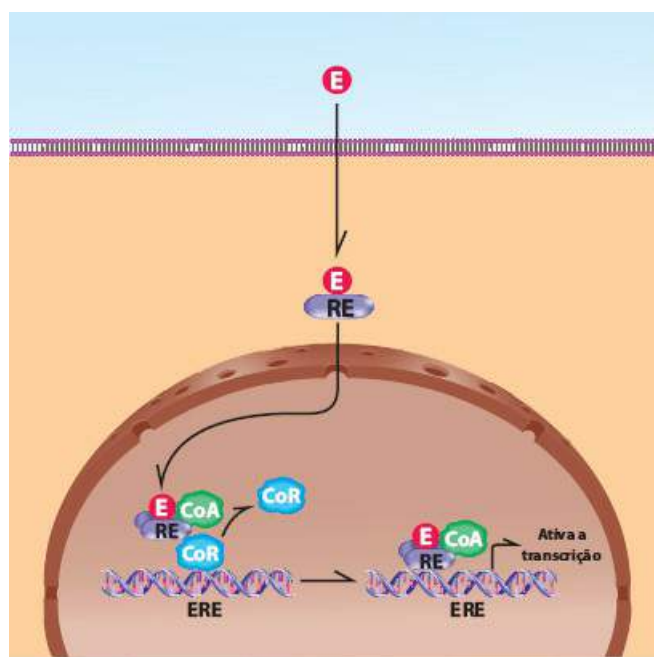



Figura 5.9 Representação esquemática do receptor de estrogênio (RE), um receptor intracelular. O estrogênio (E) associa-se ao receptor no citosol e é transportado ao núcleo, onde desloca o correpressor (CoA) que fica ligado à sequência de resposta ao estrogênio (ERE, *estrogen response element*) e associa-se ao coativaor (CoA), o que possibilita a ligação do complexo ao ERE, iniciando a ativação de genes que possuem elemento de resposta no promotor.

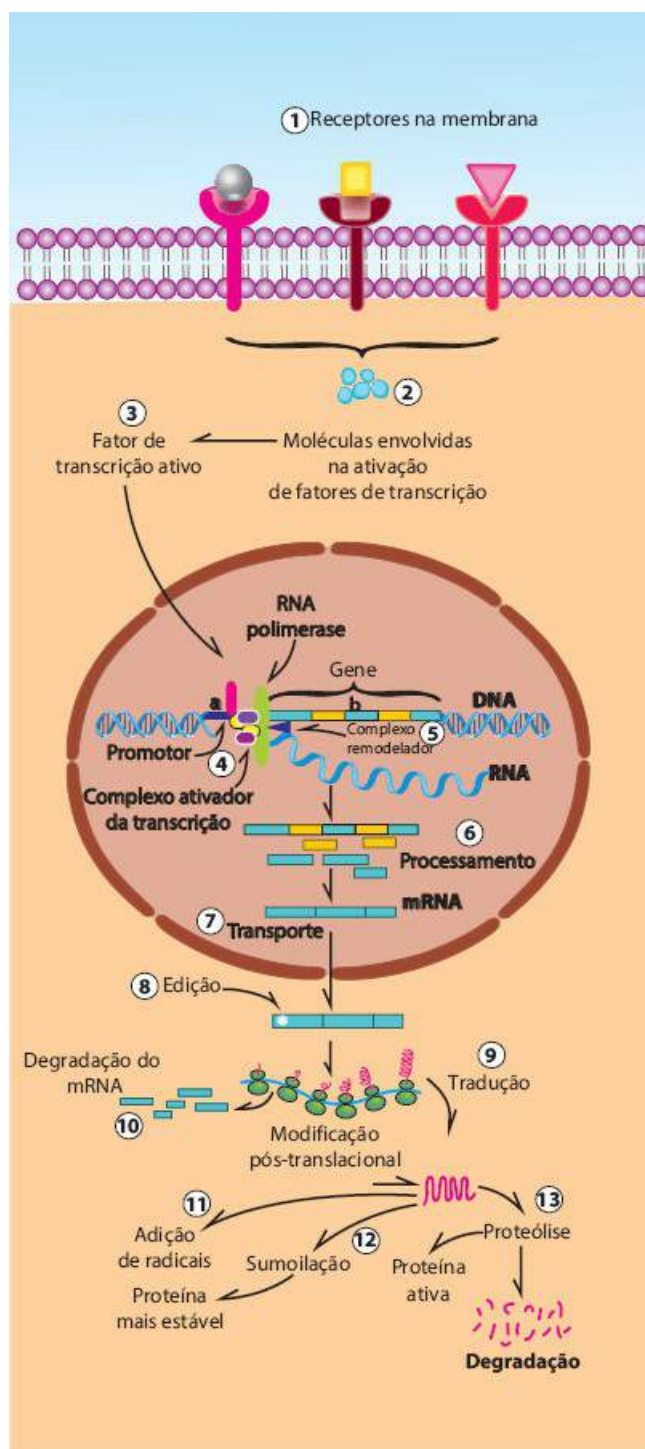



Figura 5.10 Etapas da síntese de uma proteína, indicadas desde a ativação de um receptor pelo agonista. O receptor ativado (1) aciona mecanismos de transdução de sinais que ativam fatores reguladores da transcrição (2 e 3), que vão ao núcleo e regulam o complexo ativador da transcrição (4) no promotor do gene, favorecendo a iniciação da transcrição de RNA, cuja progressão depende da ativação do complexo remodelador (5). O RNA transcrito primário é processado (6), e o mRNA resultante é transportado ao citoplasma (7), no qual é editado, com troca de uma ou algumas bases (8). Em seguida, ocorre a tradução em ribossomos (9), que é regulada pela velocidade de degradação do mRNA e pela ação dos fatores de iniciação e de elongamento (10). A proteína sintetizada pode sofrer modificações pós-translacionais representadas por: adição de radicais (especialmente de carboidratos – 11); ligação com ubiquitina de baixo peso molecular, que torna a proteína mais estável (12), processo conhecido como sumoilação (*small ubiquitin related modifier*); e proteólise parcial ou total (13).

A regulação da tradução de proteínas depende de mecanismo complexo no qual a proteína cinase mTOR desempenha papel central (mTOR, *mammalian target of rapamycin*; rapamicina é um antibiótico com atividade imunossupressora isolado de *Streptomyces hygroscopicus*, originado na ilha da Páscoa ou Rapanui, de onde se origina o nome rapamicina). mTOR existe em dois complexos: (1) TORC-1, associada à proteína Raptor (*regulatory associated protein of mTOR*), alvo do efeito inibidor da rapamicina; (2) TORC-2, relacionada com a proteína Rictor (*rapamycin-insensitive companion of mTOR*), que impede o efeito inibidor da rapamicina. No complexo TORC-1, mTOR é controlada por proteínas G da família Rheb. Quando na forma Rheb-GTP, há ativação de mTOR. As proteínas TSC (*tuberous sclerosis complex*) promovem a hidrólise de Rheb-GTP em Rheb-GDP, tornando a mTOR inativa. Estímulos que inativam as proteínas TSC ativam mTOR, deixando ativas as

proteínas Rheb na forma Rheb-GTP. Uma vez ativado, o complexo mTORC-1 ativa: (1) fatores de iniciação e de alongamento (eIF, *eucariote initiaton factor*, e eEF, *eucariote elongation factor*), que iniciam o processo de tradução de proteína; (2) síntese de ribossomos; (3) vias que inibem a autofagia. A Figura 5.11 mostra os principais ativadores do complexo mTORC-1 e os efeitos da sua ativação. Os mecanismos de ativação de TORC-2 são pouco conhecidos, e os seus efeitos são exercidos sobre componentes do citoesqueleto, com interferência na organização espacial da célula.

O *tráfego de vesículas dentro da célula* deve ser regulado para que cada vesícula seja direcionada ao seu destino: vesículas de endocitose devem fundir-se com lisossomos, enquanto vesículas do RE devem dirigir-se ao Golgi ou a endossomos. O direcionamento é regulado por proteínas que revestem as vesículas no momento da sua formação. Uma proteína transmembranosa da família *SNARE* (v-SNARE; *vesicle SNARE*) fica exposta na superfície citosólica da vesícula e encontra o seu homológo na membrana alvo (t-SNARE; *target-SNARE*), iniciando a fusão de membranas. Há três tipos de vesículas, cada uma transportando conteúdos de diferentes origens e apresentando revestimentos diferentes: (a) vesículas revestidas por *COP II* (*COat Protein II*) transportam proteínas do RE para o Golgi; (b) vesículas revestidas por *COPI* transportam proteínas em direção retrógrada, do Golgi para o RE ou para o próprio Golgi; (c) vesículas revestidas por *clatrina* transportam elementos da membrana citoplasmática e do Golgi para endossomos. Proteínas G monoméricas das famílias ARF e Rheb (ver Quadro 5.1) controlam a formação e a ancoragem da vesícula na membrana de destino, facilitando a adesão das SNARE (diferentes membros Rheb e ARF são envolvidos na formação e transporte de diferentes vesículas). A fusão das membranas é processo complexo que envolve o afastamento das proteínas das duas membranas, facilitando a aposição das duas camadas lipídicas, que se fundem espontaneamente. O deslocamento da vesícula no citosol depende da sua ligação com microtúbulos ou microfilamentos e da utilização de proteínas motoras, como dineína e cinesina, ou miosinas de baixo peso molecular. A Figura 5.12 resume o tráfego de vesículas entre o retículo endoplasmático, o complexo de Golgi e a membrana citoplasmática, mostrando a via clássica de secreção de proteínas sintetizadas no RE.

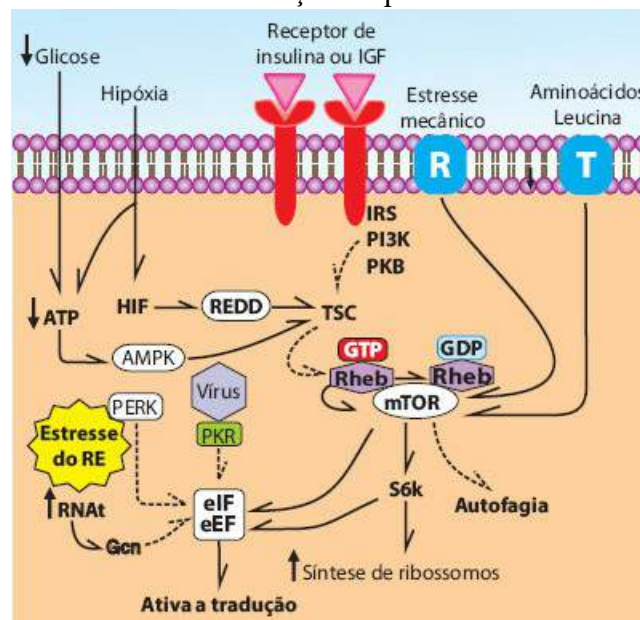



Figura 5.11 Controle da atividade de mTOR (complexo TORC-1). O complexo mTORC-1 regula: (a) a síntese proteica por integrar os sinais de receptores de fatores de crescimento com a disponibilidade de nutrientes; (b) a síntese proteica após agressões que reduzem a produção de proteínas (p. ex., hipóxia, hipoglicemia) ou aumentam a sua necessidade (p. ex., estresse mecânico que induz hipertrofia). mTORC-1 é ativado por Rheb-GTP, que é regulada constitutivamente pela proteína do complexo esclerose tuberosa (TSC), a qual tem atividade GTPase (inativa Rheb-GTP, originando Rheb-GDP) e mantendo mTORC-1 inativo. Sinais originados do receptor de insulina (AKT) ou de fator de crescimento (PI3K) na presença de nutrientes suficientes (aminoácidos) ativam mTORC-1, porque fosforilam e inativam a TSC. Estresse mecânico que induz hipertrofia celular ativa diretamente mTORC-1. mTORC-1 ativado induz a síntese proteica por aumentar a tradução via S6k, que aumenta a produção de ribossomos e a ativação dos fatores de iniciação (eIF) e de elongamento (eEF) da proteína nascente. Hipóxia ou hipoglicemia reduz a disponibilidade de ATP, o que ativa a adenosina monofosfato cinase ativadora de TSC, que inibe mTOR, com redução da tradução. No estresse do retículo endoplasmático (RE), há inibição da tradução por dois mecanismos: aumento da concentração de RNA transportador (tRNA) e ativação de PERK, que inibe eIF e eEF. Vírus inibem a tradução de proteínas por ativarem cinases que inativam eIF e eEF. Gcn = *general control of aminoacid synthesis.*

O trânsito de moléculas entre o citoplasma e o núcleo, e vice-versa, se faz através dos poros da membrana nuclear. As moléculas a serem transportadas exibem uma sequência sinalizadora para transporte que permite a sua associação com proteínas carreadoras, as quais têm sequências que se ligam em série a sequências de proteínas dos poros, possibilitando a sua passagem. A Figura 5.13 resume o transporte entre o citoplasma e o núcleo, indicando a participação das proteínas G monoméricas.

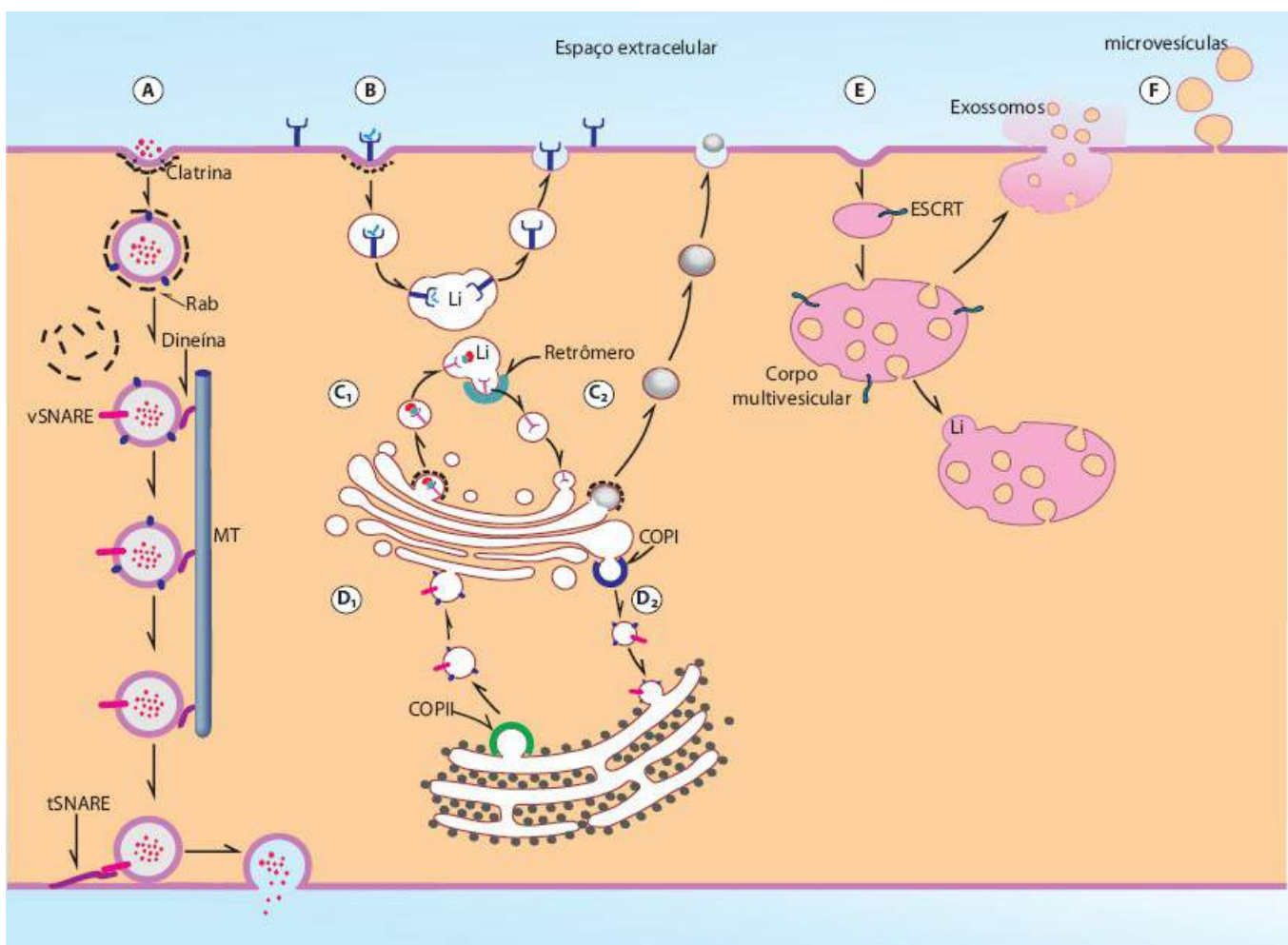



Figura 5.12 Representação esquemática do tráfego de vesículas no citoplasma. **A.** Formação de endossomo que trafega através do citoplasma utilizando microtúbulos e funde-se com a membrana no lado oposto (mecanismo de *transcitose*, que pode servir como meio de transporte de macromoléculas através da célula). **B.** Endocitose mediada por receptor. Formação de endossomo induzido por receptor (p. ex., receptor de lipoproteína de baixa densidade). O endossomo funde-se com lisossomos e libera o agonista; o endolisossomo origina nova vesícula que retorna à membrana, reciclando o receptor. **C.** Tráfego de vesículas entre o complexo de Golgi e a membrana citoplasmática e biogênese de lisossomos. **C1.** Vesículas do complexo de Golgi com hidrolases lisossômicas sequestradas em um receptor dirigem-se a lisossomo preexistente, fundindo-se e liberando enzimas. A membrana contendo o receptor induz a formação de nova vesícula revestida com *retrômero* (complexo que orienta o retorno da vesícula), a qual volta ao complexo de Golgi, reciclando o receptor. **C2.** Vesículas revestidas com clatrina formadas no Golgi dirigem-se à membrana citoplasmática e com ela se fundem, liberando o material sintetizado (via clássica de secreção de proteínas). **D.** Trânsito entre o RE e o complexo de Golgi. Vesículas revestidas com COPII deslocam-se até o complexo de Golgi (D1), de onde vesículas revestidas com COPI dirigem-se ao RE (D2). **E.** Formação de exossomos a partir de endossomos que formam corpos multivesiculares. O corpo multivesicular origina exossomos que são eliminados na superfície celular ou funde-se com lisossomos que digerem o seu conteúdo. **F.** Formação de microvesículas diretamente por brotamento a partir da membrana citoplasmática. Toda a sinalização para o processo de revestimento das vesículas e seu preparo para o transporte depende de proteínas G monoméricas da família RAS (famílias RAB, indicada apenas em A e ARF; ver Quadro 5.1). A fusão de vesículas com a membrana ou com outra vesícula depende das proteínas SNARE, que permitem o reconhecimento pela vesícula do sítio onde se deve ancorar.

Microvesículas (exossomos e micropartículas)

Pequenas vesículas que se originam no interior da célula ou por brotamento da membrana (microvesículas) são eliminadas para a MEC, para secreções ou diretamente na corrente sanguínea ou linfática. Microvesículas contêm várias moléculas, como miRNA, fragmentos de mRNA, proteínas diversas e lipídeos do citosol; na membrana citoplasmática, proteínas transmembranosas, incluindo receptores diversos. Tais microvesículas podem ser isoladas do plasma e identificadas por meio de CD de superfície. Entre as microvesículas eliminadas pelas células estão os exossomos, as micropartículas e as vesículas apoptóticas. Os *exosossomos* (diâmetro entre 40 e 150 nm) originam-se de corpos multivesiculares formados a partir de endossomas especiais; o seu conteúdo é variável, havendo subtipos de acordo com o que contêm. As *micropartículas* (diâmetro entre 50 e 1.000 nm) formam-se por evaginação da membrana citoplasmática por mecanismos ainda mal conhecidos; podem conter miRNA, proteínas ciotosólicas e, na membrana, moléculas MHC, receptores isolados ou agrupados. As vesículas apoptóticas (parte dos corpos apoptóticos) são formadas durante a apoptose (ver adiante). A Figura

5.12 mostra a formação de micropartículas e exossomos. Exossomos e micropartículas fundem-se com membranas de células vizinhas ou distantes, desempenhando papel importante na comunicação entre as diferentes células, tecidos e órgãos. Por carrearem miRNA, receptores e diferentes agonistas, permitem que uma célula tenha efeito regulador sobre outra, mesmo distante. No câncer, as microvesículas são importantes, entre outras ações, no preparo do nicho pré-metastático e na eliminação de medicamentos citostáticos.

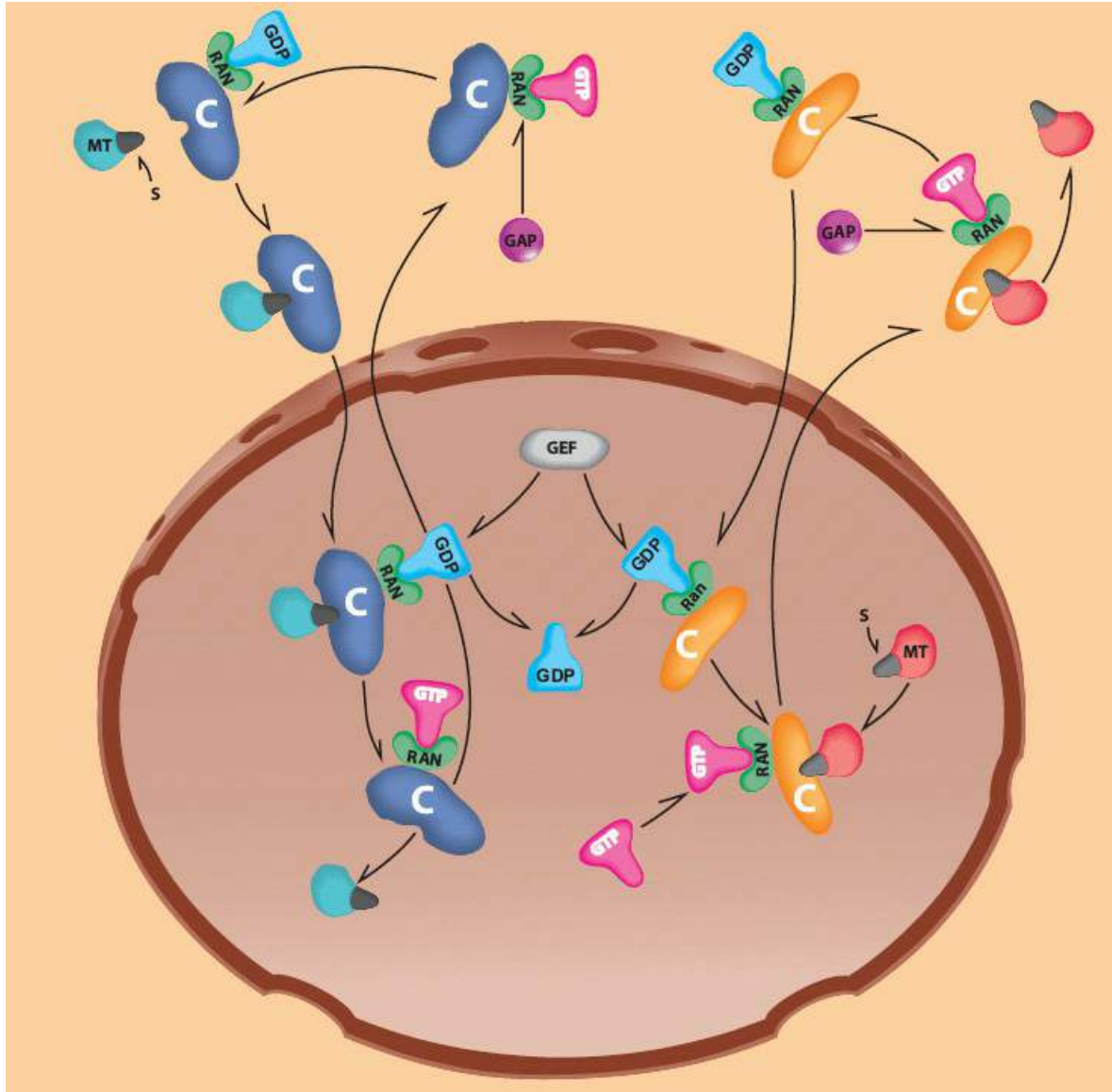



Figura 5.13 Tráfego de moléculas entre o citoplasma e o núcleo. A molécula a ser transportada (MT) é reconhecida pela molécula carreadora associada a RAN-GDP, pela sequência sinalizadora que apresenta (sequência de sinalização nuclear – S). O complexo é transportado ao núcleo, onde GEF retira GDP de RAN, o que faz a molécula carreadora soltar a molécula transportada e capturar GTP, voltando ao estado RAN-GTP, que direciona o deslocamento da molécula carreadora para o citoplasma. No citosol, a GAP hidrolisa o GTP, ficando a molécula carreadora associada a RAN-GDP pronta para transportar outra molécula. As moléculas carreadoras do núcleo para o citoplasma associadas à RAN-GTP ligam-se à molécula a ser transportada, e o complexo desloca-se para o citoplasma, onde a GAP hidroliza o GTP, liberando a molécula transportada e retornando o carreador ao estado de carreador-RAN-GDP; este volta ao núcleo, onde a GEF retira o GDP, retornando o complexo ao estado de carreador-RAN-GTP, que se liga a nova molécula e recomeça o transporte. O direcionamento do fluxo é determinado pelo fato de as proteínas GAP e GEF estarem compartimentalizadas: GAP no citoplasma e GEF no núcleo

Eliminação de proteínas e organelas envelhecidas ou alteradas

Em condições normais, as células fazem continuamente reciclagem ou renovação dos seus componentes por meio da degradação controlada de proteínas e organelas envelhecidas. Há dois mecanismos: degradação proteica em proteassomos e autofagia. Ambos são importantes, por exemplo, durante o desenvolvimento embrionário e a diferenciação dos tecidos. Em células diferenciadas, os dois processos são operados de modo muito regulado.

Os *proteassomos* são agregados macromoleculares em forma de barril que contêm proteases capazes de clivar várias proteínas. A proteólise em proteassomos requer a ligação da proteína a ser degradada com moléculas de ubiquitina. O processo envolve uma enzima ativadora (E1), uma conjugadora (E2) e uma ligadora (E3) da ubiquitina. Enzimas desubiquitinadoras (DUB) desfazem o processo. Ubiquitinação é uma via muito utilizada para controlar a atividade de proteínas constitutivas que, normalmente, ficam inativas por uma proteína inibidora (destruição do seu inibidor torna uma

proteína ativa). Os proteassomos eliminam proteínas alteradas também por outros motivos e que, se não forem eliminadas, acumulam-se no citoplasma e causam lesões. A Figura 5.14 esquematiza os mecanismos de proteólise em proteasssomos. Além de marcar proteínas para degradação, a ubiquitinação pode induzir novas funções na proteína, dependendo do resíduo de lisina (aminoácido K) em que a ligação da poliubiquitina é feita. Em eucariotos, a ubiquitinação em K48 sinaliza degradação em proteassomos; ubiquitinação em K63 gera outros efeitos, como participação em tráfego de vesículas, resposta a lesão do DNA, ativação do NFκB e resposta ao estresse oxidativo.

A *autofagia*, que significa alimentar-se de si mesmo, é um processo ativo no qual a célula envolve partes de estruturas lesadas ou envelhecidas ou agregados de proteínas alteradas e forma um vacúolo autofágico (autofagossomo), que se funde a lisossomos (autofagolisossomo) para digestão dos componentes sequestrados. Existem três formas: macroautofagia, microautofagia e autofagia mediada por chaperonas (HSP). Microautofagia e macroautofagia existem em todos os eucariotos; autofagia mediada por chaperonas ocorre somente em mamíferos. Na *microautofagia*, a membrana de lisossomos engloba diretamente os agregados proteicos ou fragmentos de organelas a serem digeridos. Na *macroautofagia*, forma-se uma vesícula que envolve o componente a ser digerido; com isso, surge um vacúolo autofágico, que se funde com lisossomos. Na *autofagia mediada por chaperonas*, as proteínas alteradas do citosol associam-se a HSP e são dirigidas aos lisossomos. A Figura 5.15 resume os mecanismos dos três tipos de autofagia.

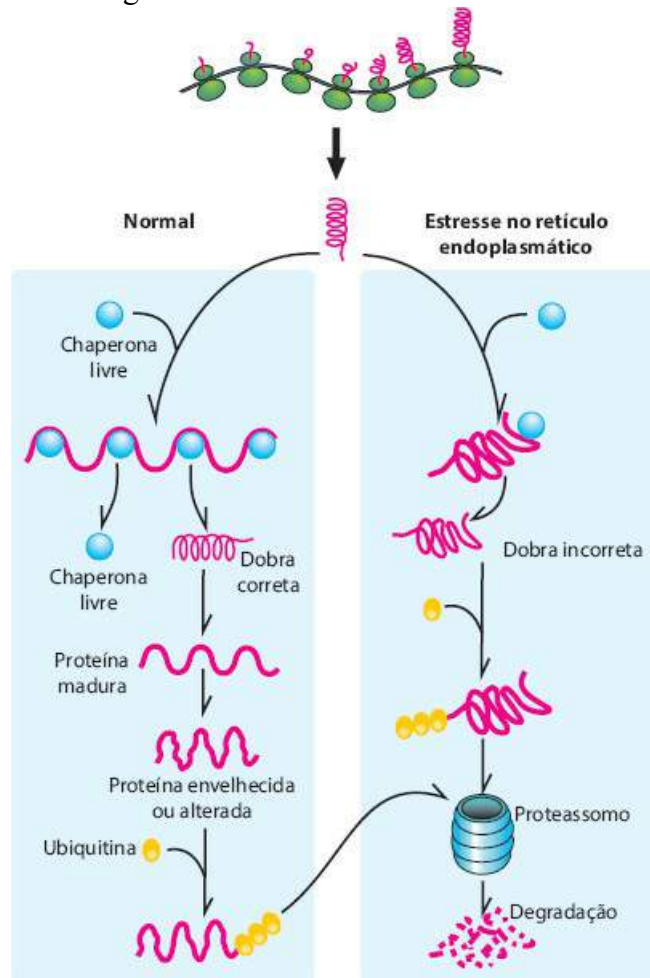



Figura 5.14 Degradação de proteínas em proteassomos. Em condições normais, proteínas nascentes no retículo endoplasmático sofrem dobramento, com participação de chaperonas. Quando se torna envelhecida, a proteína liga-se à ubiquitina e sofre degradação em proteassomos, sendo eliminada. Quando ocorre estresse no retículo endoplasmático, por inúmeros agentes agressores, as proteínas alteradas (mal dobradas) são ubiquitinizadas e também degradadas em proteassomos.

A autofagia é importante na fisiologia de células, como mecanismo de adaptação frente à privação de alimentos (a célula promove canibalismo) ou de renovação de suas estruturas (processo antienvelhecimento); pode acontecer, também, em situações patológicas, como será comentado nos capítulos seguintes.

Citoesqueleto | Manutenção da forma das células | Movimentos celulares

O *citoesqueleto* é essencial para os movimentos celulares, especialmente para o tráfego de vesículas, para o deslocamento das células e para a manutenção da forma celular. Seus principais constituintes são microfilamentos (actina e miosina), filamentos intermediários e microtúbulos.

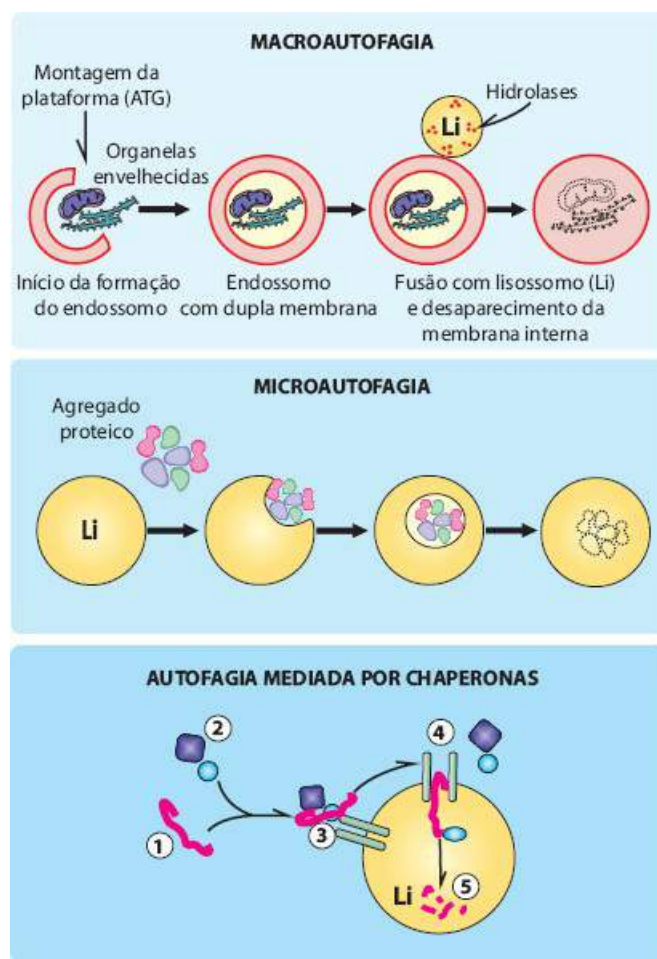



Figura 5.15 Tipos de autofagia. Na macroautofagia, formam-se vacúolos (endossomos) montados a partir de uma plataforma de proteínas especiais (ATG = *autophagic proteins*). O endossomo funde-se com os lisossomos, ocorrendo degradação do seu conteúdo. Na microautofagia, agregados proteicos são englobados diretamente por lisossomos, nos quais são degradados. Na autofagia mediada por chaperonas, a proteína alterada é capturada diretamente em lisossomos (Li), nos quais sofre proteólise. A captura faz-se por ligação da proteína alterada (1) ao complexo chaperona-proteína acessória (2). O conjunto desloca-se até a membrana lisossômica, na qual se prende a uma proteína receptora (3). Em seguida, a proteína atravessa a membrana (4), liga-se a uma chaperona intralisossômica e é liberada no interior da organela (5), onde é digerida.

Os *microfilamentos* são formados por actina, proteína globular que se polimeriza e forma uma proteína filamentosa (filamentos finos). A polimerização é controlada por várias proteínas citosólicas (p. ex., gelsolina) e é responsável por formar redes associadas a outras proteínas (fimbrina, espectrina, distrofina, filamina, entre outras), que sustentam a membrana citoplasmática, mantêm as microvilosidades e podem movimentar as células (pseudópodes). A indução do movimento se faz em associação com cabeças de miosina, que têm atividade de ATPase e liberam energia do ATP para gerar a alteração conformacional que produz o movimento. Existem vários tipos de miosina: as miosinas I, V, VI e XI associam-se a membranas de vesículas ou de organelas, enquanto a miosina II forma os filamentos grossos bipolares das células musculares estriadas. Proteínas cuja atividade é induzida por íons Ca^{++} associam-se ao colo da miosina para regular a sua atividade (p. ex., tropomiosina e troponinas).

Os *filamentos intermediários* são formados por proteínas mais estáveis do que as que formam os microfilamentos e os microtúbulos e são responsáveis por manter a forma das células e a posição das estruturas intracelulares. As proteínas que os formam são agrupadas em quatro superfamílias: laminas nucleares, ceratinas, filamentos intermediários do tipo III e neurofilamentos (Quadro 5.2). Proteínas diversas (p. ex., proteínas associadas aos filamentos intermediários, plaquina) interagem com as proteínas dos microfilamentos, cruzando-as e ligando-as a outras estruturas, incluindo membranas, estruturas juncionais e proteínas de adesão, estabelecendo continuidade do citoesqueleto com a MEC.

Os *microtúbulos* são formados pela polimerização de uma proteína globular, a tubulina, que forma estruturas instáveis capazes de serem montadas e desmontadas com facilidade. A polimerização dos microtúbulos se faz a partir de uma estrutura estável denominada centrossomo (que contém dois centríolos e é bem diferenciado durante a divisão celular), mas que na maioria das células em interfase existe como centríolo primário. Os microtúbulos determinam a direção do movimento dentro do citoplasma; no movimento ameboide, por exemplo, a polimerização dos microtúbulos direciona o fluxo de citoplasma que forma o pseudópode. A geração de movimento pelos microtúbulos no transporte de vesículas e no batimento de cílios e flagelos depende da associação com proteínas motoras denominadas dineína e cinesina. As cinesinas são dímeros que se assemelham à miosina e têm cabeça com atividade ATPase, que se liga à tubulina, e cauda que se associa a cadeias leves que

se prendem às vesículas a serem transportadas (nos cromossomos ou na organela a ser transportada). As dineínas citosólicas também são dímeros, mas necessitam de uma proteína acessória para acionar o movimento de vesículas. As dineínas são importantes no movimento de cílios e flagelos. O deslocamento das células por emissão de pseudópodes está descrito no Capítulo 4.

Quadro 5.2 Proteínas que formam filamentos intermediários em células de mamíferos

Proteína	Distibuição tecidual
Laminas nucleares A, B e C	Núcleo
Ceratinas	
Ceratinas ácidas	Epitélios
Ceratinas básicas	Epitélios
Filamentos intermedários tipo III	
Vimentina	Tecidos mesenquimais
Desmina	Tecidos musculares estriados
Proteína fibrilar acídica glial (GFAP)	Células gliais, astrócitos
Periferina	Neurônios periféricos e do SNC
Neurofilamentos	
NF-L, NF-M e NF-H	Neurônios diferenciados
Internexina	Neuroblastos (tecido nervoso em desenvolvimento)

Produção de energia | Homeostase mitocondrial

As células utilizam energia armazenada em ligações fosfato, cuja fonte principal é o ATP. A síntese do ATP faz-se predominantemente pela oxidação de carboidratos (glicose) e ácidos graxos. A oxidação de carboidratos ocorre no citosol, onde a glicose é oxidada até ácido pirúvico (gerando 4 moléculas de ATP) e nas mitocôndrias, em que o acetil CoA, originado do ácido pirúvico e dos ácidos graxos que sofreram a β-oxidação, completa a oxidação, gerando CO_2. Nesse processo, ocorrem ainda transferência de elétrons para NAD e FAD; estes, na forma NADH e FADH, transferem os elétrons para os componentes da cadeia respiratória, com ejeção de H^+, criando um gradiente químio-osmótico (referido como ΔΨ mitocondrial ou força próton-motora), necessário para ativar uma F-ATPase que adquire atividade ATP-sintase. Desse modo, a enzima fosforila o ADP e gera ATP, utilizando parte da energia liberada nas reações de oxidação na cadeia respiratória. A criação do gradiente químio-osmótico depende do bombeamento de prótons da matriz mitocondrial para a câmara mitocondrial externa, garantindo a ativação simultânea da ATP-sintase; ou seja, o processo de oxidação na cadeia respiratória, que bombeia prótons, está acoplado à fosforilação do ATP. Existem mecanismos que controlam o acoplamento, possibilitando que a célula produza mais calor, enquanto mantém a síntese do ATP. Isso é feito pelo acionamento do transporte reverso de prótons da câmara mitocondrial externa para a matriz mitocondrial, reduzindo o gradiente quimio-osmótico e, portanto, a ativação da ATP sintase. Proteínas desacopladoras (UCP, *uncoupling proteins*) são as principais reguladoras desse processo; algumas são expressas em grande quantidade no tecido adiposo pardo (conhecidas como termogeninas), especializado na produção de calor. A atividade da cadeia respiratória é controlada pela quantidade de ADP e de Pi (pirofosfato) e pela relação ATP/ADP: redução nos níveis de ADP e na relação ATP/ADP ativam a cadeia respiratória e a atividade da F-ATP sintase, desde que haja O_2 disponível. Nos estados de hipóxia, a força motriz de prótons se reduz e a ATP sintase inverte a atividade, que passa a ser de ATPase, a qual hidrolisa ATP para bombear prótons, o que é desastroso para a célula, que já tem pouco ATP. Para controlar essa ação, existe uma proteína que inibe a atividade da F-ATPase, com efeito ótimo quando o pH está abaixo de 6,5 (o que ocorre na hipóxia com o incremento da glicólise, gerando ácido pirúvico e ácido lático). A Figura 5.16 resume os principais mecanismos de produção de ATP nas células.

A membrana mitocondrial externa (MME) tem sua permeabilidade controlada por canais VDAC (*voltage dependent anions channels*), além de numerosos transportadores de cátions e moléculas simples. Tais canais permitem a passagem de moléculas pequenas, de até 5 kD. Com a permeabilidade controlada, moléculas maiores, como fatores apoptogênicos (ver adiante), ficam isoladas do citosol. A membrana mitocondrial interna (MMI) é pouco permeável, e o controle de entrada e saída é feito por transportadores como os canais ANT (transportadores do nucleotídeo adenosina; cotransportadores de ATP e ADP em sentido inverso) e transportadores de pirofosfato (cotransportadores Pi/OH^-). Os canais da MME e da MMI estão muito próximos (o conjunto fica próximo da ATP sintase) e são passíveis de regulação por moléculas do citosol (GSK3β,

glycogen synthase kinase) e da matriz mitocondrial (ciclofilina D). Proteínas da família BCL podem também associar-se aos canais VDAC. Nos pontos de associação dos canais, as membranas mitocondriais estão muito próximas uma da outra (Figura 5.17). Esse complexo molecular de canais e outras moléculas associadas muito próximos da F-ATP sintase mantém um rigoroso controle do que deve sair ou entrar na mitocôndria. Como será visto adiante (apoptose), a perturbação desse complexo forma um poro transitório que gera permeabilidade mitocondrial desastrosa para a célula.

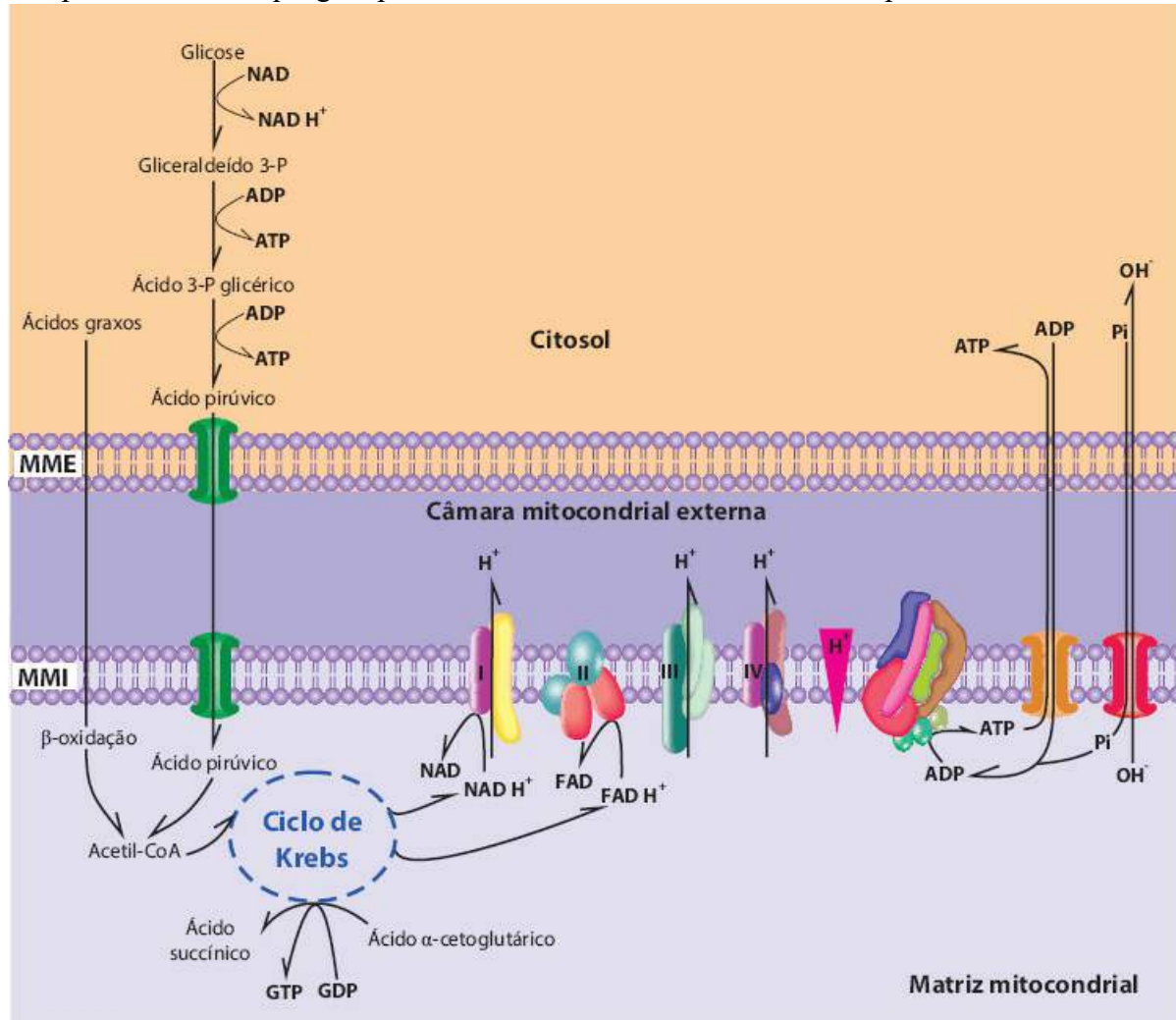



Figura 5.16 Esquema resumindo as principais fontes de ATP na célula. No citoplasma, a glicólise anaeróbia gera ATP. Nas mitocôndrias, o ácido pirúvico é transformado em acetil-CoA, o qual, juntamente com o acetil-CoA originado da β-oxidação de ácidos graxos, entra no ciclo de Krebs e é completamente oxidado, gerando CO_2, $NADH^+$ e $FADH^+$. $NADH^+$ e $FADH^+$ entram na cadeia respiratória, onde o processo de óxido-redução libera energia e injeta prótons (H^+) na câmara mitocondrial externa, gerando o gradiente químio-osmótico ativador da F-ATP sintase que sintetiza ATP a partir do ADP. Na reação do ácido α-cetoglutárico até ácido succínico, é gerado GTP a partir do GDP. O ATP é lançado no citoplasma por um cotransportador de nucleotídeos em direções opostas, que traz ADP do citoplasma. De modo semelhante, o pirofosfato (Pi) é levado do citoplasma por um cotransportador que carreia OH^- da matriz mitocondrial para o citoplasma. MME = membrana mitocondrial externa; MMI = membrana mitocondrial interna. I, II, III e IV referem-se aos complexos que formam a cadeia respiratória.

As proteínas da família BCL (*B cell lymphoma*), que têm domínios do tipo BH (*baculovir homologue domain*), são os mais importantes controladores da permeabilidade da membrana mitocondrial externa. As proteínas BCL-2 e BCL-XL (BH4, quatro domínios BH) são estabilizadoras de membranas, enquanto as BAX e BAK (BH3, três domínios BH) e as com um único domínio BH (BID, BAD, BOD, BIM, PUMA e BCLBH1) desestabilizam a membrana mitocondrial, aumentam sua permeabilidade e favorecem a liberação de moléculas pró-apoptóticas. As proteínas BCL-2, BCL-XL e BAK localizam-se junto aos poros VDAC. A proteína BAK fica no citosol, mas, quando ativada, desloca-se até a membrana externa, interage com a BCL-2 e induz aumento da permeabilidade mitocondrial. As proteínas com um único domínio BH induzem aumento da permeabilidade porque, quando translocadas para a membrana mitocondrial externa, ativam a proteína BAK ou inativam a proteína BCL-2. Quando o aumento da permeabilidade é transitório e compromete mais a permeabailidade da membrana externa, surge apoptose; se é mais duradouro, forma poro de permeabilidade que compromete também a membrana interna, o que reduz o ΔΨ e compromete a síntese de ATP, podendo causar necrose.

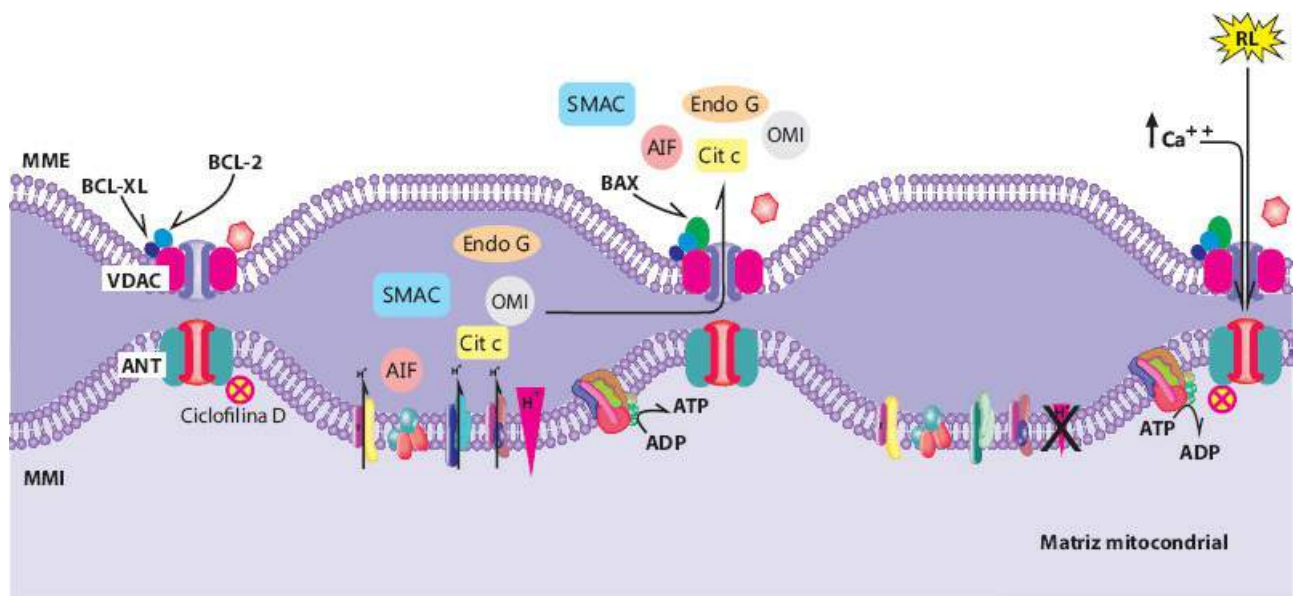



Figura 5.17 Representação esquemática da formação do poro de permeabilidade transitória da mitocôndria. Os principais controladores da permeabilidade mitocondrial são os canais voltagem dependentes (VDAC) na membrana mitocondrial externa (MME) e os canais ANT (cotransportadores bidirecionais de ATP e ADP) na MMI (membrana mitocondrial interna). As proteínas BCL-2, BCL-XL estão associadas aos canais VDAC e mantêm a sua integridade. Proteínas pró-apoptóticas como BID ou outras do grupo BAX, inativam BCL-2 e induzem aumento da permeabilidade da MME, favorecendo a liberação de fatores pró-apoptóticos contidos na câmara mitocondrial externa. Nos locais em que a MMI e a MME estão próximas, os canais VDAC e ANT também estão próximos, e o conjunto fica junto da F-ATP sintase. Estresse metabólico acentuado e especialmente aumento do Ca^{++} no citosol acompanha-se de rearranjo das moléculas dos canais ANT com a F-ATP sintase, com participação da ciclofilina D, criando um poro que altera o trânsito entre a matriz mitocondrial e a câmara mitocondrial externa que anula a força próton-motriz ($\Delta\Psi$), inibindo a ATP sintase; com isso, inverte-se a ação enzimática, passando a consumir ATP, na tentativa de restabelecer a força próton-motriz, resultando em necrose.

As mitocôndrias são organelas plásticas que podem sofrer fusão, fissão e deslocamento no citoplasma; quando alteradas, são eliminadas por autofagia (*mitofagia*). Por apresentarem um ambiente suscetível a estresse oxidativo, as mitocôndrias possuem mecanismos de reparo de mal dobramento ou de outras alterações nas suas proteínas. Há seis mecanismos de adaptação e reparo nas mitocôndrias: (1) sistema proteolítico próprio, que elimina proteínas mal dobradas; (2) proteínas alteradas da face citosólica são degradadas em proteassomos; (3) fissão mitocondrial permite segregar a parte alterada, enquanto fusão possibilita a troca de material entre mitocôndrias alteradas e íntegras; (4) segmentos alterados por agressão de radicais livres podem sofrer brotamento e formar vesículas que se fundem com lisossomos para degradação; (5) mitocôndrias muito alteradas formam estruturas esferoides com marcadores lisossômicos, passando a receber hidrolases que facilitam a sua degradação; (6) mitofagia.

■ Estresse oxidativo

Como visto no Capítulo 3, radicais livres derivados de O_2 ou N são mecanismos importantes de agressão às células. Para neutralizar ou minimizar os efeitos desses radicais, as células dispõem de vários mecanismos antioxidantes (ver Figura 3.2), que, em muitas situações, conseguem equilibrar o meio intracelular. Quando as células não conseguem neutralizar os radicais livres, o excesso destes induz uma resposta adaptativa a essa nova condição, que se chama *estresse oxidativo*. As respostas a agressões dependem, em parte, da intensidade de alteração no redox: quando de baixa intensidade, são ativadas vias que levam à transcrição de genes favorecedores de sobrevivência, os quais codificam substâncias antioxidantes, HSP (*heat shock proteins*) e moléculas antiapoptóticas; se intensa, são acionadas vias que levam à morte celular. No estresse oxidativo, as células ativam a transdução de sinais intracelulares por diversas vias, sendo as mais importantes: (a) NFκB (*nuclear transcription factor* κ *in B cells*), via pró-inflamatória); (b) MAPK (*mitogen activated protein kinases*), especialmente JNK (*C-Jun N-terminal kinase*) e p38, que ativam genes antioxidantes ou pró-apoptóticos, dependendo da intensidade do estresse oxidativo; (c) HIF-1 (*heat shock induced transcription factor*), fator de transcrição inativo existente no citosol que, após ativação por radicais livres, sofre trimerização, desloca-se ao núcleo e ativa genes de sobrevivência, especialmente de HSP, de proteínas antioxidantes e de proteínas antiapoptóticas.

Uma vez instalado o estresse oxidativo, as respostas podem manter a homeostase celular mediante ativação dessas vias, podendo eliminar ou reparar as moléculas-alvo do ataque oxidativo. Se os mecanismos de adaptação não são suficientes para restaurar a homeostase celular, surgem lesões nas diferentes estruturas celulares por causa da peroxidação de proteínas, lipídeos e ácidos nucleicos. A geração de aldeídos a partir da peroxidação de lipídeos favorece a formação de adutos destes com proteínas diversas, modificando suas funções; proteínas do citoesqueleto, por exemplo, podem se agrupar e precipitar, formando corpos hialinos; proteínas mal dobradas formam agregados que se precipitam. Adutos de proteínas e proteínas mal

dobradas desencadeiam uma resposta conhecida como *estresse do retículo endoplasmático*, que pode resultar em morte celular.

Resposta ao mal dobramento de proteínas | Estresse do retículo endoplasmático

Proteínas nascentes no retículo endoplasmático (RE) podem ficar mal dobradas em várias situações, sobretudo quando há redução de ATP, agressão por radicais livres ou baixa disponibilidade de carboidratos para o processo de glicação. Proteínas mal dobradas acumulam-se no RE, onde se associam a chaperonas, que tentam repará-las (uma resposta imediata a qualquer tipo de agressão é o aumento da expressão de HSP, às quais as chaperonas estão ligadas). Ao mesmo tempo, proteínas transmembranosas do RE (p. ex., PERK, IRE-1 e ATF-6), que também se ligam a chaperonas, são ativadas e estimulam vias que resultam em: (1) inibição da tradução de novas proteínas, exceto para HSP e proteínas necessárias ao transporte e à proteólise de proteínas mal dobradas; (2) proteólise de proteínas mal dobradas em proteassomos; (3) ativação de genes de chaperonas e de outras proteínas necessárias no processo de proteólise (autofagia). Além de atuarem no dobramento de proteínas, as HSP também ativam rotas de sobrevivência e inibem vias que levam à apoptose, como resumido na Figura 5.18. Esse conjunto de respostas ao mal dobramento de proteínas é denominado *resposta ao mal dobramento de proteínas* (UPR, *unfolding protein response*) ou *estresse do retículo endoplasmático*. Acúmulo de proteínas mal dobradas nas células, por diferentes causas (envelhecimento, defeitos genômicos etc.), é elemento importante em doenças neurodegenerativas (doença de Alzheimer, doença de Parkinson), na fibrose cística e, possivelmente, no diabetes melito e em outras enfermidades.

Se essas respostas não restabelecem a homeostase do sistema, é disparada a apoptose (ver adiante), por ativação de genes pró-apoptóticos ou por inibição de genes antiapoptóticos. A apoptose é induzida por dois mecanismos: (1) abertura de canais de Ca^{++} no RE, com liberação desse íon para a matriz, promovendo ativação de calpaínas que ativam a caspase 4; (2) aumento da permeabilidade transitória das mitocôndrias, com liberação de fatores mitocondriais desencadeadores de apoptose. No entanto, se o estresse no RE é muito intenso, com grande alteração na permeabilidade ao Ca^{++}, o acúmulo deste no citoplasma aumenta a formação de poros de permeabilidade transitória de mitocôndrias, o que leva a redução rápida na síntese de ATP e a ativação de fosfolipases, resultando em necrose.

Estudos experimentais mostram que proteínas mal dobradas, se não reparadas ou eliminadas por microautofagia ou digestão em proteassomos, formam agregados, solúveis ou não, capazes de provocar degeneração ou morte celular; *proteotoxicidade* é o termo cunhado para indicar tal fenômeno. Proteotoxicidade parece ser um mecanismo comum na patogênese de algumas doenças degenerativas, como doença da Alzheimer (acúmulo de β-amiloide), coreia de Huntington (agregados de huntingtina), doença de Parkinson (aglomerados de α-sinucleína associados a ubiquitina) e diabetes melito tipo 2 (proteínas hiperglicadas). Em modelos experimentais, o uso de moléculas exógenas capazes de reduzir o mal dobramento ou facilitar a eliminação de proteínas mal dobradas reduz a evolução e a gravidade dessas doenças. O efeito benéfico do exercício físico nesses mesmos modelos está relacionado com a indução de enzimas que facilitam a eliminação de proteínas mal dobradas.

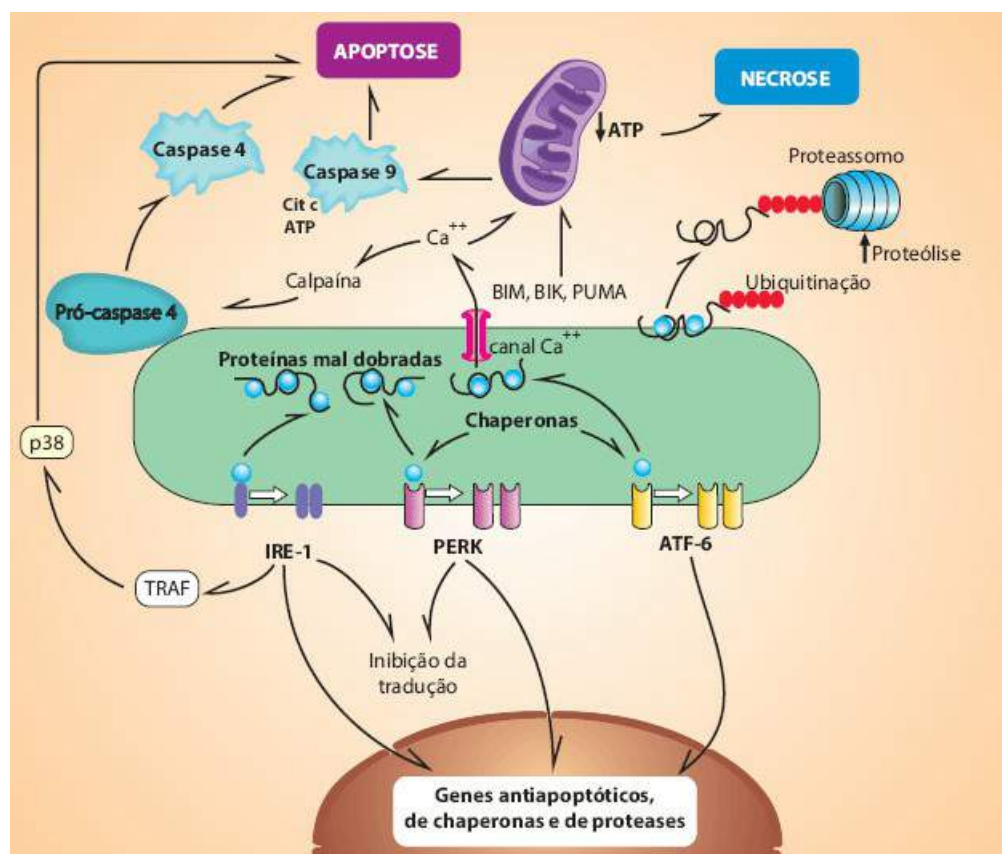



Figura 5.18 Estresse no retículo endoplasmático (RE) e suas consequências. O estresse inicia-se por proteínas mal dobradas

na luz do RE. Chaperonas (HSP), que se encontram associadas a proteínas transmembranosas (IRE-1, PERK e ATF-6), deslocam-se para associar-se às proteínas mal dobradas e conduzi-las aos proteassomos, nos quais são degradadas. Livres de chaperonas, as proteínas IRE, PERK e ATF são ativadas, dimerizam-se e ativam a transcrição de genes de sobrevivência (antiapoptóticos, de chaperonas e de proteassomos). A permeabilidade da membrana do RE alterada favorece a liberação de Ca^{++} no citosol, o qual ativa a calpaína, ativando a caspase 4, que, por sua vez, induz apoptose. Há, também, liberação de proteínas pró-apoptóticas aderidas às cisternas do RE (BIM, BIK, PUMA), que atuam em mitocôndrias, induzindo apoptose. Se a agressão provoca redução acentuada da síntese de ATP, a célula entra em necrose. A apoptose pode ser induzida também pela p38.

Mitocôndrias e estresse celular

Muitas agressões (p. ex., hipóxia e radicais livres) atuam sobre as mitocôndrias. Respostas a proteínas mal dobradas, hipóxia e radicais livres causam aumento do Ca^{++} no citosol, o que induz a formação de poros de permeabilidade transitória nas mitocôndrias capazes de levar a morte celular. Esses poros não existem como estruturas funcionais na membrana mitocondrial, mas são ativados após agressões. Observações experimentais mostram que tais poros formam-se em pontos onde as membranas mitocondriais interna (MMI) e externa (MME) se aproximam, onde existem os canais VDAC na MME e canais ANT (cotransportador de direções opostas de ADP e ATP) e canais Pi (canais de troca $H3PO4^-/OH^-$) na MMI. No lado do citosol, existem proteínas associadas, especialmente a GSK3β (aparentemente impedindo a formação do poro transitório) e, no lado da matriz, a ciclofilina D, uma das ativadoras da formação do poro transitório ativo. Todo esse conjunto está associado a F-ATP sintase, formando um complexo que mantém regulada a permeabilidade mitocondrial (ver Figura 5.17). A sobrecarga de Ca^{++} e o excesso de radicais livres agem possivelmente alterando a GSK (desativando-a) e a ciclofilina D (ativando-a), o que desestabiliza esse complexo molecular; nessa situação, ocorre grande entrada de Ca^{++} na matriz mitocondrial, o que leva a retenção de água e tumefação da organela, com redução drástica no $\Delta\Psi$ da MMI, anulando a produção de ATP e resultando em necrose. Inibidores da ciclofilina D são capazes de reduzir ou mesmo impedir a necrose por sobrecarga de cálcio no citosol, razão pela qual os pesquisadores procuram desenvolver fármacos que possam ser usados na proteção, por exemplo, do miocárdio na lesão por isquemia-reperfusão, em que a ativação desses poros de permeabilidade transitória é mecanismo importante. A permeabilidade transitória pode aumentar predominantemente na MME, o que favorece a saída de citocromo c, AIF, endonuclease G, SMAC, OMI/HTRA2 (*high temperture requeriment protein 2*), que induzem apoptose.

Na resposta a proteínas mal dobradas e no estresse oxidativo acentuado, os processos de fissão, fusão e mitofagia estão alterados, resultando em mitocôndrias morfologicamente alteradas, como megamitocôndrias e mitocôndrias deformadas, frequentes na esteato-hepatite alcoólica ou não alcoólica. A Figura 5.19 mostra como as agressões induzem estresse celular e como as mitocôndrias são afetadas, podendo resultar em apoptose ou a necrose.

Estresse celular e lisossomos

Até pouco tempo, os lisossomos eram considerados importantes apenas no processo de autólise que se segue à necrose e à morte celular por autofagia. Mais recentemente, surgiram evidências de que lisossomos participam ativamente também na morte celular por apoptose ou por necrose. Agressões variadas desestabilizam a membrana lisossômica e favorecem a saída de proteases envolvidas na apoptose. Desestabilização de membrana ocorre, sobretudo, por ativação de esfingomielinase, que gera ceramida e esfingosina; esta interage com a membrana lisossômica e aumenta sua permeabilidade. Radicais livres, gerados inclusive dentro do próprio lisossomo, também desestabilizam sua membrana. Com isso, ocorre a saída de catepsinas, que induzem apoptose por meio de ativação de BAX e de BID, as quais aumentam a permeabilidade mitocondrial e facilitam a liberação de fatores pró-apoptóticos (ver adiante). Ceramida pode causar apoptose ou impedir a síntese de ATP, por lesão da membrana mitocondrial; baixa disponibilidade de energia nas células pode resultar em necrose.

Na resposta ao mal dobramento de proteínas, os lisossomos podem liberar catepsina B; esta ativa inflamassomos, o que libera IL-1β e IL-18, citocinas pró-inflamatórias. Lisossomos podem concentrar ATP no seu interior e servir como meio de secreção desse nucleotídeo fosforilado. O ATP secretado atua em receptores purinérgicos e induz a eliminação de potássio e a entrada de cálcio, o que favorece a ativação de inflamassomos. A Figura 5.19 resume o estresse celular em mitocôndrias e lisossomos.

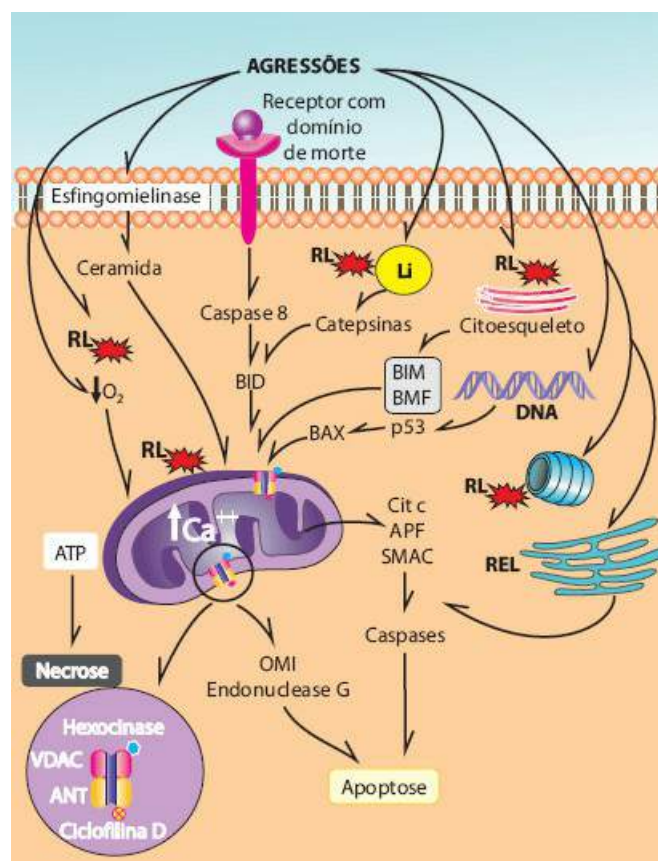



Figura 5.19 Representação esquemática da ação de agressões em diferentes estruturas celulares, convergindo para as mitocôndrias, que podem induzir apoptose ou necrose. REL = retículo endoplasmático liso; Li = lisossomo; RL = radicais livres.

■ Agressões ao DNA

O DNA celular está constantemente sujeito a modificações na sua estrutura, causadas por diferentes agressões, como radiações ionizantes e não ionizantes, radicais livres e substâncias alquilantes, além de pareamento errado de bases nucleotídicas durante sua replicação. Muitas são as formas de lesão no DNA: (1) alterações em bases nitrogenadas; (2) mudança de nucleotídeos; (3) formação de dímeros; (4) quebra em uma ou ambas as fitas; (5) pareamento errado durante a replicação. Tais modificações são reconhecidas por proteínas especializadas, que geram uma resposta que leva ao reparo da lesão ou, se isto não é possível, induzem morte da célula por apoptose (Figura 5.20).

O reconhecimento de lesão no DNA e a transdução de sinais para os efetuadores de respostas de reparo ou de apoptose são feitos por um conjunto numeroso e complexo de proteínas codificadas por numerosos genes: (1) genes de reparo de erros de pareamento (*mismatch repair genes, MMR*). Em humanos, o reparo de pareamento incorreto de nucleotídeos é feito por produtos de um grupo de genes que têm como representantes hMSH 2 a 6, MLH 1 e 2 e PMS 1 e 2 (Figura 5.21). Defeitos nesses genes predispõem ao câncer; mutações herdadas nesses genes ocorrem na síndrome de Lynch, associada tipicamente com o carcinoma colorretal hereditário sem polipose; (2) genes de reparo por excisão de nucleotídeos (NER). Os raios ultravioleta provenientes da luz solar são causa comum de formação de dímeros de timina. O reparo dessa lesão é feito por proteínas codificadas por esses genes, sobretudo a XPC (*xeroderma pigmentosum C protein*) (Figura 5.22). Na doença xeroderma pigmentoso, os pacientes têm anormalidades no gene *XPC* e desenvolvem vários tipos de câncer na pele, muitas vezes em idade jovem; (3) genes que atuam no reparo de DNA lesado por radiações ionizantes; os genes *BRCA* 1 e 2 (de *breast cancer*) são exemplos bem conhecidos.

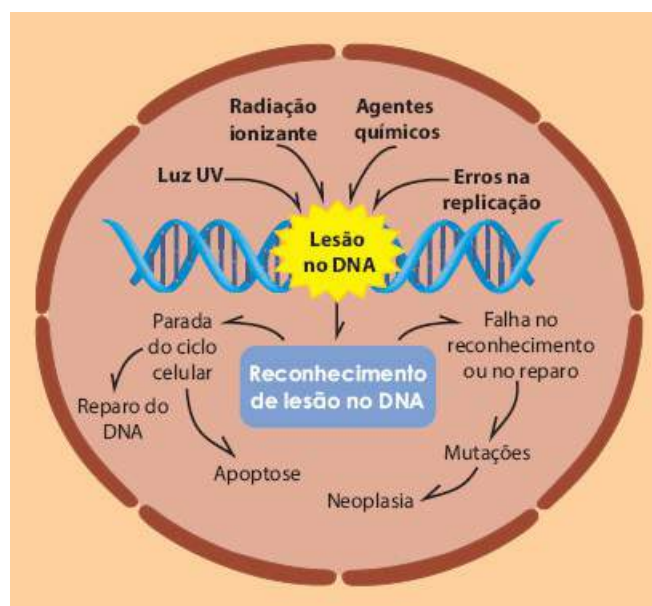



Figura 5.20 Principais consequências de lesão no DNA. Quando o DNA é agredido ocorrem: (1) reconhecimento da lesão por moléculas próprias; (2) parada do ciclo celular; (3) ativação dos mecanismos de reparo da lesão – se o defeito é corrigido, a célula continua no seu ciclo vital; (4) se o reparo não é possível, a célula é estimulada a entrar em apoptose; (5) quando há falha no reconhecimento da lesão ou impossibilidade de corrigir o defeito no DNA, a mutação resultante pode levar a célula a sofrer transformação neoplásica.

Lesões no DNA e ciclo celular

Modificações pouco extensas no DNA, principalmente as reparáveis por excisão de bases ou de nucleotídeos, não se acompanham de retardo no ciclo celular. Lesões mais extensas, como as que resultam em quebras de fita, disparam sinais para que haja retardo ou parada do ciclo celular. O fenômeno, denominado *checkpoint* (ponto de avaliação ou de checagem) do DNA lesado, refere-se aos momentos do ciclo celular em que ocorre avaliação da integridade do DNA – o ciclo celular só avança se não existe dano no DNA (ver Figura 8.3).

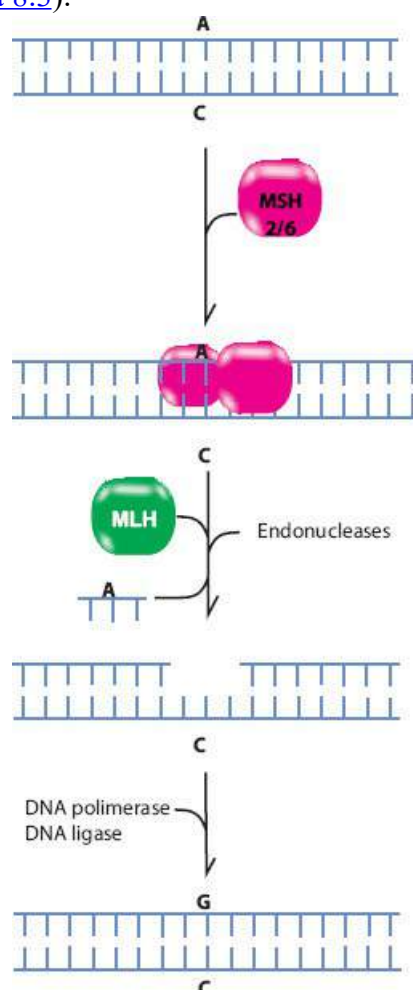



Figura 5.21 Reparo de pareamento errado que ocorre durante a duplicação do DNA, feito pelo complexo MMR. O pareamento errado é reconhecido por proteínas MSH, que acionam proteínas MLH, as quais têm atividade de endonuclease e

retiram a sequência com a base errada. Em seguida, um complexo DNA polimerase/DNA ligase sintetiza e liga a nova sequência para o pareamento correto.

Os sensores, transdutores de sinais e efetuadores de respostas a danos no DNA constituem o que se denominam *moléculas guardadoras do genoma*, formadas por proteínas responsáveis pela estabilidade do DNA. Por essa razão, os genes que as codificam são conhecidos como genes guardiães do genoma, e mutações neles são fatores importantes na carcinogênese, especialmente nas formas hereditárias de câncer, como será visto no Capítulo 10. Tais moléculas foram identificadas inicialmente em procariotos, mas logo depois reconhecidas em eucariotos primitivos (fungos), muitas delas já tendo sido identificadas também em mamíferos; são muito conservadas na natureza, havendo grande homologia entre moléculas de espécies bastante distintas. Na Figura 5.23, estão indicadas as principais moléculas que participam no mecanismo de reconhecimento de lesões, de parada do ciclo celular e de reparo do DNA.

Em muitas circunstâncias, a resposta a agressões ao DNA é a parada permanente, irreversível, do ciclo celular. É o que ocorre, por exemplo, na chamada senescência replicativa, quando células duplicam várias vezes o DNA sem ativação da telomerase, o que leva ao encurtamento dos telômeros. Quando estes atingem um tamanho crítico, proteínas semelhantes às que reconhecem lesões no DNA ativam a síntese de inibidores do ciclo celular. Na senescência replicativa há ativação irreversível de genes que codificam inibidores do ciclo celular (p16 e p21, inibidores de CDK) e inibição parcial da atividade da p53. As células senescentes apresentam algumas alterações morfológicas que permitem a sua identificação (p. ex., acúmulo de β-glicosidade) e ficam resistentes a apoptose. Embora o fenômeno seja facilmente identificado em células em cultura, ele existe também *in vivo*, apesar de o papel da senescência replicativa na biologia dos tecidos não ser ainda totalmente compreendido. A p53 é muito importante no processo de reparo de danos ao DNA, pois determina a parada do ciclo celular, de modo a possibilitar o reparo. Se este não é possível, a p53 induz apoptose (ver Figura 10.29).

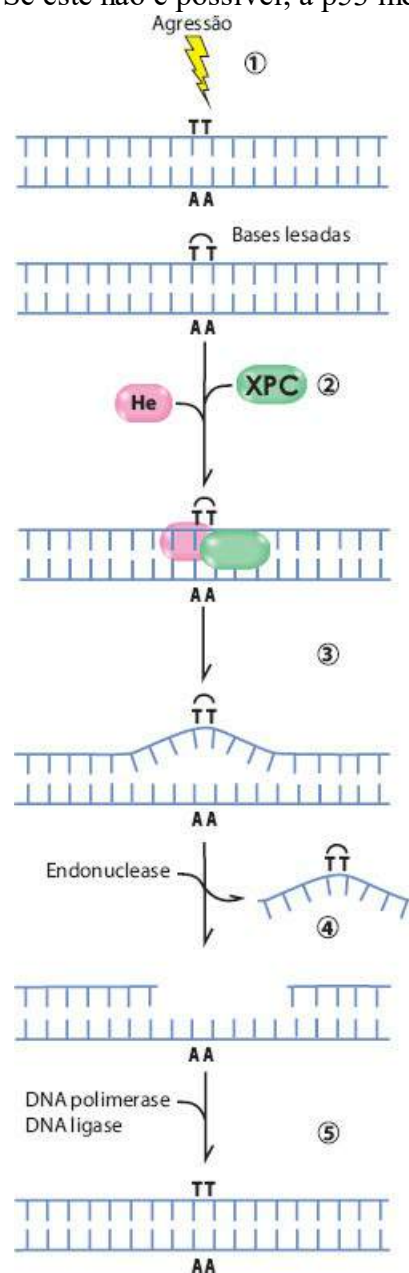



Figura 5.22 Reparo no DNA por excisão de nucleotídeos. Os nucleotídeos lesados, representados por dímero de timina induzido por raios ultravioleta (1), são reconhecidos pelo complexo do qual faz parte a proteína XPC (*xeroderma*

pigmentosum C. protein). O complexo recruta uma helicase (He), que abre a dupla fita (2 e 3). Em seguida, a proteína XPC, que tem atividade de endonuclease, corta a sequência que contém os nucleotídeos lesados (4). A DNA polimerase sintetiza e a DNA ligase liga uma nova sequência, substituindo a que foi eliminada com as bases lesadas (5).

▶ Degenerações

Degeneração é a *lesão reversível secundária a alterações bioquímicas que resultam em acúmulo de substâncias no interior de células*. Morfologicamente, uma degeneração aparece como deposição (ou acúmulo) de substâncias em células. Quando a substância acumulada é um pigmento, a lesão é estudada à parte, entre as pigmentações (ver Capítulo 7).

Tomando-se por base a composição química das células (água, eletrólitos, lipídeos, carboidratos e proteínas), as degenerações são agrupadas de acordo com a natureza da substância acumulada. Por esse critério, as degenerações são classificadas em: (1) degenerações por acúmulo de água e eletrólitos – o exemplo clássico é o da degeneração hidrópica; (2) degenerações por acúmulo de proteínas – as mais importantes são as degenerações hialina e mucoide; (3) degenerações por acúmulo de lipídeos – as de maior interesse são a esteatose e as lipidoses; (4) degenerações por acúmulo de carboidratos. Na maioria dos casos, o acúmulo de carboidratos em células deve-se a deficiências de enzimas responsáveis por sua metabolização – glicogenoses e mucopolissacaridoses são os exemplos principais.

Degeneração hidrópica

Degeneração hidrópica é a lesão celular reversível caracterizada por acúmulo de água e eletrólitos no interior de células, tornando-as tumefeitas, aumentadas de volume. Trata-se da lesão não letal mais comum diante dos mais variados tipos de agressão, independentemente da natureza (física, química ou biológica) do agente agressor.

Degeneração hidrópica é provocada por distúrbios no equilíbrio hidroeletrolítico que resultam em retenção de eletrólitos e água em células. O trânsito de eletrólitos através de membranas (citoplasmática e de organelas) depende de mecanismos de transporte feito por canais iônicos descritos anteriormente; são as chamadas bombas eletrolíticas, que são capazes de transportar eletrólitos contra um gradiente de concentração e de manter constantes as concentrações desses eletrólitos no interior dos vários compartimentos celulares.

Para seu funcionamento adequado, algumas bombas eletrolíticas dependem de energia na forma de ATP; outras, que não gastam ATP, dependem da estrutura da membrana e da integridade das proteínas que formam o complexo enzimático da bomba. Desse modo, uma agressão pode diminuir o funcionamento da bomba eletrolítica quando: (1) altera a produção ou o consumo de ATP; (2) interfere com a integridade de membranas; (3) modifica a atividade de uma ou mais moléculas que formam a bomba. Degeneração hidrópica, portanto, pode ser provocada por grande variedade de agentes lesivos: (a) hipóxia, desacopladores da fosforilação mitocondrial (p. ex., tiroxina), inibidores da cadeia respiratória e agentes tóxicos que lesam a membrana mitocondrial, pois reduzem a produção de ATP; (b) hipertermia exógena ou endógena (febre), por causa do aumento no consumo de ATP; (c) toxinas com atividade de fosfolipase e agressões geradoras de radicais livres, que lesam diretamente membranas; (d) substâncias inibidoras da ATPase Na^+/K^+ dependente (é o caso da ouabaína, utilizada no tratamento da insuficiência cardíaca). Em todas essas situações, diferentes causas conduzem a um fenômeno comum: retenção de sódio, redução de potássio e aumento da pressão osmótica intracelular, o que leva à entrada de água no citoplasma e à expansão isosmótica da célula.

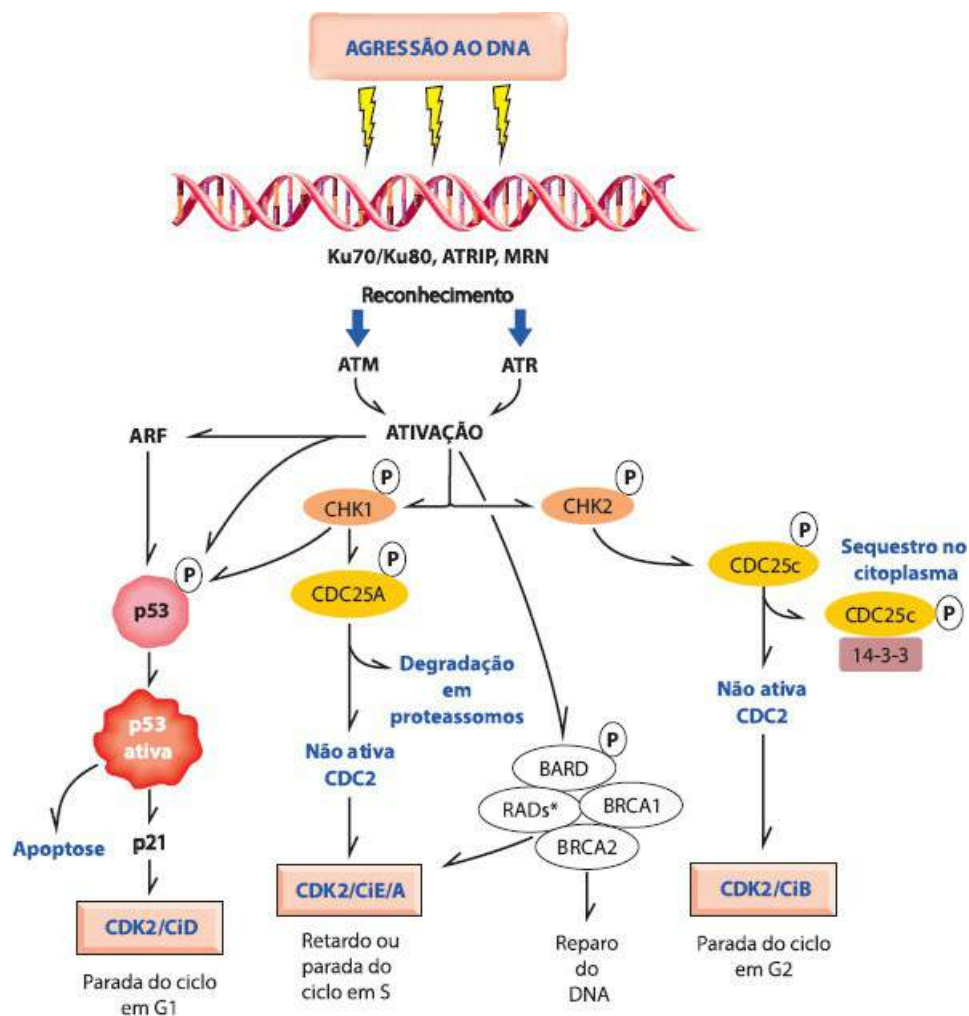



Figura 5.23 Reconhecimento de lesão no DNA e eventos subsequentes. A Ku70/Ku80, a ATRIP e a MRN são proteínas que reconhecem lesões no DNA. A ATM e a ATR são cinases que transduzem o sinal das proteínas reconhecedoras e ativam: (1) proteína ARF, que ativa a proteína p53, a qual induz parada do ciclo celular em G_1 ou ativa a apoptose; (2) CHK (*checkpoint kinases*), que inibem fosfatases (CDC25) indispensáveis para ativar o complexo ciclina/CDK, parando o ciclo celular em S ou G_2; (3) ativação dos complexos proteicos (BARD, RAD, BRCA) responsáveis por reparar o DNA.

Macroscopicamente, o aspecto de órgãos com degeneração hidrópica varia de acordo com a intensidade da lesão. Em geral, os órgãos aumentam de peso e volume, as células são mais salientes na superfície de corte (fato bem observado no fígado) e a coloração é mais pálida, porque as células degeneradas, que ficam aumentadas de volume, comprimem os capilares e diminuem a quantidade de sangue no órgão. Ao microscópio de luz (ML), as células são tumefeitas, e o citoplasma adquire aspecto granuloso e torna-se menos basófilo (fica mais acidófilo); é a lesão mais discreta (Figura 5.24). Em estágio mais avançado, as células apresentam pequenos vacúolos de água distribuídos de modo regular no citoplasma (podem ser confundidos com esteatose microvesicular, mas a pesquisa de lipídeos desfaz a dúvida). Em algumas células, o aspecto mais marcante é a acidofilia. Outras vezes, formam-se grandes vacúolos, como ocorre em hepatócitos, que chegam a tomar aspecto baloniforme (degeneração baloniforme). Ao microscópio eletrônico (ME), as lesões consistem em redução de vilosidades, formação de bolhas na membrana citoplasmática, dilatação do retículo endoplasmático, contração da matriz mitocondrial, expansão da câmara mitocondrial externa e condensação da cromatina.

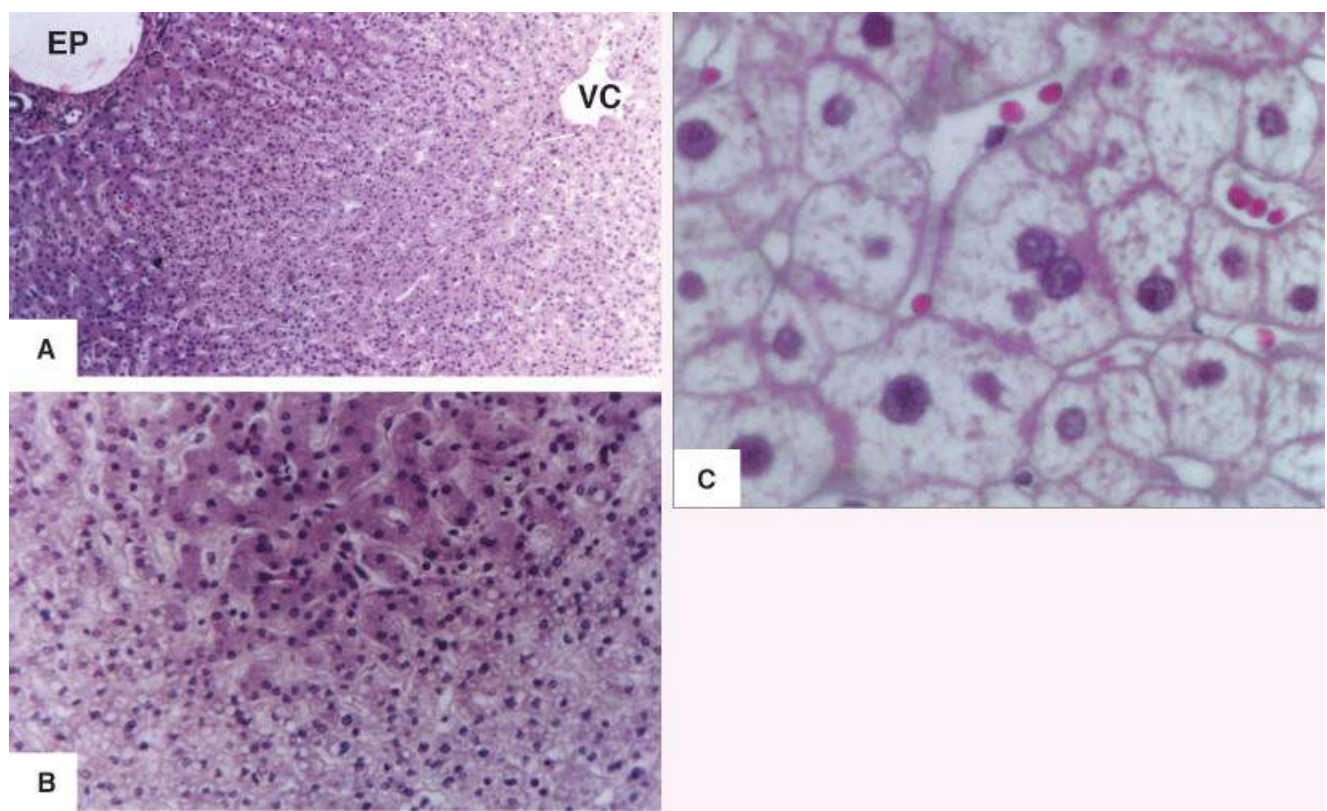



Figura 5.24 Degeneração hidrópica de hepatócitos. **A.** Os hepatócitos da região centrolobular são mais claros do que os demais (EP = espaço portal; VC = veia centrolobular). **B.** Detalhe de A, mostrando hepatócitos centrolobulares contendo pequenos vacúolos claros (comparar com hepatócitos sem vacuolização na parte superior da figura). **C.** Hepatócitos muito tumefeitos e claros.

Como toda degeneração, a hidrópica é um processo reversível; eliminada a causa, as células voltam ao aspecto normal. Quase sempre, ela não traz consequências funcionais sérias, a não ser quando é muito intensa. Em hepatócitos, por exemplo, a degeneração hidrópica intensa do tipo baloniforme pode produzir alterações funcionais no órgão, embora insuficiência hepática por lesão exclusivamente degenerativa seja muito rara.

Degeneração hialina

Consiste no acúmulo de material proteico e acidófilo no interior de células (do grego *hyálinos* = vidro, pois as primeiras observações feitas em cortes sem coloração mostravam acúmulo de material transparente dentro das células). Em alguns casos, a degeneração resulta da condensação de filamentos intermediários e proteínas associadas que formam corpúsculos no interior das células; em outros, representa acúmulo de material de origem viral; outras vezes, o material hialino depositado é constituído por proteínas endocitadas.

O *corpúsculo hialino de Mallory-Denk* (Figura 5.25), encontrado tipicamente em hepatócitos de alcoólatras crônicos, é formado por filamentos intermediários (ceratina) associados a outras proteínas do citoesqueleto, razão pela qual ao ME apresenta aspecto filamentoso em algumas áreas e amorfo em outras. Além do alcoolismo, é visto também na esteato-hepatite não alcoólica, na cirrose juvenil da Índia e no carcinoma hepatocelular.

Os corpúsculos de Mallory-Denk formam-se por ação de radicais livres sobre proteínas do citoesqueleto, os quais induzem peroxidação e facilitam a formação de ligações transversais entre as cadeias polipeptídicas, resultando em aglomerados que se precipitam. Os *corpúsculos hialinos de Councilman-Rocha Lima* (hepatócitos em apoptose) são encontrados em hepatócitos em hepatites virais, especialmente na febre amarela.

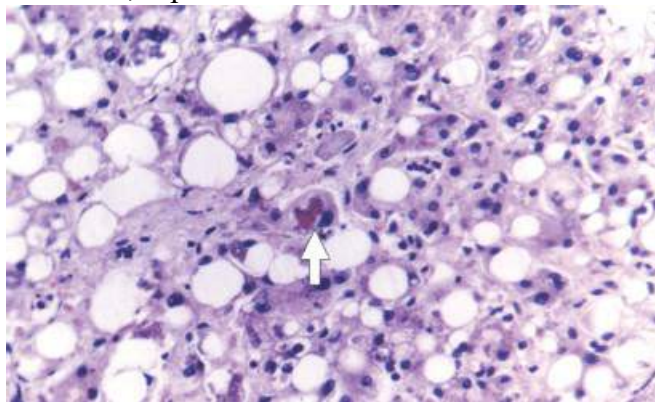



Figura 5.25 Corpúsculo hialino de Mallory-Denk (*seta*). Outros hepatócitos mostram esteatose macrovesicular.

A degeneração hialina de fibras musculares esqueléticas e cardíacas (Figura 5.26) resulta de endotoxinas bacterianas e de agressão por linfócitos T e macrófagos (p. ex., miocardite e miosite chagásicas). Admite-se que o aspecto hialino (acidófilo e homogêneo) seja por desintegração de microfilamentos, o que parece estar relacionado com a ação de IL-1 e TNF-α em células musculares, nas quais induzem grande atividade catabólica (ativação de proteassomos do citosol e outras proteases intracelulares). A degeneração hialina segmentar de miocélulas é compatível com reabsorção e reestruturação dos sarcômeros, mas, se muito extensa, leva a célula à morte (necrose hialina). Ao ML, muitas vezes é difícil distinguir necrose hialina de degeneração hialina acentuada. Os miócitos em apoptose podem também ter aspecto hialino.

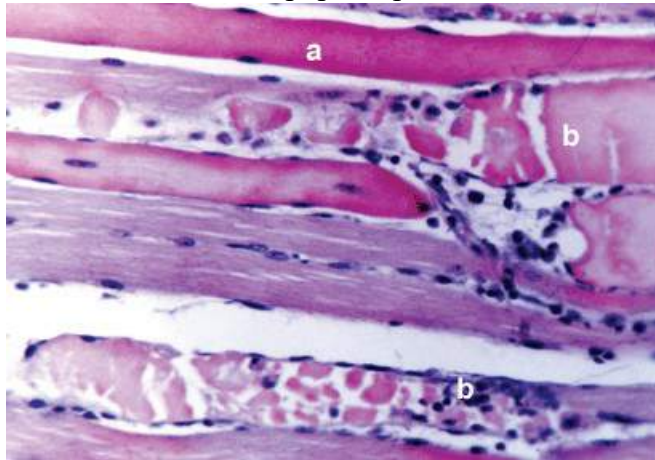



Figura 5.26 Degeneração e necrose hialina de células musculares esqueléticas de camundongo infectado com *Trypanosoma cruzi*. Notar célula com sarcoplasma homogêneo e muito acidófilo (a) e outras fragmentadas (b).

Em indivíduos com proteinúria, encontra-se degeneração hialina no epitélio tubular renal por endocitose excessiva de proteínas. O acúmulo excessivo de imunoglobulinas em plasmócitos forma estruturas intracitoplasmáticas conhecidas como *corpúsculos de Russell*, os quais são frequentes em algumas inflamações agudas (p. ex., salmoneloses) ou crônicas (especialmente leishmaniose tegumentar e osteomielites).

Degeneração mucoide

São conhecidas duas condições: (1) hiperprodução de muco por células mucíparas dos tratos digestivo e respiratório, levando-as a se abarrotar de glicoproteínas (mucina), podendo, inclusive, causar morte celular; (2) síntese exagerada de mucinas em adenomas e adenocarcinomas, as quais, geralmente, extravasam para o interstício e conferem aspecto de tecido mucoide.

Esteatose

Esteatose é o acúmulo de gorduras neutras (mono, di ou triglicerídeos) no citoplasma de células que, normalmente, não as armazenam. A lesão é comum no fígado, no epitélio tubular renal e no miocárdio, mas pode ser encontrada também em músculos esqueléticos e no pâncreas.

Etiologia e patogênese

Esteatose pode ser provocada por agressões muito diversas. A lesão aparece todas as vezes que um agente interfere no metabolismo de ácidos graxos da célula, aumentando sua captação ou síntese ou dificultando sua utilização, seu transporte ou sua excreção. Esteatose é causada por agentes tóxicos, hipóxia, alterações na dieta e distúrbios metabólicos. A lesão é mais bem conhecida no fígado.

Em condições normais, os hepatócitos retiram da circulação ácidos graxos e triglicerídeos provenientes da absorção intestinal e da lipólise no tecido adiposo. Nas células hepáticas, ácidos graxos são utilizados para: (1) produção de colesterol e seus ésteres; (2) síntese de lipídeos complexos (fosfolipídeos e esfingolipídeos) ou de glicerídeos (mono, di ou triglicerídeos); (3) geração de energia por meio da β-oxidação até acetil-CoA e da formação de corpos cetônicos. Glicerídeos sintetizados no REL são transportados ao complexo de Golgi, no qual são conjugados com apoproteínas para formar lipoproteínas. Estas, no interior de vesículas, são excretadas no polo sinusoidal da célula para o espaço de Disse. A excreção depende de transporte intracitoplasmático de vesículas do qual participam microtúbulos e microfilamentos (Figura 5.27).

Os agentes lesivos causam esteatose hepática por interferirem em diferentes passos do metabolismo lipídico, como: (1) maior aporte de ácidos graxos por ingestão excessiva ou lipólise aumentada; (2) síntese de ácidos graxos a partir do excesso de acetil-CoA que não encontra condições de rápida oxidação no ciclo de Krebs; (3) redução na utilização de triglicerídeos ou de ácidos graxos para a síntese de lipídeos complexos, por carência de fatores nitrogenados e de ATP; (4) menor formação de lipoproteínas por deficiência na síntese de apoproteínas; (5) distúrbios no deslocamento de vesículas de lipoproteínas por alterações funcionais no citoesqueleto. Ingestão abusiva de etanol e distúrbios do metabolismo lipídico associados à obesidade (ver adiante) são as causas mais comuns de esteatose hepática; desnutrição proteico-energética e substâncias hepatotóxicas também podem produzi-la.

O *etanol* é a causa mais conhecida e estudada de esteatose hepática. No fígado, o álcool é metabolizado por três vias

(ver Figura 3.7): (1) sistema microssomal (MEOS), envolvendo o citocromo P-450, sobretudo CYP2E1 – ingestão alcoólica induz maior atividade do CYP2E1, o que explica a tolerância ao etanol vista em alcoolistas crônicos; (2) via da álcool-desidrogenase (ADH), no citosol, em que um íon hidrogênio é transferido para o NAD e gera NADH; (3) via da catalase, em peroxissomos. Nessas três vias, o produto final é o acetaldeído, que, por ação da aldeído-desidrogenase (ALDH) em mitocôndrias, é convertido a ácido acético e acetil-CoA.

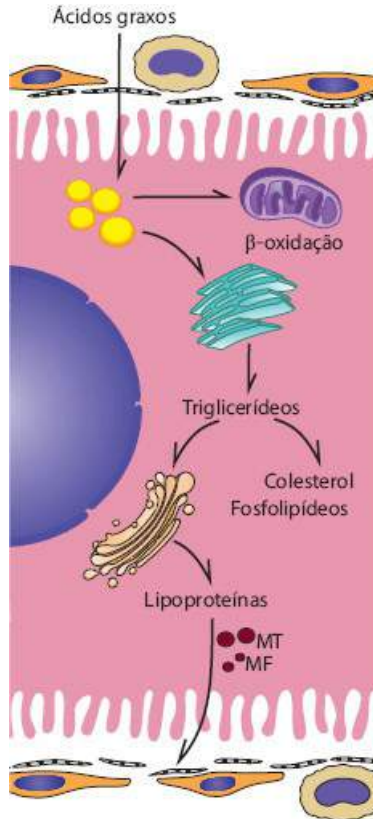



Figura 5.27 Captação e destino de ácidos graxos em hepatócitos. Os ácidos graxos circulantes penetram nos hepatócitos e são utilizados para a produção de energia (β-oxidação) nas mitocôndrias e para a síntese de colesterol, triglicerídeos e fosfolipídeos no retículo endoplasmático liso. No complexo de Golgi, estes lipídeos complexos associam-se a proteínas e formam lipoproteínas. Contidas em vesículas, as lipoproteínas são transportadas no citoplasma por microtúbulos (MT) e microfilamentos (MF) e excretadas nos sinusoides.

No etilismo, a esteatose resulta de vários fatores: (1) menor disponibilidade de NAD (utilizado na reação da ADH) – como o NAD é necessário para a oxidação de lipídeos, sua redução contribui para o acúmulo de gorduras nos hepatócitos; (2) maior disponibilidade de acetil-CoA – excesso de acetil-CoA induz síntese de ácidos graxos, que, somados aos provenientes da circulação, originam triglicerídeos que se acumulam nas células; (3) o acúmulo de triglicerídeos é favorecido também porque o transporte das vesículas de lipoproteínas está comprometido devido à ação do acetaldeído e de radicais livres gerados do metabolismo do etanol no retículo endoplasmático liso sobre microtúbulos e microfilamentos; (4) a esteatose induzida pelo etanol pode ser agravada por desnutrição (redução na disponibilidade de proteínas para a síntese de lipoproteínas) que, frequentemente, acompanha o alcoolismo crônico, embora a lesão possa surgir independentemente de fatores nutricionais. A Figura 5.28 resume os principais mecanismos envolvidos na esteatose causada pelo etanol.

Nos estados de *hipóxia* (anemia, insuficiência cardíaca ou respiratória etc.), há menor disponibilidade de O_2 no ciclo de Krebs e, portanto, redução na síntese de ATP. Nesses casos, a esteatose resulta, em boa parte, do aumento na síntese de ácidos graxos a partir do excesso de acetil-CoA, que se acumula nas células, porque sua oxidação no ciclo de Krebs está diminuída. Ao lado disso, os ácidos graxos encontram grande quantidade de α-glicerofosfato (originado de glicólise acelerada por redução na síntese de ATP) e formam triglicerídeos que se acumulam no citoplasma. A redução de ATP também dificulta a síntese de lipídeos complexos e diminui a utilização de ácidos graxos e triglicerídeos, favorecendo o acúmulo desses últimos.

Na *desnutrição proteico-energética*, dois fatores são importantes: (1) a carência de proteínas leva à deficiência de fatores lipotrópicos indispensáveis à produção de fosfolipídeos e à diminuição na síntese das apoproteínas, reduzindo a formação de lipoproteínas e a excreção de triglicerídeos; (2) a ingestão calórica deficiente causa mobilização de lipídeos do tecido adiposo, aumentando o aporte de ácidos graxos para o fígado. Em crianças com desnutrição proteica grave, pode haver esteatose em outros órgãos, especialmente coração, rins, músculos esqueléticos e pâncreas. Nos casos relatados na literatura, ao lado de desnutrição havia, também, ingestão de grande quantidade de aflatoxinas com os alimentos, o que poderia representar um cofator na patogênese da esteatose visceral.

Agentes tóxicos (p. ex., CCl_4) lesam o retículo endoplasmático granuloso e reduzem a síntese de proteínas, podendo levar à esteatose por afetar a síntese de lipoproteínas. Embora a síntese proteica deficiente possa resultar em esteatose, isso não é

regra geral. Em adultos, desnutrição proteica não induz esteatose semelhante à que se observa na infância, além de inibidores da síntese proteica nem sempre induzirem esteatose hepática. Por outro lado, inibidores da síntese proteica (p. ex., ácido orótico e puromicina) podem provocar esteatose mediante bloqueio na utilização de triglicerídeos sem que a síntese proteica tenha sido reduzida. É possível, portanto, que a esteatose por carência de proteínas (desnutrição) ou por síntese deficiente de proteínas (agentes tóxicos) tenha mecanismos mais complexos envolvendo processos de conjugação de lipídeos com apoproteínas e sua posterior excreção.

A esteatose é também muito comum na *obesidade*, que representa hoje um dos mais importantes problemas de saúde pública: em todos os continentes, populações desenvolvidas, em desenvolvimento ou subdesenvolvidas mostram aumento progressivo no número de pessoas com peso acima do aceito como normal para a idade, com frequência associado a aumento do risco para doenças cardiovasculares e diabetes melito do tipo 2. Essa verdadeira epidemia de obesidade deve-se, sobretudo, à associação de ingestão excessiva de energia (carboidratos e lipídeos) e sedentarismo. Frente à ingestão excessiva de energia, o organismo adapta-se mediante aumento do gasto energético e armazenamento de gordura no tecido adiposo, além de diminuição do apetite. No entanto, essa adaptação é limitada e depende do padrão genético do indivíduo, razão pela qual uma dieta rica em calorias leva a obesidade em frequência e graus variáveis em diferentes pessoas.

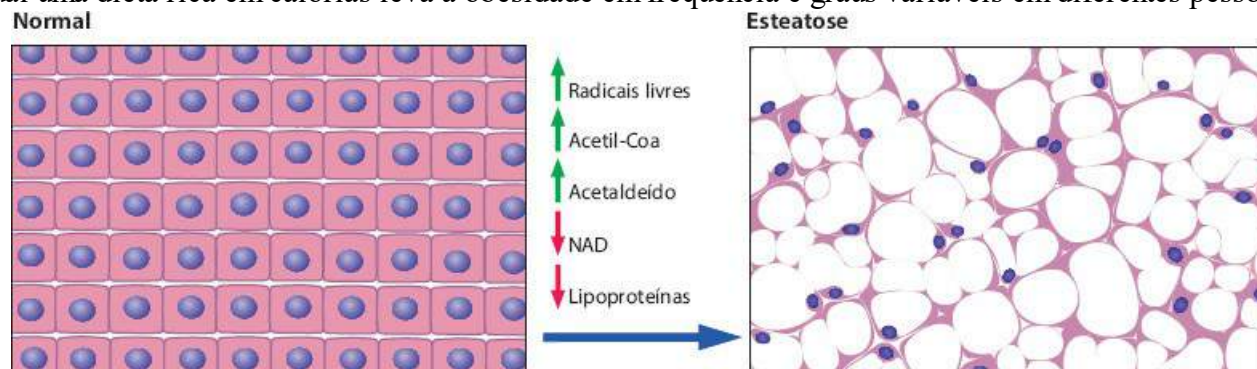



Figura 5.28 Mecanismos patogenéticos da esteatose hepática no alcoolismo. No etilismo, há aumento de radicais livres, acetaldeído e acetil-CoA e redução de NAD. Radicais livres causam lesão mitocondrial, reduzindo a β-oxidação de gorduras. Radicais livres e acetaldeído interferem no transporte de lipoproteínas no citosol, por afetarem microtúbulos e microfilamentos. O excesso de acetil-CoA induz a síntese de ácidos graxos, que se acumulam na célula. NAD é necessário para a oxidação de lipídeos; na sua carência, ocorre acúmulo de lipídeos. Se há desnutrição concomitante ao alcoolismo, a menor disponibilidade de proteínas diminui a formação de lipoproteínas, prejudicando a eliminação de gorduras dos hepatócitos.

A obesidade associa-se comumente a certas alterações metabólicas que caracterizam uma nova entidade clínica, conhecida como *síndrome metabólica* (ver também Capítulo 13), cujos componentes principais são: (1) obesidade central (aumento da circunferência abdominal ou da relação cintura-quadril); (2) dislipidemia (aumento de triglicerídeos e redução de HDL); (3) intolerância à glicose, geralmente acompanhada de resistência à insulina; (4) hipertensão arterial sistêmica; (5) esteatose visceral; (6) aumento do risco para doença cardiovascular aterosclerótica e diabetes melito do tipo 2. Na síndrome metabólica, ocorre *esteatose visceral* no fígado, nas ilhotas de Langerhans, nos músculos esqueléticos e no miocárdio. No fígado, o excesso de ácidos graxos induz aumento da oxidação de ácidos graxos no REL e em peroxissomos. Com isso, ocorre aumento de radicais livres, que alteram proteínas do citoesqueleto e dificultam o transporte de lipoproteínas, favorecendo o acúmulo de triglicerídeos no citosol, os quais estão com síntese aumentada. A esteatose pode evoluir para a esteato-hepatite, que, além do acúmulo de gorduras nos hepatócitos, apresenta corpúsculos de Mallory-Denk, degeneração hidrópica e fibrose, podendo evoluir para cirrose hepática. A inflamação é secundária à necrose focal de hepatócitos, também por ação de radicais livres. A fibrose, do tipo pericelular, resulta da ativação de células estreladas por citocinas liberadas nos focos de inflamação e por aldeídos originados da peroxidação lipídica. Além de necrose focal, há apoptose de hepatócitos induzida por aumento da síntese de ceramida.

Nos músculos esqueléticos e cardíaco, admite-se que o excesso de ácidos graxos ativa genes cujos produtos aumentam a lipogênese e a síntese de triglicerídeos, que se depositam nas miocélulas. A fraqueza muscular e a maior predisposição a falência miocárdica em pacientes com diabetes do tipo 2 estão relacionadas, em parte, com a esteatose de miocélulas e com a lipotoxicidade, que favorece apoptose.

As células beta do pâncreas acumulam ácidos graxos e aumentam a síntese de triglicerídeos. Com isso, surgem esteatose e aumento de ceramida, esta indutora de apoptose. A esteatose e a facilitação da apoptose parecem ser fatores importantes na insuficiência dessas células, contribuindo para o diabetes melito do tipo 2. Fatores genéticos são também importantes, já que o risco de diabetes é maior se existe parente próximo que manifestou a doença. Polimorfismos em genes que controlam o metabolismo lipídico e a função mitocondrial nas células beta parecem ser importantes no desenvolvimento da lipotoxicidade e suas consequências nessas células.

Algumas formas de esteatose hepática têm patogênese obscura. É o que ocorre com a *esteatose microvesicular aguda da*

gravidez e a que aparece na *síndrome de Reye*, nas quais parece haver defeito mitocondrial na oxidação de lipídeos. A *tetraciclina* causa esteatose microvesicular em hepatócitos, possivelmente por alteração na excreção de vesículas de lipoproteínas.

Evolução | Consequências

Apesar de ser uma lesão reversível, em agressões mais graves a esteatose pode evoluir para morte celular. O excesso de ácidos graxos pode gerar ceramida, que é potente indutor de apoptose (ver adiante). No fígado, os hepatócitos repletos de gordura podem se romper e formar lagos de gordura (cistos gordurosos), podendo ocorrer reação inflamatória com células gigantes. Pode haver, ainda, embolia gordurosa a partir da ruptura de cistos gordurosos na circulação, o que é facilitado por traumatismos. Em alguns casos de esteatose difusa e grave (p. ex., esteatose aguda da gravidez), pode haver manifestações de insuficiência hepática. No etilismo crônico, a esteatose hepática muitas vezes se acompanha de fibrose pericelular, especialmente centrolobular, que pode evoluir para cirrose. Fibrose e cirrose hepáticas podem surgir, também, na evolução de esteato-hepatite não alcoólica, indicando que a esteatose pode estar relacionada diretamente com mecanismos fibrogênicos, possivelmente por meio de alterações no metabolismo lipídico dos hepatócitos. No coração, a esteatose difusa pode agravar a insuficiência funcional do órgão. Como a lesão é reversível, em etilistas crônicos ela se reduz ou desaparece em poucos dias após abstinência.

Os órgãos com esteatose apresentam aspecto morfológico variável. O fígado aumenta de volume e peso (pode atingir 3 kg) e apresenta consistência diminuída, bordas arredondadas e coloração amarelada. No coração, a esteatose pode ser difusa (na miocardite diftérica), ficando o órgão pálido e com consistência diminuída; em outros casos (hipóxia prolongada), a esteatose aparece em faixas amareladas visíveis através do endocárdio, criando um aspecto conhecido como coração tigroide. Nos rins, há aumento de volume e peso, tomando o órgão coloração amarelada.

Ao ML, a esteatose é muito característica (Figura 5.29). Os triglicerídeos acumulam-se em pequenas vesículas ou glóbulos revestidos por membrana (lipossomos). Na fase inicial, são encontrados vacúolos de tamanhos variados com tendência a fundir e a formar glóbulos cada vez maiores. Na sua forma clássica, os hepatócitos apresentam um grande vacúolo de gordura no citoplasma, o qual desloca o núcleo para a periferia da célula e lhe confere aspecto de adipócito (esteatose macrovesicular). Em certas condições, a esteatose hepática tem aspecto microvesicular: a gordura acumula-se em pequenas gotículas que se distribuem, geralmente, na periferia da célula, permanecendo o núcleo em posição central. É o que ocorre na esteatose aguda da gravidez, na síndrome de Reye, na intoxicação pela tetraciclina e em algumas formas de hepatite fulminante em crianças. Nessas últimas, os hepatócitos ficam muito tumefeitos, assumindo aspecto moruliforme, devido a numerosos glóbulos de gordura na periferia do citoplasma. No coração, os triglicerídeos depositam-se em pequenos glóbulos dispostos ao longo das miocélulas. Nos rins, os lipídeos aparecem em pequenos glóbulos nas células tubulares, os quais podem coalescer e formar vesículas maiores, embora raramente produzam grande deformidade das células.

Como os triglicerídeos se dissolvem no álcool e no xilol usados nas colorações de rotina, o que se observa ao ML são espaços vazios que podem ser confundidos com vacúolos contendo água (como na degeneração hidrópica) ou outras substâncias solúveis nesses solventes. Para se ter certeza do conteúdo lipídico dos vacúolos, são feitas colorações especiais em cortes de material fixado ou não, obtidos após congelação. Os corantes mais utilizados são o Sudam vermelho (Sudam III) ou negro (Sudam IV) e o óleo vermelho O (*oil red* O).

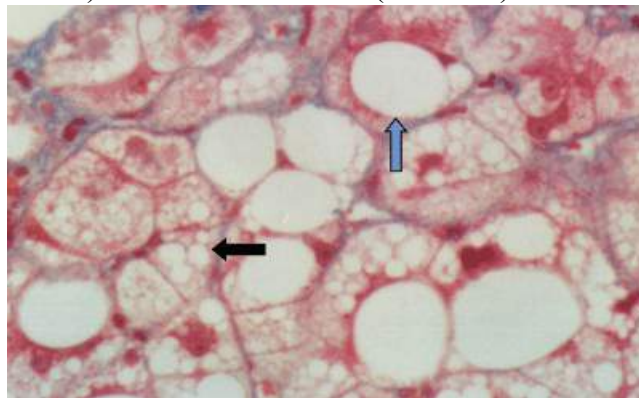



Figura 5.29 Esteatose de hepatócitos. A *seta preta* mostra numerosos pequenos vacúolos citoplasmáticos de gordura (esteatose microvesicular). A *seta azul* indica grande vacúolo citoplasmático (esteatose macrovesicular).

Lipidoses

Lipidoses são acúmulos intracelulares de outros lipídeos que não triglicerídeos. Em geral, são representados por

depósitos de colesterol e seus ésteres, sendo raros acúmulos de lipídeos complexos, como esfingolipídeos e gangliosídeos, que se formam em doenças metabólicas. As lipidoses são localizadas ou sistêmicas.

Depósitos de colesterol

Os depósitos localizados de colesterol e seus ésteres podem ser formados em artérias (aterosclerose), na pele (xantomas) e em locais com inflamações crônicas.

▸ **Aterosclerose.** A aterosclerose é doença caracterizada por depósitos de colesterol, ésteres do colesterol e, em menor quantidade, de fosfolipídeos e glicerídeos, na íntima de artérias de médio e grande calibres. A doença é multifatorial, com participação de fatores genéticos e ambientais. Dislipidemia, com aumento de triglicerídeos e colesterol no plasma, é o principal fator de risco; hipertensão arterial, tabagismo, diabetes melito, estresse e sedentarismo são outros fatores envolvidos na doença.

Os componentes genéticos são também importantes e estão envolvidos com polimorfismos em genes relacionados com o metabolismo lipídico, biologia do tecido adiposo e resposta inflamatória. Polimorfismos em genes que codificam receptores para lipoproteínas, moléculas ABC transportadoras de colesterol e apoproteínas estão associados a hipercolesterolemia e aterosclerose. Depósitos lipídicos em artérias, embora possam ser encontrados já nos primeiros anos de vida, tornam-se mais frequentes e com maior potencial para evoluir com complicações após a quinta década de vida.

▸ **Patogênese.** A aterosclerose é considerada uma doença inflamatória, cujo agente iniciador é ainda discutido. Em modelos experimentais (em coelhos, por dietas ricas em colesterol, e em camundongos geneticamente modificados, por mutações ou nocauteamento de genes da apoE), as lesões podem ser acompanhadas desde o seu início. O evento inicial parece ser agressão ao endotélio, por diversas causas, como agentes físicos, químicos ou biológicos, inclusive hipercolesterolemia. A lesão endotelial resulta em: (1) aumento dos espaços interendoteliais, que favorecem a penetração de lipídeos na íntima; (2) adesão e agregação plaquetárias; (3) maior expressão de moléculas de adesão no endotélio e captura de monócitos circulantes. Parece que LDL oxidada é responsável por essa ação, induzindo a síntese de TNF-α e de IL-1, os quais, por ação autócrina, ativam células endoteliais a expor mais moléculas de adesão e a produzir outras citocinas (CSF-M) e quimiocinas (CCL-2), responsáveis por ativar a diapedese de monócitos para a íntima, cuja sobrevivência é favorecida pelo CSF-M. O acúmulo de LDL oxidada precede a captura e a migração de leucócitos para a íntima. O ambiente da íntima favorece a oxidação progressiva de LDL, por ser pobre em antioxidantes e por acumular macrófagos; estes têm efeitos pró-oxidantes, por meio de lipo-oxigenases, radicais livres, água oxigenada, hipoclorito e peroxinitrito.

Espessamentos na íntima arterial são observados já na primeira década de vida, possivelmente como processo de adaptação do vaso às condições hemodinâmicas, razão pela qual são considerados fenômenos adaptativos; neles não há depósitos lipídicos, embora contenham mais lipoproteínas do que as áreas não espessas da íntima.

Os depósitos lipídicos vistos nos primeiros anos da vida são representados por: (1) acúmulo de macrófagos vacuolizados contendo colesterol (células espumosas ou vacuolizadas) e macrófagos sem vacuolização; (2) estrias lipídicas visíveis macroscopicamente, formadas por macrófagos vacuolizados contendo colesterol e seus ésteres, além de raros linfócitos e células musculares lisas contendo lipídeos. Com o passar dos anos e, sobretudo, a partir da quinta década, surgem as lesões típicas da doença, denominadas *ateromas* ou *placas ateromatosas* (Figura 5.30), que apresentam aspectos morfológicos diferentes conforme sua evolução: placa mole, placa fibrosada, placa complicada por trombose ou hemorragia e placa calcificada.

O **ateroma** ou **placa mole** é uma lesão na íntima do vaso, excêntrica, em forma de placa, que faz saliência na luz arterial. Microscopicamente, tem uma região central com grande quantidade de lipídeos extracelulares, sobretudo sob a forma de cristais de colesterol, associados a restos celulares, tendo em volta células espumosas (macrófagos e células musculares repletas de colesterol), macrófagos e células musculares lisas sem colesterol, linfócitos e mastócitos. Nas margens da lesão, há vasos neoformados e deposição de matriz extracelular, com grande quantidade de proteoglicanos e poucas fibras colágenas. Na região subendotelial, encontram-se camada de matriz extracelular amorfa com poucas fibras colágenas e elásticas e algumas células musculares lisas. As placas moles são também chamadas placas instáveis, pelo maior risco que têm de sofrer complicações.

A **placa fibrosada**, ou **dura**, caracteriza-se por grande quantidade de células musculares lisas (miofibroblastos) na região subendotelial, as quais depositam matriz extracelular e maior quantidade de fibras colágenas, que formam uma capa fibrosa. O núcleo dessas placas contém menos células espumosas, colesterol e seus ésteres e restos celulares. Em suas margens, existem vasos neoformados e poucas células inflamatórias. Essas placas são chamadas *placas estáveis*, porque, embora possam reduzir a luz arterial, têm menor risco de sofrer complicações, especialmente fissuras ou erosões e, com estas, hemorragia ou trombose.

As **placas complicadas** são as que sofrem erosões, fissuras ou rachaduras na superfície, que favorecem trombose. Hemorragias focais na placa podem resultar da ruptura de vasos neoformados nas margens; hemorragias maiores

decorrem da entrada de sangue em fissuras, geralmente nas margens da lesão. Fissuras ou ruptura na placa são provocadas, sobretudo, por metaloproteases liberadas por células inflamatórias, especialmente macrófagos ativados.

A instabilidade da placa que favorece as complicações está relacionada, sobretudo, com a intensidade da inflamação, especialmente o número e o estado de ativação de macrófagos, os quais liberam metaloproteases, inibidor do ativador do plasminogênio (PAI-1) e citocinas, como TNF-α e IL-1, que ativam o endotélio e o tornam mais pró-coagulante. Complicações na placa são os responsáveis principais pela isquemia que ocorre em órgãos com aterosclerose, especialmente coração e encéfalo. Por essa razão, os pesquisadores têm procurado métodos de imagem ou marcadores bioquímicos que possam indicar se uma placa em uma coronária ou em carótidas é estável ou instável, para prever o risco de isquemia aguda. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética em cortes múltiplos têm possibilitado demonstrar não só a existência de placas como também têm fornecido algumas pistas para indicar seu potencial evolutivo.

Os ateromas podem apresentar, ainda, **calcificação**, que pode ser extensa ou sob a forma de focos pequenos e múltiplos. Placas calcificadas são geralmente estáveis, com menor risco de complicações.

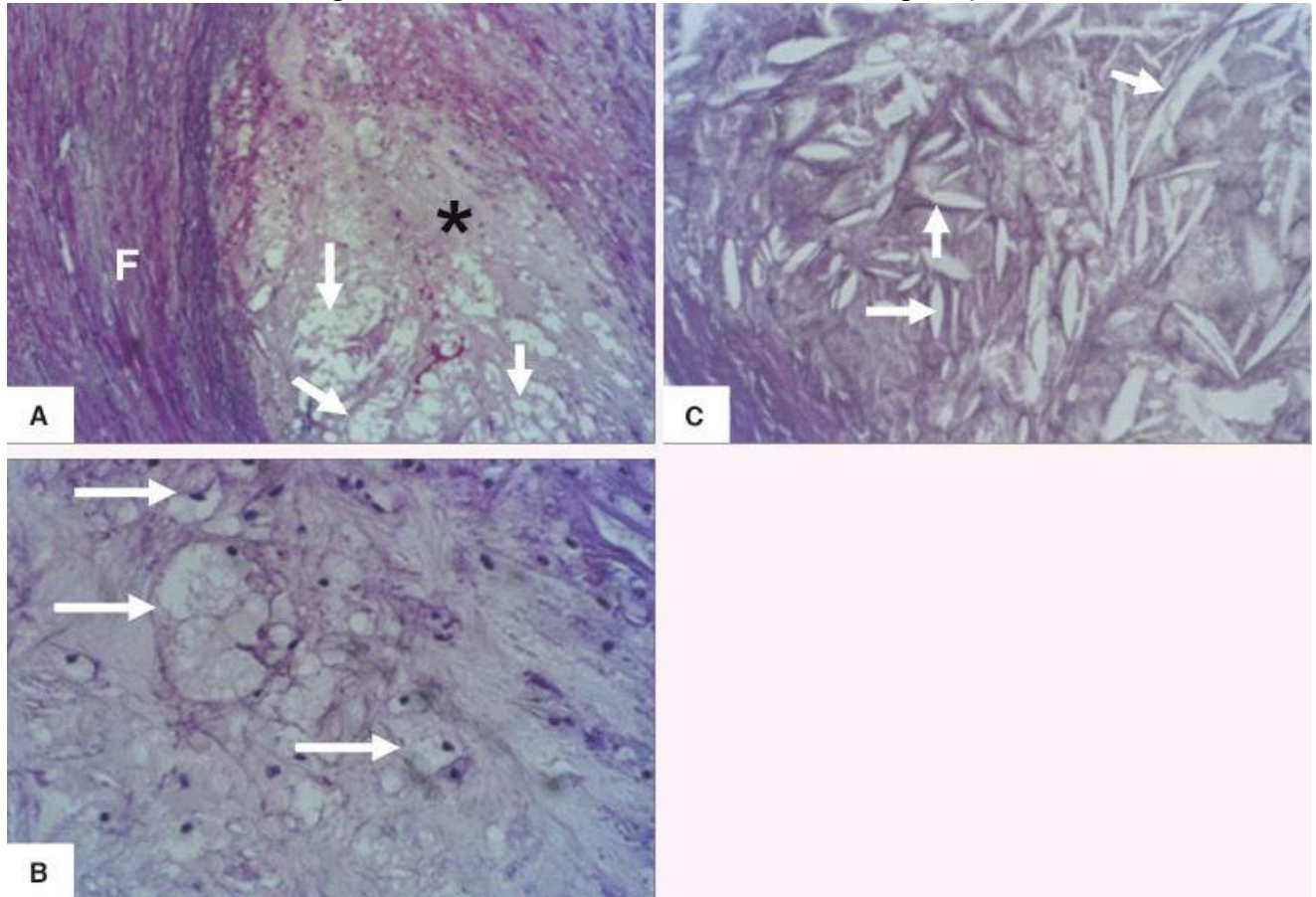



Figura 5.30 Aterosclerose. Aspectos microscópicos de uma placa ateromatosa. **A.** Núcleo de ateroma com numerosas células espumosas (*setas*), envolto por cápsula fibrosa (F). (*) Indica área de matriz amorfa no núcleo da placa. **B.** Detalhe de **A**, evidenciando as células espumosas (*setas*). **C.** Detalhe de núcleo de ateroma recente, com abundante colesterol extracelular, depositado em forma de cristais romboides (*setas*).

Na íntima, os macrófagos capturam LDL oxidada por meio de receptores de remoção (*scavengers receptors*), sem controle de incorporação de lipídeos, que os leva a locupletar-se de lipídeos e lhes confere o aspecto de *células espumosas*. Os macrófagos ativados produzem mais citocinas (IL-1β e TNF-α) e quimiocinas (CCL-2, 3, 4 e 5), que favorecem maior ativação endotelial e exsudação de mais monócitos para a íntima. Tais macrófagos ativados também possuem maior número de receptores de remoção, aumentando a capacidade de endocitar LDL oxidada; também expressam mais proteínas da família ABC, o que favorece a excreção de colesterol para a matriz extracelular, começando a formar o núcleo lipídico. Macrófagos morrem por apoptose ou por necrose, e seus restos misturam-se aos depósitos lipídicos extracelulares.

Os linfócitos T que chegam à íntima liberam citocinas, as quais contribuem para ativar macrófagos, que endocitam LDL e liberam fatores de crescimento, como PDGF (este liberado também por plaquetas aderidas ao endotélio), FGF e VEGF, os quais induzem neoformação de vasos e migração de células musculares lisas para a íntima e a multiplicação destas. As células musculares lisas também endocitam LDL oxidada e originam células espumosas; ao lado disso, transformam-se em miofibroblastos e passam a sintetizar matriz extracelular, contribuindo para formar a capa fibrosa que envolve o núcleo lipídico.

As complicações da placa, particularmente fissuras e erosões, parecem relacionadas com maior intensidade do processo

inflamatório na íntima. Quanto maior o número de leucócitos, maior a produção de metaloproteases, cuja ação favorece a ruptura da placa, especialmente nas margens, onde o número de células inflamatórias é maior.

▶ **Arteriolosclerose.** Colesterol e seus ésteres, além de outros lipídeos e proteínas plasmáticas, podem depositar-se também na íntima de pequenas artérias e arteríolas, especialmente no rim e no encéfalo de indivíduos com hipertensão arterial. O processo é bem diferente da aterosclerose, pois os lipídeos depositados, originados do plasma, associam-se a proteínas, formando o que se denomina lipo-hialinose da íntima. Os depósitos lipo-hialinos associam-se a outras alterações da íntima (elastose, fibrose). Esse conjunto de lesões recebe a denominação de *arteriolosclerose*.

▶ **Xantomas.** São lesões encontradas na pele sob a forma de nódulos ou placas que, quando superficiais, têm coloração amarelada (ver Figura 13.13). Microscopicamente, são formados por aglomerados de macrófagos carregados de colesterol, com aspecto espumoso. Os xantomas surgem geralmente em pessoas com aumento do colesterol sérico, embora possam ser encontrados sem hipercolesterolemia.

Em algumas inflamações crônicas ou em áreas de necrose em processo de reabsorção, são encontrados macrófagos espumosos, carregados de colesterol e fosfolipídeos, originados de restos celulares fagocitados. Um bom exemplo é a pielonefrite xantogranulomatosa.

Esfingolipidoses

São doenças de armazenamento de esfingolipídeos e seus produtos, decorrentes da falta ou da deficiência de enzimas lisossômicas encarregadas da demolição de gangliosídeos e cerebrosídeos até esfingosina e ácidos graxos. No Quadro 5.3, estão indicadas as principais doenças e as enzimas deficientes. As esfingolipidoses são doenças genéticas, algumas mais frequentes em determinados grupos raciais (p. ex., judeus); outras, sem preferência por grupo étnico. Os depósitos são encontrados em lisossomos, que, ao ME, apresentam estrutura em impressão digital ou linhas em espiral concêntrica em seu interior. O diagnóstico é confirmado a partir da cultura de células do paciente (p. ex., da pele), nas quais pode ser feita a pesquisa de enzimas lisossômicas. Embora as lesões possam ser sistêmicas, são mais graves em alguns órgãos: em neurônios do sistema nervoso central na doença de Fabry, na doença de Niemann-Pick e na doença de Tay-Sachs; em macrófagos do fígado e do baço, na doença de Gaucher.

Glicogenoses

Glicogenoses são doenças genéticas caracterizadas pelo acúmulo de glicogênio em células do fígado, rins, músculos esqueléticos e coração e que têm como causa deficiência de enzimas envolvidos no processo de sua degradação. Dependendo da doença, os depósitos podem ser intralisossômicos ou no citosol. As principais doenças provocadas por deficiência de enzimas relacionadas com o metabolismo do glicogênio e os órgãos mais afetados estão resumidos no Quadro 5.4. Acúmulo de glicogênio pode ocorrer também por outros mecanismos. É o que acontece em células tubulares renais no diabetes melito por causa da reabsorção da glicose presente em excesso no filtrado glomerular.

Mucopolissacaridoses

Depósitos anormais de poliglicanos e/ou proteoglicanos ocorrem em doenças metabólicas denominadas genericamente *mucopolissacaridoses*, que resultam de deficiências enzimáticas e se caracterizam por acúmulo intralisossômico dessas moléculas e/ou de seus catabólitos. Embora tenham alguns aspectos em comum, as mucopolissacaridoses apresentam manifestações diferentes, de acordo com a enzima lisossômica deficiente; no entanto, anormalidades no esqueleto, em artérias e em valvas cardíacas, retardo mental e opacificação da córnea existem em todas elas. No Quadro 5.5, estão indicados os principais tipos de mucopolissacaridoses e suas características anatomoclínicas mais importantes.

Quadro 5.3 Principais doenças por armazenamento de glicoesfingolipídeos

Denominação	Distúrbio enzimático	Lipídeos acumulados	Estruturas afetadas	Evolução
Doença de Niemann-Pick	Esfingomielinase	Esfingomielina e lecitina (Chln-P-Cer)	Macrófagos do fígado, baço, medula óssea e linfonodos; neurônios do SNC	Morte, em média, aos 3 anos de idade
Doença de Gaucher	β-d-glicosidase	Cerebrosídeos (Glc-Cer)	Macrófagos do baço, fígado, medula óssea (forma adulta); neurônios do SNC (forma infantil)	*Forma adulta*: sobrevida longa. *Forma infantil*: morte na 1a ou 2a

				infância
Doença de Tay-Sachs ou idiotia amaurótica familial	Hexosaminidase A	Gangliosídeo GM2 (Gal/Nac-Gal-Glc-Cer)	Neurônios do SNC e SNA	Morte aos 2 a 4 anos de idade
Doença de Sandhoff	Ausência quase total de hexosaminidase A	Gangliosídeo GM2 (100 a 300 vezes o valor normal)	Neurônios do SNC e SNA	Morte aos 2 a 4 anos de idade
Gangliosidose juvenil GM2	Deficiência parcial de hexosaminidase A	Gangliosídeo GM2 (40 a 90 vezes o valor normal)	Neurônios do SNC e SNA	Morte dos 5 aos 15 anos de idade
Gangliosidose generalizada	Ausência quase total de β-galactosidase A, B, C	Gangliosídeo GM1 (10 vezes o valor normal)	Geral, predominando no cérebro, fígado, baço, medula óssea	Morte dos 6 meses até 2 anos de idade
Gangliosidose juvenil GM1	Ausência quase total de β-galactosidase B e C	Gangliosídeo GM1 (10 vezes o valor normal)	Neurônios do SNC e SNA	Morte dos 3 aos 10 anos de idade
Doença de Fabry ou *angioceratoma corporis difusum universale*	β-d-galactosidase	Triaexosídeo de ceramida (Gal-Gal-Glc-Cer)	Predominantemente na parede dos vasos sanguíneos, SNC, SNA, miocárdio, córnea, rins, pele	Morte na meia-idade
Leucodistrofias metacromáticas	Sulfatidase	Galactoesfingosídeos sulfatados	Neurônios do SNC	*Forma infantil*: morte nos primeiros anos *Forma juvenil e adulta*: sobrevida longa
Doença ou leucodistrofia de Krabbe	β-d-galactosidase	Ceratinina (Gal-Cer)	Neurônios do SNC	Morte dos 5 aos 8 anos de idade

Cer = ceramida; Glc = glicose; Gal = galactose; Gal/Nac = N-acetil-galactosamina; Chln = colina; SNC = sistema nervoso central; SNA = sistema nervoso autônomo.

Quadro 5.4 Glicogenoses

Tipo	**Denominação**	**Distúrbio enzimático**	**Glicogênio**	**Estrutura afetada**
I	Doença de von Gierke	Glicose-6-fosfatase	Normal	Fígado, rim, intestino (?)
	Doença de Pompe (glicogenose	α-1,4-		

II	por deficiência generalizada de α-1,4-glicosidase)	glicosidase	Normal	Generalizada
III	Doença de Cori (dextrinose-limite por deficiência de desramificante)	Amilo-1,6-glicosidase	Subnormal: cadeias externas ausentes ou muito curtas	Fígado, coração, músculos, leucócitos
IV	Doença de Andersen (amilopectinose por deficiência de ramificante)	Amilo-(1,4 →1,6) transglicosidase	Subnormal: cadeias desramificadas internas e externas muito longas	Fígado e, provavelmente, outros órgãos
V	Doença de McArdle-Schmid-Pearson (glicogenose por deficiência de miofosforilase)	Fosforilase do glicogênio do músculo	Normal	Músculo esquelético
VI	Doença de Hers (glicogenose por deficiência de hepatofosforilase)	Fosforilase do glicogênio do fígado	Normal	Fígado e leucócitos
VII	Doença por deficiência de fosfofrutocinase do músculo	Fosfofrutocinase do músculo	Normal	Músculo esquelético (clinicamente semelhante ao tipo V)
VIII	Doença por deficiência de fosforilase-cinase hepática	Fosforilase-cinase do fígado	Normal	Fígado
IX	Hipoglicogenose por deficiência de sintetase hepática	Glicogênio-sintetase do fígado	Quantidade limitada	Fígado
?	Glicogenose cardíaca de Antopol*	?	?	Musculatura cardíaca e esquelética

*A classificação desse tipo em separado é ainda duvidosa.

Quadro 5.5 Principais mucopolissacaridoses

			Achados bioquímicos		
Tipo	**Denominação**	**Distúrbio enzimático**	**Urina**	**Fibroblastos**	**Características anatomoclínicas**
I	Síndrome de Hurler (MPS 1H ou gargoilismo)	α-l-iduronidase	↑ DS ↑ HS	↑ DS	Grave retardo mental; deformidades esqueléticas, particularmente dos ossos da face; opacificação da córnea; alterações somáticas; morte antes dos 10 anos
II	Síndrome de Hunter grave	L-iduronossulfato sulfatase	↑ DS ↑ HS	↑ DS	Retardo mental moderado; graves deformidades esqueléticas; surdez prematura; marcantes alterações somáticas; morte geralmente antes dos 15 anos

	Síndrome de Hunter leve	L-iduronossulfato sulfatase	↑ DS ↑ HS	↑ DS	Leves alterações clínicas; boa inteligência; sobrevivência até a 3ª à 5ª década
III	Síndrome A de Sanfilippo	Heparano-sulfato sulfatase	↑ HS	↑ HS	Retardo mental grave; anomalias ósseas moderadas; opacificação de córnea questionável
	Síndrome B de Sanfilippo	N-acetil-α-d-glicosaminidase	↑ HS	↑ HS ↑ DS	Retardamento mental grave; anomalias ósseas moderadas; opacificação questionável da córnea
IV	Síndrome de Morquio	Desconhecido	Ceratossulfato e Condroitinsulfatos	–	Deformidades graves do esqueleto, com acentuada displasia espondiloepifisiana; insuficiência aórtica; córneas turvas
	Síndrome de Maroteaux-Lamy	↑	↑ DS	–	Deformidades ósseas graves; opacificação corneana
V	Síndrome de Scheie (MPS 1S)	α-l-iduronidase	↑ DS ↑ HS	–	Articulações rígidas; córneas turvas; insuficiência aórtica; inteligência normal; sobrevivência normal (?)

↑ DS = dermatano-sulfato em excesso; ↑ HS = heparano-sulfato em excesso.

▸ Morte celular

Ao atuarem sobre as células, os agentes lesivos causam lesões reversíveis ou morte celular. Produzir lesões reversíveis ou irreversíveis depende da natureza do agente agressor, da intensidade e da duração da agressão e da capacidade do organismo de reagir. Morte celular é um processo e, como tal, uma sucessão de eventos, sendo às vezes muito difícil estabelecer qual é o fator que determina a irreversibilidade da lesão, ou seja, o chamado *ponto de não retorno*. Este não pode ser sempre estabelecido por critérios apenas morfológicos, embora se saiba que certas alterações, como grande tumefação mitocondrial, perda de cristas, depósitos floculares da matriz, bolhas e solução de continuidade na membrana, sejam indicativas de lesão irreversível. Por outro lado, também nem sempre a morte celular é precedida de lesões degenerativas, pois o agente agressor pode causar morte rapidamente, não havendo lesões degenerativas que a precedam.

A morte celular é dividida em três categorias: programada, regulada e acidental. *Morte celular programada* é um tipo de morte celular fisiológica que ocorre como forma de manter a homeostase (como na ativação de linfócitos) ou para favorecer a diferenciação (como na embriogênese). Apoptose é a forma mais conhecida de morte celular programada (p. ex., apoptose de linfócitos T após a sua ativação; neste caso, a morte celular faz parte do processo fisiológico de eliminação da célula após cumprir seu papel fisiológico). *Morte celular regulada* significa a morte celular causada pela ativação de vias que podem ser reguladas por fármacos ou por manipulação genética, sem fazer parte de um contexto fisiológico. A necrose que ocorre em infecções por alguns vírus que inibem a apoptose constitui um bom exemplo. Morte regulada não tem o mesmo significado de morte programada: toda morte programada é regulada, mas nem toda morte regulada é programada. *Morte celular acidental* ocorre por agressões que induzem necrose ou apoptose: (a) anóxia no miocárdio causa necrose de miócitos; (b) intoxicação etílica crônica aumenta a expressão do receptor Fas e de ligantes do Fas em hepatócitos, o que resulta em apoptose nessas células. Nesses dois casos, tanto a necrose como a apoptose são eventos acidentais. A distinção dos diferentes tipos de morte celular (acidental, regulada ou programada) é feita pelos achados morfológicos e pela identificação dos aspectos moleculares envolvidos.

Morte celular não pode ser usada sempre como sinônimo de necrose, já que esta é a morte celular seguida de autólise. Também não se pode utilizar o termo necrose para indicar a morte celular que acompanha a morte do indivíduo (*morte somática*). Neste texto, serão descritas inicialmente a necrose e a apoptose, que são as formas de morte celular mais bem

caracterizadas morfologicamente. Em seguida, será feita descrição resumida de outros tipos de morte celular segundo a nomenclatura e a classificação propostas mais recentemente.

■ Necrose

Necrose significa morte celular ocorrida em organismo vivo e seguida de autólise. Quando a agressão é suficiente para interromper as funções vitais (cessam a produção de energia e as sínteses celulares), os lisossomos perdem a capacidade de conter as hidrolases no seu interior e estas saem para o citosol, são ativadas pela alta concentração de Ca^{++} no citoplasma e iniciam a autólise. Os lisossomos contêm hidrolases (proteases, lipases, glicosidases, ribonucleases e desoxirribonucleases) capazes de digerir todos os substratos celulares. É a partir da ação dessas enzimas que dependem as alterações morfológicas observadas após a morte celular. Após necrose são liberadas alarminas (HMGB1, uratos, fosfatos), que são reconhecidas em receptores celulares e desencadeiam uma reação inflamatória.

Macroscopicamente, a necrose tem aspecto particular conforme a sua natureza. A região de necrose isquêmica em órgãos com circulação terminal adquire coloração esbranquiçada e torna-se tumefeita, fazendo saliência na superfície do órgão ou na superfície de corte. Na necrose anóxica de órgãos com circulação dupla, há extravasamento de sangue a partir do vaso não obstruído, adquirindo a área comprometida aspecto hemorrágico (vermelho-escuro ou vermelho-vinho). Na necrose que ocorre na tuberculose, a região necrosada assume aspecto de massa de queijo, esbranquiçada e quebradiça (*necrose caseosa*). Na sífilis, as lesões necróticas tomam o aspecto semelhante a goma (*necrose gomosa*). Há um tipo de necrose em que o tecido é digerido até a liquefação, ficando muito mole, com aspecto semifluido; é a *necrose por liquefação* ou *coliquativa*, comum no encéfalo.

Ao ML, as alterações morfológicas decorrem do processo de autólise e só podem ser observadas algum tempo após a morte celular. Por essa razão, se a necrose ocorre rapidamente e o tecido é fixado logo em seguida, o observador pode não encontrar indícios morfológicos de que ela tenha ocorrido no indivíduo vivo. Isso é importante, porque, se uma pessoa tem isquemia miocárdica grave e infarto agudo seguido de morte somática minutos depois, o exame do coração ao ML não revela alterações que permitam saber se houve necrose. O tempo entre a morte celular e o aparecimento de alterações detectáveis ao ML varia de tecido para tecido. Observações experimentais mostram que, no fígado isquêmico, as alterações indicativas de necrose aparecem em torno de sete horas após a morte celular. Ao ME, a necrose pode ser diagnosticada mais precocemente. Como a atividade de algumas enzimas se reduz ou desaparece após a morte celular, o emprego de certos métodos histoquímicos facilita o reconhecimento de uma área necrosada.

Os principais achados microscópicos são: (1) alterações nucleares caracterizadas por intensa contração e condensação da cromatina, tornando o núcleo intensamente basófilo, de aspecto homogêneo e bem menor do que o normal: é a *picnose nuclear.* Outra alteração é a digestão da cromatina, que faz desaparecer a afinidade tintorial dos núcleos, não mais se podendo distingui-los nas colorações de rotina: é a *cariólise*, facilmente identificada pela ausência de núcleos nas células. Às vezes, o núcleo se fragmenta e se dispersa no citoplasma, fenômeno denominado *cariorrexe.* Picnose, cariólise e cariorrexe resultam do abaixamento excessivo do pH na célula morta (que condensa a cromatina) e da ação de desoxirribonucleases e de outras proteases ácidas que digerem a cromatina e fragmentam a membrana nuclear; (2) alterações citoplasmáticas são menos típicas. Geralmente, há aumento da acidofilia, não só pelo desacoplamento de ribossomos e desintegração de polissomos como também por proteólise parcial que expõe grande número de radicais acídicos em moléculas citoplasmáticas. Com a evolução da necrose, o citoplasma toma aspecto granuloso e tende a formar massas amorfas de limites imprecisos, pois, nessa fase, as membranas se rompem, e o material citoplasmático autolisado se mistura, formando uma massa homogênea.

Ao ME, as células necrosadas mostram aspectos diversos, conforme o tempo de autólise. Nas fases iniciais, são observadas organelas com alterações variadas, sobretudo vacuolização de mitocôndrias, retículo endoplasmático e complexo de Golgi. À medida que o processo avança, as organelas perdem a individualidade e não podem mais ser reconhecidas. Depósitos cristalinos de sais de Ca^{++} são frequentemente encontrados. Às vezes, observam-se restos de complexos juncionais quando outras subestruturas celulares já não são mais distinguíveis, por causa da grande estabilidade do material proteico dos elementos de junção.

Causas e tipos

Muitos agentes lesivos podem produzir necrose. O aspecto da lesão varia de acordo com a causa, embora necroses produzidas por diferentes agentes possam ter aspecto semelhante. Os agentes agressores produzem necrose por: (1) redução de energia, por obstrução vascular (isquemia, anóxia) ou por inibição dos processos respiratórios da célula; (2) geração de radicais livres; (3) ação direta sobre enzimas, inibindo processos vitais da célula (p. ex., agentes químicos e toxinas); (4) agressão direta à membrana citoplasmática, criando canais hidrofílicos pelos quais a célula perde eletrólitos e morre (como ocorre na ativação do complemento). Todos esses mecanismos e os agentes que podem produzi-los foram estudados no

Capítulo 3. Nesta seção, será feita a descrição dos principais tipos morfológicos de necrose, já que o processo pode ter características peculiares de acordo com a causa e o órgão atingido. Em alguns casos, a denominação refere-se ao aspecto macro ou microscópico da lesão; outras vezes, leva em consideração a sua causa. Os principais tipos de necrose e suas causas são indicados a seguir.

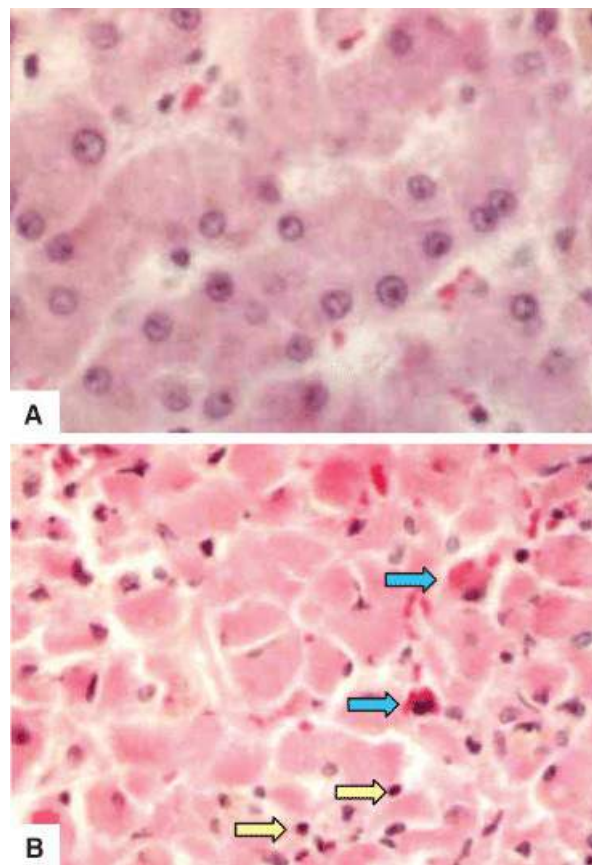



Figura 5.31 Necrose por coagulação (necrose isquêmica) de hepatócitos, em indivíduo que faleceu por choque hipovolêmico. **A.** Hepatócitos íntegros, para comparação, os quais têm núcleos com cromatina frouxa e citoplasma discretamente basofílico. **B.** Área de necrose, na qual os hepatócitos apresentam citoplasma acidófilo e homogêneo, sem núcleos (cariólise). As setas amarelas mostram núcleos picnóticos. As setas azuis indicam hepatócitos contraídos e intensamente acidófilos, com núcleo picnótico (hepatócitos em apoptose, também denominados corpos hialinos, semelhantes aos corpúsculos de Councilman-Rocha Lima).

▸ **Necrose por coagulação.** Como sua causa mais frequente é a isquemia, é denominada também como necrose isquêmica. Macroscopicamente, a área atingida é esbranquiçada e salienta-se na superfície do órgão; quase sempre, a região necrótica é circundada por um halo avermelhado (hiperemia que tenta compensar a isquemia ocorrida). Microscopicamente, além de alterações nucleares, especialmente cariólise, as células necrosadas apresentam citoplasma com aspecto de substância coagulada (o citoplasma torna-se acidófilo e granuloso, gelificado; Figuras 5.31 e 5.32). No início, os contornos celulares são nítidos, sendo possível identificar a arquitetura do tecido necrosado; mais tarde, toda a arquitetura tecidual fica perdida.

▸ **Necrose por liquefação.** Também chamada necrose por coliquação ou coliquativa, é aquela em que a região necrosada adquire consistência mole, semifluida ou liquefeita. Tal necrose é comum após anóxia no tecido nervoso, na suprarrenal ou na mucosa gástrica. A liquefação é causada pela liberação de grande quantidade de enzimas lisossômicas. Em inflamações purulentas, também há necrose por liquefação do tecido inflamado, produzida pela ação de enzimas lisossômicas liberadas por leucócitos exsudados.

▸ **Necrose lítica.** É a denominação que se dá à necrose de hepatócitos em hepatites virais, os quais sofrem lise ou esfacelo (necrose por esfacelo).

▸ **Necrose caseosa.** É assim denominada pelo fato de a área necrosada adquirir aspecto macroscópico de massa de queijo (do latim *caseum*). Microscopicamente, a principal característica é a transformação das células necróticas em uma massa homogênea, acidófila, contendo alguns núcleos picnóticos e, principalmente na periferia, núcleos fragmentados (cariorrexe); as células perdem totalmente os seus contornos e os detalhes estruturais (Figura 5.33). Necrose caseosa é comum na tuberculose, mas pode ser encontrada, também, em outras doenças, como a paracoccidioidomicose e a tularemia. A lesão parece resultar de mecanismos imunitários de agressão envolvendo macrófagos e linfócitos T sensibilizados, apesar de não ser possível afastar hipóxia na sua gênese, uma vez que o granuloma da tuberculose é hipovascular. Essa necrose parece depender da ação de linfotoxinas (p. ex., TNF-α) e de produtos citotóxicos de macrófagos. Em granulomas da tuberculose, ocorre, também, apoptose maciça de células inflamatórias. Antes do surgimento de necrose, ocorrem aumento da síntese de

proteínas pró-apoptóticas e redução de proteínas antiapoptóticas, da parte central para a periferia dos granulomas. Na periferia da região de necrose caseosa, há cariorrexe evidente, achado muito frequente na apoptose. Na parte central da lesão, encontra-se cariólise extensa. Admite-se que, na tuberculose, muitas células iniciam a apoptose e a concluem, enquanto outras iniciam o processo de apoptose, mas evoluem para necrose, evidenciada, especialmente, por cariólise.

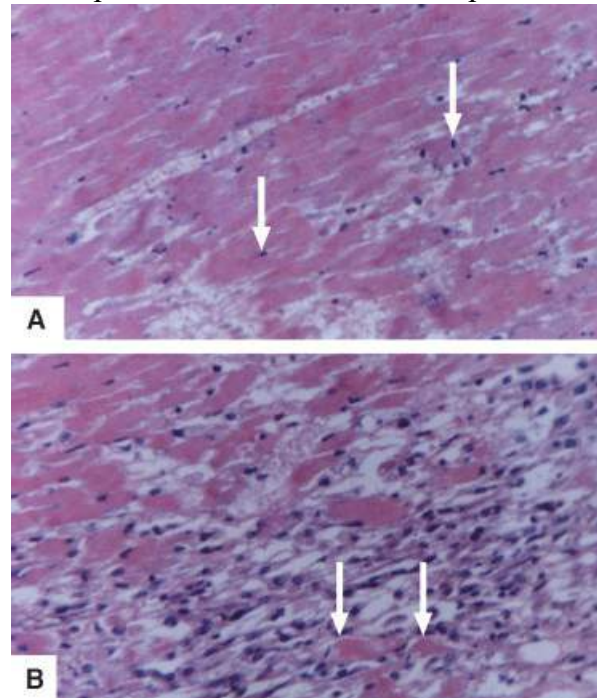



Figura 5.32 Necrose isquêmica do miocárdio. **A.** Cariólise de miocélulas, que mostram citoplasma homogêneo e muito acidófilo (necrose por coagulação). As setas indicam núcleos picnóticos. **B.** Infiltração de células fagocitárias e de linfócitos, iniciando a remoção de cardiomiócitos mortos e a reparação (cicatrização). As setas mostram restos de cardiomiócitos mortos entre os fagócitos.

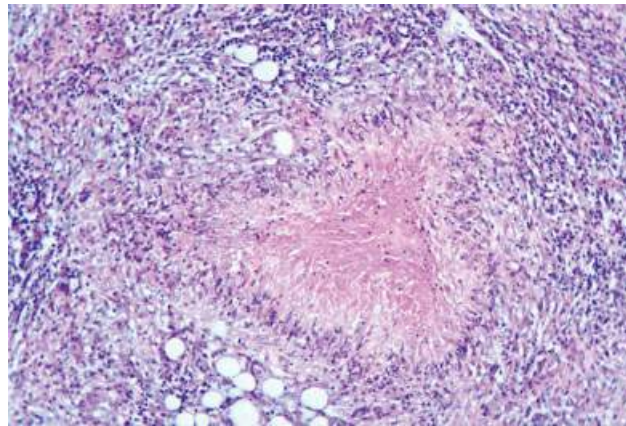



Figura 5.33 Necrose caseosa em granuloma da tuberculose. A área de necrose, com aspecto acidófilo e homogêneo, apresenta núcleos picnóticos na periferia.

▸ **Necrose gomosa.** Trata-se de uma variedade de necrose por coagulação na qual o tecido necrosado assume aspecto compacto e elástico como borracha (goma), ou fluido e viscoso como a goma-arábica; é encontrada na sífilis tardia (goma sifilítica).

▸ **Esteatonecrose.** Também denominada necrose enzimática do tecido adiposo, é uma forma de necrose que compromete adipócitos. Trata-se da necrose encontrada tipicamente na pancreatite aguda necro-hemorrágica, que resulta do extravasamento de enzimas de ácinos pancreáticos destruídos. Por ação de lipases sobre os triglicerídeos, os ácidos graxos liberados sofrem processo de saponificação na presença de sais alcalinos, originando depósitos esbranquiçados ou manchas com aspecto macroscópico de *pingo de vela*.

Evolução

As células mortas e autolisadas comportam-se como um corpo estranho e desencadeiam resposta do organismo, para promover sua reabsorção e permitir reparo posterior. Dependendo do tipo de tecido, do órgão acometido e da extensão da área atingida, uma área de necrose pode seguir vários caminhos; os principais estão descritos a seguir.

▸ **Regeneração.** Quando o tecido que sofreu necrose tem capacidade regenerativa, os restos celulares são reabsorvidos por meio da resposta inflamatória que se instala. Fatores de crescimento liberados por células vizinhas e por leucócitos exsudados induzem multiplicação das células parenquimatosas. Se o estroma é pouco alterado, há regeneração completa. É o

que ocorre no fígado, por exemplo, se as áreas de necrose são pequenas, conservando a malha de fibras reticulares (Figura 5.34). Se a necrose é extensa, a trama reticular sofre colapso, e, embora regenerados, os hepatócitos não conseguem organizar-se no lóbulo hepático e tendem a formar nódulos que distorcem a arquitetura do órgão.

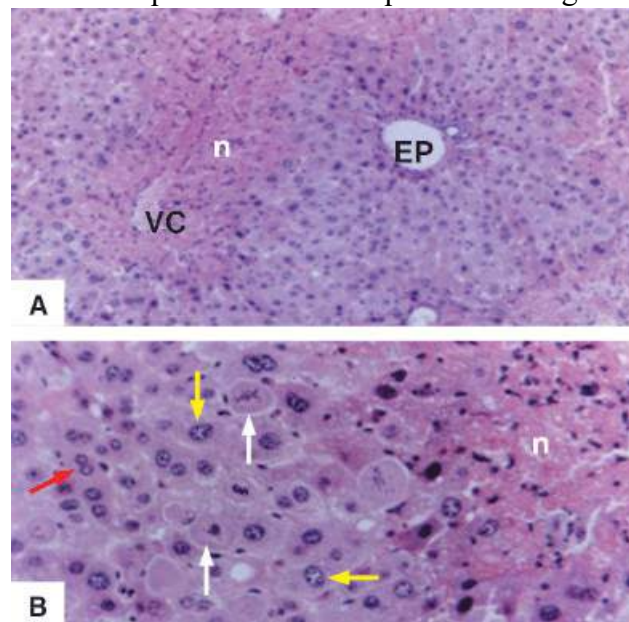



Figura 5.34 Necrose seguida de regeneração. Necrose de hepatócitos centrolobulares em rato sacrificado 24 h após receber dose subletal de CCl_4. **A.** A região de necrose (n), mais acidófila e já infiltrada por células fagocitárias, apresenta picnose e cariólise de hepatócitos. VC = veia centrolobular; EP = espaço portal. **B.** Detalhe de **A**, mostrando hepatócitos em mitose (*setas brancas*), outros com cariomegalia, devido a poliploidia (*setas amarelas*), e outro binucleado (*seta vermelha*), indicando fenômenos de regeneração.

▸ **Cicatrização.** Trata-se do processo pelo qual o tecido necrosado é substituído por tecido conjuntivo cicatricial (Figura 5.35). A cicatrização ocorre tipicamente quando a lesão é extensa e, sobretudo, se as células afetadas não têm capacidade regenerativa. Com a destruição tecidual, são liberados DAMP (ver Figura 4.15), que induzem a liberação de mediadores que iniciam as alterações vasculares e a exsudação celular necessárias à reabsorção dos restos celulares. Surge, assim, uma reação inflamatória. Os leucócitos migrados para a área digerem os restos teciduais. Por ação de citocinas, são liberados estímulos para a proliferação vascular e do tecido conjunto que irá formar a cicatriz. A proliferação fibroblástica e endotelial depende da liberação de fatores de crescimento: (1) fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e fator de crescimento de fibroblastos (FGF), produzidos por macrófagos; (2) fator de crescimento transformante β (TGF-β) e fator de crescimento para endotélio (VEGF), liberados por linfócitos T e macrófagos. Com isso, a área de necrose pode tornar-se completamente cicatrizada em poucos dias (três semanas no miocárdio, se a necrose é pouco extensa). Por ação contrátil de miofibroblastos, a cicatriz conjuntiva tende a se retrair e a reduzir o volume da área comprometida (veja, também, Cicatrização, no Capítulo 8).

▸ **Encistamento.** Quando o material necrótico não é absorvido por ser muito volumoso ou por causa de fatores que impedem a migração de leucócitos, a reação inflamatória com exsudação de fagócitos desenvolve-se somente na periferia da lesão. Esse fato causa proliferação conjuntiva e formação de uma cápsula que encista o tecido necrosado, o qual vai sendo absorvido lentamente, permanecendo em seu interior material progressivamente mais líquido.

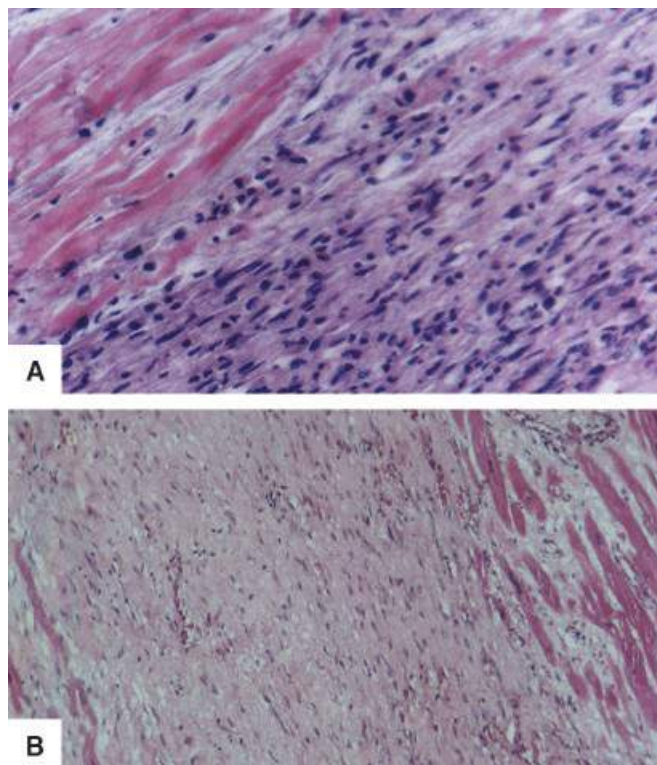



Figura 5.35 Aspectos de reparação em caso de necrose isquêmica do miocárdio. **A.** Área de neoformação de tecido conjuntivo cicatricial. Notar a grande celularidade na região, em que células inflamatórias misturam-se a fibroblastos e células endoteliais. No canto superior esquerdo, existem cardiomiócitos mortos, mas ainda não fagocitados. **B.** Cicatriz completa, recente, substituindo área de necrose isquêmica.

▶ **Eliminação.** Se a zona de necrose atinge a parede de uma estrutura canalicular que se comunica com o meio externo, o material necrosado é lançado nessa estrutura e daí eliminado, originando uma cavidade. Esse fenômeno é comum na tuberculose pulmonar, em que o material caseoso é eliminado pelos brônquios, o que forma as chamadas *cavernas tuberculosas*.

▶ **Calcificação.** Uma área de necrose pode também calcificar-se. Certos tipos de necrose tendem frequentemente à calcificação, como a necrose caseosa, especialmente na infância. Embora os níveis de Ca^{++} se elevem muito em tecidos mortos, os mecanismos que regulam a calcificação nesses locais não são ainda totalmente conhecidos.

Gangrena

A gangrena é uma forma de evolução de necrose que resulta da ação de agentes externos sobre o tecido necrosado. A desidratação da região atingida, especialmente quando em contato com o ar, origina a *gangrena seca*, tomando a área lesada aspecto de pergaminho, semelhante ao observado em tecidos de múmias (o processo é também conhecido pelo nome de *mumificação*). A gangrena seca ocorre, preferencialmente, nas extremidades de dedos, de artelhos e da ponta do nariz, na maioria das vezes em consequência de lesões vasculares como as que ocorrem no diabetes melito. A zona de gangrena seca tem cor escura, azulada ou negra, devido à impregnação por pigmentos derivados da hemoglobina, sendo comum a existência de uma linha nítida (reação inflamatória) no limite entre o tecido morto e o não lesado. *Gangrena úmida* ou *pútrida* resulta de invasão da área necrosada por microrganismos anaeróbios produtores de enzimas que tendem a liquefazer os tecidos mortos e a produzir gases de odor fétido que se acumulam em bolhas juntamente com o material liquefeito. Esse tipo de gangrena é comum em necroses do tubo digestivo, dos pulmões e da pele, nos quais as condições de umidade a favorecem. A absorção de produtos tóxicos da gangrena pode provocar reações sistêmicas fatais, induzindo choque do tipo séptico. A *gangrena gasosa* é secundária à contaminação do tecido necrosado com microrganismos do gênero *Clostridium* que produzem enzimas proteolíticas e lipolíticas e grande quantidade de gás, formando bolhas gasosas. A gangrena gasosa é comum em feridas infectadas e foi muito frequente na Primeira Guerra Mundial, quando, geralmente, era fatal.

■ Apoptose

A apoptose (do grego *apo* = de e *ptose* = cair), inicialmente conhecida como *morte celular programada*, é a lesão em que a célula é estimulada a acionar mecanismos que culminam com a sua morte. Diferentemente da necrose, a célula em apoptose não sofre autólise nem ruptura da membrana citoplasmática; ao contrário, a célula morta é fragmentada, e os seus fragmentos ficam envolvidos pela membrana citoplasmática e são endocitados por células vizinhas, sem desencadear quimiotaxia nem ativação de células fagocitárias (a apoptose não induz inflamação).

Apoptose é uma modalidade de morte celular muito frequente, tanto em estados fisiológicos (morte programada) quanto patológicos (morte acidental). Em condições normais, é um mecanismo importante na remodelação de órgãos durante a embriogênese e na vida pós-natal. Além disso, participa no controle da proliferação e diferenciação celulares, fazendo com

que uma célula estimulada a se diferenciar possa ser eliminada após ter cumprido sua função, sem causar distúrbio para as demais células do tecido ou órgão. Um bom exemplo é o das glândulas mamárias: terminada a fase de lactação, as células dos ácinos que proliferaram e secretaram leite entram em apoptose, restando apenas as células dos ductos mamários. No caso, a cessação dos estímulos hormonais que mantinham a secreção do leite desencadeia sinais para ativar a apoptose. De modo semelhante, os linfócitos que proliferam após estimulação antigênica tendem a entrar em apoptose cessado o estímulo ou quando o estímulo é inadequado.

A manutenção do número de células em um tecido ou órgão é feita pelo controle dos mecanismos de proliferação (mitose) e de apoptose. Quando ocorre distúrbio da proliferação celular, como no câncer, pode haver não só proliferação descontrolada como também redução na capacidade das células proliferadas de sofrer apoptose. Por esse motivo, os conhecimentos sobre apoptose são muito importantes, também, para entender-se a biologia das neoplasias.

A apoptose que ocorre em condições patológicas é desencadeada por inúmeros agentes, como vírus, hipóxia, radicais livres, substâncias químicas, agressão imunitária e radiações ionizantes. Por outro lado, a apoptose tem sido descrita em muitas condições sem que se saiba ao certo o agente indutor, como no miocárdio (doença de Chagas, cardiopatia dilatada idiopática) e em fibras musculares lisas de artérias (hipertensão arterial, aterosclerose).

A apoptose afeta células individualmente, razão pela qual ela não é facilmente reconhecida em exames microscópicos rotineiros. A célula encolhe-se e o citoplasma fica mais denso; há redução do volume celular, por eliminação de eletrólitos e água através de canais específicos, incluindo aquaporinas; a cromatina torna-se condensada e disposta em grumos junto à membrana nuclear, criando imagens descritas ao ML como núcleos em meia-lua, em pata de cavalo, em lança e em naveta. Em seguida, o núcleo se fragmenta (cariorrexe), ao mesmo tempo em que a membrana citoplasmática emite projeções e forma brotamentos que contêm fragmentos do núcleo. O brotamento termina com a fragmentação da célula em múltiplos brotos, que passam a constituir os corpos apoptóticos, os quais são endocitados por células vizinhas (Figura 5.36) ou permanecem livres no interstício (o que é muito pouco frequente). Muitas vezes, a célula apoptótica sofre apenas encolhimento e condensação do citoplasma e do núcleo, sem fragmentar-se, como acontece em ceratinócitos em casos de queimadura solar.

Na coloração por hematoxilina e eosina, os corpos apoptóticos aparecem como pequenos corpúsculos intensamente basófilos, quando contêm grande fragmento nuclear, ou fortemente acidófilos, quando formados apenas por fragmento de citoplasma condensado. Sua identificação em preparações de rotina em geral não é fácil; podem ser facilmente reconhecidos nos centros germinativos de linfonodos, nos quais os linfócitos apoptóticos são numerosos e estão geralmente endocitados por macrófagos, formando os chamados macrófagos com corpos corados (TBM, *tingible-body macrophages*). Em hepatites virais, são vistos hepatócitos encarquilhados, com citoplasma muito condensado e acidófilo, conhecidos como corpúsculos de Councilman-Rocha Lima. A ME identifica melhor as células apoptóticas, mostrando muito bem a condensação da cromatina e do citoplasma (inclusive a acentuada condensação de mitocôndrias), que contrasta com a tumefação vista em células em degeneração ou necrose. A formação de brotamentos e a fragmentação da célula são bem documentadas ao ME de varredura.

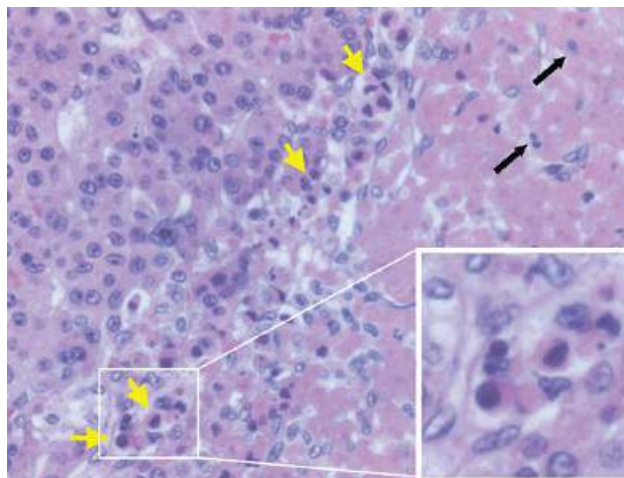



Figura 5.36 Necrose e apoptose em carcinoma hepatocelular. Observa-se área de necrose por anóxia (por causa da vascularização inadequada do tumor) à direita na figura. As células tumorais apresentam cariólise e citoplasma acidófilo; algumas têm núcleos picnóticos (*setas pretas*). As *setas amarelas* indicam células tumorais em apoptose, formando corpos apoptóticos com fragmentos de núcleos e citoplasma acidófilo (a área ampliada mostra em detalhes a morfologia dos corpos apoptóticos).

Patogênese

Independentemente da causa, a apoptose resulta sempre da ativação sequencial de proteases (sobretudo, caspases), que são responsáveis pelas alterações morfológicas características da lesão. A ativação de caspases, que é o evento-chave no processo, pode ocorrer por: (a) mecanismos extrínsecos, dependentes de estímulos externos que são reconhecidos e propagados por receptores da membrana citoplasmática que possuem domínios de morte (*apoptose extrínseca*); (b) mecanismos intrínsecos, que aumentam a permeabilidade mitocondrial, com liberação no citosol de moléculas que induzem o processo (*apoptose intrínseca*); (c) agentes que atuam diretamente na membrana citoplasmática, mas sem o envolvimento de receptores com domínio de morte. Nessas três situações, participam inúmeras proteínas reguladoras que induzem ou bloqueiam as diferentes etapas do processo.

Caspases (*cysteine aspparargil specific proteases*) são enzimas que possuem cisteína no sítio ativo e que clivam proteínas em sítios com resíduos de ácido aspártico. Caspases são produzidas como pró-caspases e ativadas pelo desligamento de uma molécula inibidora ou por clivagem proteolítica em sítios com ácido aspártico. Em humanos, são conhecidas 12 caspases, nem todas associadas a apoptose: as caspases 1, 4 e 5, por exemplo, clivam a pró-IL-1 e a pró-IL-18 e são importantes em processos inflamatórios. As caspases envolvidas na apoptose podem ser *ativadoras* (caspases 8, 9 e 10) ou *efetuadoras* (caspases 3, 6 e 7). As caspases ativadoras fazem proteólise das caspases 3, 6 e 7, que, por sua vez, ativam outras proteases que degradam diferentes substratos da célula, como DNA, laminas nucleares, PARP (*poly [ADP-ribose] polymerase*) e proteínas do citoesqueleto, do que resultam as modificações morfológicas da apoptose.

As *mitocôndrias* têm papel essencial na apoptose. Quando agredidas por inúmeros agentes (lesões no DNA, radicais livres, estresse no RE), sofrem aumento da permeabilidade da membrana mitocondrial externa e liberam no citosol moléculas pró-apoptóticas (Figura 5.37): (1) citocromo c, que se associa no citossol à APAF 1 (*apoptosis protease activating factor 1*), formando o complexo denominado *apoptossomo* (este ativa a caspase 9, iniciando a apoptose); (2) proteína SMAC (*second mitochondrial activator of caspases*, também chamada Diablo). No citoplasma, existem inibidores naturais da apoptose da família IAP (ver adiante). No citosol, a SMAC inibe a IAP, permitindo a ativação de caspases; (3) AIF (*apoptopsis inducing factor*), que ativa a caspase 9 e algumas endonucleases; (4) OMI/HTRA2 (*high temperature requirement protein A2*), serina protease que induz apoptose por inibir a IAP; (5) endonuclease G, que ativa endonucleases e pode induzir apoptose independentemente da ativação de caspases (apoptose intrínseca independente de caspases) (Figura 5.38).

Muitas **proteínas citosólicas** atuam estimulando ou inibindo a apoptose:

- A família BCL (*B cell lymphoma*) inclui 23 proteínas, inibidoras (antiapoptóticas) ou ativadoras (pró-apoptóticas) da apoptose. As *proteínas antiapoptóticas*, como BCL-2 e BCL-XL, localizam-se especialmente na membrana mitocondrial externa, onde fazem parte dos poros de permeabilidade transicional (ver Figura 5.17); normalmente, tais poros são impermeáveis. As *proteínas pró-apoptóticas*, conhecidas em conjunto como proteínas *BAX* (BIM, BAD, BID, NOXA, entre outras), têm um domínio de dimerização BH3 que as liga a proteínas antiapoptóticas (BCL-2 e BCL-XL). Quando ocorre tal ligação, os poros da membrana mitocondrial externa se abrem, permitindo a saída de citocromo c, SMAC e AIF, que ativam caspases no citosol
- As proteínas IAP (*inhibitor of apoptosis proteins*) inibem as caspases 3, 7 e 9. A caspase 9 fica normalmente inibida pela IAP; sem esta, ela se torna ativa e desencadeia os passos seguintes do processo. Algumas IAP são expressas em grande quantidade em células cancerosas, sendo esse um dos motivos que facilitam a sobrevivência dessas células
- As proteínas BAD, BIM, BID, Puma e Noxa atuam como sensores de agressão celular; quando estimuladas, regulam a ação das proteínas pró ou antiapoptóticas
- A proteína p53 atua na manutenção da integridade do genoma e na sobrevivência das células, esta mediante ação pró-apoptótica. Quando o genoma é agredido por agentes diversos, a célula aumenta a síntese de p53, a qual induz parada do ciclo celular (ver Figura 10.29). Se o defeito no DNA é reparado, a célula permanece viável; se não é corrigido, a p53 induz apoptose por meio de: (1) ativação de genes cujos produtos são pró-apoptóticos (p. ex., BAX); (2) inibição da expressão de proteínas antiapoptóticas (p. ex., BCL-2); (3) inibição de IAP. A p53, portanto, cumpre papel essencial na manutenção da integridade celular, mediante indução de mecanismos de reparo ou, quando necessário, de morte celular (a p53 será descrita em detalhes no Capítulo 10).

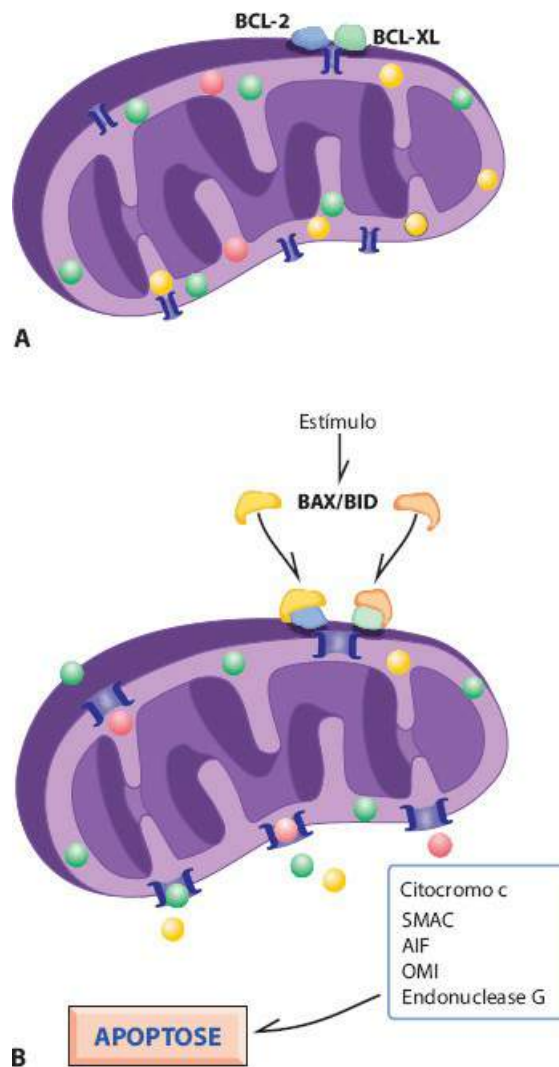



Figura 5.37 Permeabilidade mitocondrial e apoptose. **A.** A permeabilidade da membrana mitocondrial é regulada por várias moléculas, entre elas a BCL-2 e a BCL-XL. Em condições normais, os poros de permeabilidade não permitem a saída de várias moléculas contidas na matriz mitocondrial. **B.** Várias agressões estimulam proteínas BAX, que interagem com as moléculas BCL-2 e BCL-XL, promovendo abertura dos poros de permeabilidade mitocondrial. Com isso, ocorre a saída de citocromo c, SMAC, AIF, OMI e endonuclease G, que induzem apoptose (ver, também, Figura 5.38). SMAC = *second mitochondrial activator of caspases*; AIF = *apoptosis inducing factor*; OMI = serina protease.

As principais proteínas reguladoras da apoptose estão listadas no Quadro 5.6. Os principais tipos e causas de apoptose encontram-se descritos a seguir.

▸ **Apoptose extrínseca por estímulos em receptores que têm domínios de morte.** Os receptores com domínio de morte pertencem à família do receptor do TNF (TNFR). Os mais conhecidos são o TNFR1 e a proteína Fas (*first apoptotic signal*). Quando ativados pelos agonistas (o do Fas é o FasL = ligante do Fas), tais receptores sofrem dimerização ou trimerização e alterações conformacionais nos domínios intracitoplasmáticos, o que expõe domínios de morte que recrutam proteínas para formar uma plataforma molecular que ativa a caspase 8 ou 10 (FasL existe em linfócitos T que reconhecem autoantígenos e em linfócitos T citotóxicos que matam células tumorais ou infectadas por vírus). A caspase 8 ativa induz apoptose por duas vias: (1) ativa diretamente as caspases efetuadoras 3, 6 e 7, responsáveis pelo aumento da atividade das proteases que completam o processo, independentemente da participação de mitocôndrias (isso ocorre frequentemente em linfócitos); (2) cliva a BID, originando um fragmento (tBID, *truncated BID*), que se liga às proteínas BCL-2 e BCL-XL, resultando em aumento da permeabilidade mitocondrial que favorece a saída de citocromo c, AIF, SMAC, EndoG e OMI. O citocromo c associa-se ao APAF-1 (*apoptotic protease activation factor 1*, proteína nativa do citosol), na presença de ATP, e forma o *apoptossomo*, ativador da caspase 9, que ativa as caspases efetuadoras 3, 6 e 7 (Figura 5.39). Portanto, a ativação da caspase 8 aciona, também, o mecanismo mitocondrial de indução de apoptose, o que ocorre com frequência em células epiteliais. Apoptose por esse mecanismo está envolvida na eliminação de linfócitos que reconhecem autoantígenos, podendo estar deficiente em doenças autoimunes.

O receptor para o TNF-α tem comportamento intrigante; dependendo da proteína de adaptação e das proteínas disponíveis no citosol para formar a plataforma molecular, pode induzir apoptose, estimular rotas pró-inflamatórias, de proliferação celular e de sobrevivência das células (antiapoptose) ou causar necrose regulada (ver Figura 5.7). Isso coloca o TNFR como um receptor crucial para determinar, após uma agressão, se a célula vai caminhar para a sobrevivência ou para a

morte (apoptose ou necrose regulada).

▸ **Apoptose extrínseca por falta de estímulo de receptores de dependência.** Quando estimulados por seus agonistas, esses receptores (p. ex., receptor Patched, DCC) induzem vias de sobrevivência; na falta do agonista, os receptores ativam vias que induzem apoptose: recrutam proteínas que formam plataformas ativadoras da caspase 9. A apoptose induzida pela perda de acoragem (conhecida como *anoiquia*) pode ser incluída neste grupo, já que as integrinas têm propriedade de receptor de dependência (ver adiante). *In vivo*, esse tipo de apoptose pode ser observado no desenvolvimento do sistema nervoso, onde ela é importante no controle do número de neurônios em uma determinada área do encéfalo, a qual é demarcada pela existência do agonista de receptores de dependência. Os neurônios que migram para fora dessa área ficam com os receptores de dependência desativados para a sobrevivência (ausência do agonista) e entram em apoptose induzida pela ativação do domínio citosólico do receptor capaz de ativar caspases na ausência do agonista. Em doenças neurodegenerativas, esse tipo de apoptose também ocorre: a proteína precursora do amiloide (APP) funciona como receptor de dependência tendo como agonista um fator neurotrófico (netrin-1); a proteína β-amiloide também se liga à APP, competindo com netrin-1, resultando em ausência do sinal do agonista, o que causa apoptose do neurônio ou ao encarquilhamento da célula, reduzindo as sinapses, lesões frequentes na doença de Alzheimer. Em neoplasias malignas, o destacamento da célula tumoral e a sua migração até o sítio da metástase fazem com que os receptores de dependência percam os seus agonistas, o que leva a célula tumoral à apoptose. As células que originam metástases são as provenientes de clones em que tais receptores foram deletados ou sofreram mutação inativadora (os genes que codificam receptores de dependência entram na categoria dos genes supressores de tumor). A mudança de integrinas nos clones de células com capacidade de formar metástases nos carcinomas colorretais impede o aparecimento da anoiquia nas células que se destacam do tumor primitivo.

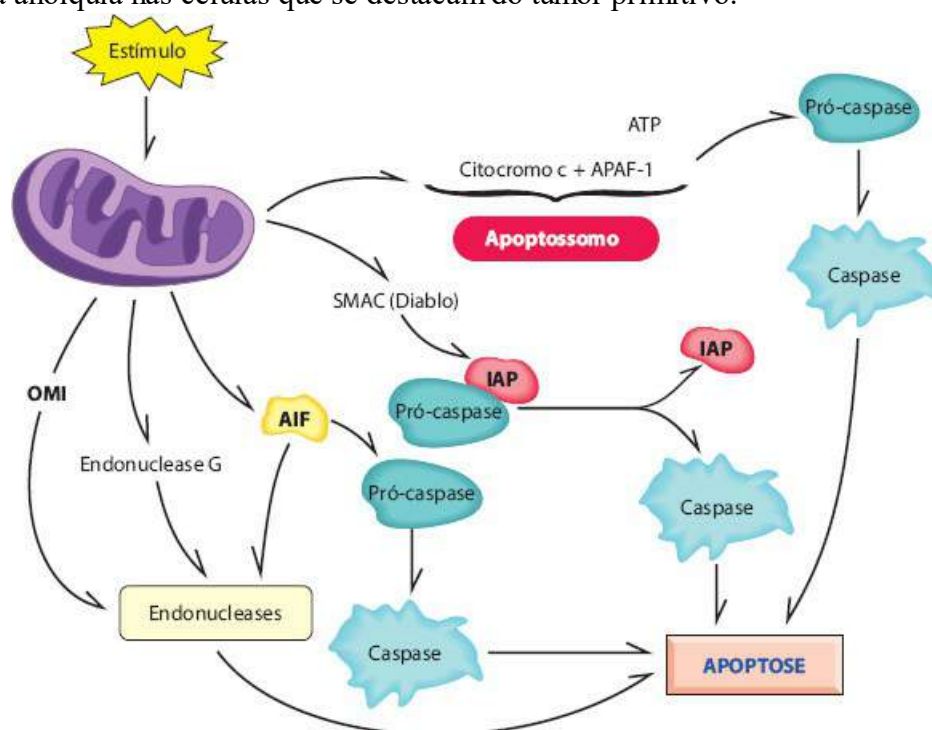



Figura 5.38 Papel de mitocôndrias na apoptose. Diversas agressões aumentam a permeabilidade mitocondrial, o que permite a saída para o citosol de moléculas pró-apoptóticas (citocromo c, SMAC, OMI, endonuclease G e AIF). Junto com APAF-1 e ATP, o citocromo c forma o apoptossomo, capaz de ativar caspases. A SMAC inibe a IAP, também permitindo a ativação de caspases. A AIF ativa caspases e endonucleases. A OMI e a endonuclease G ativam endonucleases, induzindo apoptose diretamente, sem ativar caspases. SMAC = *second mitochondrial activator of caspases*; IAP = *inhibitor of apoptosis proteins*; AIF = *apoptosis inducing factor*; APAF = *apoptosis protease activating factor.*

Quadro 5.6 Proteínas que regulam a apoptose
Receptores com domínio da morte (DD, de *death domain*)
TNFR-1 (de *TNF receptor 1*)
NGFR (de *nerve growth factor receptor*)
Fas (de *first apoptosis signal*)
DR3, 4, 5 e 6 (de *death receptors*) ou TRAILR (de *TNFreceptor apoptosis inducing ligand receptors*)
Proteínas de adaptação com o DD

TRADD (de *TNFreceptor adaptor with death domain*)
FADD (de *fas adaptor with DD*)
RAIDD ou CRADD (de *RIP IL-1 adaptor DD* ou *caspase and RIP adaptor with DD*)
DAPKinase (de *death associated protein kinase*) Anquirina 1 e 3
RIP* (de *receptor interacting serine/threonine protein kinase*)
IRAK* (de *IL-1 receptor associated kinase*)
MyD88* (de *myeloid differentiation response gene 88*)
Proteínas com domínios efetuadores da morte (DED, de *death effector domain*)
FADD (tem DD e DED)
FLIP, FLICE, FLASH (pseudocaspases, que se unem às caspases, impedindo-as de se ativarem)
Proteínas com CARD (de *caspase recruitment domain*)
APAF-1 (de *apoptosis protease activating fator*)
RAIDD
Cardiak (de *cARD containing iCE-associated kinase*)
Proteínas com domínio BIR (de *baculoviral inhibitor of apoptosis repeats*)
XIAP (de *X-linked inhibitor of apoptosis*)
IAP 1,2,3
NAIP (de *neuronal apoptosis inhibitory protein*)
Survivina (BIRC5, de BIR *containing protein 5*)
Appolon
Proteínas mitocondriais indutoras de apoptose
SMAC (de *second mitochondrial activator of caspases*, ou DIABLO, de *direct IAP binding protein with low pI*)
AIF (de *apoptosis inducing factor, ou PDCD8, de programmed cell death*)
OMI/HTRA2
Endonuclease G
Proteínas com domínio BH (de *B cell homolog*)
***Antiapoptóticas* (BH4, com 4 domínios BH)**
BCL-2, BCL-XL, BCL-W, BCL-2 L(Like)10** (de *B cell lymphoma*)
MCL-1** (de *myeloid cell leukemia*)
Pró-apoptóticas
BH3 (com 3 domínios BH)
BAX*** (de *BCL-2 associated x protein*)
BAL*** (de *BCL-2 associated killer*)
BH (com um domínio BH)
BOK*** (de *BCL-2 related ovarian killer*)
BAD*** (de *BCL-2 antagonist of cell death*)
BID*** (de *BH3 interactin death domain*)

BIM*** (de *BCL-2 interacting and modifying protein*)
BIK (de *BCL-2 interacting killer*)
Hrk Harakiri
BCL-Xs (de *BCL-X [short form*])
APR (Noxa) (Noxa, de *noxious 5 damage*)
BCL-g (de *BCL-like* obtido de *gonad*
NIP 3 tem domínio de *Nitro P*henilphosphatase
NIX (BNP) (de *BCL-2 adenovirus interacting protein*)

*Intermediários de ativação NFκB que induzem genes de sobrevivência, antiaptóticos; **localizam-se em membranas; ***localizam-se no citosol.

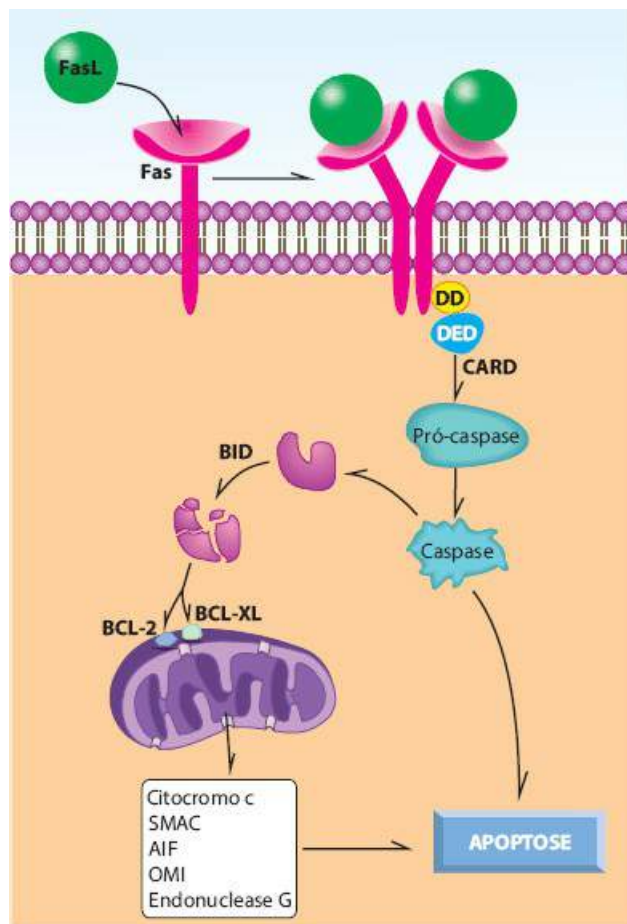



Figura 5.39 Apoptose por ativação de receptores com domínio de morte. Quando a molécula FasL liga-se ao seu receptor (Fas = *first apoptosis signal*), este dimeriza-se e sofre alteração conformacional que expõe o domínio de morte (DD). O DD liga-se a uma proteína efetuadora (DED), que se liga por meio de domínios CARD a caspases, ativando-as. Caspases ativadas induzem apoptose diretamente, além de ativarem a molécula BID, originando um fragmento que se liga às proteínas BCL-2 e BCL-XL, aumentando a permeabilidade mitocondrial que permite a saída de moléculas pró-apoptóticas. DED = *death effector domain*; CARD = *caspase recruitment domain*; BID = *BH3 interaction death domain.*

▸ **Apoptose intrínseca por agressão à membrana mitocondral.** Em inúmeras situações, a membrana mitocondrial pode tornar-se permeável a moléculas existentes no espaço intermembranoso. Tal ocorre por: (1) ação de substâncias que interferem na integridade da camada lipídica (p. ex., hipóxia, radicais livres, aumento de Ca^{++}, ácidos biliares apolares, ésteres de etanol com ácidos graxos e alguns medicamentos quimioterápicos); (2) agressão ao DNA (p. ex., radiações ionizantes, luz ultravioleta, radicais livres, agentes genotóxicos etc.); (3) estresse do retículo endoplasmático; (4) excitoxicidade por estimulação excessiva de receptores para glutamato em neurônios. Nessas situações, sensores especiais captam os sinais de perigo e ativam BAX (ver Figura 5.37), criando poros na membrana mitocondrial que permitem a saída de moléculas ativadoras de caspases (citocromo c, SMAC e AIF).

▸ **Apoptose intrínseca independente de caspase.** Alteração na permeabilidade da membrana mitocondrial externa libera OMI, Endo G e AIF. Endo G e AIF são translocados para o núcleo, onde induzem condensação da cromatina (AIF) e

fragmentação do DNA (Endo G), mas sem fragmentação do núcleo. A célula morre, com volume reduzido, núcleo condensado e cromatina agrupada na membrana nuclear, mas sem cariorrexe; trata-se de morte celular em parte semelhante morfologicamente a apoptose, mas feita sem ativação de caspases. Em camundongos nocauteados para APAF1, incapazes de disparar a apoptose, a morte programada de células em remodelamento embrionário (p. ex., membranas interdigitais) ocorre por esse mecanismo. Fenômeno semelhante ocorre em algumas infecções virais, nas quais os vírus inibem as caspases.

▸ **Apoptose por outros estímulos na membrana citoplasmática.** Radicais livres e radiações podem provocar apoptose quando atuam na membrana citoplasmática e ativam a esfingomielinase, que libera ceramida. Esta induz apoptose por: (a) inativação de inibidores das caspases 8 e 9, ativando-as; (b) ativação de p38 e JNK, que ativam fatores de transcrição de genes BCL pró-apoptóticos.

▸ **Apoptose induzida por granzimas de linfócitos citotóxicos.** Linfócitos T citotóxicos (que reconhecem antígenos na superfície de células infectadas) matam células mediante liberação de perfurinas e granzimas; perfurinas permeabilizam a membrana da célula-alvo, o que permite a entrada de granzimas. As granzimas B induzem apoptose, porque: (a) ativam a caspase 10; (b) clivam a molécula BID, que promove permeabilização de mitocôndrias e liberação de fatores apoptóticos; (c) ativam diretamente a caspase 3.

▸ **Apoptose por perda de ancoragem na matriz extracelular ou a outras células (anoiquia).** Integrinas e caderinas associam-se a proteínas do citoesqueleto e a outras proteínas do citosol para formar os focos de adesão. Nesses focos, existem cinases (FAK, *focal adhesion kinases*) que ativam vias de sobrevivência. Algumas proteínas associadas a integrinas nos focos de adesão, como a anquirina, têm domínio de morte. Quando a integrina se solta de moléculas da matriz extracelular: (1) a proteína do citoesqueleto com domínio de morte torna-se ativada e inicia a ativação de caspases; (2) as FAK tornam-se desativadas, reduzindo os estímulos antiapoptóticos. Esse tipo de apoptose, induzida pela perda de ligação de células à matriz extracelular ou a outra célula é denominada *anoiquia*, palavra cujo radical grego significa *sem casa*, *sem localização*.

Como comentado na descrição das diferentes vias patogenéticas da apoptose, muitas vezes elas estão inter-relacionadas e atuam concomitantemente. O aumento da permeabilidade mitocondrial, por exemplo, com a saída de moléculas que iniciam a apoptose, é evento frequente após agressões muito distintas.

Mecanismos das alterações morfológicas

Na apoptose ocorrem alterações em membranas, no citoplasma e no núcleo. Por ativação de fosfolipases e esfingomielinase, a membrana citoplasmática sofre mudanças na sua fluidez, por modificações na síntese e na degradação de lipídeos. Paralelamente, ocorre translocação de fostatidilserina para a face externa da membrana citoplasmática, o que constitui um sinal para endocitose de corpos apoptóticos. A endocitose de corpos apoptóticos via fosfatidilserina não se acompanha da liberação de mediadores inflamatórios. A formação de brotamentos na membrana citoplasmática depende de alterações no citoesqueleto e em proteínas que formam a sustentação da face interna da membrana citoplasmática (espectrinas e anquirinas) por ativação de proteases por caspases efetuadoras. O descolamento da célula da matriz extracelular ou de células vizinhas pode ser secundária à desorganização do citoesqueleto, com desarranjo nos diferentes pontos de adesão. Se uma agressão leva à desorganização dos pontos de adesão, esse pode ser o estímulo para se iniciar a apoptose. A retração do citoplasma, que se torna mais denso, deve-se à eliminação de água e à reorganização do citoesqueleto.

As alterações nucleares, incluindo picnose e cariorrexe, dependem das caspases 3 e 7, que ativam proteases que degradam proteínas nucleares. A atividade proteolítica no núcleo leva a: (1) degradação de proteínas que formam o citoesqueleto nuclear; (2) fosforilação e acetilação de histonas, favorecendo a desorganização da cromatina, que se desloca para a periferia e sofre condensação progressiva (picnose); (3) proteólise parcial de laminas, que desorganiza a sustentação do envelope, favorecendo a fragmentação do núcleo (cariorrexe); (4) degradação parcial de proteínas nucleares envolvidas na síntese de mRNA e no reparo do DNA; (5) proteólise de proteínas inibidoras de DNAses (ICAD), que resulta na ativação de endonucleases que clivam o DNA internucleossomal (CAD, *caspase activated DNAses*), gerando fragmentos com 200 pares de bases ou seus múltiplos. Com base nesse fenômeno, um método muito eficaz de reconhecimento de apoptose consiste na análise por eletroforese em gel do DNA extraído de células ou tecidos em apoptose, a qual revela bandas com diferença de 200 pares de bases (Figura 5.40). Outra maneira de detectar apoptose é a incorporação de nucleotídeos marcados nas extremidades dos fragmentos internucleossômicos do DNA (técnica de TUNEL, *terminal deoxynucleotidyl transferase mediated digoxigenin-UTP nick-end-label*), que podem ser depois identificados *in situ*. O método consiste na inserção de um nucleotídeo marcado no ponto de clivagem, o qual é, posteriormente, identificado por imuno-histoquímica.

Apoptose e autoimunidade

Os mecanismos de aparecimento de anticorpos antiantígenos celulares que desencadeiam doenças autoimunes sistêmicas ainda não são totalmente conhecidos. As hipóteses de autoimunidade admitem que a fonte indutora desses autoanticorpos é material intracelular liberado por células mortas. Como na apoptose a morte celular ocorre sem autólise (desintegração molecular), os potenciais autoantígenos ficam mais preservados, podendo os corpos apoptóticos livres ser fonte de sensibilização. Redução na endocitose de corpos apoptóticos tem sido descrita no lúpus eritematoso sistêmico, admitindo-se ser esse um mecanismo que favorece maior exposição de autoantígenos ao sistema imunitário. Ao lado disso, corpos apoptóticos endocitados por células dendríticas via integrinas avb5 são processados e apresentados via MHC II, o que libera

citocinas pró-inflamatórias (p. ex., IL-1 e TNF-α) capazes de ativar linfóticos T CD4+. Ademais, algumas proteínas nucleares antigênicas (p. ex., SNURP) sofrem modificações na apoptose, o que poderia facilitar a exposição de antígenos crípticos e a quebra de tolerância. Por outro lado, deficiência de apoptose pode reduzir a eliminação de linfócitos autorreatores. Por tudo isso, anormalidades na apoptose podem estar associadas a doenças autoimunes: por maior facilidade de induzir sensibilidade a autoantígenos ou por defeito na eliminação de linfócitos autorreatores.

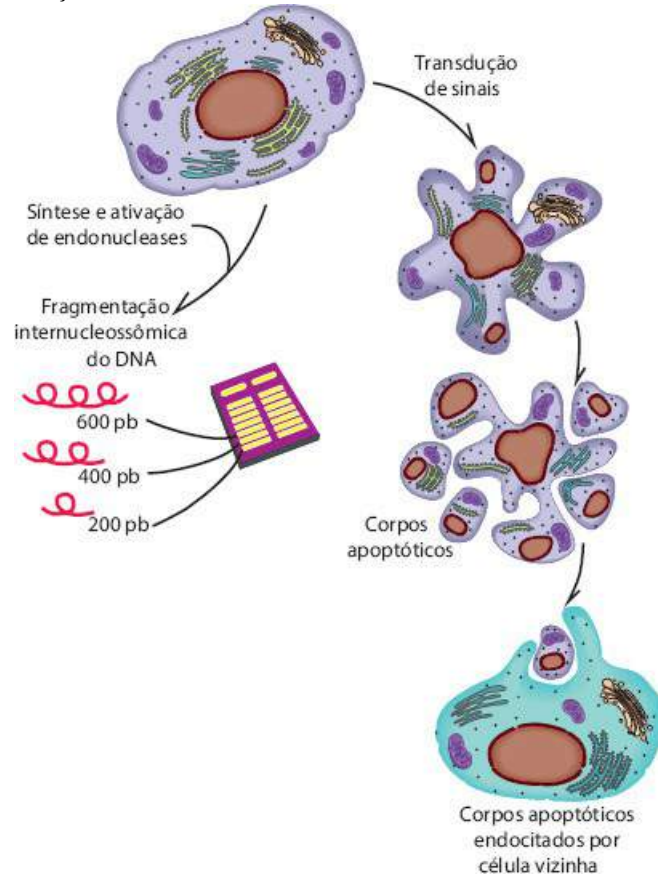



Figura 5.40 Representação esquemática das principais alterações que ocorrem na apoptose. pb = pares de bases.

A apoptose tem enorme importância no estudo e no conhecimento das doenças. Além de constituir lesão frequente em muitas enfermidades, a apoptose (ou a sua falta) está na base de alguns processos patológicos. Ela tem sido considerada a lesão básica de algumas doenças neurodegenerativas, pois é responsável pela perda de células suficiente para provocar danos funcionais. Por outro lado, redução da apoptose parece fator importante na progressão de neoplasias e em algumas, como linfomas de células B, o mecanismo patogenético mais provável para o aumento da população celular é a falta de indução de apoptose em células linfoides (a sigla BCL vem justamente de *B cell lymphoma*). Por último, a apoptose pode estar na base de doenças autoimunes.

Apoptose e necrose

Ainda que os conceitos coloquem apoptose e necrose em posições distintas, a análise mais detalhada dos mecanismos dos dois processos mostra que as duas lesões têm margens que se tocam e se confundem. Em primeiro lugar, muitas agressões podem induzir tanto apoptose quanto necrose, e, com certa frequência, os dois processos coexistem no mesmo tecido. Após uma agressão, a decisão da célula de entrar em apoptose ou de sobreviver depende da intensidade e da qualidade da agressão e dos receptores acionados.

A produção de mensageiros a partir de lipídeos de membrana parece ser um fator crucial na determinação de rotas de ativação de sobrevivência ou de apoptose: a ativação de esfingomielinase gera ceramida (que pode ser também sintetizada *de novo* a partir do excesso de ácidos graxos), a qual é ativadora potente de rotas de apoptose. A ativação de outras fosfolipases (p. ex., fosfolipase C) gera diacilglicerol, ativador da proteína cinase C, grande indutora de rotas de sobrevivência.

A apoptose depende de ATP, razão pela qual as agressões que a provocam não podem bloquear completamente a produção de energia. Se o ATP se reduz muito, a célula sofre necrose. Por outro lado, na necrose existe aumento da permeabilidade de lisossomos, elemento fundamental no processo de autólise. Alguns autores admitem que uma agressão pode, inicialmente, induzir apoptose, que é interrompida ou não se completa, permitindo, em seguida, a evolução do processo para necrose. Na necrose caseosa da tuberculose (e também de neoplasias), por exemplo, esse fato é bem evidente: há aumento da expressão de proteínas pró-apoptóticas, e, morfologicamente, a cariorrexe é fenômeno dominante (poeira nuclear observada na periferia da necrose). Por outro lado, na necrose caseosa também existe cariólise abundante (típico fenômeno de autólise, portanto de necrose), ainda que a lise de células não seja muito evidente. É possível que a “necrose” caseosa compacta das lesões ainda fechadas seja, predominantemente, um processo de apoptose que depois evolui para liquefação,

com os achados típicos de necrose (autólise).

Outras formas de morte celular

Além de necrose e apoptose, têm sido descritos várias outras formas de morte celular que não preenchem os critérios morfológicos para serem incluídas nessas duas formas ou, embora com características de necrose, mostram aspectos particulares especialmente quanto à regulação do processo. Tais formas de morte celular são reguladas, no sentido de que podem ser inibidas por fármacos ou manipulação genética ou fazem parte de processos fisiológicos. A seguir, será feita breve descrição dessas formas de morte celular, na maioria das quais os mecanismos envolvidos ainda não estão bem esclarecidos.

- **Necrose regulada (necroptose).** Trata-se de morte celular com características morfológicas de necrose, mas que pode ser bloqueada por fármacos ou pela inibição de genes que codificam as proteínas envolvidas no processo. Descrita inicialmente por ativação de receptores com domínio da morte na presença de inibidores de caspases, essa necrose é induzida pela ativação de cinases da família RIPK (*receptor interacting protein kinase*) que fosforilam a pseudocinase MLKL (*mixed lineage kinase domain like*). MLKL é efetuadora de necrose por mecanismos ainda não bem esclarecidos, admitindo-se que forma dímeros em membranas que criam poros permeáveis ao Ca^{++}, cujo excesso abre poros de permeabilidade transitória em mitocôndrias e inibe a produção de ATP. Essa necrose é inibida pela necrostatina (inibidora de RIPK1) ou em camundogos nocauteados para RIPK1, o que a caracteriza como uma forma de necrose regulada. O Comitê de Nomenclatura de Morte Celular recomenda a expressão *necrose regulada* em vez de necroptose, embora este termo pareça adequado, pois indica necrose (*necro*) regulada (*apoptose*, que é um processo regulado). Tal necrose é encontrada em infecções virais ou por ativação de receptores com domínio da morte (família TNFR), além de ter sido descrita por ação de radicais livres, substâncias tóxicas, hipóxia e sobrecarga de Ca^{++}, que são capazes de ativar cinases do grupo RIPK. Necrose regulada pode ser induzida ainda por vias que ativam a ciclofilina D, proteína que atua na formação de poro de permeabilidade mitocondrial transitória que leva a necrose (essa necrose pode ser inibida por fármacos, como a ciclofilina A, que inibem a ciclofilina D). Necroptose ocorre em condições fisiológicas ou patológicas; nestas, em esteato-hepatites, pancreatite aguda, lesões de reperfusão e doenças neurodegenerativas. Outras formas de morte celular regulada, com algumas características de necrose, recebem nomes especiais e estão descritas a seguir
- **Netose** é a morte de neutrófilos e eosinófilos durante o processo de formação das armadilhas extracelulares (Capítulo 4). Nestas, os granulócitos eliminam DNA associado a histonas e proteínas microbicidas dos grânulos, formando redes densas que aprisionam e matam microrganismos. A lesão independe de caspases, mas depende de oxidases dependentes de NADPH e da geração de radicais livres
- **Partanatos** é a morte celular associada à ativação excessiva da PARP (poli-ADPribose polimerase). Em condições normais, PARP é importante no reparo do DNA. Quando a lesão no DNA é acentuada, há hiperativação da PARP; este consome grande quantidade de NAD e sintetiza poli-ADPribose, que é translocada para as mitocôndrias, altera a permeabilidade da membrana externa e interna e cria poros de permeabilidade transitória, o que induz: (a) dissipação do gradiente químio-osmótico e cessação da produção de ATP; (b) liberação de AIF, que é translocado para o núcleo, onde produz agregação e lise da cromatina
- **Piroptose** é a morte celular inicialmente descrita em macrófagos infectados com salmonelas, mas encontrada também em infecções por diferentes bactérias. Caracteriza-se por vacuolização mitocondrial e do retículo endoplasmático e formação de bolhas e rupturas na membrana citoplasmática. Piroptose associa-se à ativação da caspase 1 por inflamassomos, embora os mecanismos moleculares envolvidos sejam ainda pouco conhecidos
- **Ferroptose**, que pode ser inibida por quelantes do ferro ou antioxidantes, é uma forma de morte celular associada a grande produção extramitocondrial de radicais livres
- **Morte por autofagia.** Estudos *in vitro* mostram que células em autofagia podem morrer, sem ativar caspases e sem sofrer autólise. Os aspectos morfológicos são diferentes da apoptose e da necrose, não havendo condensação nem fragmentação da cromatina. Autofagia é encontrada em neurônios e pode associar-se à progressão de doenças neurodegenerativas
- **Catástrofe mitótica.** Células em mitose podem ser induzidas a morrer se há grande alteração na organização dos cromossomos, o que ocorre, geralmente, na anáfase ou na telófase. Esse tipo de morte celular independe da p53 e da ativação de caspases, embora seja acompanhada de permeabilização da membrana mitocondrial
- **Degeneração walleriana** é um tipo particular de morte celular, diferente da apoptose, inclusive por comprometer somente um segmento da célula, sendo interrompida no primeiro estrangulamento de Ranvier proximal ao ponto em que a fibra nervosa foi seccionada (ver também Reparo de fibras nervosas, Capítulo 8)
- **Corneificação de ceratinócitos** é outra forma especial de morte celular programada diferente da apoptose, como se demonstrou em animais nocauteados para genes indispensáveis à apoptose. O processo envolve mecanismos pouco conhecidos de lise da cromatina e de organelas. A ceratinização resulta da organização de proteínas e lipídeos na membrana, tornando a escama (células anucleadas) resistente, flexível e impermeável. Caspase 14 e transglutaminases são enzimas-chaves no processo, que é inibido na ausência delas

■ **Entose** consiste em morte celular que se segue à endocitose de uma célula por outra. No processo, há fusão da célula endocitada com lisossomos, sendo ela morta e degradada. Curiosamente, uma célula pode ser endocitada e exocitada posteriomente, intacta e viva. A entose foi observada inicialmente em células cancerosas *in vitro*; a endocitose de uma célula cancerosa por outra é vista em cânceres humanos (p. ex., da mama e do pulmão)

■ **Morte excitotóxica** pode ocorrer por apoptose (por aumento da permeabilidade da membrana mitocondrial externa) ou por necrose regulada. Neste caso, há liberação excessiva de mediadores, como glutamato, que abre canais de Ca^{++} e aumenta este íon no citosol. A célula morre, mesmo que as caspases tenham sido inibidas (morrem por necrose regulada)

■ **Eriptose.** Trata-se de uma forma de morte de eritrócitos antes do aparecimento dos sinais de senescência dessas células. É, portanto, uma morte acidental de hemácias induzida por várias agressões: radicais livres, hiperosmolaridade, agentes infecciosos, alterações metabólicas etc. O processo é disparado por ativação de canais não seletivos de Ca^{++} (família dos TRP, *transient receptor potential channels*), que aumenta o íon no citoplasma; tal mudança ativa calpaínas, que alteram o citoesqueleto e facilitam a redução do volume e a translocação da fosfatidilserina para o lado externo da membrana. A exposição da fosfatidilserina facilita a remoção rápida de eritrócitos pelos macrófagos do baço e do fígado. A fosfatidilserina exposta também favorece a adesão ao endotélio e a plaquetas, o que pode bloquear a microcirculação e favorecer a trombose. Parece que a eriptose seja um tipo de morte programada que evita a lise do eritrócito na circulação, reduzindo o risco de liberação de hemoglobina no plasma. A eriptose está aumentada na hipertermia, no choque séptico, no diabetes melito e em algumas infecções (malária, micoplasmas), podendo até estar envolvida nas complicações dessas doenças.

▸ Leitura complementar

ANDERSEN, JL, KORNBLUTH, S. The tangled circuitry metabolism and apoptosis. *Mol Cell*, 49:399-410, 2013.

BORGES, HL, LINDEN, R, WANG, JY. DNA damage-induced cell death: lessons from the central nervous system. *Cell Res, 18*:17-26, 2008.

BRANZEI, D, FOIANI, M. Regulation of DNA repair throughout the cell cycle. *Nat Rev Mol Cell Biol, 9*:297-308, 2008.

BROKER, L *et al*. Cell death independent of caspases: a review. *Clin Cancer Res, 11*:3155-62, 2005.

CHALAH, A, KHOSRAVI-FAR, R. The mitochondrial death pathway. *Adv Exp Med Biol*, *615*:2545, 2008.

DE FERRANTI, S, MOZAFFARIAN, D. The perfect storm: obesity, adipocyte dysfunction, and metabolic consequences. *Clin Chem, 54*:945-55, 2008.

DEGTEREV, A, YUAN, J. Expansion and evolution of cell death programmes. *Nat Rev Mol Cell Biol, 9*:37890, 2008.

DONG, Z *et al*. Calcium in cell injury and death. *Annu Rev Pathol, 1*:405-34, 2006.

FEBS, J. (Proteoglicanos da matriz extracelular) *277*:3864-3923, 2010.

GALUZZI, L et al. Mitochondrial control of cellular life, stress, and death. *Circ Res*, *111*:1198-207, 2012.

GARCÍA-SÁEZ, AJ. The secrets of the Bcl-2 family. *Cell Death Differ*, *19*:1733-40, 2012.

HARPER, JW, ELLEDGE, SJ. The DNA damage response: ten years after. *Mol Cell, 14*:739-45, 2007.

KACZMAREK, A. Necroptosis: the release of damage-associated molecular patterns and its physiological relevance. *Immunity*, 38:209-23, 2013.

KALE, J. Shedding light on apoptosis at subcellular membrances. *Cell*, 151:1179-84, 2012.

KIM, R *et al*. Regulation and interplay of apoptotic and non apoptotic cell death. *J Pathol, 208*:319-26, 2006.

KROEMER, G *et al*. Classification of cell death: recommendations of the nomenclature committee on cell death. *Cell Death Differ, 16*:3-11, 2009.

KUNDU, M, THOMPSON, CB. Autophagy: basic principles and relevance to disease. *Annu Rev Pathol., 3*:427-55, 2008.

LANG, F, LANG, E, FÖLLER, M. Physiology and pathophysiology of eryptosis Transfus Med Hemother. 39:308-14, 2012

LEVINE, B, KROEMER, G. Autophagy in the pathogenesis of disease. *Cell, 132*:27-42, 2008.

LIN, JH, WALTER, P, YEN, TS. Endoplasmic reticulum stress in disease pathogenesis. *Annu Rev Pathol, 3*:399-425, 2008.

LUZIO, JP, PRYOR, PR, BRIGHT, NA. Lysosomes: fusion and function. *Nat Rev Mol Cell Biol, 8*:622-32, 2007.

MAJNO, G, JORIS, I. Apoptosis, oncosis and necrosis. An overview of cell death. *Am J Pathol, 146*:3-15, 1995.

MALHI, H, GORES, GJ. Cellular and molecular mechanisms of liver injury. *Gastroenterology, 134*:1641-54, 2008.

ROCK, KL, KONO, H. The inflammatory response to cell death. *Annu Rev Pathol, 3*:99-126, 2008.

SALVESEN, GS, RIEDL, SJ. Caspase mechanisms. *Adv Exp Med Biol, 615*:13-36, 2008.

SCHREUDER, TC *et al*. Nonalcoholic fatty liver disease: an overview of current insights in pathogenesis, diagnosis and treatment. *World J Gastroenterol, 14*:2474-85, 2008.

SCHRÖDER, M. Endoplasmic reticulum stress responses. *Cell Mol Life Sci., 65*:862-94, 2008.

SHERRATT, JA, DALLON, JC. Theoretical models of wound healing: past successes and future challenges. *C R Biol., 325*:557-64, 2002.

STEPHEN, WG *et al*. Die another way – non-apoptotic mechanisms of cell death. *Journal of Cell Science, 127:* 2135–2144, 2014.

STOLL, G, BENDSZUS, M. Inflammation and atherosclerosis: novel insights into plaque formation and destabilization. *Stroke, 37*:1923-32, 2006.

TEKPLI, X *et al.* Role form membrane remodeling in cell death: implication for health and disease. *Toxicology*, 304:141-57, 2013.

VANDENABEELE, P. Molecular mechanisms of necroptosis: an ordered cellular explosion. *Nat Rev Mol Cell Biol 11*:708-14, 2010.

WILLIS, MS, PATTERSIN, C. Proteotoxicity and cardiac dysfunction – Alzheimer's disease of the heart? *N Engl J Med*, 368(5): 455-64, 2013.

ZAKERI, Z, LOCKSHIN, RA. Cell death: history and future. *Adv Exp Med Biol, 615*:1-11, 2008.

ZONG, WX, THOMPSON, CB. Necrotic death as a cell fate. *Genes Dev*., *20*:1-15, 2006.

6

Alterações do Interstício

Fausto Edmundo Lima Pereira

O interstício, ou matriz extracelular (MEC), é constituído por uma rede complexa de macromoléculas que preenchem os espaços intercelulares. Entre suas malhas, circula o líquido tecidual, que banha as células e retorna à microcirculação ou aos vasos linfáticos. A MEC é uma complexa rede de macromoléculas cuja arquitetura tridimensional define os limites dos tecidos e contribui para as propriedades biomecânicas destes e a polarização das suas células; serve ainda como substrato para adesão e migração celular e como sítio de ligação para fatores de crescimento e hormônios, criando o microambiente adequado e indispensável para a organização dos tecidos e a estruturação dos órgãos. Antes de descrever as principais alterações da matriz extracelular, será feito um breve resumo dos aspectos moleculares do interstício.

As macromoléculas da MEC são estruturadas em *fibras* (colágenas, reticulares e elásticas) e em um complexo amorfo, intimamente associado às fibras, denominado *substância fundamental amorfa*. Tais macromoléculas são: (1) proteínas fibrosas (colágeno e elastina), que formam as fibras colágenas e reticulares (colágeno) e elásticas (elastina); (2) proteínas não fibrosas, de aderência (laminina e fibronectina), que aderem as células à MEC, e proteínas organizadoras também com função de aderência, como tenascina, entactina e ondulina; (3) glicosaminoglicanos (poliglicanos) e proteoglicanos, que formam um gel altamente hidratado, a substância fundamental, na qual as proteínas fibrosas estão imersas.

Os componentes da MEC são sintetizados e excretados por fibroblastos, condroblastos, osteoblastos e odontoblastos nos tecidos conjuntivos, cartilaginoso e ósseo. Células epiteliais e musculares lisas também podem produzi-los, especialmente os constituintes das lâminas basais.

Alterações dos componentes da MEC são encontradas em diversas doenças. Em algumas delas, as modificações no interstício constituem a lesão principal, como acontece na amiloidose. Antes, porém, de descrever as alterações mais comuns e importantes do interstício, serão feitos breves comentários sobre os constituentes normais da MEC.

Colágeno | Fibras colágenas e reticulares

O colágeno é a proteína mais abundante do interstício (25% das proteínas do organismo). A molécula de colágeno é formada por três cadeias polipeptídicas, do tipo cadeia alfa, enroladas de modo semelhante a uma corda torcida. Existem cerca de 20 tipos de cadeias alfa (20 genes distintos) capazes de formar até 1.000 diferentes tipos de colágeno, dos quais 11 são bem caracterizados. Os mais bem definidos são os tipos I, II, III e IV. Os colágenos dos tipos I, II e III formam fibrilas (de 20 a 300 nm de diâmetro) que se organizam em fibras visíveis ao microscópio de luz (ML), com espessura de até alguns micrômetros. Essas fibrilas organizam-se em torno de um núcleo formado pelos colágenos dos tipos V e XI. Os dos tipos IV e VII não formam fibrilas, mas se organizam como uma rede nas membranas basais. O colágeno do tipo V associa-se para formar fibrilas finas que se dispõem em torno das células, tal como ocorre nos tecidos musculares liso (colágeno pericelular) e estriado (endomísio). O colágeno do tipo VI também é fibrilar e forma fibrilas que se interpõem entre feixes de fibrilas colágenas dos tipos I e III, associando-as. O colágeno do tipo VII forma fibrilas finas e curtas que ligam a membrana basal ao tecido conjuntivo subjacente (fibras de ancoragem). Os colágenos dos tipos VIII, IX, X e XI são encontrados em cartilagens. No Quadro 6.1 estão resumidas as principais características dos diferentes tipos de colágeno.

A síntese do colágeno pode ser resumida nas seguintes etapas (Figura 6.1): (1) ativação de genes das cadeias alfa, com síntese de mRNA, que se dirigem aos ribossomos do retículo endoplasmático granuloso (REG). A expressão desses genes é controlada por sinais emitidos especialmente por fatores de crescimento, que agem em receptores específicos (FGF-a, TGF-β, IL-1, entre outros); (2) síntese das cadeias alfa nos polissomos e penetração dos polipeptídeos nascentes nas cisternas do REG – as cadeias alfa (procadeias α) contêm a sequência sinalizadora e os peptídeos terminais nas extremidades NH_2 e COOH; (3) nas cisternas do REG, ocorre hidroxilação da prolina e da lisina por ação da prolina-hidroxilase e da lisina-hidroxilase, na presença de O_2 molecular e vitamina C; (4) após a hidroxilação, inicia-se a associação das três cadeias a partir dos peptídeos terminais, que contêm cisteína e formam pontes S-S unindo as cadeias entre si – a molécula formada é o pró-colágeno, pois ainda contém os peptídeos terminais; (5) transportadas para o complexo de Golgi, as moléculas de pró-colágeno são glicosiladas, principalmente em resíduos de hidroxilisina, por ação da galactosiltransferase e da glicosil-galactosiltransferase (há adição de galactose ou de glicosil-galactose em quantidades variáveis, dependendo do tipo de cadeia); (6) as moléculas de pró-colágeno são levadas até a membrana citoplasmática e excretadas; (7) no meio extracelular, as moléculas de pró-colágeno sofrem ação de peptidases (pró-colágeno peptidases), que clivam os peptídeos terminais; (8) livres dos peptídeos terminais, as moléculas de colágeno associam-se espontaneamente para formar as fibrilas colágenas; (9) as moléculas de colágeno organizadas em fibrilas passam a formar ligações cruzadas, transversais, entre resíduos de lisina, por ação da lisil oxidase; (10) a organização de fibrilas em fibras colágenas, que varia de acordo com o tecido. Esse processo depende da ação de fibroblastos, que controlam a expressão de genes das cadeias α, da síntese de outras proteínas, dos proteoglicanos que participam na organização das fibrilas e da síntese da lisil oxidase.

Quadro 6.1 Principais tipos de colágeno

	Tipo	Fórmula	Forma polimerizada	Distribuição nos tecidos
Colágeno fibrilar	I	{α1(I)2 α2(II)}	Fibras largas	Pele, ossos, córnea, útero
	II	{α1(II)}3	Fibras finas	Cartilagem, disco intervertebral, humor vítreo
	III	{α2(III)}2	Fibras finas	Pele, vasos sanguíneos, submucosas
	V	{α1(V)2 α2(V)}	Fibrilas associadas ao tipo I	Colágeno pericelular
	VI	– – – – ? – – – – –	Fibrilas associadas aos tipos I e III	Igual aos tipos I e III
	XI	(α1)2 e α3(XI)	Fibrilas associadas ao tipo II	Igual ao tipo II
Colágeno associado fibrilas	IX	α1, α2 e α3(IX)	Associa-se a fibrilas do tipo II	Cartilagem
	XII	α1 (XII)3	Associa-se a fibrilas do tipo I	Tendões, ligamentos e fáscias
Colágeno em rede	VII	α1(VII)3	Estruturas de ancoragem	Abaixo de epitélios escamosos
	IV	{α1(IV)2 α2(IV)}	Associação em bandas	Membranas basais

Elastina | Fibras elásticas

O principal componente das fibras elásticas é a *elastina*, proteína altamente hidrofóbica, não glicosilada, rica em prolina e glicina, mas com pouca hidroxiprolina e sem hidroxilisina. A elastina é excretada nos espaços intercelulares, nos quais forma filamentos e bainhas, em que as moléculas se ligam umas às outras por ligações cruzadas semelhantes às existentes no colágeno. Uma vez ligadas, as moléculas de elastina em repouso permanecem como novelos frouxos unidos entre si, mas, quando submetidas a estiramento, as moléculas enoveladas se distendem, mantendo-se unidas por ligações cruzadas. Cessada a força de estiramento, as moléculas voltam à posição enovelada inicial (Figura 6.2). As fibras elásticas contêm, ainda, a glicoproteína fibrilina, que forma um arcabouço para a elastina e fica na superfície das fibras. A fibrilina é secretada antes da elastina e é importante na associação das moléculas de elastina para formar as fibras e bainhas elásticas.

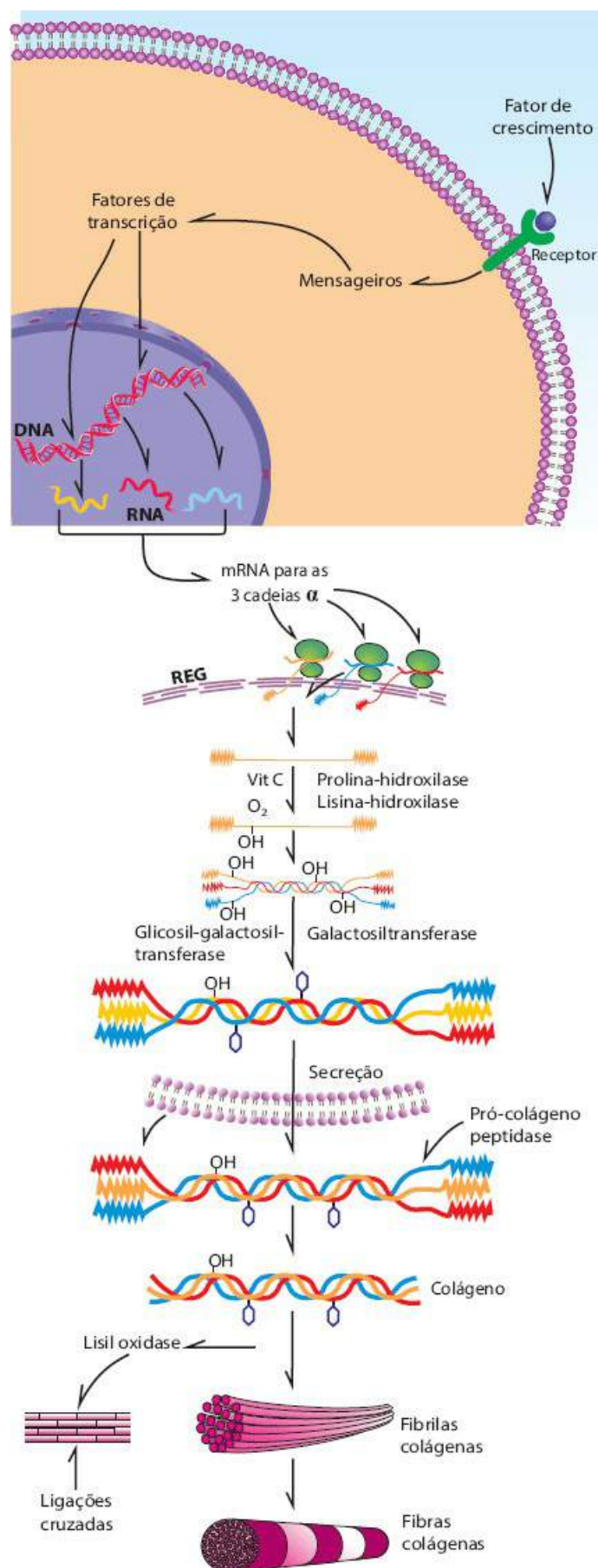



Figura 6.1 Esquema geral das etapas da síntese de colágeno. REG = retículo endoplasmático granuloso.

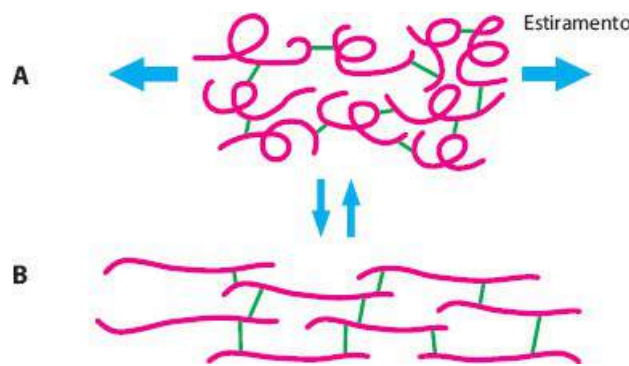



Figura 6.2 As moléculas de elastina formam novelos frouxos que ficam ligados entre si por ligações transversais. A figura representa o elástico em repouso (**A**) e após estiramento (**B**).

Glicosaminoglicanos e proteoglicanos | Substância fundamental

Glicosaminoglicanos são polissacarídeos não ramificados, formados pela sucessão de unidades dissacarídicas representadas por uma acetilexosamina e por um ácido urônico, podendo a hexosamina estar ligada a um ou mais radicais sulfato. As cadeias de glicosaminoglicanos são fortemente hidrofílicas, mas pouco flexíveis, razão pela qual se enovelam ao acaso, formando aglomerados frouxos que ocupam grande volume em relação à massa. A abundância de cargas negativas atrai uma verdadeira nuvem de cátions (Na^+, principalmente) osmoticamente ativos que retêm grande quantidade de água na molécula. Essa arquitetura molecular (novelo frouxo com retenção de água) cria um estado de turgência na substância fundamental que a torna capaz de suportar grande força de compressão.

O ácido hialurônico é o principal componente dos proteoglicanos, sendo encontrado em quantidade variável na matriz. Abundante em tecidos embrionários, confere maior fluidez à substância fundamental, favorecendo a migração celular. No complexo de Golgi, os glicosaminoglicanos sulfatados unem-se a proteínas por ligação covalente e formam proteoglicanos. O número de moléculas de glicosaminoglicanos que se associam a proteínas é variável, podendo originar macromoléculas com peso molecular muito elevado. Em cartilagens, formam-se macromoléculas de ácido hialurônico associado a várias moléculas de proteoglicanos, chegando a ter peso molecular com cerca de 3×10^6 D. A estrutura dos proteoglicanos varia de acordo com a qualidade da proteína central e com o número e o tipo de glicosaminoglicanos associados (Figura 6.3). As proteínas centrais de muitos proteoglicanos não são ainda bem conhecidas. Os principais glicosaminoglicanos e proteoglicanos, suas características químicas e sua localização mais frequente estão resumidos no Quadro 6.2.

Proteínas não fibrosas da matriz

Além de colágeno e de elastina, a matriz extracelular contém outras proteínas importantes, como a fibronectina, a laminina e um grupo de proteínas, denominadas *proteínas matricocelulares* (*matricellular proteins*), que inclui trombospondinas 1 e 2, SPARC, tenascina, entactina, osteopontina, osteonectina, periostina entre outras. A *fibronectina*, proteína extracelular de adesão, é um dímero com duas cadeias unidas por pontes S-S (Figura 6.4). Cada cadeia tem várias unidades globulares ligadas entre si por sequências flexíveis. A proteína existe sob as formas dimérica (fibronectina solúvel no plasma), oligomérica (fibronectina da superfície de células) e polimérica insolúvel (fibronectina da matriz extracelular). A fibronectina tem sítios de ligação para receptores celulares (integrinas), colágeno, fibrina e heparina, e é importante na organização da matriz e no deslocamento de células no interstício.

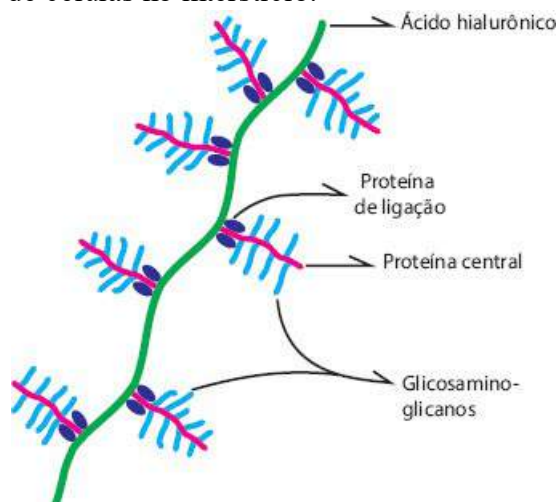



Figura 6.3 Representação esquemática da arquitetura molecular de um proteoglicano complexo da substância fundamental amorfa.

Quadro 6.2 Proteoglicanos da matriz extracelular

Proteoglicano	PM	Poliglicano associado	Localização

Agrecano	210.000	SC e SQ	Cartilagem
Betaglicano	36.000	SD	Todos os tecidos conjuntivos
Perlecano	60.000	SH	Membranas basais
Serglicina	20.000	SC e SD	Vesículas de secreção de leucócitos
Sindecano	32.000	SC e SH	Molécula de adesão na membrana plasmática

PM = peso molecular.

A *laminina*, produzida por células epiteliais, é componente essencial das lâminas basais; sua molécula consiste em um complexo de quatro unidades polipeptídicas (850 kD) distribuídas em três braços curtos e um longo (Figura 6.4). A laminina tem sítios que se ligam ao colágeno IV, ao sulfato de heparano, a integrinas, a toxinas bacterianas e a lipopolissacarídeos.

As proteínas matricocelulares têm estrutura diferente e contêm alguns domínios comuns (repetições de trombospondina, de fibronectina e de EGF), mas com características funcionais semelhantes: (1) são inibidoras da adesão, o que favorece a migração celular; (2) ligam-se a fatores de crescimento, modulando o seu efeito; (3) podem ser reconhecidas em diversos receptores, modulando a atividade celular; (4) são solúveis, podendo ser avaliadas no plasma e em outros líquidos corpóreos. Como são expressas em grande quantidade em processos de cicatrização e em várias lesões teciduais, têm sido estudadas como potenciais marcadores biológicos de algumas doenças (p. ex., osteopontina e periostina na fibrose hepática). Na MEC, tais proteínas desempenham papel importante na organização espacial das proteínas fibrosas e proteoglicanos, além de atuarem como citocinas, influenciando a resposta imunitária.

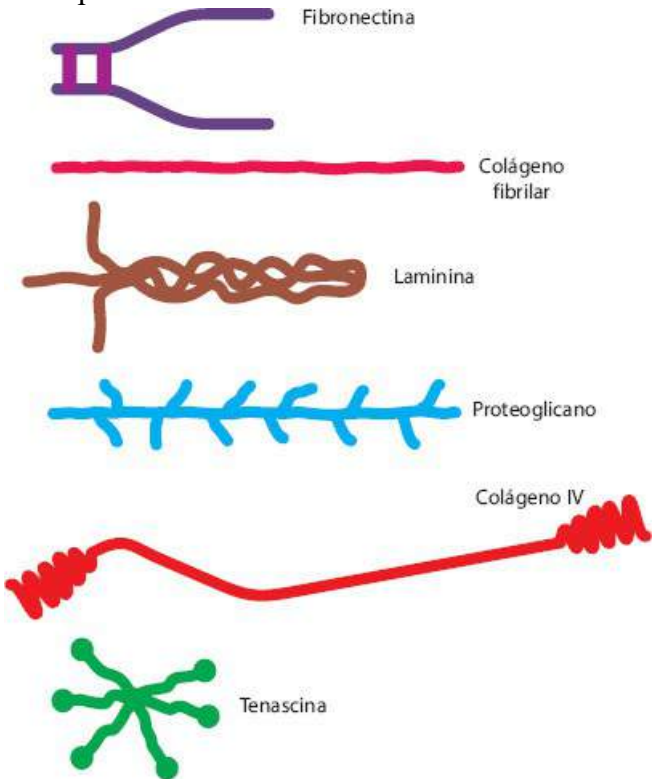



Figura 6.4 Representação esquemática de proteínas da matriz extracelular em escala comparativa de tamanho.

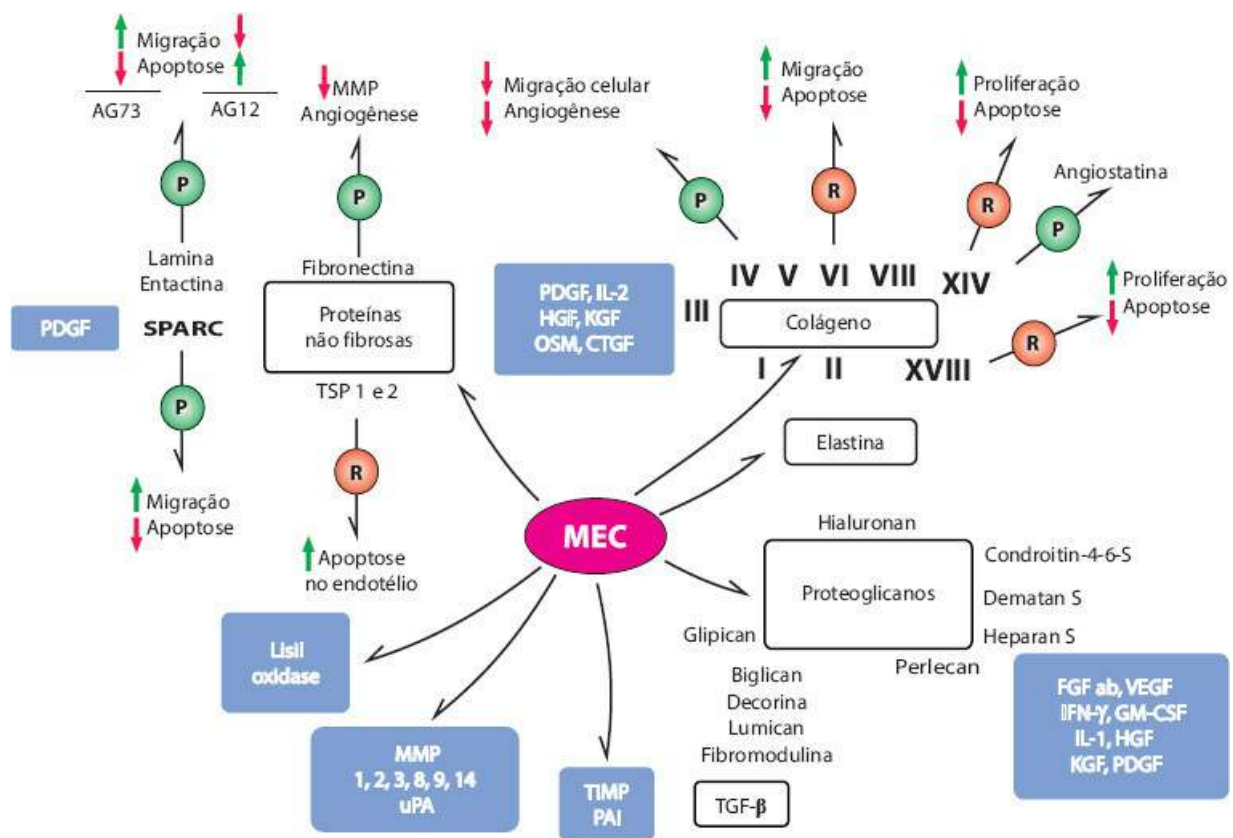



Figura 6.5 Componentes da matriz extracelular (MEC), citocinas e outras moléculas a eles adsorvidas (retângulos azuis) e alguns dos produtos deles derivados após proteólise parcial, com seus efeitos na proliferação, na migração e na sobrevivência das células. R indica a ação da molécula em receptores (integrinas) e seus efeitos. P significa o produto de proteólise. MMP = metaloproteases da matriz; TIMP = inibidores de MMP; uPA = ativador do plasminogênio dependente de urocinase; PAI = inibidor do ativador do plasminogênio; HGF = *hepatocyte growth factor* ou *scatter factor* ou *plasmynogen related growth factor*; KGF = *keratinocyte growth factor*; OSM = oncostatina M (inibidora de proliferação); CTGF = *connective tissue growth factor*; TSP 1 e 2 = trombospondinas 1 e 2; S = sulfato; SPARC = *secreted protein acidic and rich in cysteine*; AG73 e AG12 = peptídeos originados da proteólise de laminina.

Relações da matriz extracelular com as células

A MEC e as células mantêm íntimo contato por meio de integrinas da superfície celular e de sua ligação às proteínas não fibrosas e ao colágeno. Como o citoesqueleto também forma ligações com as integrinas, pode-se dizer que ele se continua com a MEC. Essa continuidade envolve estímulos que passam da matriz para as células, influenciando seu comportamento. Todas as proteínas transmembranosas capazes de se ligarem a moléculas da matriz estão ligadas a proteínas do citoesqueleto que podem controlar a ativação de cinases indutoras de rotas de ativação de fatores de transcrição. Assim, a chamada inibição por contato (com a MEC ou com outras células) é induzida por essas rotas, as quais inibem a expressão de genes que favorecem a entrada da célula em G_1. Uma modificação na relação da molécula de adesão com a matriz pode alterar a ativação da molécula que a liga ao citoesqueleto, ativando vias que estimulam genes necessários para a célula entrar em G_1 e iniciar o ciclo celular (existe um grupo de proteínas cinases denominadas FAK [*focal adhesion activated kinases*] cuja atividade é controlada por estímulos da matriz ao citoesqueleto, nos chamados focos de adesão). As FAK regulam as ERK (*extracelullar signal related kinases*), que controlam a proliferação celular, ativando as MAPK (*mitogen activated protein kinases*). Esses sinais da MEC também têm efeito na apoptose.

Os componentes da matriz extracelular têm também a propriedade de se associar e bloquear a função de substâncias biologicamente ativas, como hormônios, citocinas e fatores de crescimento. A Figura 6.5 indica os principais produtos e as moléculas que os retêm na MEC.

Muitas das moléculas da MEC têm efeito regulador nas células com as quais entram em contato, por meio de diferentes receptores, entre os quais as integrinas são os mais importantes. Tais moléculas regulam a proliferação, a motilidade e a aderência de células e a síntese e a degradação da própria matriz.

Quando submetidas à ação de proteases, as proteínas da MEC não só liberam as moléculas que estavam retendo como também geram fragmentos (peptídeos) ativos que interferem em células do tecido conjuntivo, em leucócitos exsudados ou em células parenquimatosas. A proteólise da *laminina* libera um peptídeo (AG73) que favorece a migração celular e a ativação da expressão de genes *BCL-2*, estimulando o deslocamento e a sobrevivência de células; o peptídeo AG12 tem efeito oposto: inibe a migração celular e o gene *MDM2*, cujo produto reduz a atividade da p53, inibidora de mitose e indutora de apoptose. Quando clivado, o *colágeno IV* libera um peptídeo que inibe a migração de células tumorais e tem efeito antiangiogênico. A

fibronectina origina peptídeos com efeito antiangiogênico ou que induzem metaloproteinases. O *colágeno VI* atua em integrinas de células, induzindo a proliferação e inibindo a apoptose. O *colágeno XVIII*, produzido por células epiteliais, atua em receptores endoteliais, favorecendo a proliferação celular e inibindo a apoptose. Quando sofre a ação de elastase ou catepsina L, libera angiostatina, peptídeo com poderoso efeito antiangiogênico (sequestra o sulfato de heparano, um dos correceptores do VEGF). A proteólise de SPARC gera peptídeos que ativam a proliferação de endotélio (angiogênese) e de células mesenquimais.

A MEC, portanto, é muito importante na regulação de muitos processos biológicos nos tecidos. Em circunstâncias especiais, como em inflamações e neoplasias, modificações da MEC são fundamentais para a evolução do processo: a migração, a atividade e a sobrevivência de leucócitos após exsudação, por exemplo, estão na dependência da MEC. A transformação maligna de células (cancerização) depende, entre outros fatores, da expressão de genes ligados à síntese e à degradação da MEC.

Degradação e renovação

Os componentes da MEC são renovados continuamente, mas com velocidade variável em diferentes órgãos. A degradação depende, sobretudo, de proteases denominadas *metaloproteases* (também conhecidas como MMP, de *matrix metalloproteinases*). As MMP são enzimas secretadas em forma inativa, contêm zinco no sítio ativo, atuam em pH neutro e requerem cálcio para sua atividade. Existem cerca de 20 MMP, que são separadas em cinco grupos: colagenases, estromelisinas, gelatinases, matrilisinas e metaloproteases ligadas à membrana citoplasmática (MT-MMP, de *membrane type MMP*). Cada metaloprotease é indicada por um número (p. ex., as MMP-1, 3, 8 e 14 têm atividade de colagenase; o Quadro 6.3 indica as principais MMP). As MMP clivam, também, outras proteases e seus inibidores, quimiocinas, citocinas, fatores de crescimento e moléculas de adesão – ou seja, têm papel biológico muito variado.

As colagenases atuam sobre moléculas de colágeno. As estromelisinas têm como substratos proteoglicanos, fibronectina, laminina e colágeno do tipo IV. As gelatinases apresentam amplo espectro de ação, atuando sobre praticamente todas as proteínas da matriz extracelular. As matrilisinas atuam sobre componentes da membrana basal, clivam o plasminogênio e geram fragmentos angiostáticos. Um grupo especial de metaloproteases são as ADAM (*a disintegrin and metalloproteinase*), glicoproteínas transmembranosas que clivam moléculas de adesão (integrinas) e que podem ser excretadas, atuando na matriz como metaloproteases. As ADAM são importantes no controle da adesão celular e como proteases membranosas que convertem formas inativas de citocinas em ativas (p. ex., pró-TNF-α em TNF-α).

Quadro 6.3 Metaloproteinases da matriz extracelular (MMP)

Nomenclatura padronizada	Nomenclatura comum	Principais substratos
MMP-1	Colagenase 2	Colágenos I e III
MMP-2	Gelatinase 1	Colágeno IV
MMP-3	Estromelisina	Proteoglicanos, fibronectina, laminina, colágeno tipo IV
MMP-7	Matrilisina	Fibronectina, laminina, colágeno tipo IV
MMP-8	Colagenase I (PMN)	Colágeno tipo I
MMP-9	Colagenase IV	Colágeno tipo IV
MMP-10	Estromelisina 2	Proteoglicanos, fibronectina
MMP-11	Estromelisina 3	Proteoglicanos, fibronectina, colágeno tipo IV
MMP-12	Metaloproteinase de macrófagos (elastase)	Elastina
MMP-13	Colagenase 3	Colágeno tipo II
MMP-14	MT1-MMP	Ligada à membrana, atua sobre outras MMP, ativando-as
MMP-15	MT2-MMP	Idem
MMP-16	MT3-MMP	Idem
MMP-17	MT4-MMP	Idem

A atividade das MMP está sob o controle de citocinas, de produtos secretados por fagócitos, de inibidores enzimáticos naturais do plasma (proteínas de fase aguda) e de inibidores naturais produzidos em tecidos (TIMP, de *tissue inhibitors of MMP*). As MMP são sintetizadas por células fagocitárias e por todas as células do tecido conjuntivo, mas não se conhecem com certeza as células que produzem TIMP. É possível que sejam sintetizados por células do tecido conjuntivo. Além das MMP, outras proteases (serina-proteases) são importantes na degradação da matriz, como as catepsinas e as proteínas de ação tríptica, que, geralmente, degradam peptídeos originados da ação de MMP. A renovação normal da matriz extracelular depende, portanto, do balanceamento entre a sua produção e a ação de MMP e de seus inibidores naturais.

▸ Patologia

Alterações de fibras colágenas e reticulares

Modificações em fibras colágenas e reticulares podem ocorrer por: (1) defeitos genéticos que comprometem a estrutura, a síntese ou a degradação do colágeno; (2) alterações adquiridas que interferem na sua síntese ou na sua degradação. As alterações do colágeno por *defeitos genéticos* são pouco frequentes, tanto em humanos quanto em outros mamíferos. São conhecidas mutações em genes que codificam as cadeias alfa ou em genes que controlam as modificações pós-translacionais da molécula e sua degradação. As doenças resultantes são geralmente complexas e manifestam-se na pele (elasticidade e resistência alteradas), nos vasos sanguíneos (aneurismas, pois alguns defeitos são comuns às fibras elásticas), no intestino, no globo ocular (a esclerótica é rica em colágeno) e nos ossos (onde o colágeno é constituinte importante da matriz) (Quadro 6.4).

Os *defeitos adquiridos* do colágeno resultam de agressões que perturbam os mecanismos pós-transcricionais de sua síntese, como as seguintes:

- A carência de vitamina C leva à hidroxilação deficiente do colágeno, o que compromete também a glicosilação e a formação de ligações cruzadas. É o que ocorre no escorbuto, em que há alterações da membrana basal por modificações no colágeno do tipo IV (normalmente, muito glicosilado), levando a fragilidade capilar e hemorragias. Além disso, há comprometimento dos alvéolos dentários e da dentina, podendo aparecer deformidades ósseas
- A semente da ervilha-de-cheiro (*Latyrus odoratus*) contém inibidores da lisil oxidase. A ingestão dessa semente causa a doença conhecida como latirismo, que se manifesta por deformidades ósseas e aneurismas, pois nela a elastina também está alterada
- Existem substâncias que inibem a prolina-hidroxilase (hidralazina) ou impedem a formação de ligações cruzadas (penicilamina). A utilização dessas substâncias durante a gravidez pode provocar alterações graves em fibras colágenas do feto
- A carência de cobre provoca diminuição na atividade da lisil oxidase; em porcos, essa condição é acompanhada de alterações em fibras colágenas e elásticas
- Algumas doenças metabólicas podem induzir acúmulo de metabólitos inibidores da síntese de colágeno. Na alcaptonúria e na homocistinúria, há acúmulo de ácido homogentísico e de homocistina, ambos bloqueadores da atividade da lisil oxidase
- Degradação excessiva de colágeno ocorre por ação de colagenases liberadas por células fagocitárias em locais com inflamação
- A deposição anormal de colágeno e de outros componentes da matriz extracelular acontece em doenças fibrosantes denominadas *fibroses*. Trata-se de condições complexas, geralmente desencadeadas por um agente externo, mas possivelmente dependentes de alguma predisposição genética. As fibroses serão descritas no Capítulo 8.

Quadro 6.4 Doenças congênitas do colágeno relacionadas a alterações genéticas

Alteração básica	Doença
Mutação nos genes das cadeias a	Osteogênese imperfeita (I, II, IV)
	Síndrome de Ehlers-Danlos (VII)
Deficiência de lisina-hidroxilase	Síndrome de Ehlers-Danlos (VI)
Deficiência de glicosil-transferase	Epidermólise bolhosa congênita
Deficiência de pró-colágeno peptidase	Dermatopráxis
Deficiência de lisil oxidase	Cútis flácida (*cutis laxa*)
	Síndrome de Menkes
	Síndrome de Ehlers-Danlos (V)

Desconhecida	Síndrome de Ehlers-Danlos (III, VIII) Osteogênese imperfeita (III)

Alterações de fibras elásticas

Podem ser congênitas ou adquiridas. As *congênitas* devem-se a alterações gênicas, especialmente as relacionadas com a lisil oxidase. As *adquiridas* estão associadas a defeito na síntese, por inibição da lisil oxidase (p. ex., latirismo), ou a distúrbios malconhecidos sobre as fibras já formadas. Um exemplo é a elastose de vasos e do endocárdio decorrente do aumento de sua síntese por fibras musculares estimuladas por maior distensão do vaso (hipertensão arterial) ou do endocárdio (cardiopatias acompanhadas de alterações hemodinâmicas). Outra alteração é a fragmentação de fibras elásticas na derme (impropriamente chamada degeneração basófila do colágeno – Figura 6.6) e na parede de vasos sanguíneos por exposição prolongada à luz solar e na senilidade (na senilidade, a pele de áreas expostas à luz perde a elasticidade por diminuição das fibras elásticas). A elastólise deve-se ao aumento da atividade de elastases, pela redução da atividade de antiproteases. Os pulmões de pessoas idosas, principalmente em indivíduos com enfisema, apresentam redução de fibras elásticas por aumento de elastases e/ou diminuição de antiproteases.

Na *síndrome de Marfan*, que resulta de anormalidades na proteína fibrilina, os defeitos mais evidentes são fraqueza e deformidades em tecidos ricos em fibras elásticas. Os pacientes têm lesões, sobretudo, no esqueleto (dolicocéfalo e alongamento dos dedos das mãos – aracnodactilia), nos olhos (mais comumente deslocamento do cristalino) e no sistema circulatório (prolapso da valva mitral, dissecção da aorta etc.). Em cerca de 80% dos casos, a doença é hereditária e transmitida por herança autossômica dominante; nos restantes, resulta de mutações esporádicas no gene.

Alterações de membranas basais

As membranas basais são constituídas por colágeno tipo IV, laminina e proteoglicanos associados em matrissomos. A integridade das membranas basais é importante para manter a atividade funcional dos epitélios sob os quais elas se localizam, além de ser indispensável para a função de filtro que controla a passagem de macromoléculas e de agregados moleculares.

Depósitos anormais de substâncias podem se formar em membranas basais de muitos órgãos: (1) imunoglobulinas e imunocomplexos na membrana basal de glomérulos, produzindo espessamentos irregulares e alteração na sua permeabilidade; (2) na amiloidose, a substância amiloide pode se depositar em membranas basais; (3) metais pesados, como mercúrio e bismuto, em forma de albuminato. O espessamento de membranas basais na microcirculação ocorre caracteristicamente em diabéticos, fazendo parte da chamada microangiopatia diabética. Nessa doença, o espessamento da membrana basal deve-se a alteração na síntese e a glicosilação deficiente do colágeno produzido pelo endotélio, o que, associado à hiperglicação de outras moléculas da MEC, altera a formação dos complexos macromoleculares que constituem as unidades estruturais da membrana basal.

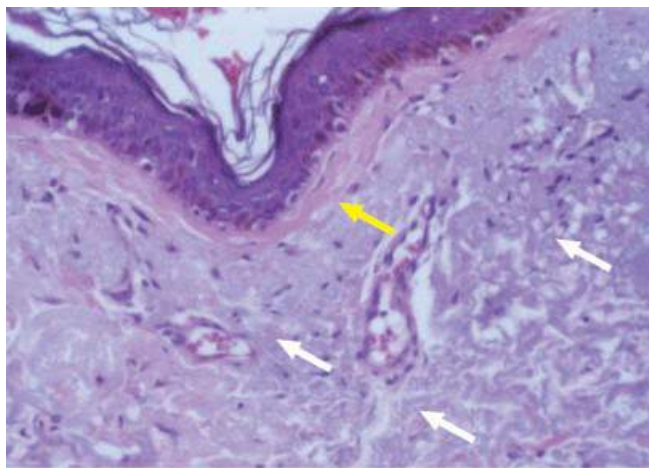



Figura 6.6 Transformação de fibras elásticas na derme, por ação da luz solar (impropriamente chamada degeneração basofílica do colágeno). Notar o aspecto basofílico da matriz na derme profunda (comparar com o aspecto acidofílico na região supercial, indicado pela *seta amarela*). O padrão é irregular, com áreas tendendo a formar massas homogêneas basófilas (*setas brancas*).

Alterações da substância fundamental

Alterações isoladas da substância fundamental amorfa são raras. Pode haver despolimerização de poliglicanos e proteoglicanos por ação de anticorpos ou de imunocomplexos, como ocorre no tecido conjuntivo do coração e de articulações na doença reumática. Imunocomplexos e células inflamatórias levam não só a despolimerização de poliglicanos e proteoglicanos como também a alterações em outros componentes da matriz, produzindo lesões mais complexas, conhecidas como *transformação do interstício*, cujos principais exemplos estão descritos a seguir.

A **transformação hialina** ou **hialinose** caracteriza-se por depósitos acidófilos no interstício formados por proteínas do

plasma que exsudam e se depositam na MEC. É o que ocorre na íntima de pequenas artérias e arteríolas de indivíduos com hipertensão arterial ou diabetes melito (Figura 6.7). O material proteico, originado em parte do plasma, está associado geralmente a lipídeos, razão pela qual se fala em lipo-hialinose. Nos glomérulos renais de pacientes diabéticos e em outras glomerulopatias, o material hialino deposita-se no mesângio, originado, provavelmente, de exsudação plasmática. A *hialinização do interstício* é uma alteração na qual as fibras colágenas e a substância fundamental tornam-se intensamente acidófilas. As fibras colágenas ficam tumefeitas e mais espessas, porém homogêneas, perdendo o aspecto fibrilar normal. Tal hialinização é encontrada no queloide, em cicatrizes hipertróficas, na esclerose sistêmica progressiva e em muitos tipos de fibrose.

A **transformação mucoide** consiste no aumento da substância fundamental. Com isso, há dissociação das fibras colágenas, que ficam dispersas em fibrilas finas, dando aspecto de tecido mucoso. Na doença reumática, a transformação mucoide do interstício é a lesão mais precoce e parece estar relacionada com a ação de anticorpos ou de imunocomplexos presentes na matriz (Figura 6.8). No hipotireoidismo (mixedema), o tecido conjuntivo da derme apresenta transformação mucoide por razões inexplicadas.

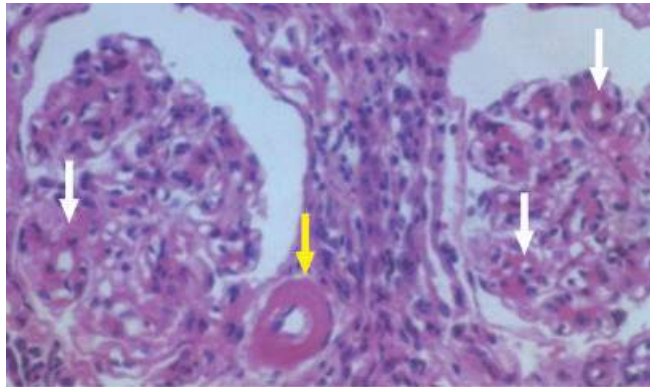



Figura 6.7 Depósito hialino na íntima de arteríola renal (*seta amarela*) e em capilares glomerulares (*setas brancas*) em paciente com diabetes melito.

A **transformação fibrinoide** é a alteração caracterizada pela deposição de material acidófilo semelhante à fibrina. A origem da transformação fibrinoide é variada. Em doenças por imunocomplexos, é comum na parede de vasos e no tecido perivascular e se forma pela deposição de imunocomplexos que ativam o sistema do complemento, o que atrai neutrófilos e aumenta a permeabilidade vascular. Há exsudação de fibrina, e os neutrófilos, ao fagocitarem imunocomplexos ou se estimulados por C5a, exocitam material dos grânulos contendo proteases e glicosidases que digerem o interstício. Componentes do interstício e fibras colágenas parcialmente digeridos misturam-se à fibrina exsudada e formam material com aspecto fibrinoide. Na hipertensão arterial maligna, ocorre transformação fibrinoide da parede vascular, com exsudação de plasma que embebe a parede. As células musculares morrem devido a anóxia, e a fibrina é parcialmente digerida pela plasmina, misturando-se às células necróticas, para formar o material fibrinoide (Figura 6.9). Na úlcera péptica, há necrose das células epiteliais por ação da secreção cloridopéptica; os restos necróticos misturam-se com a fibrina e passam a constituir o material fibrinoide.

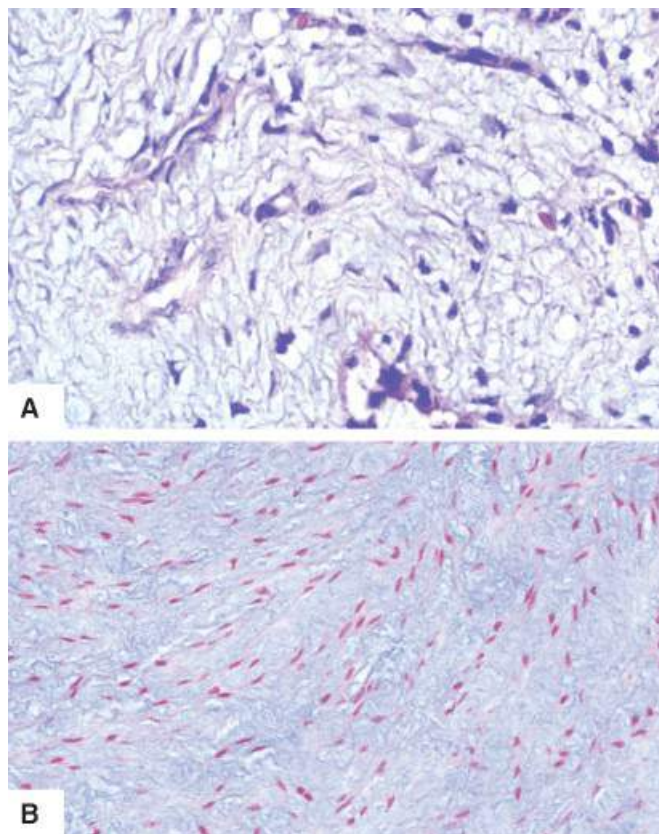



Figura 6.8 Transformação mucoide da matriz extracelular em valva cardíaca de paciente com doença reumática. **A.** A parte amorfa da matriz está expandida e afasta as fibras colágenas e as células, conferindo aspecto de tecido edemaciado. A matriz tem aspecto discretamente basofílico. **B.** Coloração da mesma região com azul de alcião, para mostrar aumento da parte amorfa da matriz, representada por poliglicanos e proteoglicanos corados em azul (os núcleos estão contracorados com vermelho neutro).

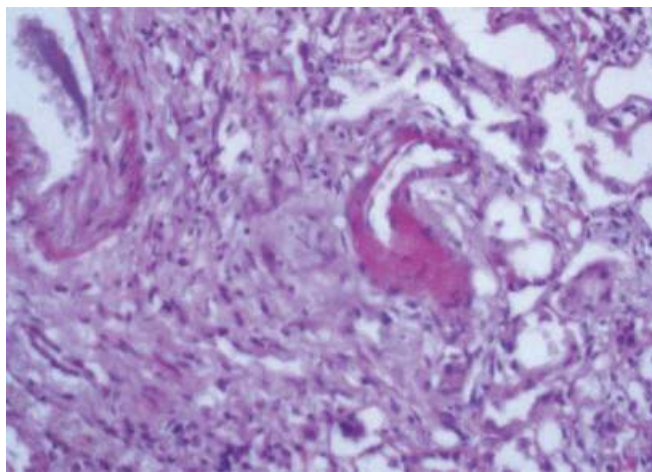



Figura 6.9 Transformação fibrinoide (necrose fibrinoide) da matriz extracelular na parede de pequena artéria do rim, em paciente com hipertensão arterial.

Amiloidose

A amiloidose, que pode ser localizada ou sistêmica, constitui um grupo de doenças que têm em comum a deposição no interstício de material proteico fibrilar, a *substância amiloide*, que apresenta características físico-químicas e tintoriais particulares. O termo amiloidose foi empregado por Rudolf Virchow no século 19, porque a substância cora-se macroscopicamente em azul ou violeta após tratamento com lugol e solução diluída de ácido sulfúrico (a palavra amiloide significa “semelhante a amido”, mas logo se demonstrou que o material era proteico, não tendo relação com os carboidratos).

Os depósitos amiloides são constituídos por material amorfo e acidófilo que se deposita no interstício, comprimindo e hipotrofiando as células. A distinção entre substância amiloide e depósitos de material hialino (hialinose) ou de fibrina é feita por métodos especiais de coloração, entre os quais os mais usados são: (1) vermelho congo, que não só cora os depósitos amiloides em vermelho-alaranjado como também lhes confere birrefringência característica à luz polarizada; (2) tioflavinas T e S, que induzem fluorescência na substância amiloide; (3) cristal violeta, que causa metacromasia no material amiloide (coloração rosa ou violeta). Ao microscópio eletrônico (ME), o material amiloide é constituído por fibrilas de comprimento variado e com espessura entre 7 e 10 nm. Associado às fibrilas existe um componente glicoproteico em forma de estruturas poligonais com um orifício central semelhante a um bolo furado, com diâmetro externo de 9 nm e interno de 4 nm, chamando

componente P da amiloide.

O material amiloide é constituído pela proteína amiloide (90%) e pela glicoproteína do componente P (10%). A proteína amiloide, fibrilar, forma bainhas pregueadas, o que lhe confere birrefringência após coloração com vermelho congo.

As proteínas amiloides apresentam grande diversidade estrutural, mas têm em comum o fato de serem betapregueadas. Os principais tipos são: (1) proteína amiloide AL derivada de cadeias leves de imunoglobulinas (encontrada na amiloidose associada à proliferação de plasmócitos e em amiloidoses idiopáticas, localizadas ou sistêmicas); (2) proteína amiloide AA, produzida a partir de um precursor sintetizado no fígado, denominado precursor sérico da amiloide ou proteína sérica associada à amiloide (SAA). A proteína amiloide AA, com 760 aminoácidos e peso molecular de 8.500 D, é encontrada na amiloidose secundária a inflamações crônicas; (3) proteína amiloide formada por ou derivada da proteína transportadora de tiroxina e retinol (chamada transtiretina), encontrada na amiloidose familial polineuropática e em algumas amiloidoses senis; (4) proteína amiloide formada por β_2-microglobulina, que, normalmente, se associa às moléculas MHC I (vista em pacientes em hemodiálise por período prolongado); (5) proteína β-amiloide encontrada na doença de Alzheimer, que se origina de uma proteína existente na membrana citoplasmática; (6) proteína amiloide derivada de pró-hormônios ou de ceratina, vista na amiloidose associada a tumores de células APUD.

Nos órgãos e tecidos, a substância amiloide forma depósitos de dimensão variada. No fígado, os depósitos começam nos espaços de Disse, comprimindo e destruindo as lâminas de hepatócitos (Figura 6.10). Nos rins, os depósitos são frequentes nos glomérulos; iniciam-se no mesângio e, progressivamente, formam massas que comprimem os capilares, tornando-os menos visíveis (ver Figura 17.39). São também encontrados depósitos intertubulares, com hipotrofia e desaparecimento de túbulos. No baço, os depósitos podem localizar-se em folículos (formando nódulos brancos visíveis macroscopicamente, conferindo aspecto de baço em sagu); podem formar-se, ainda, depósitos perifoliculares e perissinusoidais na polpa vermelha. No coração, os depósitos iniciam-se, geralmente, na região subendocárdica, comprometendo o sistema de condução.

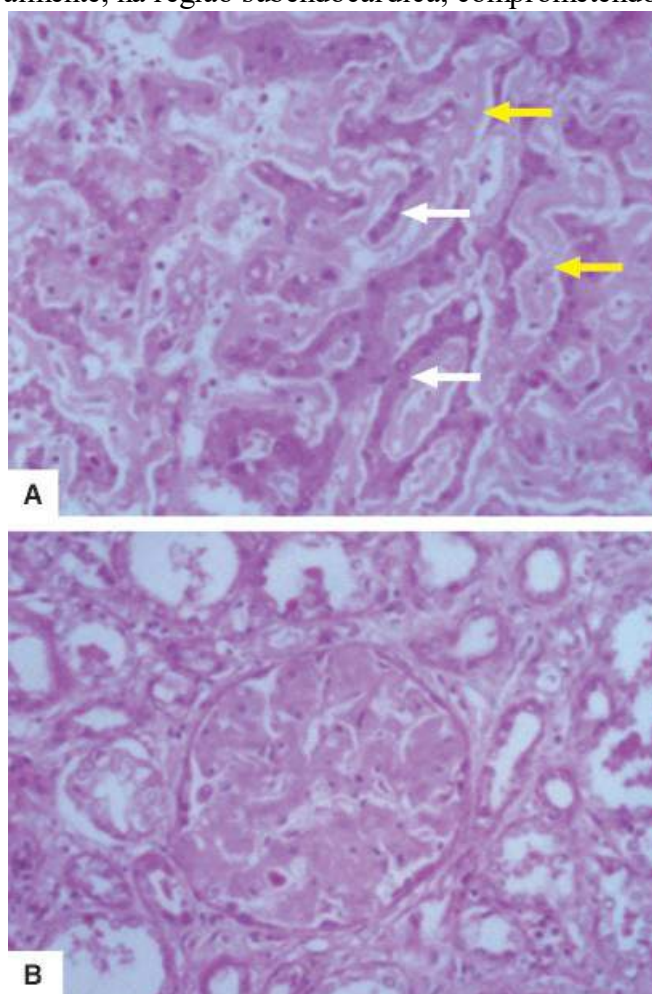



Figura 6.10 Amiloidose. **A.** Depósito de material amiloide no fígado (*setas amarelas*), hipotrofiando os hepatócitos (*setas brancas*). **B.** Massas de material amiloide, acidófilo e homogêneo, depositado em glomérulo.

Quando a deposição é muito intensa, os órgãos atingidos podem apresentar alterações macroscópicas. O fígado aumenta de volume, fica com consistência aumentada e, ao corte, apresenta aspecto homogêneo e superfície untuosa, semelhante a toucinho. Nos rins, há aumento de volume, peso e consistência. No baço, observam-se aumento de volume e peso e aspecto micronodular ou homogêneo na superfície de corte.

As consequências clínicas da amiloidose dependem da sua intensidade e da localização. Em geral, a deposição é lenta e assintomática, só dando manifestações após acúmulo considerável. Os principais órgãos afetados são rins, fígado, baço e

coração; podem ser acometidos também trato digestivo, sistema nervoso e articulações. No coração, a lesão pode gerar arritmias cardíacas, pois muitas vezes os depósitos comprometem o sistema de condução.

Nomenclatura e classificação

As amiloidoses podem ser classificadas em: sistêmica ou localizada; primária (idiopática, quando não tem causa conhecida) ou secundária (provocada por uma doença). Pode, ainda, ser hereditária, quando condicionada por um fator genético conhecido. A seguir, será feita uma descrição sucinta dos principais tipos de amiloidose.

- **Amiloidose reacional ou secundária a inflamações crônicas.** É sistêmica, e a amiloide depositada é do tipo AA. Acompanha inflamações crônicas, como tuberculose, sífilis avançada, artrite reumatoide, colite ulcerativa e doença de Crohn. É encontrada, também, em usuários de heroína por via subcutânea. Raramente, associa-se a tumores, como linfoma de Hodgkin e carcinoma de células renais.
- **Amiloidose sistêmica secundária a proliferação de plasmócitos.** É sistêmica, mas a amiloide é do tipo AL. Ocorre em proliferações monoclonais de linfócitos B, das quais a mais frequente é o plasmocitoma (mieloma múltiplo). Aparece também em outras gamopatias monoclonais, como macroglobulinemia de Waldenström, doença da cadeia pesada, plasmocitoma solitário e em alguns linfomas nodulares de células B. Plasmócitos neoplásicos produzem, além de imunoglobulinas completas, grande quantidade de cadeias leves ou pesada. Cadeias leves são moléculas pequenas e filtráveis pelos glomérulos; como nesses casos estão em grande quantidade, podem ser detectadas na urina, sendo chamadas de *proteínas de Bence-Jones*. No entanto, apenas 15% dos pacientes com mieloma desenvolvem amiloidose generalizada, apesar de a maioria deles apresentar a proteína de Bence-Jones na circulação. Isso indica que a amiloidose depende também de algum defeito na degradação das cadeias leves produzidas em excesso por plasmócitos neoplásicos, e não somente de sua produção exagerada.
- **Amiloidose sistêmica de amiloide tipo AL não associada a proliferação de plasmócitos.** A maioria dos indivíduos com amiloidose sistêmica com depósito da proteína amiloide AL não tem proliferação anormal de plasmócitos; muitos apresentam imunoglobulinas ou cadeias leves monoclonais na circulação e aumento do número de plasmócitos na medula óssea, mas sem caráter neoplásico. É possível que representem uma gamopatia monoclonal que se manifesta por amiloidose sem evidência de proliferação neoplásica de plasmócitos. Não está demonstrado se esses pacientes podem apresentar, mais tarde, linfoma plasmocitário.
- **Amiloidose na doença de Alzheimer.** Os depósitos formam-se na parede de vasos cerebrais ou na matriz extracelular do tecido nervoso, fazendo parte das placas senis. A substância origina-se de uma proteína transmembranosa existente em neurônios (APP, *amyloid precursor protein*), por ação de proteases intramembranosas (β e γ-secretases). Mutações em genes da APP e da pré-senilina são frequentes na forma familial da doença de Alzheimer.
- **Amiloidose sistêmica familial da febre do Mediterrâneo.** Trata-se de doença genética caracterizada por surtos febris recorrentes, acompanhados de inflamação em serosas e articulações. A enfermidade é comum em descendentes de árabes, armênios e judeus (sefarditas). Os depósitos são múltiplos, e a amiloide é do tipo AA.
- **Amiloidose secundária a hemodiálise prolongada.** É encontrada em tecidos periarticulares, bainhas de tendões, cápsula articular e sinóvia. A proteína depositada tem características da β_2-microglobulina.
- **Amiloidose familial hereditária polineuropática.** Doença hereditária, de herança autossômica dominante, que se caracteriza por depósitos amiloides em nervos periféricos e gânglios do sistema nervoso autônomo. Os depósitos são formados pela proteína amiloide derivada da transtiretina.
- **Amiloidose localizada idiopática.** Caracteriza-se por depósitos de proteína amiloide do tipo AL restritos a um único órgão, às vezes formando lesões tumorais visíveis macroscopicamente. Ao microscópio, os depósitos amiloides são circunscritos e, muitas vezes, apresentam, na periferia, infiltrado linfoplasmocitário (do qual se admite a origem da proteína AL que se deposita). Os depósitos são encontrados em pulmões, laringe, bexiga, língua e pele.
- **Amiloidose associada a neoplasias endócrinas.** Carcinoma medular da tireoide, tumores de células das ilhotas de Langerhans, feocromocitoma e carcinoma indiferenciado do estômago podem apresentar depósitos amiloides. A proteína depositada é originada de pró-hormônios, especialmente pró-calcitonina e pró-insulina.
- **Amiloidose senil.** Pode ocorrer em: (1) coração, no qual os depósitos amiloides aparecem depois da 7ª década de vida e são formados por substância amiloide originada da transtiretina; (2) cérebro, em que os depósitos são constituídos de β-amiloide e ocorrem em placas senis, semelhantes às da doença de Alzheimer.

Patogênese

A patogênese da amiloidose é complexa e ainda pouco conhecida. Tudo indica que a lesão decorre de modificação na conformação normal das proteínas precursoras da amiloide, o que resulta em sua agregação e deposição em vários órgãos. Em condições normais, proteínas com alterações conformacionais são degradadas dentro das próprias células ou em macrófagos quando elas são liberadas no interstício. Como visto na discussão da natureza das proteínas amiloides, cada uma delas origina-se de um precursor que sofre modificações. Não parece que o fator principal seja a produção excessiva do precursor, já que, em inflamações crônicas, normalmente existe produção de grande quantidade de SAA, mas apenas uma pequena porcentagem de pacientes desenvolve amiloidose. Tudo isso sugere que deve haver algum distúrbio nos mecanismos de demolição normal da SAA, o que é feito normalmente por macrófagos. Em amiloidoses secundárias à proliferação de

plasmócitos, há produção de grande quantidade de cadeia leve monoclonal, mas só alguns pacientes desenvolvem amiloidose. É possível que estes tenham também defeitos nos mecanismos normais de demolição dessas cadeias leves. Em amiloidoses familiares, há produção de transtiretina anormal (codificada por um gene mutado), a qual origina a amiloide. Esse conjunto de dados indica que, por motivos variados, surgem estímulos para a produção de um precursor proteico que sofre alterações conformacionais. Não sendo este degradado de modo eficaz, acumula-se em um órgão (amiloidose localizada) ou vai para a circulação e, por meio dela, deposita-se em diversos locais (amiloidose sistêmica). Em síntese, portanto, a amiloidose resulta de: (1) produção excessiva de proteínas precursoras capazes de formar agregados; (2) mutações em certos genes, que codificam proteínas mais suscetíveis de se agregar; (3) incapacidade de degradar as proteínas alteradas.

▸ Leitura complementar

AUMAILLEY, M, GIRAUD, B. Structure and biology of ECM. *J Mol Med.*, *76*:253-78, 1998.

BUXBAUM, JN, LINKE, RP. A molecular history of amyloidosis. *J Mol Biol.*, *421*:142-59, 2012.

FEBS, J. (Proteoglicanos da matriz extracellular) 277:3864-923, 2010.

HYNES, RO, NABA, A. Overview of the matrisome an inventory of extracellular matrix constituents and functions. *Cold Spring Harb Perspect Biol.*, *4*(1);a004903, 2012.

KARSDAL, MA *et al*. Extracellular matrix remodeling: the commom denominator in connective tissue diseases. Possibilities for evaluation and current understanding of the matrix as more than a passive architecture, but a key player in tissue failure. *Assay Drug Dev Technol*, *11*:231-39, 2012.

Merlini, G, Bellotti, V. Molecular mechanisms of amyloidosis. *New Engl J Med*, 349:583-96, 2003.

MURPHY-ULLRICH, JE, SAGE, EH. Revisiting the matricellular concept. *Matrix Biol,* 37:1-14, 2014.

ORGELL, JP *et al*. Molecular and structural mapping of collagen fibrils interactions. *Connect Tissue Res*, *52*(1):2-17, 2011.

PINNEY, JH, HAWKINS, PN. Amyloidosis. *Ann Clin Biochem.*, *49*:229-41, 2012.

ROBLES, DT. Keloids: pathophysiology and management. *Dermatol Online J*, *13*:9-19, 2007.

ROCHKEN, C, SHAKESPEARE, A. Pathology, diagnosis and pathogenesis of AA amyloidosis. *Virchows Arch.*, *440*:111-22, 2002.

SCHUPAN, D, RUHL, M. ECM in signal transduction and growth factors modulation. *Braz J Med Biol Res.*, *27*:2125-41, 1994.

USHIKI, T. Collagen fibers, reticular fibers and elastic fibers. A comprehensive understanding from a morphological viewpoint. *Arch Histol Cytol.*, *65*:109-26, 2002.

ZITKA, O *et al*. Matrix metalloproteinases. *Curr Med Chem.*, *17*:3751-68, 2010.

7

Pigmentações | Calcificações

José Eymard Homem Pittella ■ Gil Patrus Pena

▸ Pigmentações

Os pigmentos, que são substâncias com cor própria, origem, composição química e significado biológico diversos, acham-se distribuídos amplamente na natureza e são encontrados em células vegetais e animais, nas quais desempenham importantes funções (p. ex., clorofila, citocromos, melanina). **Pigmentação** é o processo de formação e/ou acúmulo, normal ou patológico, de pigmentos no organismo. Pigmentação patológica pode ser sinal de alterações bioquímicas pronunciadas, sendo o acúmulo ou a redução de determinados pigmentos um dos aspectos mais marcantes em várias doenças. Grande número de pigmentos origina-se de substâncias sintetizadas pelo próprio organismo (*pigmentos endógenos*), enquanto outros são formados no exterior e, por via respiratória, digestiva ou parenteral, penetram e depositam-se em diversos órgãos (*pigmentos exógenos*).

▸ Pigmentações endógenas

Podem ser: (1) derivadas da hemoglobina (pigmentos biliares, hematoidina, hemossiderina, pigmento malárico, pigmento esquistossomótico); (2) melanina; (3) ácido homogentísico; (4) lipofuscina.

■ Pigmentos de hemoglobina

Pigmentos biliares

O principal pigmento biliar é a **bilirrubina** (Bb), um pigmento amarelo, produto final do catabolismo da fração heme da hemoglobina e de outras hemoproteínas. Tradicionalmente, são duas as razões para a atenção que os profissionais da saúde dedicam à Bb. Primeiro, porque o aumento dos níveis sanguíneos da Bb não conjugada, particularmente em recém-nascidos, pode causar lesão cerebral irreversível, morte e, nos casos de sobrevida, sequelas neurológicas permanentes, condição chamada **kernicterus** (do alemão *Kern* = núcleo), porque a impregnação do tecido nervoso pela Bb pode ser vista macroscopicamente em diversos núcleos cerebrais, cerebelares e do tronco encefálico. Segundo, porque o conhecimento do metabolismo da Bb é essencial para o diagnóstico de grande número de doenças, hereditárias ou adquiridas, do fígado e do sangue. Aumento na produção de Bb ou defeito hepático na remoção do pigmento da circulação resultam na elevação de seu nível no sangue (*hiperbilirrubinemia*) e em um sinal clínico muito importante, a **icterícia**, que se caracteriza por deposição do pigmento na pele, esclera e mucosas. Além disso, o aumento na excreção de Bb na bile por doenças hemolíticas crônicas favorece a formação de cálculos pigmentares, constituídos principalmente por bilirrubinato de cálcio. O conhecimento do metabolismo da Bb é importante para se compreender a etiopatogênese das hiperbilirrubinemias. A produção e a excreção da Bb podem ser divididas em: (1) formação da Bb; (2) transporte no sangue; (3) captação e transporte nos hepatócitos; (4) conjugação com o ácido glicurônico; (5) excreção nas vias biliares.

▸ **Formação da bilirrubina.** Aproximadamente 80% da Bb provêm da hemoglobina livre resultante da hemocaterese, que é a destruição fisiológica das hemácias senescentes, com cerca de 120 dias de vida, por macrófagos no baço, fígado e medula óssea. O restante da Bb origina-se de hemoproteínas hepáticas e do *pool* de heme livre. Para que a Bb possa ser liberada da hemoglobina, é necessário que a fração heme, que é um tetrapirrol em forma de quadrado centralizado por uma molécula de ferro (Fe^{2+}-protoporfirina IX), seja separada da globina; em seguida, abre-se o anel porfirínico do heme por meio de cisão oxidativa pela enzima heme oxigenase, na presença de oxigênio e NADPH, resultando na liberação da molécula de ferro e monóxido de carbono e na formação de *biliverdina* (pigmento tetrapirrólico verde), que é rapidamente reduzida para Bb por ação da biliverdina redutase.

▸ **Transporte no sangue.** A Bb lançada na circulação (**bilirrubina não conjugada**) é insolúvel em solução aquosa e é transportada em sua maior parte ligada à albumina. No fígado, a Bb é conjugada com o ácido glicurônico.

▸ **Captação e transporte pelos hepatócitos.** A captação da Bb pelos hepatócitos é um processo ativo mediado por proteínas transportadoras de ânions orgânicos situadas na membrana plasmática do hepatócito (polo basal), embora possa ser feita em menor quantidade por difusão passiva. No citosol, a Bb liga-se a duas proteínas (ligandina ou proteína Y e proteína Z) e é transferida ao retículo endoplasmático liso.

▸ **Conjugação com o ácido glicurônico.** A conjugação da Bb com o ácido glicurônico, que resulta na **bilirrubina conjugada**, se faz no retículo endoplasmático liso por ação da enzima uridina difosfato (UDP) glicuroniltransferase-1A1 (UGT-1A1). Inicialmente, a Bb é esterificada com uma molécula de ácido glicurônico e, a seguir, uma segunda molécula de ácido glicurônico é acrescentada à Bb monoesterificada. A Bb conjugada com duas moléculas de ácido glicurônico (diglicuronato de Bb) é inócua, hidrofílica, solúvel na água e frouxamente ligada à albumina; quando seus níveis plasmáticos se elevam, ela é excretada na urina.

▸ **Excreção nos canalículos biliares.** A excreção da Bb conjugada para os canalículos biliares depende de transporte

ativo da Bb na membrana canalicular do hepatócito (polo canalicular ou apical) pela proteína associada à resistência a múltiplas drogas-2 (MRP2). Quando há disfunção da MRP2 ou obstrução biliar, uma outra proteína transportadora, a MRP3, localizada na membrana basolateral do hepatócito, transporta a Bb conjugada para o plasma, funcionando como uma rota alternativa para eliminação de Bb e de outros componentes da bile (sais e ácidos biliares). Nos canalículos biliares, a Bb conjugada flui pelos ductos biliares até o duodeno. No intestino, sofre ação da microbiota residente e transforma-se em *urobilinogênio*, que é, em parte, reabsorvido no íleo terminal e reexcretado pelo fígado e, em menor grau, pelos rins, constituindo o ciclo êntero-hepático da Bb. Ainda no intestino, a Bb sofre ação redutora por bactérias, formando-se inúmeros compostos intermediários antes da formação do L-estercobilinogênio. Por auto-oxidação, o L-estercobilinogênio transforma-se em *estercobilina*, pigmento responsável pela cor característica das fezes.

A Bb conjugada reage rápida e diretamente com o ácido sulfanílico diazotado (diazorreativo), razão pela qual é chamada de **Bb direta**; a Bb não conjugada só reage rapidamente com o diazorreativo após adição de um solvente orgânico, sendo denominada **Bb indireta** (a configuração espacial da Bb torna o diazorreativo inacessível à molécula de Bb; o solvente orgânico quebra as ligações de hidrogênio da molécula e permite a reação). A Figura 7.1 ilustra a formação da Bb em macrófagos e sua captação, transporte, conjugação e excreção por hepatócitos.

Hiperbilirrubinemia e icterícia podem ser provocadas, portanto, por inúmeras causas e mecanismos. De forma resumida, isso acontece em: (1) aumento da produção de Bb, como ocorre em anemias hemolíticas; (2) redução na captação e no transporte de Bb nos hepatócitos, que se dá por defeitos genéticos; (3) diminuição na conjugação da Bb, por carência de enzimas envolvidas no processo, como ocorre em algumas doenças genéticas; (4) baixa excreção celular de Bb, por doenças genética; (5) obstrução biliar, intra ou extra-hepática, sobretudo por cálculos ou tumores; (6) combinação de lesões, como acontece em hepatites e na cirrose hepática.

Hematoidina

É constituída por uma mistura de lipídeos e um pigmento semelhante à Bb, desprovido de ferro, que se forma em focos hemorrágicos, após a degradação das hemácias extravasadas por macrófagos locais. Hematoidina aparece a partir do final da segunda ou terceira semana após o sangramento, sob a forma de cristais de cor variando do amarelo-ouro, amarelo-alaranjado ou vermelho-alaranjado a marrom dourado, constituídos de agulhas dispostas radialmente ou formando pequeninas placas romboidais, esferoidais ou irregulares, com dimensões variando entre 2 e 200 µm (Figura 7.2). É comum a presença de hemossiderina associada à hematoidina. A hematoidina não tem repercussões para o organismo.

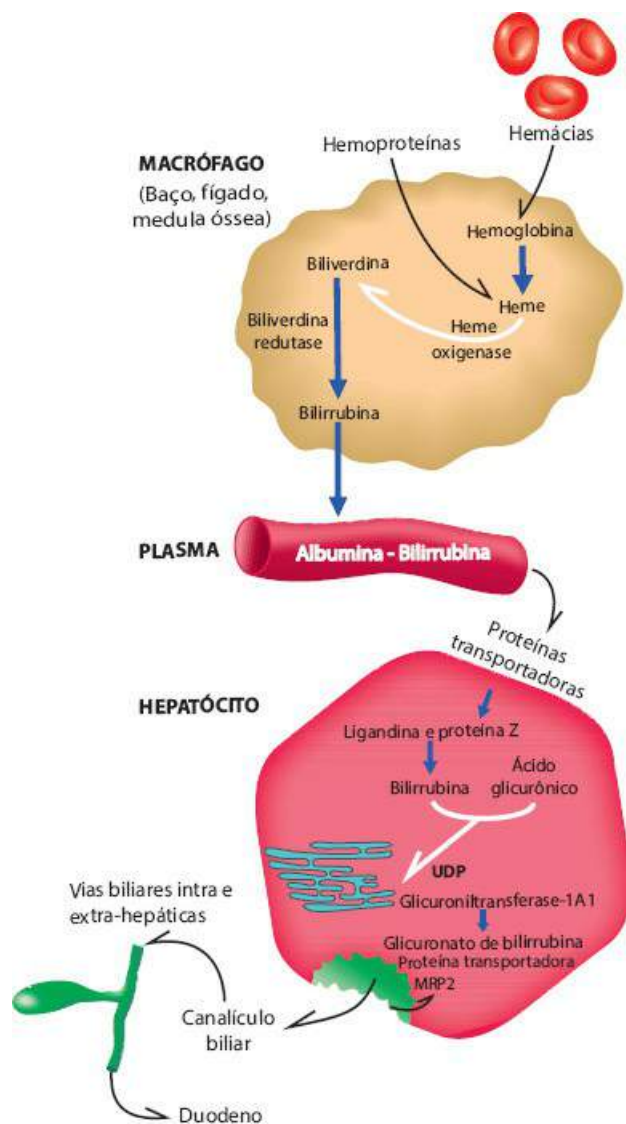



Figura 7.1 Formação da bilirrubina em macrófagos, indicando a captação, o transporte, a conjugação e a excreção por hepatócitos.

Hemossiderina

Hemossiderina e ferritina são as duas principais formas de armazenamento intracelular de ferro. A quantidade de ferro no corpo do homem adulto é de aproximadamente 4 a 5 g, dos quais 65 a 70% estão presentes na hemoglobina; outros 10% estão contidos em mioglobinas, citocromos e enzimas que contêm ferro; os 20 a 25% restantes são armazenados como ferritina e hemossiderina nos hepatócitos (cerca de 40% do ferro armazenado) e macrófagos do fígado, baço, medula óssea e linfonodos. O ferro é vital para todos os seres vivos, pois participa de diversos processos metabólicos, como transporte de oxigênio e de elétrons (hemoproteínas) e síntese de DNA (enzima ribonucleotídeo redutase); no entanto, é potencialmente tóxico. Por isso mesmo, é necessário um constante equilíbrio entre absorção intestinal, transporte plasmático, armazenamento nos hepatócitos e macrófagos e utilização pelas células.

A **ferritina** é formada pela associação da apoferritina com o ferro. A apoferritina é formada por dois tipos de subunidades, denominadas cadeias H (de *heavy* = pesado) e L (de *light* = leve), que formam um envoltório globular que circunda uma cavidade capaz de armazenar até 4.500 moléculas de ferro. A cadeia H possui um sítio capaz de se ligar ao ferro, com atividade enzimática ferroxidase, a qual converte o ferro do estado ferroso (Fe^{2+}) para o estado férrico (Fe^{3+}), menos tóxico para as células. A cadeia L contribui para a incorporação do metal no centro da estrutura proteica e para a mineralização do ferro, além de estabilizar a armazenagem deste por longos períodos. Além de armazenar ferro, a ferritina mantém esse metal sequestrado em forma oxidada, controlando sua atividade pró-oxidante formadora de radicais livres de oxigênio (ver no Capítulo 3, na Reação de Fenton). A ferritina é distribuída amplamente no citoplasma sob a forma de micelas, identificadas ao microscópio eletrônico como partículas elétron-densas com cerca de 6 nm de diâmetro. A degradação da ferritina no citosol libera ferro. Quando há excesso de ferro, micelas de ferritina se agregam e formam a **hemossiderina**, que é um pigmento visível à microscopia de luz. A formação de hemossiderina envolve as seguintes etapas: (1) incorporação da ferritina no citosol sob a forma de agregados pelo retículo endoplasmático liso, (vacúolos autofágicos); (2) fusão dos vacúolos autofágicos com lisossomos, formando lisossomos secundários (siderossomos); (3) degradação enzimática da apoferritina; (4) persistência de agregados maciços e insolúveis de ferro, constituindo a hemossiderina. A hemossiderina aparece como grânulos intracitoplasmáticos grosseiros, castanho-escuros ou amarelo-dourados; pela coloração de Perls, que

utiliza ferrocianato de potássio, aparece como grânulos azulados.

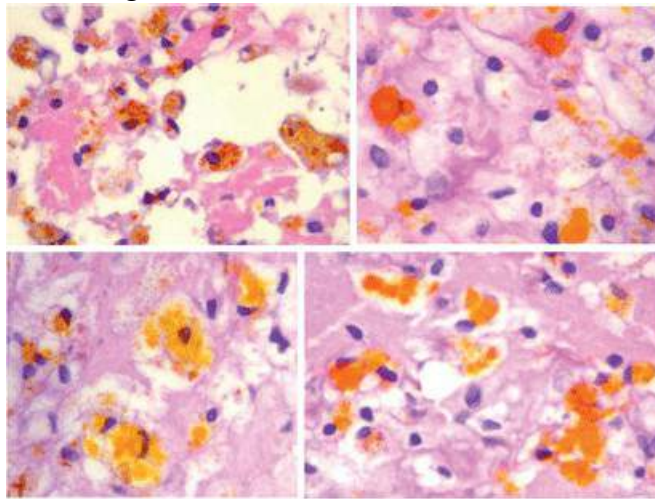



Figura 7.2 Pigmento de hematoidina com diferentes formas, dimensões e cores, em área de hemorragia.

A deposição excessiva de hemossiderina nos tecidos (hemossiderose) pode ser localizada ou sistêmica. **Hemossiderose localizada** é encontrada em hemorragias (Figura 7.3), em que a hemossiderina é vista no interior de macrófagos 24 a 48 h após o início do sangramento. A transformação progressiva das hemácias extravasadas em hemossiderina na área de hemorragia pode ser evidenciada macroscopicamente nas contusões cutâneas, um a três dias depois de sua ocorrência. Logo após um traumatismo, a hemorragia aparece como uma área vermelho-azulada ou negro-azulada, devido à hemoglobina desoxigenada. Com o início da degradação da hemoglobina e formação de biliverdina e Bb, a pele adquire tonalidade verde-azulada a amarelada e, finalmente, com a formação de hemossiderina, cor ferruginosa ou amarelo-dourada. A cor ferruginosa ou amarelo-dourada pela deposição de hemossiderina e hematoidina pode ser vista também em hemorragias em outros órgãos (Figura 7.4). **Hemossiderose sistêmica** ocorre por aumento da absorção intestinal de ferro, em anemias hemolíticas e após transfusões de sangue repetidas. O pigmento acumula-se nos macrófagos do fígado, baço, medula óssea, linfonodos e, mais esparsamente, nos da derme, pâncreas e rins. A longo prazo, pode haver deposição de hemossiderina no fígado, pâncreas, coração e glândulas endócrinas (Figuras 7.5 e 7.6). Mesmo ocorrendo deposição intraparenquimatosa do pigmento, não há, na maioria dos pacientes, lesão celular suficiente para provocar distúrbio funcional dos órgãos afetados.

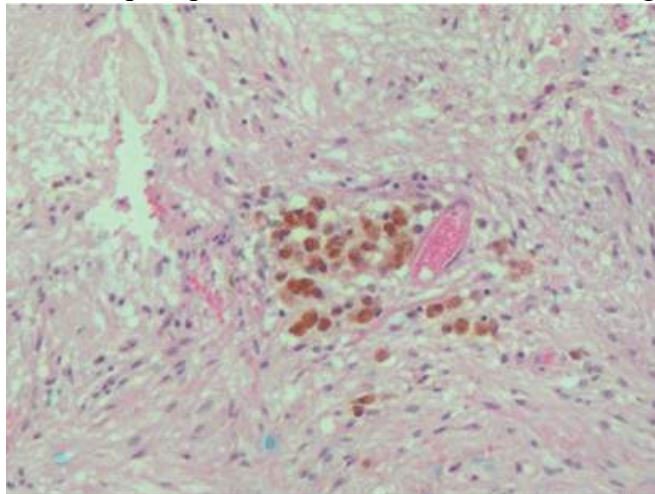



Figura 7.3 Hemossiderina no citoplasma de macrófagos em foco de hemorragia antiga.

▸ Hemocromatose

Trata-se de uma forma especial de hemossiderose sistêmica em que há aumento da absorção intestinal do ferro por defeito genético. Devido à limitada capacidade de excreção, exceto quando ocorre hemorragia, aumento da absorção de ferro resulta no acúmulo do metal em vários órgãos. Excesso de ferro, sobretudo em macrófagos, interstício e células parenquimatosas do fígado, pâncreas, pele, hipófise e coração, lesa as células por meio da formação de radicais livres e/ou liberação de enzimas hidrolíticas e de ferro acumulado nos lisossomos. Com isso, surgem lesões em vários órgãos (Figura 7.7), sobretudo cirrose hepática e hipotrofia do pâncreas exócrino e endócrino, que provoca diabetes (conhecido como *diabetes bronzeado*, devido à pigmentação bronzeada da pele), hipogonadismo, insuficiência cardíaca e artropatia.

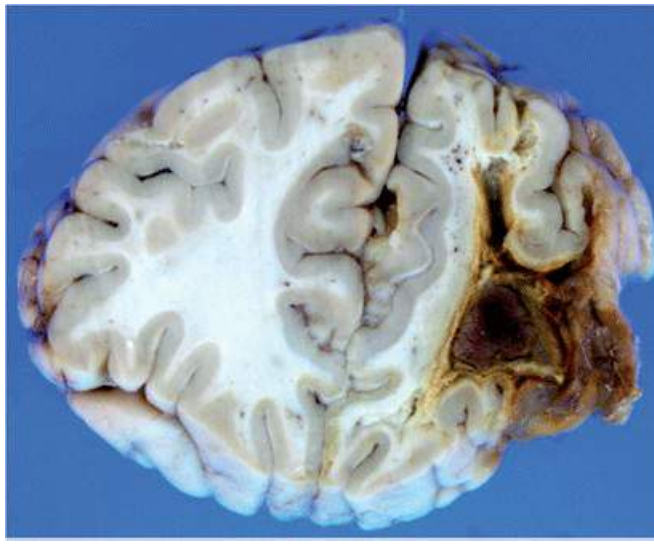



Figura 7.4 Hemorragia cerebral. Notar cor amarelo-dourada e ferruginosa nas bordas da hemorragia pela deposição de hemossiderina e hematoidina.

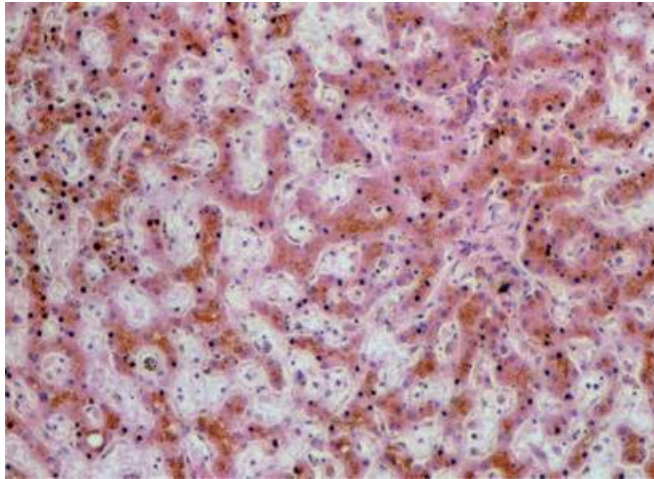



Figura 7.5 Hemossiderose hepática. Deposição de hemossiderina nos hepatócitos.

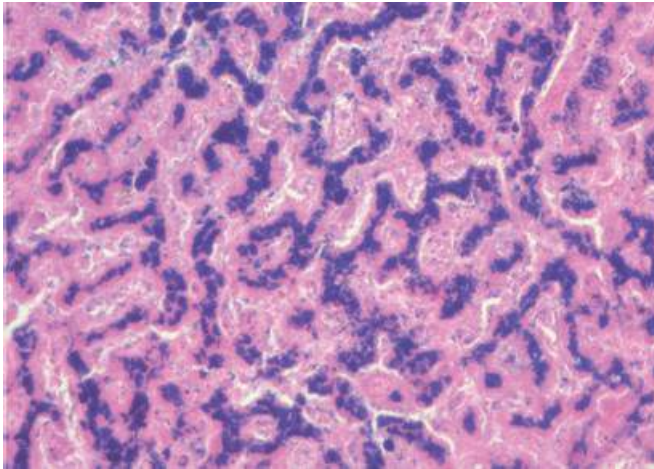



Figura 7.6 Hemossiderose hepática. Deposição de ferro evidenciada como grânulos azulados na coloração de Perls.

A absorção de ferro, feita no duodeno, inicia-se pela captação de ferro inorgânico, principalmente em estado ferroso (Fe^{2+}), após sofrer redução pela enzima redutase férrica presente na borda em escova dos enterócitos. A absorção de ferro envolve diversas proteínas. O produto do gene *HFE* (localizado no cromossomo 6p21.3) é uma glicoproteína transmembranosa similar a moléculas MHC I situada na face basolateral de enterócitos que, juntamente com o receptor de transferrina 1 e a transferrina (proteína que transporta o ferro no plasma), controla a endocitose de ferro sanguíneo, mantendo um *pool* de ferro no citoplasma de enterócitos. O *pool* de ferro no citosol modula a expressão da proteína transmembranosa transportadora de metal divalente 1 (DMT1) na superfície apical de enterócitos, a qual é responsável pela absorção de ferro da dieta. Aumento do *pool* citoplasmático diminui a expressão de DMT1 e, assim, reduz a absorção de ferro. O fígado também participa nesse processo, de duas formas: (1) é o principal órgão de armazenamento de ferro; (2) sintetiza transferrina e hepcidina, esta produto do gene *HAMP*. A síntese de *hepcidina* aumenta quando há aumento da taxa sérica de ferro e diminui quando há deficiência de ferro ou aumento da demanda do metal (p. ex., gravidez). A hepcidina tem 2 ações principais: (1) reduz a expressão de DMT1 nos enterócitos, diminuindo a absorção intestinal de ferro; (2) induz internalização e degradação

lisossômica da *ferroportina* (proteína transmembranosa presente em enterócitos, hepatócitos e macrófagos que promove a passagem do ferro intracelular para o plasma); com isso, inibe a liberação de ferro intracelular para o sangue (Figura 7.8).

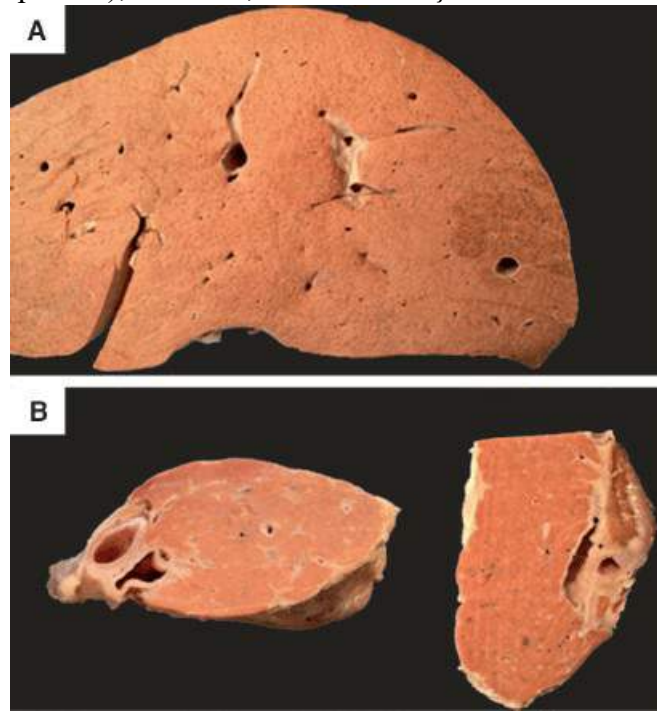



Figura 7.7 Hemocromatose. Aspecto macroscópico. Coloração ferruginosa difusa no parênquima do fígado (**A**) e do pâncreas (**B**).

A hemocromatose hereditária é causada por defeitos em vários genes. Na grande maioria dos pacientes, a anormalidade está no gene *HFE*, e a doença é transmitida por herança autossômica recessiva (hemocromatose tipo 1). A mutação mais comum nesse gene, responsável por mais de 90% dos casos de hemocromatose na população de ascendência norte-europeia, é a C282Y, que consiste na substituição de cisteína por tirosina na posição 282 da molécula da proteína. Outra mutação, a H63D, em que histidina é substituída por aspartato na posição 63 da molécula, associa-se a pequeno número de casos. Perda de função da proteína HFE resulta em menor captação de ferro circulante e, portanto, menor disponibilidade intracelular; com isso, ocorrem aumento de atividade da DMT1 e maior absorção de ferro da dieta pelos enterócitos e seu acúmulo em vários órgãos. A proteína HFE anômala impede sua associação com o receptor de transferrina 1, comprometendo a endocitose de ferro transportado pela transferrina. Outra possibilidade patogenética baseia-se no encontro de baixa expressão de hepcidina em pessoas com defeitos no gene *HFE* (os mecanismos responsáveis pela baixa de hepcidina nesses casos não são conhecidos). Com menor atividade de hepcidina, aumenta a expressão do DMT1, que promove maior absorção intestinal de ferro, além de aumento da função da ferroportina, resultando em maior liberação de ferro intracelular para o sangue. Existem outras quatro formas de hemocromatose hereditária, com defeitos em outros genes: (a) tipo 2A (gene hemojuvelina, encontrado no cromossomo 1q21.1); (b) tipo 2B (gene hepcidina, localizado no cromossomo 19q13.12); ambas têm herança autossômica recessiva e início na segunda e terceira décadas de vida, sendo por isso conhecidas como hemocromatose juvenil; (c) tipo 3 (gene receptor de transferrina 2, localizado no cromossomo 7q22.1), de herança autossômica recessiva; (d) tipo 4 (gene ferroportina, mapeado no cromossomo 2q32.2), de herança autossômica dominante. O receptor de transferrina 2 representa uma segunda via de captação de ferro da transferrina por hepatócitos.

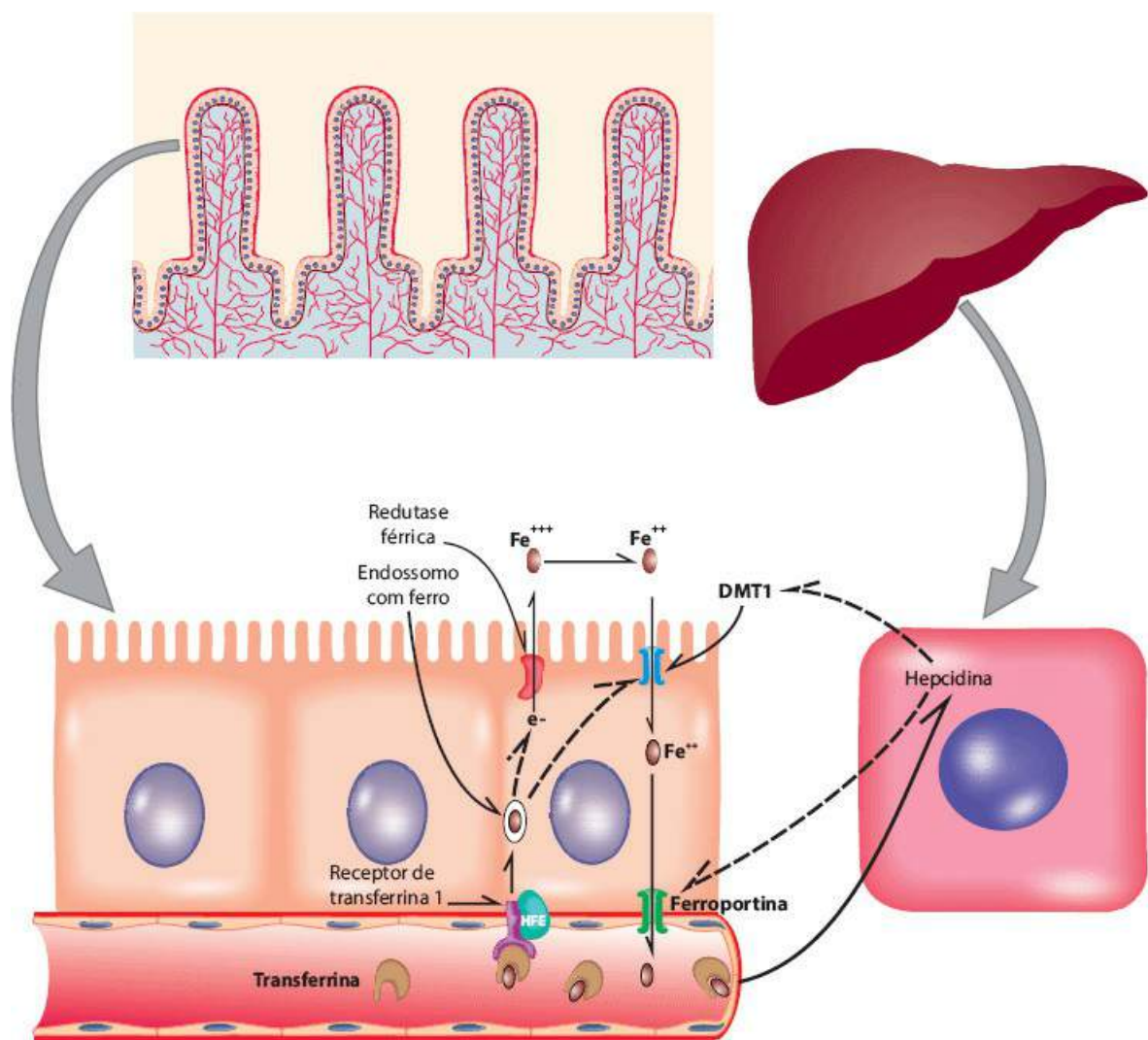



Figura 7.8 Absorção e transporte de ferro. Na borda em escova de enterócitos, o Fe^{+++} é transformado em Fe^{++} pela redutase férrica. O Fe^{++} é absorvido por ação do transportador de metal divalente 1 (DMT1). Do enterócito, o ferro absorvido é lançado no sangue, por meio da ferroportina. Na circulação, o ferro é transportado pela transferrina. Na face basal do enterócito, por ação do receptor de transferrina 1 e do produto do gene *HFE*, o ferro circulante é internalizado no enterócito, passando a formar o *pool* intracelular do metal. Aumento do *pool* citosólico reduz a atividade da redutase férrica e do DMT1; portanto, diminui a absorção intestinal de ferro. Aumento da saturação de transferrina no sangue estimula a produção de hepcidina por hepatócitos. Aumento de hepcidina diminui a disponibilidade de ferro sanguíneo porque: (1) reduz a atividade de DMT1 nos enterócitos e, assim, diminui a absorção intestinal de ferro; (2) induz internalização e degradação da ferroportina, impedindo sua ação transportadora de ferro do enterócito para o sangue. Setas tracejadas indicam inibição.

Pigmento malárico

Também denominado **hemozoína**, resulta da degradação da hemoglobina ingerida pelos parasitos da malária (*Plasmodium*) durante o seu ciclo de vida assexuado nas hemácias. A hemoglobina ingerida pelo plasmódio, através de pinocitose no citóstomo dos trofozoítos, é transportada até os vacúolos digestivos, onde sofre proteólise por meio de hidrolases ácidas. Os aminoácidos gerados da globina são utilizados para o crescimento e a maturação do parasito. O heme liberado (ferriprotoporfirina IX) é potencialmente tóxico, podendo resultar em inibição de proteases do vacúolo digestivo, peroxidação de lipídeos, geração de radicais livres e morte do parasito. O heme é sequestrado sob a forma de matriz cristalina insolúvel (hemozoína), após sofrer agregação das subunidades de dímeros de ferriprotoporfirina, processo conhecido como biomineralização ou biocristalização. Ao que tudo indica, a formação da hemozoína parece ocorrer em nanosferas de lipídeos no vacúolo digestivo do plasmódio, iniciando-se na interface entre o meio aquoso do vacúolo e as nanosferas e progredindo em direção ao centro das nanosferas. O processo de detoxificação ocorre porque o plasmódio não possui a enzima heme oxigenase. Alguns medicamentos utilizados no tratamento da malária, como a cloroquina, ligam-se ao heme durante a biomineralização, impedindo a continuação do processo e o sequestro de novas moléculas de heme; o acúmulo do heme não sequestrado leva à morte do parasito.

Com a formação de merozoítas, rompem-se as hemácias e os parasitos são liberados, enquanto o pigmento, sob a forma de grânulos castanho-escuros, acumula-se nos macrófagos do fígado, baço, medula óssea, linfonodos e de outros locais, aí permanecendo por muitos anos (Figura 7.9). A quantidade de pigmento nos tecidos aumenta com a duração da infecção. O pigmento malárico é inerte e não tóxico, mas sua retenção maciça em grande número de monócitos circulantes e macrófagos

pode afetar algumas funções dessas células, como a fagocitose, contribuindo para a redução da resposta imunitária observada em muitos pacientes com a doença, além de inibir a eritropoese pelo acúmulo do pigmento na medula óssea.

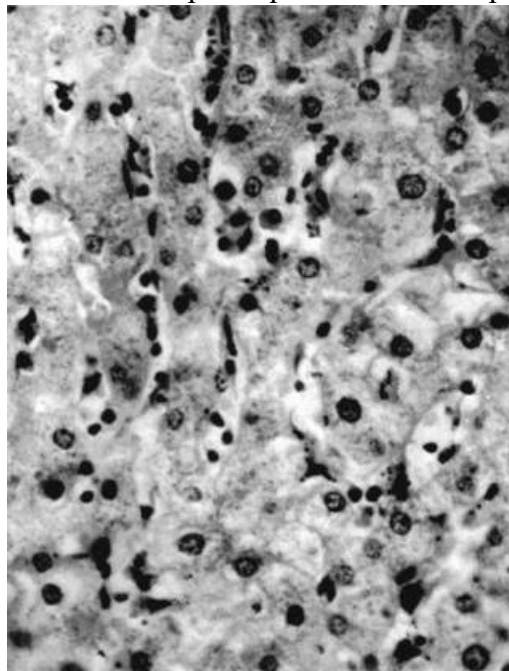



Figura 7.9 Pigmento nas células de Kupffer na malária pelo *Plasmodium falciparum*.

Pigmento esquistossomótico

O pigmento esquistossomótico origina-se no tubo digestivo do *Schistosoma* a partir do sangue do hospedeiro, o qual é ingerido pelo verme adulto como fonte de nutrientes. Proteases do intestino do parasito degradam a hemoglobina em peptídeos, aminoácidos e heme. Este forma um cristal de heme similar à hemozoína em gotas de lipídeos extracelulares na luz do intestino do verme, sob a forma de agregados de cristais associados inicialmente à superfície das gotas e, sequencialmente, ao centro das gotas, sugerindo que a interface hidrofílica-hidrofóbica seja essencial para a cristalização. A hemozoína é regurgitada pelo verme adulto, intermitentemente, na circulação sanguínea do hospedeiro. Forma-se, assim, o pigmento esquistossomótico, que se acumula como grânulos castanho-escuros ou negros nas células de Kupffer, nos macrófagos do baço e no tecido conjuntivo dos espaços portobiliares. A deposição do pigmento não traz repercussões para o organismo.

■ Melanina

A melanina (do grego *melas* = negro) é um pigmento cuja cor varia do castanho ao negro, sendo amplamente encontrada em peixes, anfíbios, répteis, aves e mamíferos, bem como nas plantas. A diversidade da cor observada na pele, cabelos e olhos dos seres humanos e da plumagem das aves resulta em grande parte da distribuição de melanina nesses locais. As impressões visuais da cor da pele são muito importantes nas interações individuais; além disso, a cor da pele tem sido tradicionalmente utilizada para definir as diferentes etnias humanas. As funções da pigmentação melânica cutânea são proteção contra a radiação ultravioleta B (fotoproteção), ação antioxidante, absorção de calor, cosmética, comunicação social, camuflagem em várias espécies animais (p. ex., peixes e anfíbios) e reforço da cutícula de insetos e parede de células vegetais. A ação fotoprotetora da melanina deve-se à sua eficiência em absorver e dispersar fótons, convertendo rapidamente sua energia em calor. Existem dois tipos de melanina: a *eumelanina*, insolúvel, de cor castanha a negra, com ação fotoprotetora e antioxidante, e a *feomelanina*, solúvel em solução alcalina, de cor amarela a vermelha, igualmente com efeito antioxidante. A cor do cabelo depende da proporção entre eumelanina e feomelanina. Assim, o cabelo de cor negra contém 99% de eumelanina e 1% de feomelanina; o de cor castanha e loura contém 95% de eumelanina e 5% de feomelanina; e o de cor vermelha contém 67% de eumelanina e 33% de feomelanina.

A melanina é um polímero complexo sintetizado em melanócitos (originados de células precursoras da crista neural e migradas para várias partes do organismo), especialmente na pele, globo ocular e leptomeninge. Na pele, os melanócitos estão situados junto à camada basal da epiderme (10% das células nessa camada) e na matriz do folículo piloso. A biossíntese da melanina (*melanogênese*) inicia-se a partir da *tirosina*, originada da hidroxilação da fenilalanina (via fenilalanina hidroxilase). A enzima tirosinase hidroxila a tirosina em *3,4-di-hidroxifenilalanina (DOPA)* e a oxida em *dopaquinona*, que é o precursor comum da eumelanina e feomelanina. A eumelanogênese inicia-se pela endociclização redutora da dopaquinona em *ciclodopa*, a qual sofre uma reação de permuta redox com a dopaquinona, resultando em *dopacromo*, o precursor da eumelanina. A seguir, a dopacromo tautomerase catalisa a isomerização de dopacromo para *5,6-di-hidroxiindol (DHI)* e *5,6-di-hidroxiindol-2-ácido carboxílico (DHICA)*, constituindo a eumelanina, após sofrerem polimerização. Na feomelanogênese, ocorre adição redutora de cisteína ou glutationa à dopaquinona, produzindo *cisteinildopa* e *glutationildopa*. Esta última sofre hidrólise pela enzima glutamiltranspeptidase, sendo convertida também em cisteinildopa. Posteriormente, a cisteinildopa sofre

oxidação e ciclização, transformando-se em *benzotiazeno*, o qual caracteriza a feomelanina.

O retículo endoplasmático granuloso dos melanócitos sintetiza a tirosinase, que é empacotada no complexo de Golgi e, a seguir, incorporada em pequenas vesículas delimitadas por membrana. A fusão dessas vesículas com proteínas estruturais derivadas separadamente do retículo endoplasmático granuloso resulta na formação do *melanossomo*. Na eumelanogênese, as proteínas estruturais formam uma matriz fibrilar ou filamentosa no interior do melanossomo, promovendo a polimerização da melanina em pH ácido. A maturação do melanossomo passa por quatro estágios: no estágio I, os melanossomos são constituídos de vacúolos esféricos sem os componentes estruturais internos e sem atividade da enzima tirosinase; no estágio II, a proteína estrutural PMEL17 ou gp100 transforma o melanossomo do estágio I em uma organela elipsoidal provida de matriz fibrilar com tirosinase funcionalmente ativa e início de formação de melanina; no estágio III, a melanina é uniformemente depositada sobre as fibrilas; no estágio IV, os melanossomos tornam-se elétron-opacos (pela melanização intensa) e apresentam mínima atividade de tirosinase. A proteína relacionada com a tirosinase-1 está envolvida com a estabilização e a manutenção dos níveis de tirosinase e a maturação do melanossomo, enquanto a proteína cinase C-β regula a atividade da tirosinase. Outras moléculas (proteína P, V-ATPase, SLC24A5 e proteína transportadora associada à membrana) participam do processamento e transporte de proteínas, organização de enzimas, transporte de íons e regulação do pH durante os estágios II e III da formação do melanossomo. A feomelanogênese é similar, porém o feomelanossomo possui forma arredondada e conteúdo elétron-denso e é desprovido de fibrilas. A Figura 7.10 resume os estágios de maturação do melanossomo e as principais etapas da feo e eumelanogênese.

Na epiderme humana, cada melanócito distribui a melanina sintetizada para cerca de 30 a 40 ceratinócitos adjacentes. O deslocamento dos melanossomos ao longo dos prolongamentos (dendritos) dos melanócitos depende da participação das proteínas associadas aos microtúbulos cinesina e dineína. Nas extremidades dos dendritos, os melanossomos ligam-se a filamentos de actina associando-se a outra proteína, miosina Va, que se liga à actina e aos melanossomos por meio da melanofilina e Rab27a, formando o complexo Rab27a-miosina Va-melanofilina. O mecanismo de transferência da melanina dos melanossomos para o citoplasma dos ceratinócitos ainda não está completamente esclarecido, existindo três possibilidades: (1) exocitose, seguida de fagocitose do pigmento pelos ceratinócitos; (2) fagocitose dos terminais dendríticos pelos ceratinócitos; (3) fusão de membranas celulares com formação de um poro ou túnel que conecta o citoplasma do melanócito com o do ceratinócito, permitindo a transferência de melanina. Nos ceratinócitos, os grânulos de melanina são transportados para a região acima do núcleo, onde absorvem os raios ultravioleta, impedindo que atinjam o núcleo e lesem o DNA. À medida que os ceratinócitos se diferenciam e migram para as camadas mais superficiais da epiderme, os melanossomos são digeridos por lisossomos, liberando a melanina, que é eliminada junto com as células epiteliais descamadas. A transferência de melanina para os ceratinócitos da epiderme e do folículo piloso é uma etapa fundamental, pois a pigmentação da pele e do cabelo é determinada primariamente pela quantidade de pigmento transferido aos ceratinócitos.

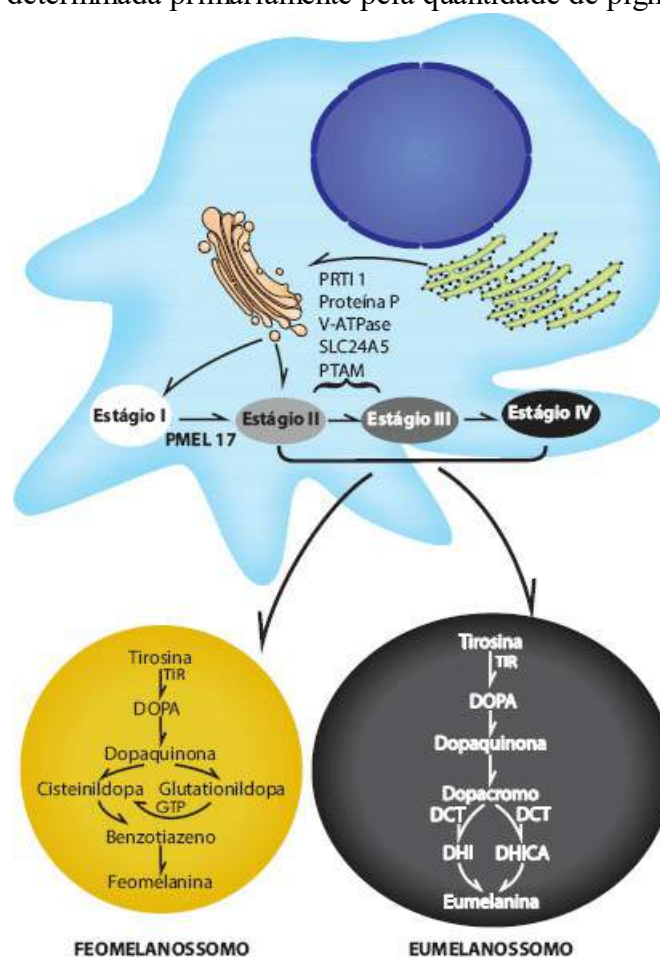



Figura 7.10 Esquema dos estágios de maturação do melanossomo (figura superior) e das principais etapas da feo e da eumelanogênese (figuras inferiores). PTIR1 = proteína relacionada com a tirosinase 1; PTAM = proteína transportadora associada à membrana; TIR = tirosinase; GTP = glutamiltranspeptidase; DOPA = di-hidroxifenilalanina; DCT = dopacromotautomerase; DHI = 5,6-di-hidroxiindol; DHICA = 5,6-di-hidroxiindol-2-ácido carboxílico; PMEL = proteína estrutural. (Adaptada de Sturm *et al*. , 1998; Costin & Hearing, 2007.)

Em pessoas de cor branca, não expostas ao sol, melanossomos são encontrados quase exclusivamente na camada basal da epiderme e, em menor grau, em ceratinócitos situados acima dessa camada. Em indivíduos de cor negra, quantidades moderadas de melanossomos são observadas em toda a espessura da epiderme, inclusive na camada córnea. Além disso, nos indivíduos negros: (1) há maior produção de melanossomos por melanócitos; (2) individualmente, os melanossomos apresentam maior grau de melanização; (3) os melanossomos são maiores; (4) há dispersão maior dos melanossomos nos ceratinócitos; (5) o índice de degradação dessas organelas é menor.

Atuam na formação da melanina (melanogênese): (1) mais de 350 genes que regulam o desenvolvimento e a migração de melanócitos, o controle da proliferação celular (via receptores de fatores de crescimento), as proteínas estruturais do melanossomo, a conversão de tirosina para DOPA e dopaquinona (atividade da enzima tirosinase) e de dopacromo para DHICA (enzima dopacromotautomerase), a estabilização e a manutenção dos níveis de tirosinase, a maturação do melanossomo (proteína relacionada com a tirosinase-1) e as proteínas envolvidas no transporte dos melanossomos até as extremidades dos dendritos dos melanócitos; (2) diversos hormônios, como hormônio estimulante do melanócito-α (α-MSH), ACTH, estrógenos e progesterona, além do hormônio concentrante de melanina, identificado em algumas espécies de peixes e com ação reguladora sobre a mudança de cor, provocando agregação dos grânulos de melanina em melanócitos; (3) luz solar, que, por meio de raios ultravioleta B, é o principal fator estimulante da produção de melanina na espécie humana, aumentando o número de melanócitos e melanossomos, produzindo maior grau de melanização dos melanossomos e de transferência de melanossomos para os ceratinócitos e aumentando a expressão de α-MSH e ACTH e a síntese e o nível de atividade da tirosinase; (4) níveis dietéticos adequados de tirosina e fenilalanina, os quais, quando deficientes, podem resultar em mudança da cor do pelo de gatos, de negra para castanho-avermelhada ou avermelhada, associada a redução da quantidade de melanina no pelo.

Hiperpigmentação e hipopigmentação melânicas

A produção excessiva e a redução da síntese de melanina, respectivamente hiper e hipopigmentação melânicas, também denominadas melanodermias e leucodermias, são frequentes e originam numerosas doenças, causadas por disfunção de uma ou mais etapas da melanogênese. As lesões hiperpigmentadas mais comuns são as efélides (sardas), os nevos (Figura 7.11) e os melanomas (ver Capítulo 32). Muitas substâncias podem causar hiperpigmentação melânica, como medicamentos (sulfonamidas, hidantoína, cloroquina, levodopa), anticoncepcionais orais, metais pesados (arsênico, bismuto, ouro, prata) e agentes quimioterápicos (ciclofosfamida, 5-fluorouracil, doxorrubicina, bleomicina). A hipopigmentação pode ser congênita (p. ex., albinismo) ou adquirida (p. ex., vitiligo).

Durante o envelhecimento, há perda progressiva da pigmentação melânica dos cabelos, resultando na formação de cabelos grisalhos e brancos. Admite-se que cabelos brancos decorram de apoptose de melanócitos, provavelmente mediada por lesão do DNA mitocondrial pelo estresse oxidativo, com redução acentuada do número dessas células no folículo piloso. A formação de cabelos grisalhos parece resultar da mistura de cabelos pigmentados e brancos, além da diminuição do tamanho e do número de grânulos de pigmento melânico e de melanossomos em folículos pilosos isolados. A cor branca dos cabelos deve-se à reflexão da luz pela ceratina do pelo.

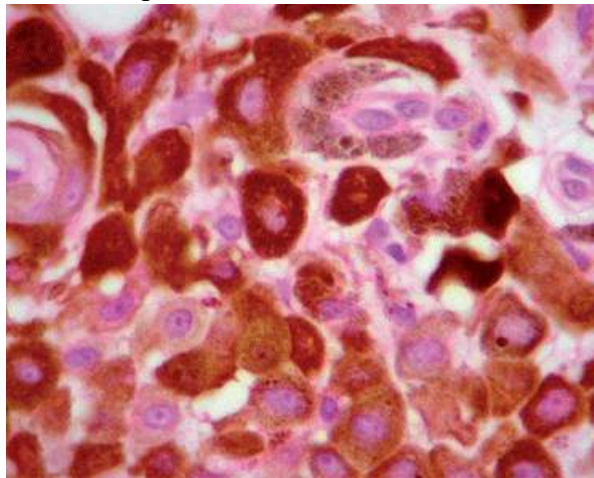



Figura 7.11 Pigmento melânico em melanócitos de lesão cutânea hiperpigmentada (nevo azul).

■ Ácido homogentísico

Trata-se de pigmento em forma de grânulos de cor castanho-avermelhada ou amarelada, ocre (de argila, amarelo-pardacenta), que se forma em pessoas com *alcaptonúria*, também conhecida como *ocronose*. Essa rara doença, de herança

autossômica recessiva, deve-se a mutações no gene que codifica a enzima ácido homogentísico 1,2-dioxigenase (localizado no cromossomo 3q), que degrada o ácido homogentísico (ácido 2,5-di-hidroxifenilacético), um produto do catabolismo da tirosina. Deficiência da enzima impede a degradação do ácido homogentísico, o que leva ao seu acúmulo no plasma, nas cartilagens, na pele e no tecido conjuntivo, além de excreção em grande quantidade na urina, podendo originar cálculos renais. Quando exposta ao ar durante algum tempo ou na presença de soluções alcalinas, a urina adquire cor castanho-escura(alcaptonúria), devido à oxidação do ácido homogentísico em benzoquinona, que forma polímeros semelhante à melanina. A alteração na cor da urina representa o principal sinal precoce da doença. A deposição de ácido homogentísico e de seus metabólitos no tecido cartilaginoso da orelha e do nariz, devido à posição subcutânea dessas cartilagens e à sua semitransparência, resulta em uma cor negro-azulada. Mais tarde, pelo acúmulo em outros tecidos, pode desenvolver-se artropatia degenerativa e valvopatia cardíaca.

■ Lipofuscina

Também chamada lipocromo, pigmento de desgaste, pigmento do envelhecimento e ceroide, a lipofuscina (do latim *fuscus* = marrom) é um marcador biológico de envelhecimento celular. A lipofuscina aparece como grânulos intracitoplasmáticos, pardo-amarelados, autofluorescentes e PAS-positivos (Figura 7.12). Cora-se com alguns corantes dos lipídeos (Sudão e azul do Nilo) e reduz sais de prata. Ultraestruturalmente, a lipofuscina é identificada como material elétron-denso circundado por membrana trilaminar lisossômica típica. A lipofuscina contém principalmente proteínas e lipídeos na proporção de 30 a 70% e 20 a 50%, respectivamente, que formam polímeros não degradáveis originados da degradação oxidativa de várias macromoléculas celulares (proteínas glicadas, com ligações cruzadas entre as moléculas, fosfolipídeos, ácidos graxos, colesterol e metais). A autofluorescência da lipofuscina parece resultar de reação entre compostos carbonil (principalmente aldeídos) e amino.

Assim como o organismo substitui continuamente muitas de suas células, a maioria das células também renova suas macromoléculas e organelas lesadas ou que não são mais necessárias. A degradação desses componentes se faz por meio de calpaínas, proteassomos ou autofagia. Parece que a lipofuscina seja formada por peroxidação de material previamente autofagocitado e acumulado em lisossomos. A presença de ferro no material autofagocitado (p. ex., ferritina, mitocôndrias) resulta na formação de radicais livres, o que leva a peroxidação do conteúdo intralisossômico e contribui para a formação de lisossomos secundários, alguns dos quais transformam-se em *corpos residuais* (pigmento de lipofuscina). Lesão celular por radicais livres constitui a teoria do envelhecimento pelo estresse oxidativo. Segundo essa teoria, a lesão celular e a formação de lipofuscina seriam, portanto, resultantes da ação de radicais livres (O_2° e $^{\circ}OH$) produzidos no metabolismo normal da célula a partir do oxigênio molecular. A formação de corpos residuais resulta, portanto, do desequilíbrio entre o processo de autofagocitose contínua e a incapacidade da célula de eliminar os resíduos da autodigestão. Lipofuscina acumula-se com o passar do tempo, em razão de que os processos responsáveis por sua formação e em acúmulo (autofagia e produção de moléculas de oxigênio reativas) ocorrem ao longo da vida. A Figura 7.13 resume os principais mecanismos celulares envolvidos na formação da lipofuscina.

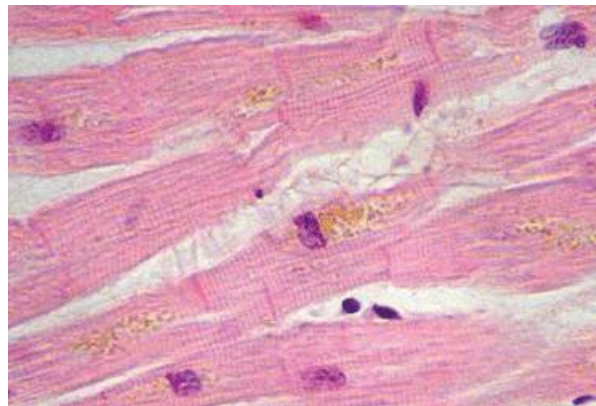



Figura 7.12 Pigmento de lipofuscina no citoplasma de células musculares cardíacas.

Com o avançar da idade, a lipofuscina deposita-se especialmente em células pós-mitóticas como neurônios, células musculares cardíacas e esqueléticas e epitélio pigmentar da retina. Células diferenciadas de vida curta, como ceratinócitos, enterócitos e hemácias, são logo substituídas e, portanto, não acumulam quantidades significativas de corpos residuais. Os órgãos afetados pelo acúmulo de lipofuscina sofrem redução volumétrica e ponderal e adquirem coloração parda (*hipotrofia parda*). O acúmulo de lipofuscina no epitélio pigmentar da retina associa-se à *degeneração macular relacionada com a idade*, que é a principal causa de cegueira ou distúrbio visual grave nos seres humanos nos países desenvolvidos, afetando 10 a 20% dos indivíduos acima de 65 anos. A retina é particularmente suscetível a estresse oxidativo devido ao seu alto consumo de oxigênio, elevada proporção de ácidos graxos poli-insaturados e exposição contínua à luz. O pigmento acumula-se também no miocárdio e no fígado de indivíduos desnutridos, particularmente aqueles com caquexia. Admite-se que a lipofuscina tenha efeito citotóxico mediado por vários mecanismos, como formação de espécies reativas derivadas do oxigênio, inibição da degradação proteica em proteassomos e formação de substâncias derivadas de glicação e peroxidação capazes de promover

ligações cruzadas entre macromoléculas.

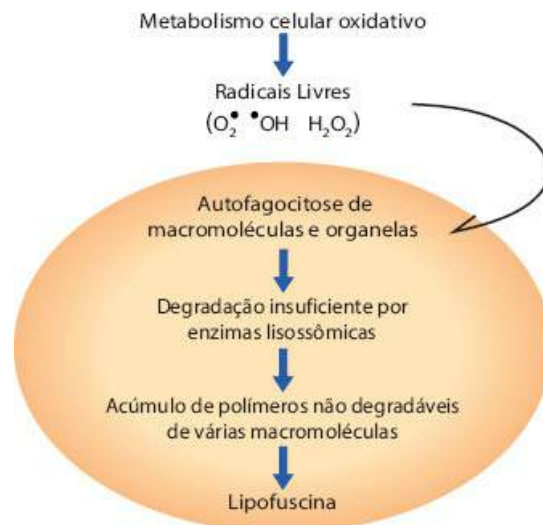



Figura 7.13 Principais mecanismos celulares envolvidos na formação de lipofuscina em lisossomos. (Adaptada de Terman e Brunk, 1998.)

▸ Pigmentações exógenas

Pigmentos diversos penetram no organismo juntamente com o ar inspirado e com os alimentos deglutidos, ou são introduzidos por via parenteral, como ocorre com as injeções e tatuagens. As partículas depositam-se nos pontos do primeiro contato com as mucosas ou a pele; aí podem ficar retidas ou ser eliminadas ou transportadas para outros locais pela circulação linfática ou sanguínea, ou por macrófagos.

Dos pigmentos inalados, o mais comum é o carvão. Sua deposição causa a **antracose**, encontrada em trabalhadores de minas de carvão ou fumantes e em praticamente todo indivíduo adulto morador nas grandes ou médias cidades onde exista certo grau de poluição atmosférica. A antracose ocorre também por inalação de fumaça liberada da queima de combustível sólido derivado da biomassa utilizado no preparo dos alimentos nas casas em áreas rurais (p. ex., lenha, esterco), condição denominada *poluição de ar doméstica*, *pulmão da choupana*, ou *doença pulmonar por partículas adquiridas domesticamente*. Uma vez inalado, o pigmento de carvão é fagocitado por macrófagos alveolares e transportado por vasos linfáticos aos linfonodos regionais. Acúmulo progressivo do pigmento produz coloração negra nas partes afetadas, em forma de manchas irregulares no parênquima dos pulmões (Figura 7.14), na pleura e nos linfonodos do hilo pulmonar. Em trabalhadores de minas de carvão, o grande acúmulo de pigmento nos pulmões pode acompanhar-se de fibrose e levar a diminuição considerável da capacidade respiratória. Antracose parece ser uma das pigmentações exógenas mais antigas na espécie humana, tendo sido identificada em múmias egípcias.

A **argiria** (do grego *argyros* = prata) é a deposição de sais de prata em tecidos; quando se deposita nos olhos, é conhecida como *argirose*. Diversos fatores influenciam a capacidade dos sais de prata de produzir efeitos tóxicos no organismo, como solubilidade do metal, capacidade de se ligar aos diferentes tecidos e grau com que os complexos de proteína-metal formados são sequestrados ou metabolizados e excretados. Compostos de prata orgânicos ou solúveis são mais facilmente absorvidos do que a prata metálica ou compostos de prata insolúveis. A causa mais comum de *argiria localizada* é impregnação mecânica da pele por partículas de prata em indivíduos que trabalham com esse metal (p. ex., trabalhadores de minas de prata, manufatura de joias, utensílios de prata, processamento de material fotográfico etc.) e, raramente, uso de brincos. Outras fontes de argiria são tratamento odontológico com amálgama (mistura metálica de mercúrio e prata), uso prolongado de medicamentos tópicos que contêm nitrato de prata ou implantação cutânea de agulhas de acupuntura. Nos casos de *argiria sistêmica* ou *generalizada*, provocada por ingestão ou inalação crônica de compostos de prata solúveis (p. ex., nitrato de prata ou prata coloidal), além da deposição do metal na pele e nas unhas, grânulos de prata são encontrados em macrófagos dos linfonodos, células de Kupffer, membrana basal dos glomérulos renais e globo ocular (conjuntiva, córnea e retina).

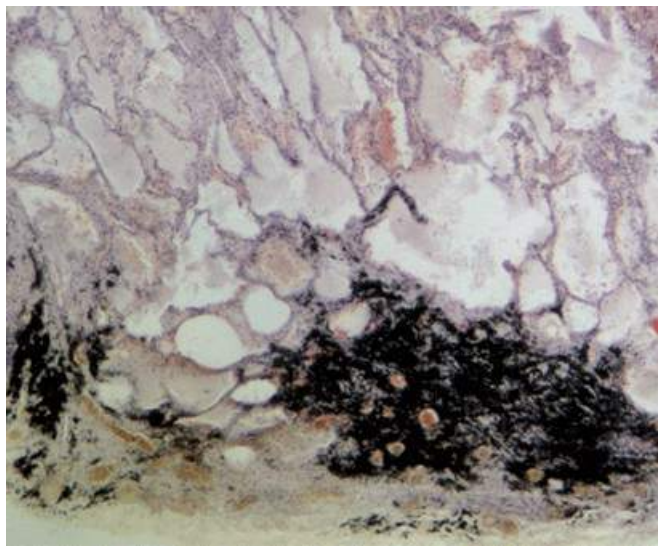



Figura 7.14 Pigmento de carvão na antracose pulmonar.

As partículas de prata são visualizadas como grânulos arredondados negros à microscopia de luz, grânulos brancos refringentes à microscopia de campo escuro e grânulos fortemente elétron-densos, de contorno arredondado ou ovalado e de tamanho variado (30 a 100 nm) à microscopia eletrônica. Tais partículas são encontradas ao longo da borda externa das membranas basais de glândulas sudoríparas (Figura 7.15), glândulas sebáceas, folículos pilosos, junção dermoepidérmica e vasos sanguíneos, bem como em fibras elásticas, ao redor de fibras nervosas mielínicas e amielínicas e macrófagos da derme. Tanto na argiria localizada quanto na sistêmica, a pele tem cor cinza-azulada permanente, mais pronunciada em áreas expostas ao sol. A luz solar provoca redução dos compostos de prata, com formação de prata metálica, a qual é oxidada e resulta em complexos de proteína-sulfeto de prata capazes de estimular a produção de melanina.

A deposição de ouro nos tecidos, condição rara denominada **crisíase** (do grego *krysós* = ouro, derivado de *krysanthemon* = flor dourada) é causada pelo uso terapêutico parenteral prolongado de sais de ouro (crisoterapia), como na artrite reumatoide, ou por implantação de agulhas de acupuntura. As partículas de ouro são encontradas em fagolisossomos de macrófagos da derme e aparecem como grânulos negros densos e irregulares, em forma de bastonetes e esferas. À microscopia eletrônica, os depósitos de ouro são elétron-densos e têm forma estrelada. Sob luz polarizada cruzada, apresentam birrefringência vermelho-alaranjada intensa. A pele tem cor cinza-azulada permanente em áreas expostas ao sol, além de hiperpigmentação melânica, estimulada provavelmente pela deposição de ouro na derme. Inicialmente, é afetada a região periorbital, estendendo-se progressivamente à face, ao pescoço e aos membros superiores.

Figura 7.15 Argiria. Depósito granular de prata na membrana basal das glândulas sudoríparas. (Cortesia do Prof. Tancredo A. Furtado, Belo Horizonte-MG.)

Tatuagem (originada do idioma polinésio, designa o som produzido por uma espécie de martelinho utilizado durante a execução do processo) é uma forma de pigmentação exógena que resulta da introdução de pigmentos insolúveis na derme, acidental (p. ex., em mineiros) ou propositalmente. No último caso, os pigmentos são inoculados com agulhas para formar gravuras ou inscrições, representando uma das formas de modificação da imagem corporal mais conhecidas e cultuadas do

mundo. A tatuagem pode ser utilizada também com finalidades estéticas (p. ex., na face) e para camuflar cicatrizes em que houve perda do pigmento melânico. As tatuagens são permanentes ou transitórias, conforme o pigmento seja introduzido, respectivamente, na derme ou no estrato córneo da epiderme. A modalidade de tatuagem transitória mais conhecida é a que utiliza hena natural ou mistura de hena com parafenilenodiamina e/ou diaminotolueno, substâncias utilizadas para escurecer a hena e acelerar o processo de impregnação da pele pelo corante.

A composição química dos compostos utilizados na tatuagem varia amplamente e inclui corantes orgânicos (tinta da china, negro de fumo ou fuligem, carmim), sais de metais e solventes à base de água e álcool. Os elementos mais identificados nas tintas são óxido de ferro, carbono, cobalto, crômio, cobre, cádmio, mercúrio, alumínio, titânio e corantes azoaromáticos. O pigmento inoculado é fagocitado por macrófagos da derme e, em menor escala, por células endoteliais e por fibroblastos, sendo encontrado também na matriz extracelular; discreto infiltrado inflamatório linfocitário é também observado. A reação cutânea à lesão mecânica, aos grânulos do pigmento e ao solvente, caracterizada por eritema, edema e hemorragias puntiformes, é discreta e passageira. Há casos, entretanto, de reação alérgica (hipersensibilidade retardada) aos pigmentos introduzidos na tatuagem, usualmente pigmentos vermelhos à base de sais de mercúrio e cádmio, e corantes azo-aromáticos. Uma pequena quantidade do pigmento é transportada pelos vasos linfáticos aos linfonodos regionais, onde é fagocitado por macrófagos. Em indivíduos com tatuagens extensas, pode haver linfonodomegalia. Caso não sejam tomadas medidas cuidadosas de esterilização das agulhas, o procedimento de tatuagem pode transmitir diversos agentes infecciosos virais e bacterianos. A existência de tatuagens em doadores de sangue aumenta o risco de transmissão de doenças infecciosas, como hepatites virais B e C e sífilis. Pode haver também transmissão do HIV, embora não haja ainda comprovação. Além disso, a tatuagem pode ser causa de estresse psicológico, social e financeiro em indivíduos submetidos ao procedimento e que, posteriormente, desejam sua remoção, com a finalidade de melhorar a própria imagem ou devido a estigma social. Em pessoas que utilizam a mistura de hena, as substâncias usadas na mistura, particularmente o parafenilenodiamina, podem causar dermatite de contato.

▶ Calcificações

Calcificação patológica consiste na deposição de sais de cálcio em locais normalmente não calcificados. Calcificação é lesão muito frequente, embora geralmente não traga consequências graves. No organismo, os níveis plasmáticos de cálcio estão em um balanço delicado, no sentido de que pequenos desequilíbrios podem ocasionar precipitação de sais de cálcio. Tanto no tecido ósseo quanto em focos de calcificação patológica, forma-se hidroxiapatita – $Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$. A diferença básica é que, no tecido ósseo mineralizado, a calcificação se dá sobre o colágeno, formando a matriz osteoide. Em calcificações patológicas, os depósitos minerais ocorrem sobre outros substratos celulares (viáveis ou necróticos) e extracelulares (tecido conjuntivo ou secreções). Apesar das diferenças entre os processos de calcificação fisiológica e patológica, há semelhanças no nível químico, tendo sido identificadas proteínas específicas, como a osteopontina, a osteocalcina e a osteonectina em focos de calcificação patológica. Além disso, alterações celulares parecem estar envolvidas na formação de calcificações patológicas, mostrando que pode haver participação ativa do organismo em alguns desses processos mais do que simplesmente deposição passiva de sais de cálcio.

As calcificações patológicas podem ser (1) distrófica, quando predominam fatores locais, como necrose; (2) metastática, em casos de hipercalcemia. Há ainda calcificações idiopáticas, em que nenhum desses fatores está presente.

Neste capítulo, a discussão será dirigida à formação de depósitos patológicos de cálcio em tecidos normalmente não mineralizados. Inicialmente, serão discutidos aspectos da formação de sais de cálcio, processo que pode desencadear a precipitação de fosfato de cálcio. Em seguida, serão comentadas as características dos depósitos distróficos e dos depósitos metastáticos. Mais adiante, serão abordados alguns aspectos celulares e moleculares que parecem envolvidos na calcificação, seguidos de breves comentários sobre algumas implicações e repercussões clínicas dessas lesões. Por último, serão feitas considerações gerais sobre cálculos.

■ Cálcio sérico e calcificação

Os estoques de cálcio e de fosfato no organismo estão em constante mobilização, por meio de deposição, reabsorção e remodelação ósseas, absorção intestinal e excreção urinária. Com tudo isso, os níveis séricos de cálcio são mantidos em 10 ± 1 mg/dL, e os de fosfato, em 3,5 ± 0,5 mg/dL. Apenas parte do cálcio sérico está presente na forma iônica, fisiologicamente ativa; ainda assim, trata-se de concentração elevada, próxima da saturação. A precipitação de sais de fosfato de cálcio é facilitada em meio alcalino (um dos processos para descalcificar tecidos – ossos ou dentes, por exemplo – é mantê-los em solução ácida). Os tecidos calcificados (ossos e dentes) armazenam mais de 99% do cálcio presente no organismo. Embora aparentemente estático, o tecido ósseo é metabolicamente muito ativo, em constante reabsorção e remodelação. Em certas condições, a reabsorção ou a lise ósseas podem provocar elevação expressiva da calcemia.

Diferentes estruturas (e não somente cristais preexistentes) podem desencadear o processo de precipitação, funcionando como *núcleo primário*. A precipitação de sais de cálcio inicia-se com a formação de cristais de hidroxiapatita, os quais, por si mesmos, favorecem as contínuas formação e precipitação de novos cristais – *núcleo secundário*. Uma vez iniciado o processo de precipitação, a própria concentração de cálcio nos líquidos orgânicos é capaz de mantê-la. Isso significa que

mecanismos inibidores fisiológicos devem estar em constante operação, evitando que ocorra precipitação.

Em tecidos não mineralizados, a calcificação é facilmente reconhecida por sua basofilia, que resulta em forte coloração pela hematoxilina. Células mortas calcificadas, isoladas ou em grupos, são vistas em muitas condições. Precipitação de cristais pode ocorrer após necrose; a calcificação pode iniciar-se também em células vivas, podendo causar morte celular. Neste caso, a calcificação inicia-se em mitocôndrias, organelas particularmente suscetíveis de acumular cálcio. A concentração fisiológica de cálcio intracelular é mantida em níveis muito inferiores (1.000 vezes menor) à do meio extracelular, por meio de bombas de cálcio na membrana citoplasmática. Degenerações celulares ou concentrações anormais de cálcio extracelular podem resultar em aumento na concentração de cálcio intracelular. Como as mitocôndrias apresentam concentração de cálcio maior que a do meio intracelular, tendem a acumular ainda mais cálcio quando este está aumentado no interior das células. A calcificação de mitocôndrias resulta em perda de função; quando muitas mitocôndrias em uma célula se calcificam, a célula morre.

Calcificação distrófica

A calcificação distrófica é a que resulta de modificação local nos tecidos (distrofia significa alteração tecidual prévia). Várias modificações celulares ou teciduais favorecem a nucleação e a precipitação de cristais de cálcio.

Restos necróticos são particularmente suscetíveis de deposição de cálcio, que ocorre, sobretudo, em locais com necrose caseosa, necrose por coagulação ou necrose gordurosa. A calcificação associada a esteatonecrose encontrada na pancreatite aguda resulta da combinação de cálcio com ácidos graxos liberados pela ação da lipase pancreática sobre triglicerídeos. Infartos (necrose isquêmica) de vários órgãos também podem calcificar-se. Áreas de necrose caseosa na tuberculose frequentemente se calcificam. Calcificação aparece também em cicatrizes, ateromas e cartilagens. Trombos venosos podem se calcificar, formando flebólitos. Em certos órgãos, como pâncreas e glândulas salivares, secreções em ductos podem calcificar-se, por vezes causando obstrução ductal. A calcificação de fetos mortos retidos produz litopédio. Muitos tumores são propensos a uma forma peculiar de calcificação – psamomas – (Figura 7.16), comuns no carcinoma papilar da tireoide, no adenocarcinoma seroso papilífero do ovário e em meningiomas.

Em tecidos necróticos, a deposição de cálcio ocorre de maneira gradativa, iniciando-se por pequenos grânulos basofílicos periféricos, que, às vezes, apresentam aspecto em alvo (calcosferitas), resultantes da deposição concêntrica de cristais de hidroxiapatita. À medida que mais cálcio se deposita, os grânulos coalescem e formam faixas que se estendem gradativamente ao centro da lesão.

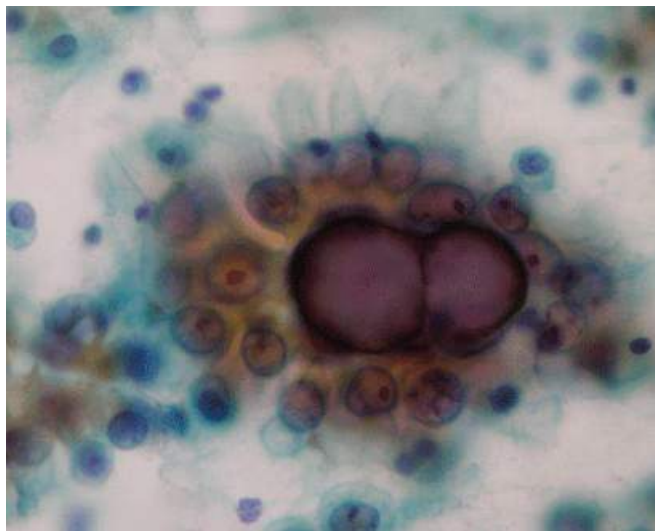



Figura 7.16 Adenocarcinoma do ovário. Exame citológico de líquido pleural corado pelo método de Papanicolaou mostra células atípicas em arranjo papilar, em torno de concreções calcificadas (psamoma). (Cortesia do Prof. Carlos Alberto Ribeiro, Belo Horizonte-MG.)

Os mecanismos propostos para explicar a formação de depósitos de cálcio incluem: (1) exposição de núcleos primários; (2) aumento local na concentração de fosfato e/ou de cálcio; (3) remoção de inibidores de calcificação. A exposição de núcleos primários parece ser necessária para iniciar a calcificação. Fosfolipídeos de membranas celulares representam núcleos primários, uma vez que o cálcio pode ligar-se a essas moléculas; ao cálcio, ligam-se, sobretudo, fosfatos, formando cristais inicialmente apoiados sobre elementos da própria membrana celular. Em tecidos necróticos e em placas ateromatosas, fosfolipídeos são abundantes, por vezes formando microvesículas; estas podem fornecer um paralelo entre a calcificação distrófica e a calcificação fisiológica, em que o processo iniciador ocorre em vesículas da matriz, presentes em cartilagens de placas de crescimento ósseo. Outras moléculas ou estruturas parecem atuar como núcleos primários e iniciadores da calcificação, como fibras elásticas, fibras colágenas, proteínas desnaturadas, fosfoproteínas, ácidos graxos e bactérias.

Nanopartículas calcificantes (nanobactérias, partículas nanobactéria-símile, nanóbios) são enigmáticas estruturas ultramicroscópicas de natureza ainda obscura encontradas em algumas condições patológicas, como nefrolitíase e calcificações vascular, de valvas cardíacas e placentária. Há quem defenda tratar-se da menor forma de vida autorreplicante

(as assim chamadas nanobactérias), dada a capacidade de replicação *in vitro*, bem como a identificação de sequências de DNA e proteínas associadas a cristais de cálcio. Outros afirmam que representam complexos mineraloproteicos sem qualquer relação com organismos vivos.

Calcificação metastática

A calcificação metastática é assim denominada para indicar que o cálcio reabsorvido do tecido ósseo em condições patológicas ocasiona, se não houver excreção adequada pelos rins, depósitos em outros locais. Tal calcificação corre caracteristicamente quando há hipercalcemia e, mais raramente, hiperfosfatemia. Em geral, quando o produto das concentrações séricas de cálcio e de fosfato fica acima de 35 ou 40 em adultos, ocorre calcificação metastática.

A principal causa de hipercalcemia é a hipersecreção de paratormônio ou de moléculas semelhantes. O paratormônio eleva a calcemia porque estimula a atividade osteoclástica e a reabsorção óssea. No hiperparatireoidismo primário, tumor (geralmente adenoma) ou hiperplasia de paratireoides são os responsáveis pela hipersecreção. No hiperparatireoidismo secundário à insuficiência renal crônica, surge hiperplasia das paratireoides por causa da redução de cálcio sérico (com a insuficiência renal, ocorre retenção de fosfatos e queda de cálcio). Outra causa de aumento de paratormônio (ou de moléculas afins) é sua produção ectópica por neoplasias; nesses casos, a hipercalcemia faz parte da síndrome paraneoplásica (ver Capítulo 10).

Muitas doenças dos ossos podem causar hipercalcemia. Acometimento extenso por neoplasias, como mieloma ou metástases disseminadas, pode provocar rápida destruição óssea, com aumento da calcemia. A doença de Paget, por aumento da remodelação óssea, também leva a hipercalcemia. A imobilização prolongada remove estímulos para formação de tecido ósseo, enquanto continua ocorrendo reabsorção.

Os depósitos de cálcio metastáticos podem formar-se em qualquer local, mas especialmente em pulmões, rins, artérias sistêmicas, veias pulmonares e córneas. Esses órgãos e estruturas têm em comum o fato de secretarem ácidos, criando um compartimento interno alcalinizado. Os pulmões eliminam CO_2; a córnea perde CO_2 por difusão (nos processos ciliares, há atividade de anidrase carbônica). Os depósitos em vasos com sangue oxigenado (artérias sistêmicas e veias pulmonares) explicam-se pelo mesmo princípio, já que o sangue venoso é mais ácido que o arterial.

Em calcificações metastáticas, a precipitação de cálcio inicia-se nas mitocôndrias. O próprio paratormônio favorece a entrada de cálcio nas células. Quando há morte celular, as células acabam envolvidas pela calcificação. A deposição de sais de cálcio também ocorre no compartimento extracelular, sendo as membranas basais dos pulmões e dos rins sítios particularmente suscetíveis.

Os achados anatomopatológicos na calcificação metastática são característicos. Os órgãos apresentam-se muito endurecidos e calcários e rangem ao corte com faca. O pulmão adquire aspecto de fina esponja de banho (a comparação refere-se a esponjas marinhas, que são finamente calcárias). Nos rins, a deposição de cálcio nos túbulos produz nefrocalcinose, que acarreta prejuízo na função renal, com retenção de fosfatos e hiperparatireoidismo secundário, o que agrava a hipercalcemia. Na nefrocalcinose, são vistos múltiplos focos de deposição de cálcio nos túbulos, alteração que não deve ser confundida com litíase (cálculo) renal.

As calcificações metastáticas na insuficiência renal associadas primariamente a hiperfosfatemia têm curso clínico distinto. Calcificações múltiplas, às vezes com aspecto tumoral, são vistas em vários locais, principalmente em torno do quadril, no tronco e em articulações (Figura 7.17); pode haver também calcificações extensas no subcutâneo. Em alguns casos, depósitos, mesmo extensos, são reabsorvidos se a função renal é restabelecida, por exemplo, por meio de transplante.

Calcinose idiopática

A calcinose idiopática consiste em depósitos de calcificação geralmente cutâneos e frequentemente múltiplos, sem lesão prévia e com níveis séricos normais de cálcio e de fosfato. As lesões podem ulcerar-se, permitindo drenagem do material calcário.

A calcinose escrotal caracteriza-se por múltiplos nódulos duros que se formam na pele do escroto. Considerada idiopática, essa forma de calcificação parece relacionada, em certos casos, com cistos epidermoides que se rompem e se inflamam, com posterior calcificação distrófica do conteúdo e obliteração da parede cística. Nesse estágio, os depósitos calcificados ocupam a derme, por vezes circundados por histiócitos e reação gigantocelular.

Patogênese

Os mecanismos envolvidos na calcificação patológica têm sido investigados particularmente quanto à calcificação arterial e de valvas cardíacas. Nesses estudos, demonstrou-se superposição entre os mecanismos envolvidos na mineralização óssea e aquela que ocorre na parede de vasos. Em artérias, pode ocorrer calcificação na camada média e/ou na íntima – neste caso, em placas ateromatosas. A calcificação da média leva a perda da complacência e da elasticidade do vaso, com aumento da pressão de pulso. Calcificação intimal em placas ateromatosas modifica a constituição dos ateromas, contribuindo para sua ruptura e trombose; a ruptura é mais comum na interface entre áreas calcificadas e não calcificadas. À medida que os focos de calcificação coalescem, com desaparecimento de áreas não calcificadas, o risco de ruptura diminui, pois reduz as zonas de interface.

A primeira demonstração de que a calcificação vascular teria alguma ligação com a mineralização fisiológica deu-se

pela descoberta de vesículas da matriz em aorta calcificada. Posteriormente, demonstrou-se a capacidade de as células musculares arteriais expressarem proteínas da matriz óssea. Vários elementos osteogenéticos, como proteína morfogenética do osso, osteopontina e proteína GLA da matriz, foram demonstrados em células de vasos sanguíneos *in vitro*. A complexidade com que esses fatores atuam e interagem não possibilita ainda compreensão ampla do processo, que guarda relação, também, com mediadores inflamatórios, como citocinas (p. ex., TNA-α) e fatores da coagulação (p. ex., vitamina K).

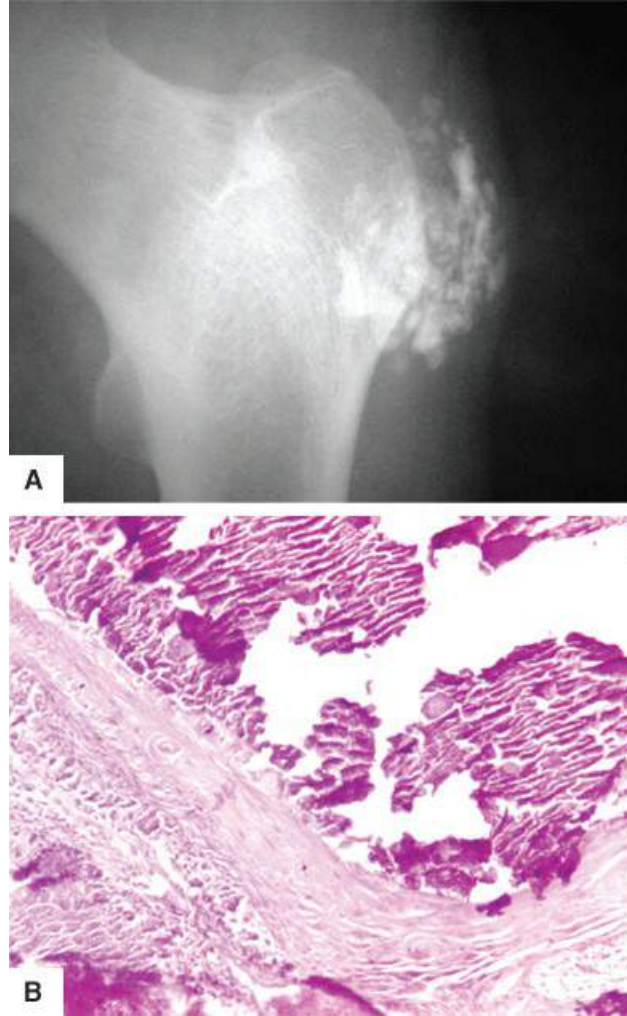



Figura 7.17 Calcificação metastática. **A**. Radiografia mostrando radiopacidade irregular em torno do fêmur proximal, na região do quadril. **B**. Aspecto histológico. Acúmulos de material basofílico, quebradiço, correspondendo a depósitos de cálcio no tecido fibroso. (Cortesia do Prof. José de Souza Andrade Filho, Belo Horizonte-MG.)

▸ **Proteínas GLA da matriz.** O ácido gamacarboxiglutâmico (GLA) é um aminoácido formado a partir da carboxilação do ácido glutâmico, na presença de vitamina K; grupos carboxílicos próximos na molécula constituem sítio para ligação com cálcio e com fosfato de cálcio. Proteínas GLA são as que possuem esse aminoácido em sua estrutura. Uma das proteínas GLA da matriz é a osteocalcina, abundante no tecido ósseo e também presente em placas ateromatosas. Ao que parece, as proteínas GLA da matriz estão relacionadas com a inibição da diferenciação celular em direção à linhagem osteogênica, por bloquear a ação da proteína morfogenética do osso (BMP), um importante fator de maturação óssea. Sem a inibição, as células mesenquimais dos vasos "diferenciam-se" em células ósseas, propiciando a calcificação vascular. Camundongos nocauteados para proteínas GLA da matriz apresentam calcificações vasculares múltiplas e morrem por ruptura dos vasos afetados, sugerindo que proteínas GLA têm papel inibitório na calcificação patológica. Parece que as proteínas GLA atuam também na calcificação fisiológica nos ossos.

▸ **Proteína morfogenética do osso.** A proteína morfogenética do osso (BMP – *bone morphogenetic protein*) ativa uma molécula-chave na diferenciação de células miofibroblásticas em osteoblastos, conhecida como Cbfα 1 (*core binding factor alpha-1*). Tanto a BMP quanto o Cbfα 1 encontram-se aumentados em vasos com aterosclerose. A BMP é capaz ainda de induzir apoptose de células musculares lisas na parede vascular, o que pode iniciar a deposição de cálcio.

▸ **Osteopontina e fetuína A.** A osteopontina, outra proteína da matriz óssea, inibe a calcificação. Seu efeito parece ser ativação de macrófagos e osteoblastos, o que favorece a reabsorção óssea e de focos de calcificação, além de propiciar maior solubilidade de sais de cálcio, formando um coloide rico em íons minerais. Ação semelhante é desempenhada pela fetuína A, proteína sérica que inibe a calcificação ectópica no plasma e em fluidos teciduais. Esse efeito é importante e pode explicar por que um meio tão rico em cálcio, como a lacuna de reabsorção óssea, não se calcifica. A ação da osteopontina e da fetuína A, ao resgatar íons de cálcio do meio, é comparada à de proteínas de transporte, como lipoproteínas. Tais agregados

moleculares, constituídos por cálcio e proteínas, são designados *calciproteínas*. Mais do que inibidoras de calcificação, elas podem estar envolvidas na possível reversibilidade de depósitos minerais patológicos.

▸ **Osteoprotegerina.** A osteoprotegerina é uma glicoproteína que bloqueia a diferenciação de células precursoras em osteoclastos. Sua ação se dá como um falso receptor solúvel para o ligante do receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANKL); desse modo, compete com o receptor ativador do fator nuclear kappa B (RANK, de *receptor activator of nuclear factor kappa B*), receptor presente em osteoclastos e células dendríticas. A evidência da participação da osteoprotegerina em calcificações vasculares vem de estudos em camundongos nocauteados para essa molécula, os quais apresentam calcificação arterial e osteoporose. No entanto, não se conseguiu demonstrar participação de RANKL ou RANK associados a doenças vasculares humanas.

▸ **Mediadores inflamatórios.** A aterosclerose associa-se a aumento sérico de alguns mediadores e marcadores inflamatórios, como proteína C reativa e algumas citocinas (p. ex., IL-6 e TNF-α). As citocinas induzem a síntese de moléculas de adesão em leucócitos e em células endoteliais, recrutando células para os ateromas. *In vitro*, monócitos e macrófagos, tão comuns em placas ateroscleróticas, induzem diferenciação osteogênica de células da parede vascular, o que pode associar-se a calcificação vascular.

▸ **MicroRNA.** Estudo experimental recente sugere a participação de microRNA (miRNA, ver Capítulo 12) na calcificação vascular. Camundongos propensos a calcificação vascular apresentam níveis mais elevados de alguns miRNA (miR-135a*, miR-762, miR-714 e miR-712*), os quais teriam como alvo proteínas relacionadas com o efluxo de Ca^{++} intracelular.

▸ **Outros componentes.** Nem todas as calcificações são constituídas por fosfato de cálcio, em forma de cristais de hidroxiapatita. Nos pulmões e nos rins, algumas vezes os depósitos são formados por carbonato de cálcio; nas mamas e nos rins, às vezes são encontrados depósitos de oxalato de cálcio. Depósitos de oxalato de cálcio não se coram na coloração por hematoxilina e eosina; sua presença é mais bem documentada se a amostra é analisada sob luz polarizada (Figura 7.18).

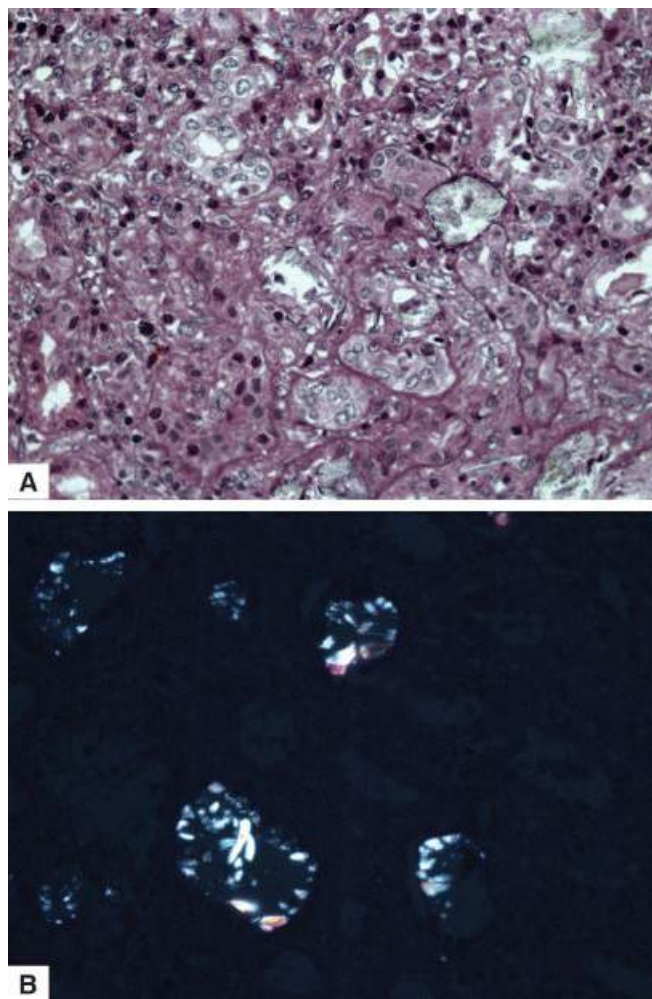



Figura 7.18 Depósitos de oxalato de cálcio. **A**. Rim transplantado. Depósitos de cristais. **B**. Os cristais depositados são fortemente refrigentes sob luz polarizada. (Cortesia do Dr. Stanley de Almeida Araújo, Belo Horizonte-MG).

A deposição de cristais em articulações pode causar inflamações (artrites). O exemplo clássico é a gota, em que se depositam cristais de urato de sódio. Ao serem fagocitados por macrófagos, os cristais podem perfurar os fagolisossomos, ocasionando morte dessas células e resposta inflamatória. Na pseudogota (condrocalcinose), os depósitos contêm di-hidratopirofosfato de cálcio.

Aspectos clínicos

Na maioria dos casos, calcificações patológicas não têm repercussões clínicas. Às vezes, a calcificação em vasos pode alterar a pressão de pulso e aumentar o risco de ruptura e de fenômenos tromboembólicos (Figura 7.19). A calcificação em folhetos de valvas cardíacas forma-se especialmente em idosos (Figura 7.20) e em endocardites, sobretudo a reumática. Depósitos de cálcio podem ocorrer também em biopróteses valvares, resultando em sua disfunção. Em biopróteses, a calcificação parece facilitada pela fixação do tecido usado na confecção desses dispositivos em soluções que contêm glutaraldeído.

Os depósitos de cálcio são caracteristicamente radiopacos e passíveis de detecção em exames radiográficos. A calcificação "fisiológica" da glândula pineal define a linha média do cérebro em radiografias simples, possibilitando a detecção de desvios. Mamografia permite a identificação de microcalcificações mamárias, que são importante sinal de alerta para a detecção precoce de neoplasias. Quando extensa, calcificação na parede arterial pode ser sinal de aterosclerose. Certos tumores são mais propensos a apresentar calcificações que, por serem detectáveis em exames radiográficos e ao estudo histológico, podem auxiliar no diagnóstico; no sistema nervoso, por exemplo, microcalcificações são frequentes em oligodendrogliomas, ganglioneuromas e neurocitomas.

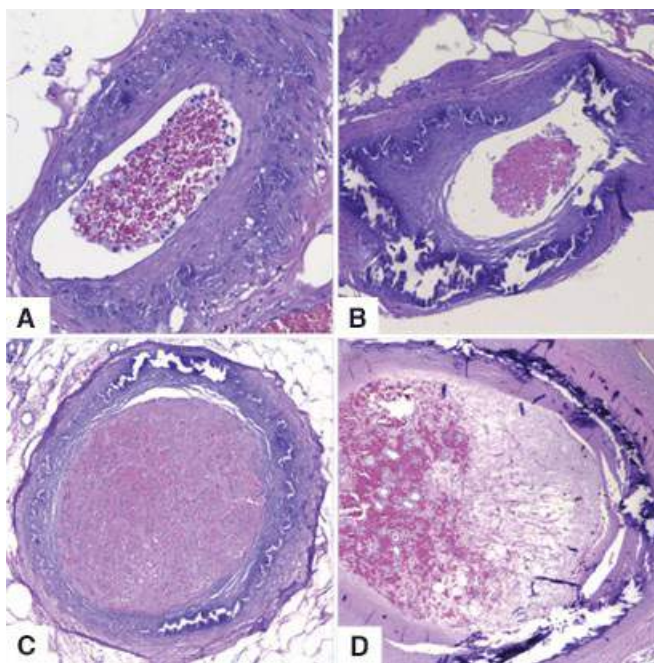



Figura 7.19 Calcificação arterial. **A.** Pequenos focos de calcificação na camada média da artéria. **B.** Calcificação extensa na camada média. Em **A** e **B** a luz do vaso permanece inalterada. **C.** Calcificação da parede e trombose recente, oclusiva. **D.** Calcificação associada a aterosclerose e trombo em organização.

Figura 7.20 Nódulos calcificados nas semilunares da valva aórtica.

Calcifilaxia

Calcifilaxia caracteriza-se por necrose da pele provocada por oclusão vascular associada à calcificação de pequenos vasos subcutâneos. O prognóstico é ruim: cerca de metade dos pacientes falece no primeiro ano após o diagnóstico. Tal quadro associa-se a condições acompanhadas de hipercalcemia, como insuficiência renal, hiperparatireoidismo ou hipervitaminose D, embora seja descrita também em pacientes com outras doenças, como diabetes melito e doenças auoimunes ou inflamatórias crônicas com níveis séricos normais de cálcio e fosfato. Esta condição tem semelhança com a calcificação abrupta que surge em vários órgãos e tecidos de ratos tratados com um agente hipercalcêmico (sensibilizador) e depois injetados com diferentes substâncias desencadeadoras. Animais sensibilizados com altas doses de vitamina D ou paratormônio e posteriormente desafiados com outra substância (p. ex., albumina de ovo) por via subcutânea desenvolvem rápida

calcificação no sítio da injeção. A calcificação não ocorre se o animal não foi previamente sensibilizado.

■ Cálculos

A palavra cálculo é usada para designar massas sólidas, esféricas, ovais ou facetadas, compactas, de consistência argilosa a pétrea, que se formam em certos órgãos, particularmente vesícula biliar e rins. A origem do termo é latina, significando "seixo" ou "pedra", que, em tempos antigos, eram usados para fazer cálculos aritméticos. A designação popular "pedra" na vesícula ou nos rins tem o mesmo significado. O termo litíase, também sinônimo, quando empregado como sufixo ao nome do órgão afetado, serve para indicar condições específicas: nefrolitíase (rim), colelitíase (vesícula biliar), coledocolitíase (colédoco) e sialolitíase (glândula salivar).

A composição dos cálculos varia de acordo com o órgão. Na **vesícula biliar**, formam-se a partir de modificações na composição da bile, sobretudo saturação de um de seus componentes, o que possibilita a precipitação de frações insolúveis, em geral em torno de um núcleo orgânico (células descamadas, bactérias ou o próprio muco). Os cálculos biliares podem ser únicos ou múltiplos, puros ou mistos, com proporções variáveis de colesterol, bilirrubinato, sais orgânicos e inorgânicos de cálcio e sais biliares (Figura 7.21). Em geral, são radiolúcidos; a ultrassonografia é o método de escolha para sua detecção. Quando se impactam no colo da vesícula ou em outro ponto das vias biliares, os cálculos podem causar obstrução e cólica biliar. Se a obstrução ocorrer abaixo da união com o ducto pancreático, pode causar pancreatite aguda por obstrução da drenagem pancreática e consequente extravasamento de suco pancreático no órgão.

Nos **rins**, outra sede frequente de cálculos, a composição destes é variável, dadas as próprias características químicas da urina. A maioria dos cálculos renais é formada por cálcio, estando o oxalato de cálcio e o fosfato de cálcio envolvidos em cerca de 80% deles. Em geral, como os cálculos são radiopacos, a radiografia simples possibilita sua detecção. Em menor número de casos, os cálculos renais são formados por ácido úrico (ver Gota, Capítulo 27) ou por fosfato de amônio e magnésio. Raramente, os cálculos são formados por cistina (cistinúria), fármacos ou urato de amônio. Quando preenchem ou se amoldam aos cálices maiores e menores, fixando-se nessa localização, os cálculos são chamados coraliformes. Os cálculos não coraliformes localizam-se nos cálices, na pelve renal, no ureter ou na bexiga (cálculo vesical). Dependendo do tamanho, é possível a passagem do cálculo pelas vias urinárias e, portanto, sua eliminação. A cólica renal, manifestação dolorosa típica da nefrolitíase, deve-se à impactação do cálculo no trajeto urinário.

A formação de *cálculos renais* depende sobretudo do aumento da concentração dos seus constituintes, o que resulta em supersaturação. Nos cálculos contendo *cálcio*, os pacientes geralmente têm hipercalcemia e hipercalciúria (esta pode existir sem hipercalcemia). Cálculos de *fosfato de amônia e magnésio* formam-se sobretudo quando há infecções por bactérias que possuem urease (p. ex., *Proteus*), que libera amônia. Alcalinização da urina favorece a precipitação de sais de fosfato de amônia. Nos cálculos de *cistina*, os pacientes têm defeito genético que resulta em cistinúria. Na maioria das vezes, os cálculos renais originam-se: (1) na superfície da papila renal, em sítios de placas intersticiais de apatita, denominadas placas de Randall; (2) em tampões calcários aderidos à saída dos ductos coletores, tal como ocorre na hiperoxalúria e na acidose tubular distal; (3) livres na urina em solução no sistema coletor, como cistinúria.

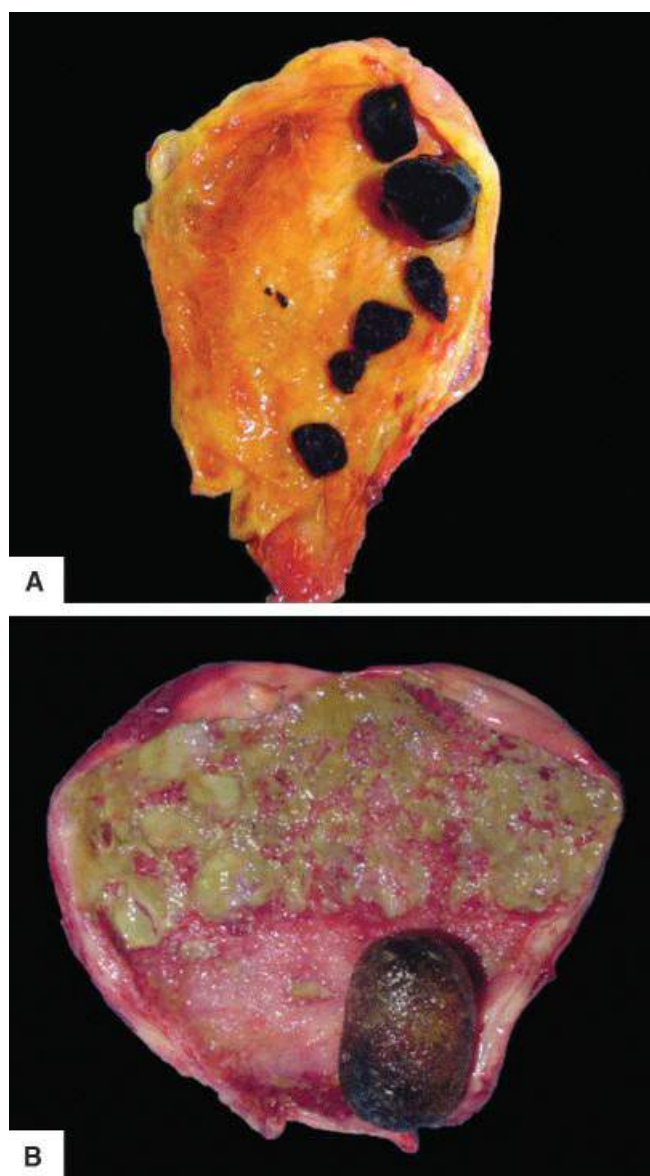



Figura 7.21 Colelitíase. **A.** Cálculos pigmentares (bilirrubinato) de tamanhos variados, na luz da vesícula biliar. **B.** Cálculo misto, único, volumoso, associado a colecistite aguda (notar material purulento recobrindo a superfície interna da vesícula biliar). (Cortesia do Prof. Tarcizo Afonso Nunes, Belo Horizonte-MG.)

Na **sialolitíase**, concreções sólidas formam-se nos ductos de glândulas salivares. Na maioria dos casos, a formação do cálculo parece relacionada com sialadenite crônica obstrutiva. A estagnação de secreções ricas em cálcio causa precipitação luminal, possivelmente em torno de partículas de muco ou de células degeneradas, formando sialólitos (Figura 7.22). Além de cálculos, depósitos ou concreções microscópicos podem surgir em certos órgãos, em forma dos chamados corpos psamomatosos, muito comuns na próstata e alguns tumores.

Figura 7.22 Sialolitíase. Glândula salivar maior apresentando grande cálculo (sialólito) que ocupa o ducto. (Cortesia do Prof. José de Souza Andrade Filho, Belo Horizonte-MG.)

▸ Leitura complementar

■ Pigmentações

AROSIO, P, LEVI, S. Cytosolic and mitochondrial ferritins in the regulation of cellular iron homeostasis and oxidative damage. *Biochim Biophys Acta, 1800*:783-92, 2010.

BABITT, JL, LIN, HY. The molecular pathogenesis of hereditary hemochromatosis. *Semin Liver Dis, 31*:280-92, 2011.

BARTON, JC. Hemochromatosis and iron overload: from bench to clinic. *Am J Med Sci, 346(5):*403-12, 2013. doi: 10.1097/MAJ.0000000000000192.

COLLINS, E, HAND, R. Alkaptonuric ochronosis: a case report. *AANA J, 73*:41-6, 2005.

CORRÊA SOARES, JB, MAYA-MONTEIRO, CM, BITTENCOURT-CUNHA, PR, *et al.* Extracellular lipid droplets promote hemozoin crystallization in the gut of the blood fluke *Schistosoma mansoni*. *FEBS Lett, 581*:1742-50, 2007.

DRAKE, PL, HAZELWOOD, KJ. Exposure-related health effects of silver and silver compounds: a review. *Ann Occup Hyg, 49*:575-85, 2005.

FABRIS, L, CADAMURO, M, OKOLICSANYI, L. The patient presenting with isolated hyperbilirubinemia. *Dig Liver Dis, 41*:375-81, 2009.

IANCU, TC. Ultrastructural aspects of iron storage, transport and metabolism. J *Neural Transm, 118*:329-35, 2011.

KIND, F, SCHERER, K, BIRCHER, AJ. Contact dermatitis to para-phenylenediamine in hair dye following sensitization to black henna tattoos – an ongoing problem. *J Dtsch Dermatol Ges, 10*:doi: 10.1111/j.1610-0387.2012.07882.x, 2012.

KLUGER, N, PLANTIER, F, MOGUELET, P, *et al.* Les tatouages: histoire naturelle et histopathologie des reactions cutanées. *Ann Dermatol Venereol, 138*:146-54, 2011.

MCCLAIN, CM, KANTROW, SM, ABRAHAM, JL, *et al*. Localized cutaneous argyria: two case reports and clinicopathologic review. *Am J Dermatopathol, 35(7):*e115-8 2013. doi: 10.1097/DAD.0b013e318284e37b

NOWOTNY, K, JUNG, T, GRUNE, T *et al*. Accumulation of modified proteins and aggregate formation in aging. *Exp Gerontol, 57:*122-31, 2014. doi: 10.1016/j.exger.2014.05.016.

ORTIZ, AE, ALSTER, TS. Rising concern over cosmetic tattoos. *Dermatol Surg, 38*:424-9, 2012.

PARK, HY, KOSMADAKI, M, YAAR, M *et al*. Cellular mechanisms regulating human melanogenesis. *Cell Mol Life Sci, 66*:1493-506, 2009.

RAJAWAT, YS, HILIOTI, S, BOSSIS, I. Aging: Central role for autophagy and the lysosomal degradative system. *Ageing Res Rev, 8*:199-213, 2009.

SHINOHARA, MM, NGUYEN, J, GARDNER, J *et al*. The histopathologic spectrum of decorative tattoo complications. *J Cutan Pathol, 39:*1110-8, 2012. doi: 10.1111/cup.12023.

SIGALA, PA, GOLDBERG, DE. The peculiarities and paradoxes of Plasmodium heme metabolism. *Annu Rev Microbiol, 68:*259-78, 2014.

SMITH, RW, LEPPARD, B, BARNETT, NL *et al*. Chrysiasis revisited: a clinical and pathological study. *Br J Dermatol, 133*:671-8, 1995. Sticova, E, Jirsa, M. New insights in bilirubin metabolism and their clinical implications. *World J Gastroenterol, 19(38):*6398-407, 2013. doi: 10.3748/wjg.v19.i38.6398.

VIDEIRA, IF, MOURA, DF, MAGINA, S. Mechanisms regulating melanogenesis. *An Bras Dermatol, 88:*76-83, 2013.

WALLACE, DF, SUBRAMANIAM VN. Non-HFE haemochromatosis. *World J Gastroenterol, 13*:4690-8, 2007.

WUNDERLICH, J, ROHRBACH, P, DALTON, JP. The malaria digestive vacuole. *Front Biosci (Schol Ed), 4*:1424-48, 2012.

YAMAGUCHI, Y, HEARING, VJ. Melanocytes and their diseases. *Cold Spring Harb Perspect Med, 4(5). pii:* a017046, 2014. doi: 10.1101/cshperspect.a017046.

■ Calcificações

ABEDIN, M, TINTUT, Y, DEMER, LL. Vascular calcification: mechanisms and clinical ramifications. *Arterioscle. Thromb Vasc Biol, 24*(7):1161-70, 2004.

ANDERSON, HC. Calcific diseases. A concept. *Arch Pathol Lab Med, 107*(7):341-48, 1983.

BAKHIREVA, LN, LAUGHLIN, GA, BETTENCOURT, R *et al*. Does osteoprotegerin or receptor activator of nuclear factor-kappa B ligand mediate the association between bone and coronary artery calcification? *J Clin Endocrinol Metab, 93*:2009-12, 2008.

DANILEVICIUS, DF, LOPES, JB, PEREIRA, RMR. Bone metabolism and vascular calcification. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research, 40*:435-42, 2007.

DAS, DK. Psammoma body: a product of dystrophic calcification or of a biologically active process that aims at limiting the growth and spread of tumor? *Diagn Cytopathol, 37*(7):534-41, 2009.

DUBEY, S, SHARMA, R, MAHESHWARI, V. Scrotal calcinosis: idiopathic or dystrophic? *Dermatol Online J, 16*(2):5, 2010.

EVAN, AP. Physiopathology and etiology of stone formation in the kidney and the urinary tract. *Pediatr Nephrol, 25*(5):831-41, 2010.

EWENCE, AE, BOOTMAN, M, RODERICK, HL *et al*. Calcium phosphate crystals induce cell death in human vascular smooth muscle cells: a potential mechanism in atherosclerotic plaque destabilization. *Circ Res,103*; e28-e34, 2008.

GIACHELLI, CM. Ectopic calcification. Gathering hard facts about soft tissue mineralization. *Am J Pathol, 154*:671-75, 1999.

GIACHELLI, CM. The emerging role of phosphate in vascular calcification. *Kidney Int, 75*(9):890-97, 2009.

GUI, T, ZHOU, G, SUN, Y *et al*. MicroRNAs that target Ca^{2+} transporters are involved in vascular smooth muscle cell calcification. *Lab Invest, 92*(9):1250-59, 2012.

JAHNEN-DECHENT, W, SCHÄFER, C, KETTELER, M *et al*. Mineral chaperones: a role for fetuin-A and osteopontin in the inhibition and regression of pathologic calcification. *J Mol Med, 86*:379-89, 2008.

KIM, KM, HERRERA, GA, BATTARBEE, HD. Role of glutaraldehyde in calcification of porcine aortic valve fibroblasts. *Am J Pathol, 154*(3):843-52, 1999.

SCHOPPET, M, PREISSNER, KT, HOFBAUER, LC. RANK ligand and osteoprotegerin: paracrine regulators of bone metabolism and vascular function. *Arterioscler Thromb Vasc Biol, 1*;22(4):549-53, 2002.

STEITZ, SA, SPEER, MY, MCKEE, MD *et al.* Osteopontin inhibits mineral deposition and promotes regression of ectopic calcification. *Am J Pathol, 161*(6):2035-46, 2002.

TSE, GM, TAN, P-H, CHEUNG, HS *et al*. Intermediate to highly suspicious calcification in breast lesions: a radiopathologic correlation. *Breast Cancer Res Treat, 110*(1):1-7, 2008.

VATTIKUTI, R, TOWLER, DA. Osteogenic regulation of vascular calcification: an early perspective. *Am J Physiol Endocrinol Metab, 286*(5):E686-E696, 2004.

WALLIN, R SCHURGERS, L, WAJIH, N. Effects of the blood coagulation vitamin K as an inhibitor of arterial calcification. *Thromb Res, 122*(3):411-7, 2008.

ZEMBOWICZ, A. Calciphylaxis: recognition and pathophysiological considerations. *Pathol Case Reviews*, *16*:35-8, 2011.

8

Reparo de Lesões

Fausto Edmundo Lima Pereira

As lesões teciduais que se acompanham de morte celular e/ou destruição da matriz extracelular sofrem um processo de cura que se dá por regeneração ou cicatrização. Na regeneração, o tecido morto é substituído por outro morfofuncionalmente idêntico; na cicatrização, um tecido neoformado, originado do estroma (conjuntivo ou glia), substitui o tecido perdido. Ao longo do capítulo, serão descritos os aspectos mais importantes desses processos, além de exemplos e comentários gerais sobre reparo de lesões nos tecidos ósseo, cartilaginoso e nervoso. Como no reparo de lesões sempre há proliferação de células do parênquima ou do estroma dos órgãos afetados, antes de se abordar tal processo, são úteis alguns breves comentários sobre o processo normal de multiplicação celular e sua regulação.

■ Mecanismos de controle da proliferação celular

Proliferação e diferenciação celulares são processos essenciais para os seres vivos. A multiplicação celular, responsável pela formação do conjunto de células que compõem os indivíduos, é indispensável durante o desenvolvimento normal dos organismos e necessária para repor as células que morrem após seu período de vida ou por processos patológicos. A diferenciação refere-se à especialização morfológica e funcional das células que permite o desenvolvimento do organismo como um todo integrado.

No seu ciclo vital, as células encontram-se em duas fases ou períodos: (1) mitose, quando as células dividem o material nuclear (cariocinese) e fazem a citocinese; (2) interfase, período entre duas divisões celulares. Essas fases constituem o ciclo celular, ilustrado na Figura 8.1. A duração da mitose é curta (não ultrapassa 1 h), enquanto a da interfase varia muito, dependendo do tipo de célula. Em cultura, células humanas completam um ciclo em cerca de 24 h. Como os períodos de S, G_2 e M do ciclo celular consomem tempo mais ou menos constante, o que varia é a duração do período G_1. Algumas células ciclam continuamente (p. ex., epitélios de revestimento, medula óssea). Outras, após a fase M (mitose) deixam o ciclo, vão para o compartimento G_0 e nele permanecem por período variado; se estimuladas, retornam ao ciclo na fase G_1 (p. ex., hepatócitos). Há, também, células que, uma vez formadas, abandonam o ciclo celular e passam a fazer parte do compartimento não replicativo (p. ex., neurônios, miocélulas cardíacas).

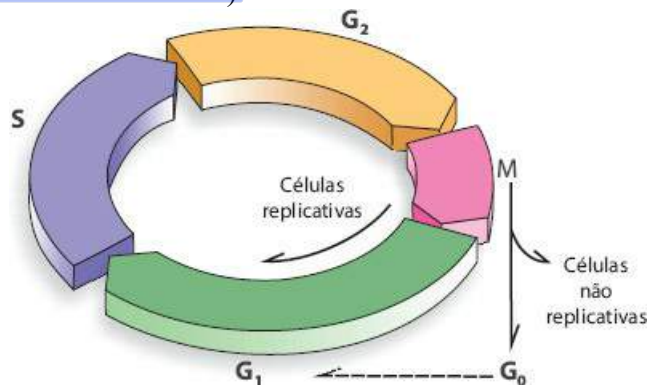



Figura 8.1 Representação esquemática do ciclo celular.

Em tecidos com renovação contínua (lábeis), encontram-se células em mitose, células nas fases G_1, S e G_2 e células que estão se diferenciando. Em tecidos estáveis, as células se diferenciam e deixam o ciclo (fase G_0), mantendo, no entanto, a capacidade de entrar em G_1 se forem devidamente estimuladas (células quiescentes). Em tecidos perenes, as células atingem a diferenciação terminal e não mais se dividem. Se estimuladas por fatores de crescimento em quantidade elevada, podem entrar em G_1 e sintetizar DNA, mas permanecem em G_2 ou completam a divisão nuclear, mas sem realizar a divisão celular. Formam-se, assim, núcleos poliploides, como acontece com neurônios e células musculares estriadas ou cardíacas.

Nas diferentes fases do ciclo celular, as células podem ser identificadas por seu conteúdo em DNA ou pelo reconhecimento de moléculas expressas nas diferentes fases do ciclo. Células em G_1 têm cromossomos em duplicata (paternos e maternos); portanto, têm DNA = 2n, em que n é a quantidade de DNA existente no complexo haploide. Após a síntese, a quantidade de DNA é 4n, voltando a 2n em cada célula-filha após mitose. Essa avaliação pode ser feita por métodos histoquímicos (coloração pelo Feulgen e leitura em citofotômetro – ver Capítulo 2) ou por tratamento com substância fluorescente específica para DNA (p. ex., brometo de etídio) e avaliação em citômetro de fluxo. A identificação de moléculas que aparecem quando a célula está em G_1, S ou G_2, especialmente ciclinas, possibilitou a obtenção de anticorpos monoclonais que permitem a identificação delas pela imuno-histoquímica. Encontram-se disponíveis anticorpos monoclonais que reconhecem diferentes ciclinas (complexos ciclinas/CDK) e marcam as células que estão no ciclo, indicando, indiretamente, o índice de proliferação do tecido (PCNA, de *proliferation cell nuclear antigen*, e Ki 67 são os anticorpos monoclonais mais

usados para avaliar o índice de proliferação celular).

Controle do ciclo celular

As células regulam o ciclo celular por mecanismos muito conservados na natureza, razão pela qual são semelhantes em diferentes espécies. A regulação é feita por: (1) sinais externos, chamados *fatores de crescimento*; (2) moléculas da própria célula capazes de: (a) perceber ameaças para a estabilidade do genoma (*moléculas guardiães do genoma*); (b) promover o início e a progressão da divisão celular (*ciclinas* e *CDK*).

O ciclo celular consiste em uma série complexa de eventos altamente regulados que culminam em duplicação do DNA e em divisão da célula. No entanto, uma vez iniciado, o fenômeno não progride automaticamente. É que existem pontos estratégicos (de restrição ou de checagem) nos quais há uma "parada", podendo ocorrer continuidade ou bloqueio do ciclo. Em mamíferos, o principal momento de regulação está na fase G_1, no chamado primeiro ponto de restrição (G_1/S), o qual, uma vez ultrapassado, permite à célula prosseguir nas fases S e G_2. Outro ponto de restrição está em G_2(G_2/M): as células duplicam o DNA e ficam à espera do sinal para realizar a mitose (é o que acontece com oócitos de mamíferos, que permanecem em G_2 por longo período após o nascimento). Com isso, determinada fase só ocorre se a anterior estiver completa ou se as condições do meio forem adequadas. O bloqueio em G_2 impede o início da mitose antes de completada a duplicação do DNA ou se o DNA estiver lesado. Esses pontos de checagem representam importantes passos no controle da integridade do genoma. Por meio de sensores complexos formados por proteínas especializadas, o organismo é capaz de perceber quando existe lesão no DNA; reconhecido o dano, essas moléculas inibem o ciclo celular em diferentes fases. Em seguida, esse mesmo sistema estimula a síntese da proteína p53 e a ativação de cinases de pontos de checagem (CHK1 e 2, *checkpoint kinases*) que ativam outras proteínas que param o ciclo em G_1, S ou G_2, promovem o reparo do DNA ou, quando este não é possível, provocam apoptose (ver Figuras 5.23 e 10.29). Defeitos nesse sistema de checagem são a principal causa de instabilidade genômica em células cancerosas (ver Capítulo 10).

A regulação do ciclo celular é feita, sobretudo, por duas classes de proteínas: (1) CDK (*cyclin dependent kinases*); (2) ciclinas, que se ligam às CDK e controlam a taxa de fosforilação das proteínas responsáveis pelos inúmeros fenômenos que ocorrem na divisão celular. As ciclinas são assim denominadas por serem produzidas e degradadas de maneira cíclica em diferentes etapas do ciclo celular e recebem nomes diferentes (A, B, D, E), de acordo com propriedades funcionais e momentos em que atuam. Após a ativação do complexo ciclina/CDK, a ciclina é degradada no sistema ubiquitina-proteassomos. Cada complexo ciclina com CDK regula determinada fase do ciclo. As CDK têm inibidores (CDKI) que pertencem a dois grupos: (1) proteínas p15, p16, p18 e p19, conhecidas como INK4; (2) proteínas p21, p27 e p57.

Quando uma célula é estimulada (p. ex., por fatores de crescimento), ocorre um pulso de produção de ciclinas D, e a célula inicia a fase G1 do ciclo celular. O complexo ciclina D/CDK prepara a síntese do DNA por meio, inicialmente, de fosforilação da proteína pRB (proteína do retinoblastoma – ver Capítulo 10). Na sua forma hipofosforilada, a pRB liga-se ao fator de transcrição E2F. O complexo pRB/E2F recruta a histona desacetilase, que promove compactação da cromatina, impedindo a transcrição gênica. Quando fosforilada, a pRB dissocia-se do complexo pRB/E2F e libera a histona desacetilase, permitindo que o E2F se ligue ao DNA e estimule numerosos genes cujos produtos (ciclina E, DNA polimerases, helicases etc.) promovem a replicação do DNA, ou seja, a entrada da célula na fase S do ciclo celular (Figura 8.2).

Os genes ativados em G1 são chamados genes precoces da mitose e incluem o *JUN*, o *FOS* e o *MYC* (genes mestres que regulam genes codificadores de proteínas necessárias para a síntese do DNA). As ciclinas A e B ativam as CDK necessárias para a progressão da fase S e G2, para a entrada em mitose. A progressão da mitose depende do complexo APC (*anaphase promoter complex*). A Figura 8.3 resume a participação das ciclinas e das CDK no ciclo celular, além de indicar os inibidores de CDK.

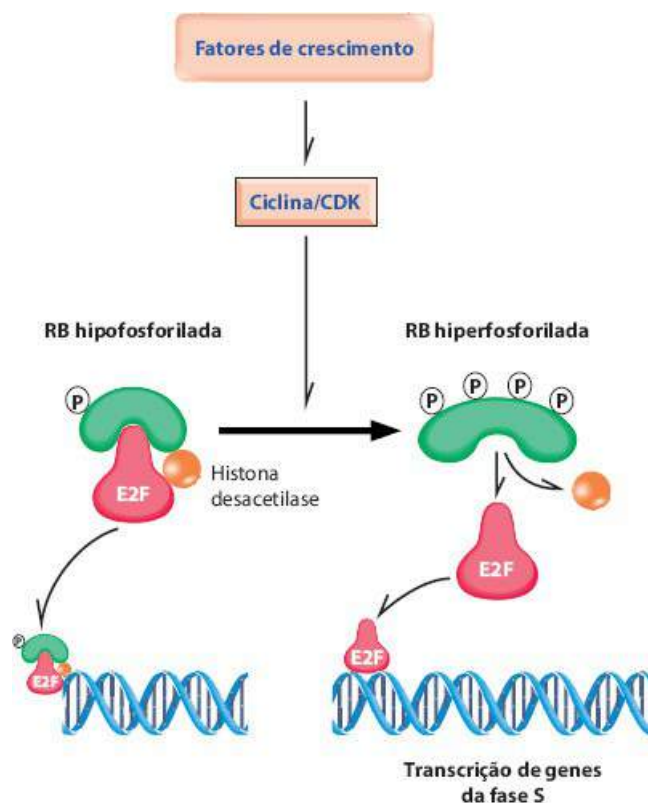



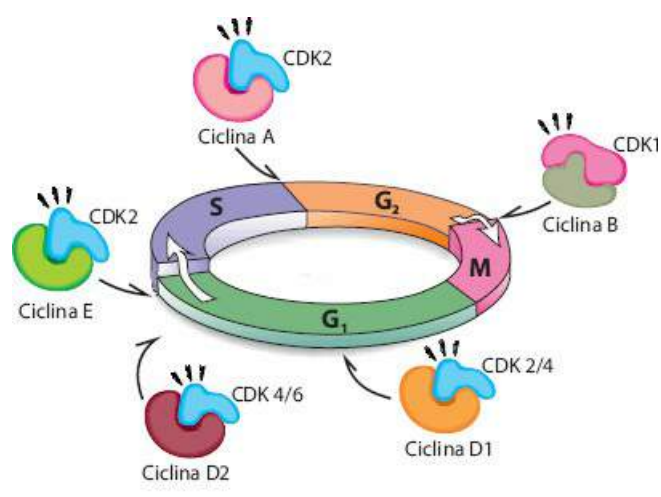
Figura 8.2 Proteína RB e controle da divisão celular. Em células não estimuladas, a pRB fica hipofosforilada e liga-se ao fator de transcrição E2F e à histona desacetilase; esta promove compactação da cromatina. Quando ocorre estímulo por fator de crescimento, ocorre ativação da ciclina D/CDK, que fosforila a pRB, a qual, hiperfosforilada, libera a histona desacetilase e o E2F. Este dirige-se ao núcleo, liga-se ao DNA (a cromatina agora fica descompactada) e estimula genes cujos produtos induzem duplicação do DNA.

CDK	Inibidores de CDK
CDK1	p21, p27, p57
CDK2	p21, p27, p57
CDK4	p15, p16, p18, p19
CDK6	p16, p21, p27, p57

Figura 8.3 Ciclo celular e sua regulação. As ciclinas são responsáveis por ativar as CDK, as quais ativam genes cujos produtos iniciam e fazem progredir o ciclo celular. Os complexos ciclinas D/CDK (2, 4, 6) iniciam e fazem progredir a fase G_1. O complexo ciclina E/CDK2 ativa a síntese de DNA (fase S). O complexo ciclina A/CDK2 atua na terminação na fase S e no início de G_2. O complexo ciclina B/CDK1 termina G_2 e induz o início da mitose (reorganização dos cromossomos, do citoesqueleto etc.). Os principais pontos de restrição estão no início de G1, na transição G_1/S e na transição G_2/M. Na figura,

estão indicados também os inibidores de CDK.

Regulação da proliferação celular | Fatores de crescimento

Em organismos multicelulares e após completada a diferenciação e o crescimento, os órgãos e os tecidos mantêm constante o seu tamanho, conservando o número de suas células. A população celular global de um indivíduo adulto é mantida por meio da ação de fatores que controlam tanto a taxa de multiplicação (esta associada à diferenciação celular) quanto a de sobrevivência das células. Em outras palavras, resulta do balanceamento entre o número de células originadas por mitose e o de perdas celulares, estas geralmente por apoptose. Esses dois fenômenos dependem de sinais específicos que determinam quando as células devem dividir-se ou quando devem morrer, a fim de manter a população em níveis homeostáticos.

A proliferação celular resulta da ação coordenada de numerosos agentes estimuladores e inibidores da divisão celular. Entre eles estão produtos das próprias células, de células vizinhas ou de células situadas a distância, além de componentes do microambiente extracelular. O balanceamento preciso dessas forças opostas em diferentes momentos funcionais é que permite manter a população celular normal.

Numerosas substâncias têm a propriedade de controlar a taxa de divisão celular. As mais importantes são os chamados fatores de crescimento (FC) polipeptídicos, que têm a capacidade de estimular ou de inibir a multiplicação celular. Alguns atuam em células específicas; outros agem sobre vários tipos celulares. Os FC têm papel importante na proliferação celular durante o período embrionário e na manutenção da população celular normal nos organismos adultos. Para atuarem nas células, os FC ligam-se a receptores, quase sempre localizados na membrana citoplasmática (há também receptores no citoplasma e no núcleo). Os fatores de crescimento atuam por mecanismo *autócrino* (uma mesma célula produz e responde ao FC), *parácrino* (uma célula recebe a ação do FC produzido por uma célula vizinha) ou *endócrino* (o FC secretado por uma célula age em células distantes). Os FC mais importantes estão listados no Quadro 8.1 e descritos a seguir:

- O fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF), representado por uma família de proteínas com duas cadeias polipeptídicas, é mitogênico para células mesenquimais. Produzido por plaquetas, macrófagos, endotélio, células musculares e algumas células tumorais, atua mediante a ligação a dois receptores celulares (α e β). O PDGF estimula a proliferação e a migração de células musculares lisas, fibroblastos e células gliais. Além disso, exerce quimiotaxia para monócitos e fibroblastos e estimula a cicatrização de feridas. O PDGF atua em receptores com atividade cinase em tirosina (PDGFR α e β)
- O fator de crescimento epidérmico (EGF) é produzido por muitos tipos de células e mitogênico para células epiteliais e mesenquimais. O EGF atua por meio de receptores com atividade de cinase em tirosina pertencentes a uma família com quatro membros: (a) EGFR (erbB1); (b) HER2/neu (erb2); (c) HER3 (erbB3); (d) HER 4 (erbB4). Ligação com o EGF ativa o receptor, que se autofosforila e recruta proteínas de adaptação que iniciam a cascata de ativação de MAPK e PI3K, as quais ativam a proliferação e a sobrevivência da célula (ver Figura 5.5). Após essas reações, o receptor e o EGF são internalizados por endocitose, a fim de se evitar estimulação continuada das células. Os receptores da família EGF reconhecem outros ligantes, como o TGF-α (HER2) e a neurorregulina (HER4), que têm efeitos semelhantes aos do EGF
- O fator de crescimento de fibroblastos (FGF) pertence a uma família de FC, com dois representantes. O FGF ácido age somente no sistema nervoso; o FGF básico é produzido em muitos órgãos e por macrófagos ativados. Como estimula a proliferação de fibroblastos e de células endoteliais, é muito importante na angiogênese e na cicatrização. Os FGF são reconhecidos em uma família de receptores com atividade cinase em tirosina (sete membros)
- Os fatores de crescimento transformantes (TGF) são de dois tipos: TGF-α e TGF-β. O TGF-α é produzido por células embrionárias ou da placenta, tem grande homologia com o EGF, liga-se ao mesmo receptor do EGF e estimula a proliferação de fibroblastos e de células epiteliais. O TGF-β, que tem três isoformas (β1, β2 e β3), é sintetizado por uma grande variedade de células (plaquetas, linfócitos T, endotélio e macrófagos) e pode tanto estimular quanto inibir a multiplicação celular. O TGF-β atua em dois receptores (TGF-βR I e II, com atividade de cinase em serina e treonina), cuja ligação ativa a fosforilação de fatores de transcrição da família SMAD. Em muitas células epiteliais, tem efeito inibitório; em fibroblastos e células musculares lisas, estimula a proliferação. Como é quimiotático e mitogênico para fibroblastos e estimula a produção de colágeno, o TGF-β favorece a fibrogênese e tem papel relevante na cicatrização e na fibrose que surge em muitas inflamações crônicas (fígado, pulmão); além disso, é potente anti-inflamatório (ver Capítulo 4). O TGF-β pertence a uma superfamília de ligantes que inclui as BMP (*bone morfogenetic proteins*), o Nodal (fator de crescimento presente no embrião e expresso em vários cânceres) e o GDF (*growth derived factors*), este incluindo a miostatina ou GDF8. As BMP, que são morfógenos importantes para tecidos mesenquimais e epiteliais, atuam em TGF-βR, via SMAD, havendo cinco isoformas no TGF-βRI e sete no TGF-βRII, o que possibilita a formação de diferentes combinações para transduzir os sinais de todos os membros da superfamília
- Os fatores estimuladores da formação de colônias (CSF) regulam a proliferação e a diferenciação de células hematopoéticas; incluem o CSF-M (de macrófagos), o CSF-GM (de granulócitos e macrófagos) e o CSF-G (de

granulócitos). A interleucina-3 (IL-3) estimula colônias de vários tipos celulares (entre eles, basófilos e mastócitos) e é denominada multi-CSF. Os CSF são reconhecidos em receptores com atividade cinase em tirosina

- A interleucina-2 (IL-2) é produzida por linfócitos T auxiliares e induz a proliferação de linfócitos Th1 e linfócitos CD8+ supressores e citotóxicos. O receptor tem três cadeias, α, β e γ, que podem ser expressas duas a duas (receptores de baixa afinidade) ou formar o complexo trimolecular (receptor de alta afinidade). Quando se liga ao agonista, o receptor ativa cinases do citosol (JAK 1 e 3) que ativam: (a) fatores de transcrição da família STAT; (b) PI3K; (c) via das MAPK (*mitogen activated protein kinases*)
- Os fatores de crescimento semelhantes à insulina (IGF-I e IGF-II) correspondem às somatomedinas C e A. A somatomedina C é produzida em resposta ao hormônio de crescimento, constitui importante fator de crescimento presente no soro ou no plasma e estimula a proliferação de muitos tipos celulares. Atua em receptores com atividade cinase em tirosina, semelhante à do receptor da insulina, o qual, quando se liga ao agonista, recruta várias proteínas de adaptação ativadoras de diferentes vias de proliferação e sobrevivência
- O fator de crescimento de hepatócitos (HGF) é sintetizado por fibroblastos, outras células mesenquimais e endotélio. Conhecido também como SF (de *scatter factor*), por favorecer o espalhamento de células em cultura, ou como PRGF (de *plasminogen related growth factor*), induz proliferação de hepatócitos, endotélio e células epiteliais e mesenquimais mediante atuação em receptor transmembranoso com atividade cinase em tirosina chamado MET. Em tecidos normais, é importante na diferenciação da placenta, do fígado e de músculos. Tanto o HGF quanto o seu receptor MET são importantes em vários tipos de câncer
- O fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF), que possui cinco isoformas (A, B, C, D e F), ligam-se a dois receptores (VEGFR1 e 2) e induz a formação de vasos durante a embriogênese (vasculogênese) e na vida adulta (angiogênese). O VEGF tem papel destacado na angiogênese e na linfangiogênese em tumores, inflamações crônicas e cicatrização
- As proteínas *hedgehog* (em mamíferos, são três: *sonic, indian e desert*), também reguladoras do desenvolvimento embrionário, atuam em receptores de sete voltas na membrana, com mecanismo de regulação mais complexo, resumido na Figura 8.4 (receptores *patched* e *smoothned*). Quando o agonista se liga ao receptor, esta via estimula genes ativadores da proliferação celular. A ativação desse sistema ocorre em vários processos de reparo por fibrose e em cânceres humanos, sendo esse um dos principais fatores de crescimento alterados no carcinoma basocelular
- As proteínas WNT funcionam como reguladoras do desenvolvimento embrionário; atuam em receptores de sete voltas na membrana (denominados *frizzled*) e atuam em associação à β-catenina. Em vários tumores, há envolvimento de proteínas WNT e de receptores *frizzled*, mutados ou hiperexpressos (Figura 8.5). Ao ativar o receptor *frizzled*, a WNT influencia, também, vários genes cujos produtos regulam o citoesqueleto, mudando o fenótipo das células, o que tem papel na carcinogênese (ver Capítulo 10); nos processos de reparo, parece ser essencial na transição epiteliomesenquimal envolvida em fibroses.

Quadro 8.1 Origem e sítios de ação de alguns fatores de crescimento

Fator de crescimento	Fonte	Células-alvo
EGF	Glândula submandibular, urina	Células epiteliais, mesenquimais e gliais
TGF-α	Placenta, embrião, células transformadas	As mesmas do EGF
TGF-β	Plaquetas, placenta, endotélio, macrófagos	Fibroblastos, ceratinócitos, epitélio da mama
PDGF	Plaquetas, células endoteliais, placenta, macrófagos	Células mesenquimais, trofoblasto, células musculares lisas
IGF-I	Fígado adulto, células musculares lisas	Epitélios, células mesenquimais
IGF-II	Fígado fetal, placenta	Epitélios, células mesenquimais
IL-2	Linfócitos T auxiliares	Linfócitos T citotóxico e supressor
FGF	Cérebro, hipófise, macrófagos	Fibroblastos, células endoteliais
CSF-M	Fibroblastos, endotélio	Progenitores de monócitos
CSF-GM	Linfócitos T, endotélio, fibroblastos	Progenitores de granulócitos e monócitos
CSF-G	Macrófagos, fibroblastos, endotélio	Progenitores de granulócitos

IL-3 ou multi-CSF	Linfócitos T	Progenitores de eosinófilos, mastócitos e monócitos
HGF ou SF ou PRGF	Clivagem do plasminogênio	Células epiteliais (sobretudo hepatócitos e endotélio) e mesenquimais
VEGF	Linfócitos, macrófagos, células cancerosas	Endotélio vascular e linfático
Hedgehog	Linfócitos, macrófagos, células embrionárias, células cancerosas	Células mesenquimais, células cancerosas
WNT	Células embrionárias e cancerosas	Células mesenquimais e cancerosas

O alvo mais importante dos FT que regulam a proliferação celular são as ciclinas. Quando ligados a seus agonistas, os receptores para fatores de crescimento ativam a expressão de genes das ciclinas D, cuja síntese aumenta, aumentando o número de complexos ciclina D/CDK4 ou 6, que induzem a célula a passar o primeiro ponto de restrição e a entrar no ciclo. Se o receptor deixa de ser estimulado, a produção das demais ciclinas não ocorre, ficando a célula sem estímulo para vencer o segundo ponto de restrição (permanece quiescente ou em G_0).

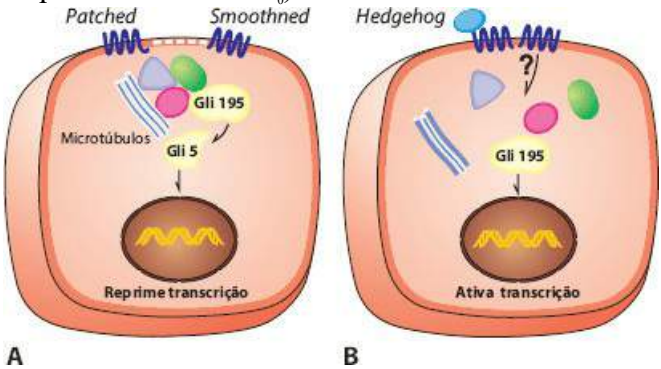



Figura 8.4 Os fatores de crescimento do grupo *hedgehog* atuam em receptores de sete voltas na membrana denominados *patched* e *smoothned*. **A.** Na ausência do agonista, o *patched* inibe o *smoothned*. Nessa situação, um fator de transcrição (Gli – homólogo humano do Ci de drosófila) associa-se a microtúbulos e a um complexo proteico que favorece a proteólise parcial de Gli, gerando um fragmento que tem forte atividade repressora da transcrição. **B.** Na presença de *hedgehog*, o receptor *patched* é ativado, o *smoothned* fica liberado e ativa, por via ainda não conhecida, a desagregação do complexo proteico que faz a degradação parcial de Gli. Nesse caso, o Gli é liberado sem proteólise e dirige-se ao núcleo, no qual é potente ativador da transcrição de genes de proliferação e diferenciação celulares.

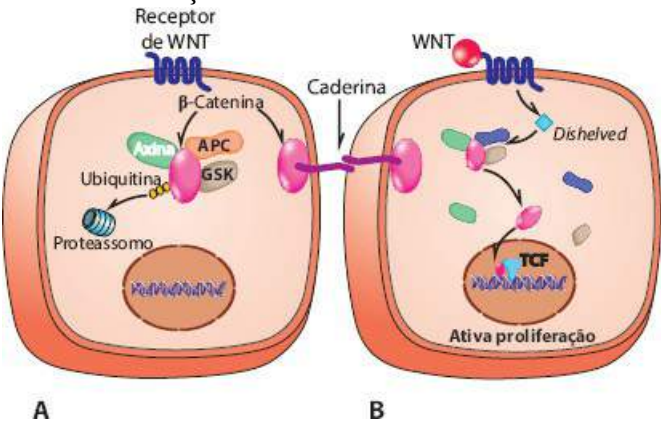



Figura 8.5 Multiplicação celular associada ao WNT e à β-catenina. **A.** O fator de crescimento WNT utiliza um receptor de sete voltas na membrana. Na ausência de WNT, a β-catenina fica associada às proteínas APC, GSK e axina; este complexo proteico favorece a ubiquitinação da β-catenina e a sua degradação em proteassomos. **B.** Quando o WNT estimula seu receptor, ocorre ativação de uma proteína intermediária (*dishelved*) que atua sobre o complexo β-catenina-APC-GSK-axina, dissociando-o. Livre no citosol, a β-catenina não é degradada, dirige-se ao núcleo e ativa o fator de transcrição TCF, que estimula genes de proliferação celular.

Alguns fatores de crescimento influenciam não só a proliferação como também a migração de células. Além de ativarem MAPK, induzindo mitose, tais receptores ativam proteínas G citosólicas (GTPases denominadas RHO, RAC e CDC 42) que atuam no processo de reorganização do citoesqueleto e na aquisição do fenótipo de célula móvel. Tais fatores também ativam genes de metaloproteases, facilitando a degradação da matriz extracelular e o deslocamento celular. Entre esses, está o SF (*scatter factor*, por induzir dispersão de células em cultura, ou *hepatocyte growth factor*, por ter sido identificado inicialmente em hepatócitos). O receptor desse fator, conhecido como MET, encontra-se mutado em muitos cânceres.

Receptores de fatores de crescimento

Os fatores de crescimento utilizam receptores de membrana para transferir o sinal para dentro da célula. Tais receptores são de três tipos: (1) receptores transmembranosos com atividade de proteína cinase em tirosina ou em serina e treonina; (2) receptores transmembranosos sem atividade de proteína cinase; (3) receptores de várias voltas na membrana, associados a uma proteína G trimérica. Com a ligação do FC ao seu receptor, são ativadas vias que resultam em modificações na expressão de inúmeros genes.

Nas células que estão em G0, a ativação do receptor de FC ativa várias vias de sinalização, incluindo, além daquelas que induzem proliferação celular (p. ex., MAPK), vias que induzem sinais de sobrevivência e, às vezes, pró-inflamatórios; a célula entra na fase G1 do ciclo celular. A via das MAPK ativa fatores de transcrição que ativam dois grupos de genes: os genes precoces (ativados em minutos após o estímulo) e os genes tardios (ativados 2 a 3 horas depois). Os genes precoces incluem, entre outros, *MYC, JUN* e *FOS*, genes mestres que regulam outros genes cujos produtos regulam os genes tardios. Os genes precoces da mitose são ativados após qualquer agressão, sendo denominados também *genes precoces da resposta ao estresse celular*. Os produtos dos genes tardios ativam os processos necessários para a célula produzir as moléculas necessárias para a síntese do DNA e as que permitem a passagem para a fase S. A ativação dos genes tardios reduz a ativação dos genes precoces.

As Figuras 5.5, 5.6, 5.7 e 5.8 mostram a ativação de diferentes receptores, incluindo alguns para fatores de crescimento.

▸ **Regulação dos receptores de fatores de crescimento.** Grande parte do controle da atividade dos receptores de fatores de crescimento é feita por fosfatases que desfosforilam os próprios receptores ativados por fosforilação, as proteínas cinases ativadas por fosforilação ou os fatores de transcrição por elas fosforilados. Algumas proteínas fosfatases, como PTEN (ver Figura 10.23), são importantes reguladores de vias ativadas por receptores, como o EGFR e o TGF-αR. Mutação de *PTEN* é um mecanismo importante no descontrole da proliferação em vários tipos de cânceres humanos. Receptores de sete voltas na membrana são frequentemente regulados por endocitose; no interior de endossomos, ficam inativos, mas podem retornar à membrana plasmática e ser ativados.

Adesão celular e controle da multiplicação celular

É bem conhecido dos biólogos o fenômeno de *inibição por contato*, por meio do qual uma célula cessa a divisão e o deslocamento ao entrar em contato com outras células. Essa atividade inibidora da mitose e do deslocamento por contato é um processo complexo que envolve moléculas de adesão (caderinas, integrinas e superfamília de imunoglobulinas) e proteínas a elas associadas. Algumas são capazes de ativar rotas de modulação do citoesqueleto, enquanto outras ativam genes de proliferação ou induzem perda de diferenciação.

▸ **Caderinas.** Constituem uma família de moléculas de adesão das quais as mais conhecidas são as caderinas E. As caderinas são proteínas transmembranosas que fazem adesão com molécula homóloga de outra célula, na presença de íons cálcio. Na sua porção intracitoplasmática, as caderinas associam-se a outras proteínas, sobretudo a β-catenina. Em células não estimuladas por mitógenos, a β-catenina fica ligada a caderinas ou forma um complexo com as proteínas APC (de adenomatose poliposa do cólon; ver *genes supressores de tumor*, Capítulo 10), GSK e axina. Esse complexo promove a ubiquitinação da β-catenina e sua destruição em proteassomos (Figura 8.5 A). A proteína APC faz parte do sistema de sinalização comandada pelo WNT, envolvido, entre outros, com a adesão e a polaridade de células. Como já comentado, o WNT atua em células por meio de ligação a um receptor de sete voltas da membrana chamado *frizzled*. Quando a célula é estimulada pelo WNT, seu receptor induz sinais que impedem a formação do complexo de degradação da β-catenina. Livre no citoplasma, a β-catenina dirige-se ao núcleo, onde se liga ao TCF, fator de transcrição que estimula a divisão celular por ativar genes de proliferação (*MYC*, ciclina D1) (Figuras 8.5 e 8.6).

▸ **Integrinas.** São moléculas de adesão das células à matriz extracelular que se associam a proteínas da matriz (colágenos, laminina) e a proteínas que as ligam ao citoesqueleto. O complexo de proteínas citosólicas associadas às integrinas (que formam o chamado foco de adesão) inclui: (1) uma proteína cinase denominada FAK (*focal adhesion protein kinase*), que, ativada por integrinas, ativa rotas intracitoplasmáticas que influenciam o citoesqueleto e a proliferação celular; (2) uma proteína cinase ILK (*integrin linked protein kinase*), cuja ativação fosforila e ativa o fator de transcrição AP-1, que ativa a transcrição de genes de metaloproteases; (3) proteínas GEF (GNRP), que regulam a atividade de proteínas da família GTPases (proteínas RAS, ver Figura 5.5). A Figura 8.6 mostra a inter-relação entre as rotas intracelulares ativadas por integrinas, caderinas e fatores de crescimento. Integrinas e proteínas associadas desempenham papel importante na migração celular normal e na realizada por células cancerosas nos processos de invasão e metástases (ver Capítulo 10).

Nos processos de reparo, as modificações na matriz extracelular (MEC) provocadas por lesões teciduais e as decorrentes da neoformação reparadora podem influenciar profundamente a regeneração dos tecidos. Se o estroma se altera, as células parenquimatosas também geralmente sofrem alterações na capacidade proliferativa e na sua diferenciação. Um bom exemplo é o do fígado, no qual necrose de hepatócitos em pequeno número, deixando intacto o retículo estromático, induz a proliferação dos hepatócitos vizinhos, os quais se diferenciam e formam trabéculas normais. Quando a necrose é extensa, o retículo colaba e os hepatócitos proliferam, mas sem contato normal com a MEC. Com isso, a proliferação celular origina nódulos de hepatócitos com arquitetura diferente do padrão normal.

Do que foi discutido, pode-se afirmar que o controle da proliferação celular por fatores de crescimento envolve várias moléculas e vias de sinalização. Em síntese, a proliferação celular é induzida por: (1) ligação de um FC ao seu receptor; (2) ativação do receptor do FC, que, por sua vez, ativa proteínas transdutoras de sinais; (3) ativação de fatores de transcrição que vão ao núcleo e ativam genes que codificam as proteínas necessárias para a célula entrar em G_1 e progredir no ciclo celular. As proteínas transdutoras do sinal podem interagir com outras vias de sinalização e induzir modificações no processo de diferenciação celular. A regulação de tudo isso é bastante complexa e depende da expressão de vários genes. Os principais são os que codificam FC, receptores de FC, proteínas envolvidas nos eventos intracelulares desencadeados por estimulação dos receptores, fatores de transcrição e produtos que regulam a ativação destes, seu transporte para o núcleo e sua interação com o DNA.

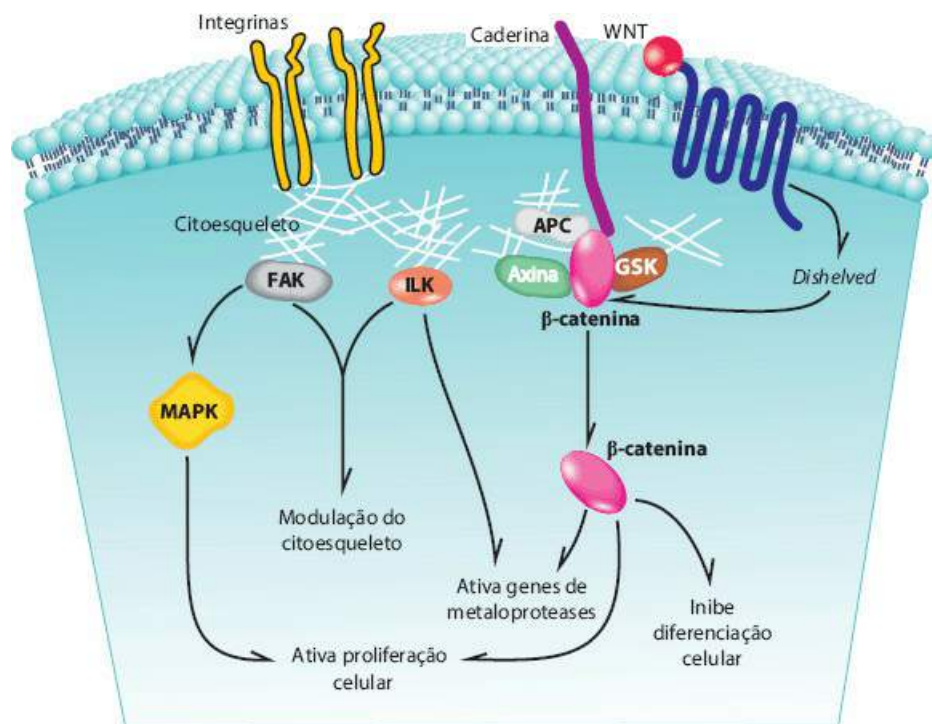



Figura 8.6 Relação entre adesão celular via integrinas e caderinas e controle da proliferação e da diferenciação celulares. O citoesqueleto fica ligado a integrinas e caderinas, às quais estão associadas a algumas cinases e proteínas ativadoras de proteínas G. O estímulo vindo de integrinas (p. ex., desligamento de ancoragem ou falta de ancoragem à matriz) ativa as FAK (*focal adhesion kinases*) e as ILK (*integrin linked protein kinases*), que modulam o citoesqueleto, ativam as MAPK e induzem a síntese de metaloproteases. A β-catenina fica normalmente presa ao citoesqueleto e a caderinas, além de formar complexo com a axina e a GSK. A β-catenina solta-se por perda de adesão à caderina, por ativação do receptor do fator de crescimento WNT ou por defeitos na proteína APC. Como mostra a Figura 8.5, a β-catenina livre ativa o fator de transcrição TCF, que estimula a divisão celular. FAK = cinase de adesão focal; ILK = cinase ligada a integrina; MAPK = cinases ativadas por mitógenos; axina, GSK e APC = proteínas que se ligam à β-catenina; WNT = fator de crescimento que atua em receptor de sete voltas na membrana e ativa a proteína *dishelved*, a qual promove a liberação da β-catenina.

Células-tronco e renovação de tecidos

Células-tronco (CT) são células indiferenciadas capazes de proliferar, autorrenovar e produzir descendentes (células progenitoras) que, após número variável de divisões, se diferenciam e renovam células de diferentes tecidos. As CT têm, ainda, a propriedade de interagir com o meio onde estão (o nicho) e de modificar suas propriedades. As células-tronco podem permanecer quiescentes nos tecidos por longo período, após o qual podem entrar em divisão e voltar ao estado de quiescência. O interesse atual pelas CT é muito grande, especialmente pelo fato de que o conhecimento sobre elas trouxe formidável impulso nas ciências biológicas e da saúde, uma vez que sua existência cria a possibilidade de repovoar tecidos cujas células até há bem pouco tempo eram consideradas não renováveis. Com isso, abre-se a perspectiva de que células nervosas ou cardíacas destruídas possam ser substituídas.

Quanto à origem, as CT podem ser embrionárias, adultas ou induzidas a partir de células já diferenciadas (iSC, de *induced stem cells*). Quanto à capacidade de originar descendentes, podem ser totipotentes, pluripotentes e multipotentes. As *CT embrionárias* são *totipotentes*, pois podem originar o embrião e os tecidos extraembrionários. As *CT pluripotentes* são capazes de gerar células dos três folhetos embrionários. *CT multipotentes* originam apenas um número limitado de células. As *CT adultas* são multipotentes e dão origem a células progenitoras nos órgãos em que residem. As *CT induzidas* podem ser pluri ou multipotentes.

▸ **Localização de células-tronco adultas em tecidos diferenciados.** Existem CT em número variado em tecidos diferenciados, mesmo naqueles considerados até recentemente como perenes, sem capacidade de regeneração. Células-tronco

são abundantes na medula óssea, onde há células capazes de originar progenitores das várias linhagens sanguíneas (CT hematopoéticas) e células que originam os componentes do estroma (CT multipotentes mesenquimais). As CT multipotentes hematopoéticas originam as chamadas *células progenitoras* das várias linhagens sanguíneas (mieloblástica, eritrocítica e megacariocítica). As células progenitoras têm capacidade limitada de renovação (não se perpetuam), razão pela qual devem ser repostas periodicamente a partir de CT. As CT mesenquimais originam os progenitores de fibroblastos, de adipócitos e de osteoblastos que formam o estroma da medula óssea. Portanto, em um órgão já diferenciado, encontram-se CT multipotentes e células progenitoras, estas as que se tornam comprometidas com a diferenciação em determinada linhagem celular (parênquima ou estroma). No fígado, ao lado de CT multipotentes, de natureza endodérmica, são encontradas as chamadas células ovais, progenitoras de hepatócitos e de células biliares. Existem, também, as CT multipotentes da linhagem mesodérmica.

As células-tronco são encontradas, ainda, em músculos esqueléticos, coração e sistema nervoso central. Em músculos esqueléticos, existem células redondas entre os miócitos que se diferenciam em mioblastos quando há morte de células musculares. No coração, células redondas esparsas são encontradas entre os cardiócitos, cujo número aumenta após necrose. Alguns estudos sugerem que os pericitos podem representar CT multipotentes em muitos tecidos. No sistema nervoso central, a existência de CT começou a ser demonstrada por estudos de involução e regeneração dos núcleos de neurônios responsáveis pelo canto em canarinhos. Nestes, os neurônios do núcleo do canto desaparecem na muda (por apoptose) e reaparecem posteriormente, a partir de células que migram do epitélio ependimário e se diferenciam em neuroblastos e neurônios. Numerosos estudos experimentais posteriores demonstraram, em vários animais de laboratório, a existência de CT no tecido nervoso capazes de regenerar neurônios e células da glia. Demonstrou-se, também, que essas células respondem a estímulos que guiam sua localização e orientam sua diferenciação.

Além de CT embrionárias e CT adultas, outros tipos têm sido descritos. Demonstrou-se que células adultas, diferenciadas, podem ser reprogramadas para células com características de CT geralmente multipotentes e, em frequência muito menor, totipotentes (*CT induzidas* – ver adiante), que são capazes de originar células dos três folhetos embrionários (endo, meso e ectoderma). Tal fato representa uma verdadeira mudança de paradigma na biologia celular e abre perspectivas formidáveis nas ciências da saúde, pela possibilidade de repopular tecidos perenes destruídos por lesões variadas.

▸ **Células-tronco no câncer.** Como será discutido no Capítulo 10, são conhecidas também as chamadas CT do câncer (células tumorigênicas ou células iniciadoras de tumor), que correspondem a uma fração variada de células de uma neoplasia (desde muito raras até cerca de 25%). Identificadas em leucemias e em tumores sólidos, as CT tumorais são os alvos da transformação celular que dá origem à neoplasia. Como as demais CT, elas têm baixo ritmo de proliferação. Com isso, o tratamento do câncer dirigido a destruir células em replicação pode não atingir (nem eliminar) as CT, o que poderia ser uma das razões para recorrência do tumor após tratamentos convencionais.

▸ **Plasticidade das células-tronco.** O desenvolvimento de métodos especiais de centrifugação fracionada e de marcação específica possibilitou o isolamento e o cultivo de CT de diferentes tecidos, permitindo sua manipulação (p. ex., injeção em animais singênicos) e o conhecimento do seu destino e da sua evolução. Várias observações experimentais indicam que as CT têm grande plasticidade, não estando comprometidas com a diferenciação própria do sítio em que estão localizadas. Se transferidas para outros locais, podem originar progenitores que se diferenciam em células do novo órgão. Assim, as CT da medula óssea injetadas na circulação de um animal localizam-se, entre outros, no fígado, no coração e no sistema nervoso, nos quais podem se diferenciar em células hepáticas, cardíacas etc. Demonstrou-se, ainda, que CT de todos os órgãos caem na circulação e chegam a órgãos diversos, nos quais podem participar do processo de regeneração. Com isso, fica evidente que as CT são dotadas de grande plasticidade em relação não só ao órgão em que se encontram como também ao organismo como um todo. Pode-se admitir, portanto, a existência de CT cujo fenótipo é condicionado pelo ambiente em que se encontra. No estágio atual dos conhecimentos, não se sabe se há uma CT universal que, em diferentes ambientes, assume o fenótipo de CT de determinado tecido ou se em diferentes órgãos existem células-tronco das distintas linhagens teciduais que os formam. Não se sabe, também, quais estímulos mantêm o estado da célula como CT e, muito menos, quais estímulos podem influenciar na sua plasticidade. Por essas razões, os estudos sobre terapia celular utilizando vários tipos de CT mostram resultados muito variados e, às vezes, de difícil interpretação. O conhecimento dos mecanismos que regulam as CT poderá possibilitar, no futuro, sua utilização na indução de regeneração celular, como método terapêutico de lesões em que há perda de células que, normalmente, não se multiplicam, como no infarto do miocárdio e em lesões com destruição neuronal.

▸ **Manutenção do estado de diferenciação celular.** Alcançado o estado de diferenciação, as células têm diferentes destinos: (1) células de tecidos lábeis são eliminadas e substituídas; (2) células de tecidos estáveis permanecem diferenciadas, mas podem entrar no ciclo celular quando estimuladas; (3) células de tecidos perenes permanecem diferenciadas e perdem a capacidade de se multiplicar. Segundo essa lógica, a diferenciação é terminal em células perenes, ou seja, uma vez completada, a célula não se divide mais. Desse modo, nesses tecidos só células-tronco e células progenitoras mantêm a capacidade de proliferar para repor as células perdidas. Tal proliferação é permanente em tecidos lábeis e é ativada, quando necessário, em tecidos estáveis. Em tecidos permanentes (p. ex., tecidos muscular estriado e nervoso), admitia-se que a reposição celular não existisse, até a demonstração da existência, neles, de células-tronco capazes de repor

células perenes, porém em velocidade que, geralmente, não permite regeneração suficiente após lesões, mas que pode ser suficiente para substituir células perdidas por apoptose no processo natural de envelhecimento.

▸ **Indução de células-tronco pluripotentes a partir de células diferenciadas (células-tronco pluripotentes induzidas).** Estudos recentes têm mudado bastante a ideia sobre o estado de diferenciação das células. A diferenciação celular é um processo dinâmico, tendo participação de diferentes fatores genéticos e epigenéticos que, de modo orquestrado, conferem às células o fenótipo adequado ao tecido em que se situa. Uma vez completada a diferenciação, o estado de diferenciação mantém-se de modo ativo, ou seja, os fatores responsáveis pela diferenciação são mantidos de maneira regulada. A falta dessa regulação, em princípio, poderia permitir que as células perdessem o estado de diferenciação e retornassem a estados mais indiferenciados (é o que se denomina *desdiferenciação celular*). Tal fenômeno havia sido demonstrado parcialmente em transplante de núcleos de células somáticas para citoplastos de oócitos, realizados há mais de 50 anos em anfíbios. Mais recentemente, foi reproduzido em mamíferos (clonagem da ovelha Dolly), dando origem a CT totipotentes.

Na última década, a obtenção de CT totipotentes ou pluripotentes a partir de células diferenciadas vem sendo conseguida em alguns laboratórios, usando diferentes métodos. A introdução de quatro genes codificadores de fatores de transcrição (4YTFs, ou quatro fatores de transcrição de Yamanaka: MYC, Oct-4, Sox-2 e Klf-4) em fibroblastos diferenciados de camundongos induziu neles perda de diferenciação e regressão ao estado de CT. Essa observação foi repetida, tendo sido possível criar as chamadas *células-tronco pluripotentes induzidas* (iPS, *induced pluripotent stem cell*), a partir de diferentes células diferenciadas; partindo de fibroblastos, por exemplo, foi possível obter neurônios. Essa estratégia foi aplicada também em células humanas, com resultados animadores. Além de transfecção de fatores de transcrição utilizando vetores virais, as iPS têm sido obtidas após fusão de células somáticas com CT embrionárias ou por injeção de extratos de CT em células somáticas. Tais observações experimentais mostram claramente que as células diferenciadas podem ser reprogramadas e adquirir propriedades de células-tronco com grande plasticidade, sendo capazes, se adequadamente estimuladas, de originar progenitores dos três folhetos embrionários. Há grande semelhança entre as iPS e as células-tronco embrionárias, como demonstram estudos comparativos de expressão gênica ampla, embora existam algumas pequenas diferenças (em alguns estudos, a semelhança entre elas ficou acima de 90%). Esses resultados aumentam a esperança de utilização de iPSna regeneração tecidual pelo fato de poderem ser geradas a partir do próprio indivíduo, não incorrendo em incompatibilidade por antígenos de rejeição. Ao lado disso, tais células podem ser usadas *in vitro* para estudos farmacológicos e sobre erros do metabolismo em células humanas.

▸ **Células-tronco em medicina regenerativa.** Com o rápido avanço do conhecimento sobre as CT, especialmente sobre os métodos de seu reconhecimento, localização e expansão *ex vivo*, houve grande progresso na medicina regenerativa. Tal estratégia procura facilitar a regeneração ou a reparação de órgãos lesados mediante a inoculação de CT, o que é conhecido como *terapia celular*. Em modelos experimentais, a terapia celular tem se mostrado eficiente na aceleração do reparo de lesões isquêmicas do miocárdio, de necrose hepática aguda e de lesões isquêmicas ou traumáticas do sistema nervoso central e de músculos esqueléticos, entre outras. Em humanos, estudos clínicos estão avaliando a terapia celular no infarto do miocárdio, na cirrose hepática, na reação enxerto *versus* hospedeiro e no acidente vascular cerebral isquêmico (muitos em fase 2 e alguns em fase 3 dos testes), mas com resultados ainda controversos.

Todos os tipos de CT têm sido testados na terapia celular em modelos experimentais, mas, em humanos, há restrições éticas para o uso de CT embrionárias. Por esse motivo, as CT mais utilizadas em terapia celular em humanos são as CT adultas ou somáticas, obtidas a partir da medula óssea e, menos frequentemente, do tecido adiposo ou de outros tecidos. Células-tronco mesenquimais (CTM) são facilmente obtidas, expandem-se rapidamente *in vitro* e podem ser manipuladas para melhorar seu desempenho. Uma grande vantagem no emprego de CTM é o fato de serem obtidas do próprio paciente (são autólogas), evitando as barreiras impostas pela rejeição. Outra vantagem das CTM é serem facilmente atraídas para o sítio de lesões por estímulos quimiotáticos aí gerados. A possibilidade de se obter CT pluripotentes induzidas a partir de células somáticas abriu ampla perspectiva para o uso desse tipo de CT na terapia celular, mas os estudos são ainda experimentais e incipientes.

A via de aplicação de CT é variada: podem ser injetadas na circulação sistêmica ou inoculadas diretamente no local da lesão. Injeção sistêmica implica a retenção de muitas das células nos pulmões, no fígado e no baço, com menor aporte delas na estrutura lesada. Certas manipulações *in vitro* tornam as CTM dotadas de modificações – receptores ou moléculas de adesão – que facilitam sua localização no sítio lesado.

Em modelos experimentais, as CT inoculadas na lesão ou por via sistêmica aceleram a regeneração ou a reparação dos tecidos lesados, por mecanismos ainda não totalmente esclarecidos. A hipótese de que as CT proliferam e geram progenitores capazes de regenerar as células mortas tem sido demonstrada em alguns, mas não em todos os modelos estudados. Na maioria das vezes, há células regeneradas a partir das CT injetadas, mas há também regeneração independente desse mecanismo. Admite-se que as CT injetadas produzam fatores de crescimento e quimiotáticos que facilitam a localização de CT vindas da circulação e a proliferação de CT do próprio tecido lesado, aumentando as chances de regeneração. Por outro lado, demonstra-se aumento da atividade angiogênica nesses locais, o que facilita e acelera a revascularização do tecido lesado e a sua cicatrização. Também se demonstra que as CT têm efeito modulador, regulando a atividade do sistema imunitário no

processo de regeneração e reparação. O Quadro 8.2 lista os principais fatores que as CTM podem produzir quando inoculadas em um órgão lesado.

Quadro 8.2 Moléculas secretadas por células-tronco mesenquimais (CTM) e suas principais funções

Substância	Ações
Prostaglandina E2	Efeito antiproliferativo
IL-10 e antagonista do receptor de IL-1 (IL-1RA)	Efeito anti-inflamatório
TGF-β, HGF, HLA-G5 (molécula MHC I) e IL-37	Efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores. Supressão da proliferação de linfócitos T
Angiopoetina 1	Efeitos antimicrobianos e anti-inflamatórios
Fator de crescimento de ceratinócitos (KGF)	Restaura a permeabilidade epitelial
Metaloproteases (MMP3 e MMP9)	Remodelação da matriz extracelular
VEGF, FGF-b, P1GF (fator de crescimento placentário), CCL-2 (MCP-1)	Ativam a proliferação vascular e de músculo liso, favorecendo a angiogênese

Nos estudos em humanos, os resultados são promissores na doença do enxerto *versus* hospedeiro, na qual o efeito favorável parece ser a modulação das CT sobre a resposta imunitária. No infarto agudo do miocárdio, a maioria dos ensaios mostrou melhor evolução nos pacientes que receberam terapia celular, embora muitas dessas pesquisas tenham recebido críticas na sua condução; mesmo nos estudos com resultado promissor, não se sabe por qual mecanismo o efeito benéfico da terapia celular atua.

▸ **Formação de órgãos e tecidos *in vitro*.** Os recentes avanços nos conhecimentos sobre a biologia dos tecidos, especialmente sobre as relações entre a matriz extracelular (MEC) e as células parenquimatosas e sobre CT e diferenciação celular, abriram a possibilidade de construir tecidos (ou órgãos) *in vitro* utilizando CT do próprio indivíduo que vai receber o tecido implantado, abolindo, com isso, a necessidade de imunossupressores para manter o transplante (órgãos autólogos, não rejeitados). Esse campo da biologia é conhecido como *engenharia de órgãos* ou *engenharia de tecidos*.

Estudos experimentais e algumas observações em humanos mostram que é possível a substituição de ossos, traqueia e músculo esquelético. O maior problema na construção de órgãos *in vitro* é a obtenção de um suporte ou estrutura (armação) para possibilitar que as células parenquimatosas possam se desenvolver de modo a dar ao órgão construído a sua arquitetura original. Tal estratégia envolve dois componentes: (1) materiais sintéticos (biomateriais) que permitam construir essas armações ou, o que parece mais adequado, obter essa armação do órgão de um doador alogênico (cadáver) ou xenogênico, após a retirada de suas células; esse órgão descelularizado tem agora a armação formada pela sua MEC. Como são muito conservadas na natureza, as proteínas da MEC são pouco imunogênicas, não induzindo rejeição. Isso já se consegue em modelos experimentais, com métodos ainda complexos e dispendiosos; (2) recelularização, que deve ser feita por meio da introdução, na armação obtida, de células-tronco ou células progenitoras do órgão, obtidas do organismo que receberá o órgão, para que elas se aninhem na armação de MEC.

Para que a celularização tenha sucesso, são necessários biorreatores para manter a armação de MEC em condições de permitir a manutenção da sua arquitetura em um meio que garanta a nutrição adequada por longos períodos. Existem biorreatores que, em estudos experimentais, permitem manter essas armações até a aderência, a proliferação e a diferenciação das células que deverão iniciar a repopulação do órgão. Os biorreatores possibilitam, inclusive, estimular as células implantadas e avaliar sua atividade funcional. Uma vez iniciada a repopulação, o órgão pode ser implantado no receptor, com repopulação contínua após a enxertia, o que é possível em órgãos em que se necessita apenas uma função mecânica (p. ex., traqueia, brônquio ou esôfago); bons resultados já foram alcançados na correção de lesões da traqueia. Para órgãos que realizam funções complexas, a implantação deve ser feita após a aquisição da capacidade funcional. A dificuldade de manutenção do órgão em construção *in vitro* até a reendotelização de seus vasos e a aderência e a proliferação das células parenquimatosas têm sido os maiores entraves na formação de órgãos completos *in vitro*.

▸ **Regeneração de tecidos ou de órgãos *in vivo* com biomateriais ou MEC alogênica ou xenogênica (engenharia tecidual *in vivo*).** Certos órgãos (p. ex., músculos esqueléticos) têm CT que permitem sua regeneração, que, no entanto, é dificultada pela cicatrização quando a lesão é muito extensa. Os pesquisadores têm tentado tratar lesões extensas de músculos utilizando armação indutora para regeneração da MEC obtida, por exemplo, de submucosa de intestino ou bexiga alogênicas ou de outras espécies. Essa matriz extracelular é implantada na lesão e serve de armação para a proliferação e a diferenciação de células-tronco e células progenitoras do próprio músculo, atraídas por substâncias existentes na MEC. Em humanos, o tratamento de lesões de músculos esqueléticos em que houve perda acima de 20% da massa muscular tem sido realizado com sucesso.

Para os tecidos ósseo e cartilaginoso, alguns biomateriais sintéticos têm sido produzidos para formar armações que podem ser introduzidas no tecido lesado e facilitar a regeneração. Nesses casos, é necessária a inoculação de CT e de fatores de crescimento especiais para permitir a reconstrução tecidual.

A engenharia tecidual e de órgãos, *in vitro* ou *in vivo*, é muito promissora, mas implica, entre outras, considerações éticas na condução de pesquisas e aplicações dos métodos, que precisam ser regulamentadas pelas autoridades competentes para evitar a comercialização imprópria e, mesmo, a esperança exagerada no tratamento de doenças até então incuráveis.

Regeneração

Em humanos, a regeneração de tecidos adultos ocorre facilmente em órgãos com células que se renovam continuamente, como os epitélios de revestimento e a medula óssea. Em órgãos com células estáveis, a regeneração se faz a partir de células diferenciadas estacionadas em G_0, de células-tronco ou de células progenitoras residentes. No fígado, a regeneração completa é a regra após pequenas lesões destrutivas, desde que haja preservação do estroma reticular. A regeneração pode ser feita a partir de hepatócitos ou do epitélio biliar diferenciado, especialmente em agressões agudas. Após *agressões agudas*, a regeneração de hepatócitos depende de fatores de crescimento liberados por células inflamatórias que migram para o local onde as células morreram ou por células vizinhas estimuladas por diferentes citocinas geradas na inflamação – TNF-α e IL-6 são fundamentais para iniciar o processo. Os receptores dessas citocinas, uma vez ativados nos hepatócitos vizinhos aos que morreram, ativam fatores de transcrição que estimulam genes para receptores de EGF, IGF e HGF. Ativados por seus agonistas, esses receptores estimulam os hepatócitos a entrar em G_1 e a progredir no ciclo celular. Em *agressões crônicas*, em que muitos hepatócitos estão sem condições de entrar em mitose, são acionadas células progenitoras e células-tronco residentes ou vindas da circulação, que entram em proliferação e se diferenciam em hepatócitos. Se a destruição celular afeta apenas pequeno número de hepatócitos, as células vizinhas são estimuladas e entram em mitose, ocupando o lugar das que desapareceram. Se a necrose é mais extensa, o estroma reticular sofre colapso. O colapso da trama reticular impede a reorganização da arquitetura lobular, resultando na formação de nódulos regenerativos, com trabéculas espessas, com mais de dois hepatócitos, e com arquitetura vascular alterada.

Em tecidos em que as células não mais se dividem, a regeneração é muito mais difícil, mas pode ocorrer em algumas circunstâncias. Na musculatura lisa do intestino ou de artérias, lesões destrutivas sofrem cicatrização conjuntiva seguida de remodelação, sendo a cicatriz substituída por tecido muscular liso neoformado. Nos músculos esquelético e cardíaco, nos quais existem células-tronco, há tentativa de regeneração, mas, geralmente, sem sucesso: a destruição de miocélulas é seguida de cicatrização conjuntiva e aparecimento de mioblastos sem diferenciação em miócitos. No tecido nervoso periférico, a regeneração de fibras nervosas ocorre com facilidade, mas é difícil no sistema nervoso central, como será visto adiante.

Cicatrização

Cicatrização é o processo no qual um tecido lesado é substituído por um tecido conjuntivo vascularizado, sendo semelhante quer a lesão tenha sido traumática ou causada por morte celular. Em ambos os casos, o primeiro passo é a instalação de uma *reação inflamatória*, cujo exsudato de células fagocitárias reabsorve o sangue extravasado e os produtos da destruição tecidual. Em seguida, há proliferação fibroblástica e endotelial que forma o *tecido conjuntivo cicatricial*. Posteriormente, o tecido cicatricial sofre *remodelação*, que resulta em diminuição de volume da cicatriz, podendo haver até seu desaparecimento. Para exemplificar o fenômeno, será descrita a cicatrização de uma ferida na pele em duas circunstâncias: (1) ferida cujas bordas foram aproximadas por sutura e que não tenha sido infectada; (2) ferida mais ampla, com bordas afastadas ou que tenha sido infectada. No primeiro caso, a cicatrização é denominada *primária* ou *por primeira intenção*; no segundo, *secundária* ou *por segunda intenção*.

Cicatrização por primeira intenção. É mais rápida e forma cicatriz menor, visto que a fenda da ferida é mais estreita e a destruição tecidual nas suas bordas é menor. O exemplo clássico é o de feridas cirúrgicas, em que o sangue extravasado pelo corte forma um coágulo que ocupa o espaço entre as margens da ferida (Figura 8.7). A reação inflamatória instala-se a partir da liberação de mediadores originados do coágulo de fibrina, das células aprisionadas no coágulo, do tecido conjuntivo das bordas da ferida e das células epiteliais na margem da lesão. Citocinas (p. ex., IL-1 e TNF-α) são liberadas por macrófagos do coágulo e por ceratinócitos da margem da lesão. Tais citocinas ativam as células endoteliais, que expõem moléculas de adesão (ICAM, VCAM, selectinas), favorecendo a adesão de leucócitos. A vasodilatação arteriolar, com abertura dos capilares no tecido conjuntivo das margens, ocorre pela liberação de mediadores como taquicininas das terminações nervosas e histamina de mastócitos, estimulados diretamente pelo instrumento mecânico que produziu a lesão (corte).

A migração de leucócitos para a área ocupada pelo coágulo e para a MEC nas bordas da ferida depende da liberação de agentes quimiotáticos: nas primeiras horas, há migração maciça de neutrófilos por ação de fatores quimiotáticos gerados a partir da fibrina (fibrinopeptídeos) e do complemento e, principalmente, da liberação de quimiocinas (ver Capítulo 4) do grupo CXC. A partir de 18 h, há grande produção de quimiocinas CC, que atraem monócitos, e quimiocinas CXC, que recrutam linfócitos, os quais predominam no exsudato após 1 semana (Figura 8.8). As fontes dessas quimiocinas são células conjuntivas da margem da ferida, monócitos e plaquetas presos no coágulo e células endoteliais de vasos nas bordas da lesão. Os leucócitos fagocitam o coágulo, iniciando-se a produção do *tecido conjuntivo cicatricial* e a *regeneração* do epitélio.

Essa fase também depende de citocinas, quimiocinas e fatores de crescimento. Os ceratinócitos da borda da ferida expõem os receptores para IL-8 – os ceratinócitos proliferados deslocam-se e prendem-se à matriz provisória de fibrina e, em seguida, sintetizam membrana basal, restabelecendo sua relação normal com a MEC.

A proliferação de fibroblastos e a ativação de componentes da MEC são feitas por FGF-a e b, TGF-β e PDGF, sintetizados e liberados por macrófagos e linfócitos exsudados. Os fibroblastos proliferam, deslocam-se e depositam componentes da matriz, inicialmente com grande quantidade de poliglicanos (ácido hialurônico) e de colágeno do tipo III, com fibras finas. Essa MEC é mais fluida e permite a migração de células, além de fornecer um ambiente mais propício à sobrevivência e à diferenciação destas. Simultaneamente, ocorre formação de novos capilares, a partir do endotélio de capilares na margem da ferida. Os fatores de crescimento VEGF, FGF e PDGF e a citocina TNF-α atuam sobre células endoteliais, que aumentam a expressão de receptores para VEGF. A estimulação destes induz a proliferação de células endoteliais. Estas, proliferadas, produzem metaloproteases (que digerem a membrana basal) e deslocam-se, atraídas pelo estímulo quimiotático de produtos de degradação da matriz, pelo VEGF e pelas quimiocinas CXCL 1, 2, 7 e 12 e CCL2. A proteólise de um precursor do plasminogênio existente na membrana de células endoteliais e de fibroblastos gera o PRGF (*plasminogen related growth factor*, também conhecido como HGF ou SF), que, além de poderoso mitogênico para endotélio, induz o fenótipo de célula móvel, facilitando seu deslocamento. As células endoteliais que se deslocam formam um broto celular que cresce em direção ao coágulo, no qual está ocorrendo a deposição da MEC neoformada. As células endoteliais começam a sintetizar membrana basal, e, a partir daí, o broto se reorganiza, formando a luz do novo capilar, em comunicação com o capilar de origem. Dessa maneira, forma-se uma rede capilar que acompanha a nova matriz, originando um tecido conjuntivo bem vascularizado. Esse tecido conjuntivo frouxo, rico em capilares sanguíneos e contendo leucócitos e matriz extracelular formada por fibras colágenas finas (colágeno do tipo III), ácido hialurônico e quantidade moderada de proteoglicanos, recebe o nome de *tecido de granulação*. Macroscopicamente, este tecido tem coloração rósea e aspecto granuloso. O tecido de granulação é edemaciado porque o endotélio capilar não apresenta estruturas juncionais completas e permite a passagem de líquidos para o interstício; além disso, o próprio VEGF aumenta apermabilidade vascular. Cerca de cinco dias após a sutura, o tecido de granulação preenche todo o espaço da ferida, e o epitélio da epiderme adquire sua espessura normal, inclusive com início de ceratinização.

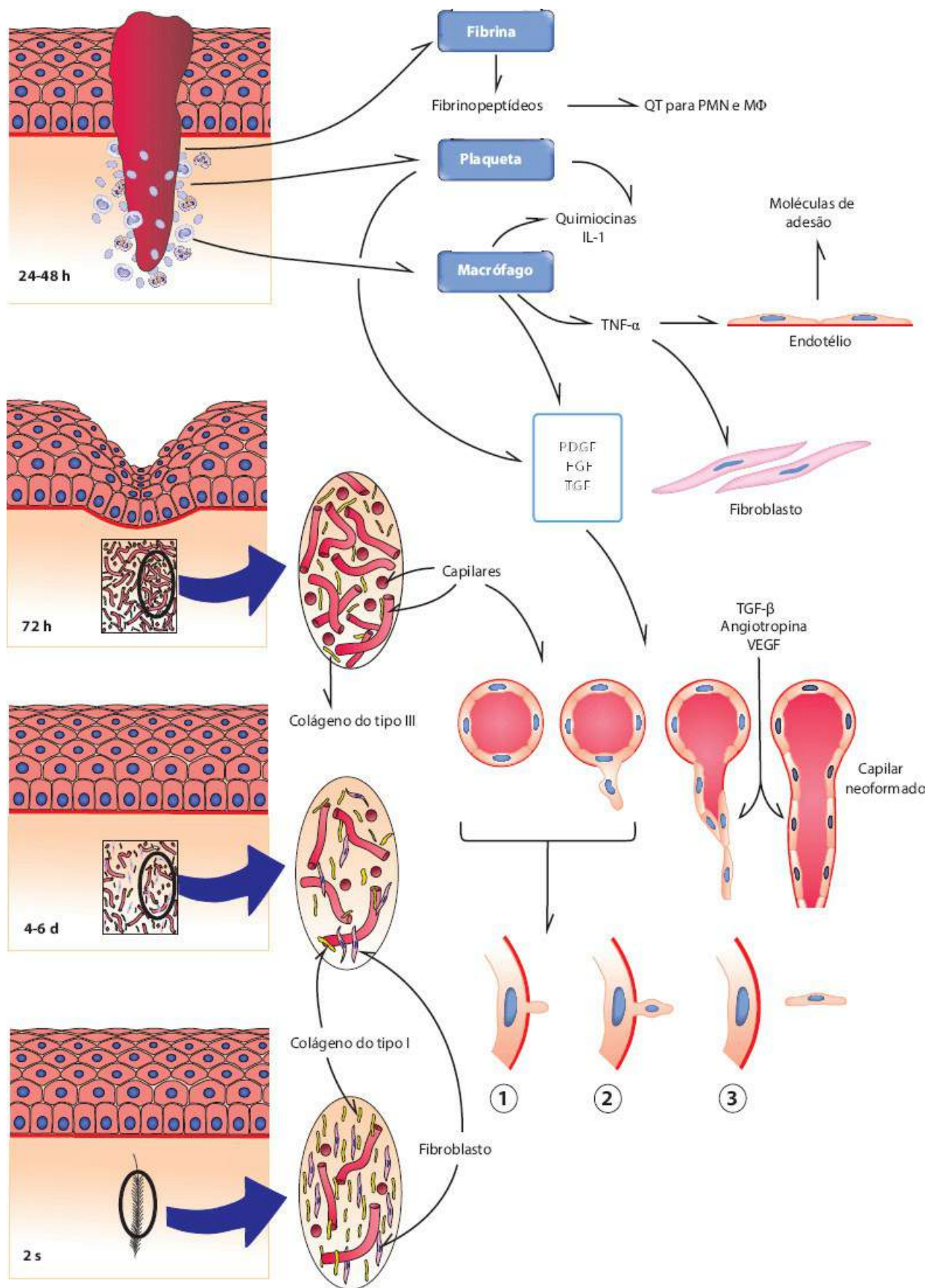



Figura 8.7 Representação esquemática do processo de cicatrização por primeira intenção. As elipses representam o tecido de granulação em diferentes fases. À direita, estão indicados os fatores que induzem o processo. QT = quimiotático; h = horas; d = dias; s = semanas; PMN = polimorfonuclear neutrófilo; MΦ = macrófago; VEGF = fator de crescimento do endotélio vascular; PRGF = fator de crescimento relacionado com o plasminogênio.

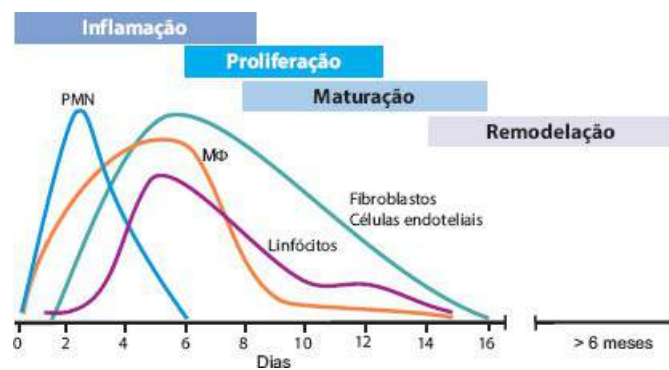



Figura 8.8 Número de leucócitos em função do tempo em diferentes fases da cicatrização. PMN = polimorfonuclear neutrófilo; MΦ = macrófago.

Ainda durante sua formação, começa a *remodelação* do tecido cicatricial. A Figura 8.9 resume a sequência de aparecimento e remoção de proteínas da MEC durante a cicatrização. A Figura 8.10 mostra o aspecto histológico de uma cicatriz recente. A quantidade de colágeno aumenta com o tempo, e, por volta de duas semanas, suas fibras passam a predominar na matriz extracelular. Ao mesmo tempo, começa a haver redução na síntese de glicosaminoglicanos, especialmente do ácido hialurônico. O colágeno do tipo I passa a predominar em relação ao tipo III, e as fibras colágenas tornam-se mais grossas e compactas, comprimindo os capilares e reduzindo seu número. As células fagocitárias vão desaparecendo (por apoptose), e o tecido de granulação passa a ser constituído por um tecido conjuntivo progressivamente mais denso e menos vascularizado, situado logo abaixo da epiderme regenerada. Esse tecido cicatricial ainda é dinâmico nas semanas seguintes: a colagenólise ainda é evidente, com grande renovação de colágeno. Progressivamente, aumentam as ligações transversais nas moléculas de colágeno, tornando-o mais resistente e estável. Citocinas, quimiocinas e produtos de degradação da MEC atuam em receptores de fibroblastos, induzindo modificação no perfil de expressão gênica: há repressão de genes necessários à síntese de proteínas e poliglicanos da MEC e aumento da expressão de genes que induzem a síntese de proteínas contráteis. Com isso, os fibroblastos sintetizam actina, tornam-se contráteis e adquirem o fenótipo de *miofibroblastos*, importantes no processo de retração da cicatriz e de aproximação das bordas da ferida.

Apesar de estar consolidada por volta de 10 dias, a cicatriz leva algumas semanas para completar sua remodelação e adquirir resistência máxima. A substituição de colágeno do tipo III por colágeno do tipo I e as modificações de proteínas não colágenas da parte amorfa devem-se ao controle na síntese e na degradação desses componentes por metaloproteases. Diferentes metaloproteases e glicosidases produzidas ao longo do processo garantem que haja degradação de componentes que vão sendo substituídos por outros.

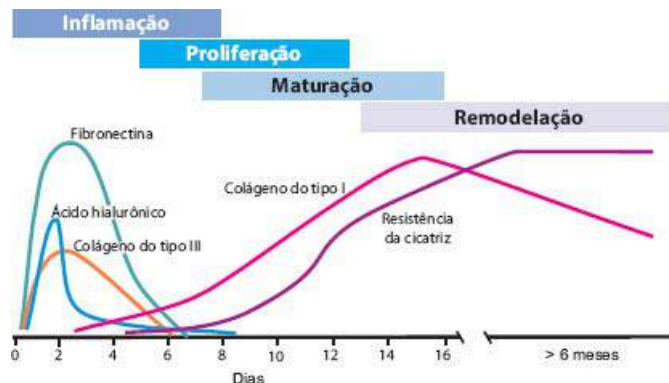



Figura 8.9 Concentração de diferentes proteínas da MEC e resistência da cicatriz, em função do tempo, em diferentes fases da cicatrização.

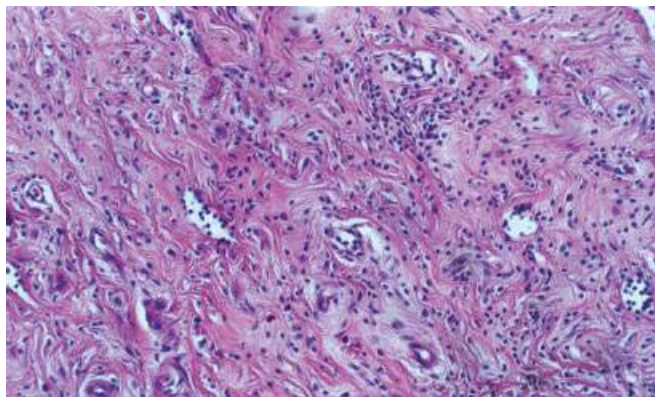



Figura 8.10 Cicatriz recente. Fibras colágenas abundantes em meio a numerosos vasos sanguíneos e infiltrado inflamatório.

O controle do volume de tecido cicatricial a ser formado depende de estímulos que regulam a atividade das células

responsáveis pela síntese da MEC. Um fator importante é a oxigenação, já que o O_2 é indispensável para a síntese de colágeno. A deposição rápida de MEC comprime os capilares neoformados, diminuindo a sua luz e reduzindo progressivamente a perfusão do tecido cicatricial, que controla o seu crescimento. A atividade proteolítica da remodelação (por ação de metaloproteases) também libera vários peptídeos antiproliferativos que dificultam a migração celular e induzem apoptose, o que limita a neoformação vascular e a proliferação fibroblástica.

Na segunda semana, a resistência da cicatriz corresponde a cerca de 10 a 20% da resistência da pele não lesada, aumentando progressivamente até atingir cerca de 80% da resistência original. O aumento de resistência da cicatriz resulta da remodelação do colágeno, especialmente pela maior quantidade de colágeno do tipo I e pelo aumento de ligações transversais entre as suas moléculas.

O processo de cicatrização é controlado, portanto, por vários fatores de crescimento e citocinas sintetizados por macrófagos, plaquetas, células endoteliais e linfócitos T, além daqueles produzidos após a ação de proteases na MEC. A maior ou menor velocidade de cicatrização, o tamanho da cicatriz e a sua maior ou menor retração dependem da quantidade e da qualidade de citocinas e de fatores de crescimento produzidos durante o processo. O equilíbrio entre síntese e degradação da MEC é fundamental para uma cicatrização normal. A degradação depende da produção de metaloproteases e de seus inibidores.

▸ **Cicatrização por segunda intenção.** Quando a ferida é extensa e tem margens afastadas, forma-se um grande coágulo. Se ocorre infecção, surge reação inflamatória exuberante. Nos dois casos, a exsudação de fagócitos é muito intensa e forma-se abundante tecido de granulação. Como as bordas da ferida são distantes, a regeneração da epiderme é mais lenta e demora mais tempo para se completar. As células da epiderme proliferam nas margens, onde ocorre certo grau de hiperplasia devido à grande quantidade de fatores de crescimento liberados a partir de células exsudadas. Nas fases iniciais, o tecido de granulação faz saliência na superfície da ferida. Com o passar do tempo, ele sofre as mesmas transformações descritas na cicatrização por primeira intenção, sendo muito mais intenso e evidenciável o fenômeno de retração da cicatriz por miofibroblastos (a transformação de fibroblastos em miofibroblastos é muito mais frequente nesse tipo de cicatrização). A retração é tão pronunciada que pode, em alguns meses, reduzir a superfície da cicatriz em 90% da dimensão inicial. Como na cicatrização por primeira intenção, a resistência da cicatriz aumenta com o passar do tempo, mas não atinge os níveis da pele íntegra. Os fatores de crescimento envolvidos nessa cicatrização são os mesmos descritos para a cicatrização por primeira intenção.

Todas as lesões destrutivas de qualquer órgão ou estrutura podem ter cicatrização pelos mesmos mecanismos descritos para a pele. Se a lesão é extensa e/ou há infecção, o processo é mais intenso e maior é a quantidade de tecido de granulação produzido. As cicatrizes formadas podem sofrer retração e remodelamento em graus variáveis, podendo, inclusive, diminuir de volume ou mesmo desaparecer.

Fatores que influenciam a cicatrização

A cicatrização é influenciada por fatores locais e sistêmicos que podem reduzir, retardar ou impedir o processo.

▸ **Fatores locais.** *Isquemia* local, por lesões vasculares ou por compressão de vasos, além de diminuir o aporte de nutrientes para a produção de matriz extracelular, reduz a síntese de colágeno (baixa tensão de O_2) e o pH, aumentando a quantidade de catabólitos, como ADP e adenosina, que têm efeitos anti-inflamatórios. A baixa perfusão tecidual por *lesões vasculares* (p. ex., aterosclerose) ou por perturbações hemodinâmicas (estase venosa, como em varizes) retarda ou impede a cicatrização, pois reduz o fornecimento de O_2 e nutrientes. Úlceras crônicas nos membros inferiores em pacientes varicosos ou com aterosclerose não cicatrizam ou o fazem de maneira lenta devido à baixa perfusão. Úlceras de decúbito que ocorrem em pacientes acamados (nos calcanhares, nas nádegas, na região sacrococcígea) decorrem de baixa perfusão tecidual induzida por compressão do corpo sobre o leito. Nesses casos, em geral, a cicatrização é dificultada também pelo mau *estado nutricional* do paciente. *Infecção* e *corpos estranhos* induzem resposta inflamatória mais acentuada e, por isso, aumentam a liberação de metaloproteases, o que desequilibra a relação entre síntese e lise de componentes da MEC. A temperatura local interfere na cicatrização por modificar o fluxo sanguíneo. Por interferir em mitoses, a *irradiação* tem efeito anticicatricial, podendo até originar úlceras crônicas.

▸ **Fatores sistêmicos.** Indivíduos com diabetes melito têm cicatrização deficiente por causa de lesões vasculares (hipóxia) e de alterações em células fagocitárias que favorecem infecções. No diabetes melito, há aumento da glicosilação de proteínas, formando produtos de glicação (AGE, de *advanced glycation end products*). Células endoteliais, fibroblastos e macrófagos têm receptores específicos (receptores RAGE, da superfamília das Ig) para glicoproteínas hiperglicadas (AGE). Quando ativados, tais receptores induzem citocinas pró-inflamatórias e proteases e diminui a expressão de moléculas anti-inflamatórias e antiproteases naturais, favorecendo a ampliação da lesão inflamatória nos processos cicatriciais, o que dificulta a cicatrização.

No *hipotireoidismo*, há alteração qualitativa na síntese de componentes da matriz, principalmente poliglicanos, o que retarda a cicatrização. *Desnutrição*, especialmente a deficiência de proteínas, de vitamina C ou de zinco, retarda a cicatrização por interferir diretamente nos processos de síntese do colágeno. O zinco é componente de muitas enzimas (metaloenzimas), inclusive as que participam na síntese de DNA. *Neutropenia, neutropatias* (defeitos intrínsecos de

neutrófilos) e *deficiência na síntese de moléculas de adesão* no endotélio ou em fagócitos acompanham-se de retardo na cicatrização também por facilitar infecções.

A cicatrização é mais difícil em *idosos*, que têm outras condições associadas ao envelhecimento (comorbidades), mas é pouco alterada em idosos saudáveis. Em fetos de mamíferos, a reparação de feridas se faz por regeneração; neles, a fase inflamatória inicial é muito reduzida, e a MEC sintetizada é mais rica em poli e proteoglicanos, e a reepitelização é muito mais rápida.

Os *corticosteroides* inibem a cicatrização porque inibem todas as fases do processo: reduzem a resposta inflamatória e a síntese e remodelação da matriz extracelular. No entanto, seu efeito em retardar cicatrizes cirúrgicas é controvertido. *Anti-inflamatórios não esteroides*, inibidores da COX-1 ou 2, influenciam pouco a cicatrização. *Quimioterápicos citostáticos e citocidas* prejudicam a cicatrização por reduzirem a fase inflamatória, a proliferação de fibroblastos e a síntese de MEC.

O *tabagismo* pode prejudicar a cicatrização por causa da vasoconstrição provocada pela nicotina e dos efeitos anti-inflamatórios do monóxido de carbono.

A *resposta inflamatória sistêmica* que acompanha traumatismos extensos, infecções e queimaduras (Capítulo 4) reduz a cicatrização pela baixa perfusão do tecido cicatricial, o que aumenta a geração de metabólitos anti-inflamatórios no local.

Manipulações e procedimentos para facilitar a cicatrização

Os profissionais da saúde vêm tentando vários tipos de manipulação para facilitar e acelerar o processo de cicatrização, especialmente em feridas crônicas. Os equivalentes biológicos de pele, formados por ceratinócitos proliferados *in vitro* e associados a componentes da MEC, estão sendo testados para acelerar a reparação de feridas extensas ou de úlceras crônicas. O efeito acelerador na cicatrização está relacionado com o fato de o enxerto conter células vivas que produzem fatores de crescimento que favorecem a proliferação fibroblástica e vascular.

Alguns *métodos físicos* vêm sendo testados em animais de laboratório, mas ainda com resultados discutíveis em humanos. Experimentalmente, a eletroestimulação direta com corrente alternada de baixa frequência ou de alta voltagem aumenta a exsudação de leucócitos e acelera a síntese de matriz e o fluxo de sangue no tecido cicatricial. A utilização de oxigênio hiperbárico é considerada útil no tratamento de feridas infectadas, especialmente por microrganismos anaeróbicos ou com necrose óssea. O método aumenta a oxigenação do sangue e a síntese de óxido nítrico, o que parece estimular a formação de tecido cicatricial. Apesar de bons resultados experimentais, em humanos os benefícios são questionáveis. *Raios laser* de baixa energia e *ultrassom* também têm sido considerados facilitadores de cicatrização em modelos experimentais. Não existe explicação satisfatória para os efeitos observados.

Cicatrização hipertrófica | Queloide

Cicatrização hipertrófica e queloide são duas condições em que há formação excessiva de tecido conjuntivo denso em cicatriz cutânea, podendo adquirir volume considerável. A cicatriz hipertrófica tende a ser reversível, regredindo parcialmente com o passar do tempo. O queloide forma tumorações (Figura 8.11) nas áreas de cicatrização, mesmo em feridas pequenas, podendo não regredir ou ter regressão muito lenta. Nos dois casos, o aspecto microscópico é semelhante: as fibras colágenas são irregulares, grossas, e formam feixes distribuídos ao acaso, contendo capilares e fibroblastos em maior número do que uma cicatriz normal. Essas duas lesões são mais frequentes em jovens negros ou amarelos, mas não se conhece o defeito que leva ao descontrole da síntese do colágeno nos dois processos. Trata-se de situações em que os mecanismos de produção estão exacerbados e/ou os mecanismos de degradação da MEC estão reduzidos.

Figura 8.11 Aspecto macroscópico de queloide.

Reparo de fraturas ósseas

O reparo de fraturas ósseas faz-se por neoformação tecidual que une as partes afetadas, as quais sofrem remodelação e formam um tecido ósseo igual ao perdido – o processo, portanto, associa-se também à regeneração. De modo semelhante ao que ocorre na cicatrização, há dois tipos de reparo de fraturas: primário ou por primeira intenção e secundário ou por segunda intenção.

O *reparo primário* ocorre quando as extremidades fraturadas ficam justapostas, com um mínimo de espaço entre elas. No

início, há aumento do número de osteoclastos que removem as superfícies das extremidades fraturadas e, depois, ocorre neoformação de tecido ósseo cortical ligando as duas extremidades. Esse modo de reparo, denominado *reparo osteonal*, raramente ocorre espontaneamente, pois só acontece se o espaço entre as extremidades do osso fraturado é muito pequeno, e a imobilização, adequada.

O *reparo secundário* ocorre quando, entre as extremidades do osso fraturado, forma-se um espaço maior, ocupado por um coágulo resultante de hemorragia. O processo tem cinco fases: (1) formação de coágulo no espaço intercortical, que induz reação inflamatória, com angiogênese; (2) neoformação de cartilagem (calo mole); (3) início da formação de calo duro a partir de ossificação endocondral do calo mole; (4) formação de osso membranoso a partir do periósteo, completando a formação do calo duro; (5) remodelação do tecido ósseo neoformado, substituindo o osso trabecular do calo duro por osso lamelar.

O coágulo é a grande fonte de mediadores inflamatórios que iniciam o processo do reparo: plaquetas ativadas liberam PDGF e TGF-β. Leucócitos são fonte de IL-1, IL-6, TNF-α e quimiocinas (CXCL8, CCL1 e 2), que ativam o endotélio no periósteo, no endósteo e nos vasos do sistema haversiano, favorecendo a migração de leucócitos para remover o coágulo. Monócitos migrados dos vasos do sistema de Havers originam osteoclastos que removem o tecido ósseo necrótico nas extremidades fraturadas. Fatores de crescimento mesenquimais (PDGF, TGF-β, FGF, VEGF e BMP) estimulam a proliferação e a diferenciação de precursores existentes no canal medular, no periósteo ou vindos da circulação (células-tronco e progenitores de células endoteliais), que originam vasos sanguíneos, condroblastos e osteoblastos envolvidos na neoformação do tecido ósseo reparador. Muitas BMP (*bone morphogenetic proteins*), que pertencem à superfamília TGF-β, estão envolvidas na morfogênese dos tecidos ósseo e cartilaginoso.

No canal medular e no espaço intercortical onde o coágulo se forma, os fatores de crescimento induzem diferenciação de células mesenquimais em fibroblastos (PDGF, FGF, TGF-β), vasos sanguíneos (VEGF) e condroblastos (BMP). Forma-se, assim, o que se denomina *calo mole* ou *calo fibrocartilaginoso*. O *calo duro* origina-se da ossificação endocondral do calo mole e da formação de osso membranoso iniciada no periósteo (Figura 8.12). Os vasos neoformados invadem a cartilagem, os condrócitos sofrem apoptose, a matriz cartilaginosa é reabsorvida (por metaloproteases), e os osteoblastos produzem colágeno do tipo I e proteínas acessórias da mineralização (osteocalcina, osteopontina). Desse modo, forma-se tecido ósseo endocondral unindo as duas extremidades do osso fraturado. Simultaneamente, a partir do periósteo originam-se vasos sanguíneos, fibroblastos e osteoblastos, que iniciam a ossificação intramembranosa e formam um calo de osso esponjoso que encontra o osso endocondral, com o qual se funde. Em seguida, surge a remodelação, sendo o osso trabecular progressivamente transformado em osso lamelar, com formação do sistema de Havers.

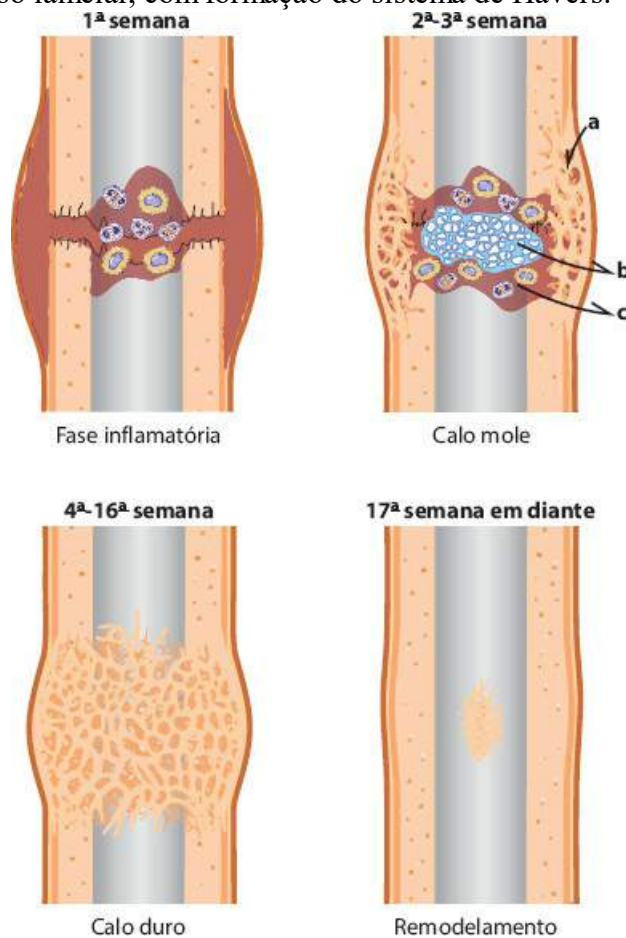



Figura 8.12 Representação esquemática do processo de cura de uma fratura em osso longo. Na primeira semana, o coágulo é reabsorvido. Entre a 2ª e a 3ª semanas, forma-se o calo mole. A partir da 4ª semana, é formado o calo duro, que sofre remodelação a partir da 17ª semana. a = formação de osso membranoso a partir do periósteo; b = tecido cartilaginoso

neoformado; c = tecido de granulação na área em que houve reabsorção do coágulo.

Fatores mecânicos influenciam a formação do calo ósseo. Se a fratura é bem imobilizada, geralmente se cura por formação do calo mole com ossificação endocondral e por neoformação óssea diretamente do osso cortical justaposto; a formação de osso a partir do periósteo não ocorre ou é mínima. Se a fratura é apenas parcialmente imobilizada, permitindo pequeno movimento, há estímulo para osteogênese no periósteo e formação de calo periósteo ou calo externo, com osso de origem membranosa. Se o movimento na fratura é muito grande, forma-se calo mole a partir do endósteo e do coágulo, com pouca ossificação da cartilagem, sendo o calo do periósteo inibido ou retardado. Nesses casos, pode não haver união das extremidades do osso fraturado, resultando em uma *pseudoartrose*.

Reparo no tecido cartilaginoso

Como todo tecido conjuntivo, o tecido cartilaginoso tem atividade constante de renovação da sua matriz extracelular. O trabalho mecânico fisiológico sobre as cartilagens articulares é o principal estímulo que libera metaloproteases (digerem a matriz) e ativa condrócitos (sintetizam novas moléculas). Os estímulos mecânicos atuam na membrana citoplasmática dos condrócitos e modificam proteoglicanos da matriz, os quais ativam receptores naquelas células.

Lesões traumáticas em cartilagens podem ser reparadas por cicatrização ou por regeneração. Esta ocorre em fraturas pequenas, mediante proliferação de condroblastos a partir do pericôndrio. Em lesões extensas, com sangramento, forma-se um coágulo, e a reparação se faz por cicatrização.

Um bom exemplo de doença em que existem alterações decorrentes de distúrbios na renovação da matriz cartilaginosa é a osteoartrose (doença degenerativa crônica de cartilagens articulares). Trata-se de doença crônica, de etiologia desconhecida, que se caracteriza por alterações degenerativas da MEC e de condrócitos que levam a adelgaçamento progressivo da cartilagem articular e a formação de fissuras ou úlceras que comprometem o osso subjacente e os tecidos periarticulares, produzindo dor e, progressivamente, limitação de movimentos até enrijecimento da articulação; sinais macroscópicos de inflamação são discretos. Além do componente genético, a doença associa-se ao envelhecimento e pode iniciar-se ou agravar-se por aumento do peso corporal.

As lesões na osteoartrose devem-se ao desequilíbrio entre destruição e reparação da matriz extracelular da cartilagem, provocado por estímulo excessivo para produção de metaloproteases e/ou redução na síntese de componentes destruídos por condroblastos. Excesso de estímulo mecânico (p. ex., aumento de peso), redução da capacidade funcional de condroblastos (envelhecimento) ou influência genética fazem com que as metaloproteases sejam mais abundantes, mais ativas e menos inibidas por seus inibidores (TIMP), resultando em maior destruição do componente amorfo da matriz, não acompanhada de reparação adequada. A cartilagem torna-se mais fina e sofre fraturas lineares ou ulcerações, eliminando fragmentos para a cavidade articular. A artroscopia permite visualizar as fraturas e os fragmentos de cartilagem (flóculos) misturados no líquido sinovial. A síntese de poliglicanos e proteoglicanos anormais e fragmentos dessas moléculas geram estímulos para os sinoviócitos, que liberam citocinas que aumentam, nessas células, a produção de metaloproteases, as quais são lançadas no líquido articular e agridem a superfície articular. Ocorre, também, aumento na síntese de prostaglandinas, resultando, na membrana sinovial e adjacências, em inflamação com edema, dor e pouco exsudato celular, diferentemente de inflamação com rico exsudato celular vista em artrites infecciosas ou de natureza imunitária. Mais tarde, surge fibrose progressiva da cápsula articular, enquanto os vasos neoformados a partir da cápsula invadem a cartilagem, calcificando-a. Fissuras e ulcerações na superfície articular levam a exposição do osso subcondral, que reage com neoformação de espículas ósseas irregulares (osteófitos), responsáveis pelo aumento da dor articular por irritação do periósteo e de tendões.

O estudo histológico da cartilagem articular na osteoartrose mostra redução do componente amorfo da matriz (perda da metacromasia pelo azul de toluidina), hipertrofia e hiperplasia de condrócitos (nas fases iniciais da doença), desarranjo das fibras colágenas e ulcerações na superfície articular com o progredir da doença. Encontram-se, ainda, edema e escasso infiltrado de mononucleares nos tecidos periarticulares e na membrana sinovial, que, nas fases mais avançadas, apresentam fibrose acentuada.

Reparo no tecido nervoso

A regeneração e o reparo no tecido nervoso têm características diferentes no sistema nervoso central (SNC) e no sistema nervoso periférico (SNP). Enquanto no SNP lesões de fibras nervosas sofrem regeneração eficiente, no SNC, em circunstâncias semelhantes, a regeneração não acontece ou é muito pouco eficaz. Por essa razão, serão discutidas em separado.

▸ **Reparo no sistema nervoso periférico.** A regeneração de nervos é bem estudada em modelos experimentais *in vivo* e *in vitro*, o que permitiu esclarecer vários aspectos moleculares do processo. Em animais de laboratório, são comumente estudados três tipos de lesão traumática de nervos periféricos: (1) compressão ou esmagamento, que lesa as fibras nervosas, mantendo a arquitetura do nervo; (2) ligadura com fio, de duração variável, que provoca destruição segmentar de fibras nervosas, mas também sem seccionar o nervo; (3) secção transversal do nervo, seguida ou não de aproximação e sutura das extremidades seccionadas.

Após esmagamento ou ligadura seguida de afrouxamento, ocorre degeneração das fibras nervosas; em seguida, há regeneração dos axônios, que chegam aos seus destinos graças à manutenção da arquitetura do nervo: as células de Schwann

proliferadas mantêm a mesma posição, guiando os axônios em crescimento. Desse modo, há recuperação morfológica e funcional do nervo. Quando o nervo é seccionado e as extremidades são adequadamente apostas e suturadas, há regeneração de axônios. O sucesso da recuperação funcional depende da disposição correta das células de Schwann proliferadas na área de secção, que formam os condutos para os axônios regenerados chegarem ao seu destino no coto distal, onde reencontram os túneis nos quais existiam as fibras nervosas antes da secção do nervo. Por isso mesmo, após um traumatismo com secção de nervo, quanto mais rápida a intervenção e mais adequada a sutura, melhor é o prognóstico em relação à recuperação funcional. Os cirurgiões tentam criar um melhor ambiente para a regeneração na área seccionada não só utilizando suturas adequadas como também colocando tubos de material biodegradável para que as extremidades sejam mantidas o mais próximo possível, tentando manter as fibras em posição semelhante à anterior ao traumatismo.

Em 1850, Augustus Waller descreveu a desintegração de fibras nervosas após secção do nervo, não só na extremidade distal como também na proximal, até o primeiro estrangulamento de Ranvier, fenômeno conhecido como *degeneração walleriana*. Dados experimentais *in vivo* e *in vitro* mostram que a degeneração walleriana é um processo ativo e complexo, envolvendo moléculas sinalizadoras, mediadores e receptores diversos. Após secção das fibras nervosas, ocorrem os seguintes eventos: (1) fechamento das extremidades do axônio, nos primeiros 30 min após o traumatismo, geralmente acompanhado de degeneração rápida de alguns micrômetros de extensão nos cotos seccionados; (2) entre 8 e 24 h, inicia-se a degeneração da membrana do axônio (axolema), que se torna tumefeito e com bolhas; (3) fragmentação da bainha de mielina, que se completa em algumas horas (os fragmentos originados da desintegração dos axônios e da mielina são removidos por endocitose por células de Schwann e macrófagos residentes ou vindos da circulação); (4) as células de Schwann proliferam e organizam-se em bandas que orientam o crescimento dos axônios, que se faz em velocidade variável (cerca de 1 mm por dia) e se completa entre 6 e 18 meses.

O crescimento dos axônios e a remielinização sofrem influência de vários fatores. Fragmentos de mielina e fibrina inibem o crescimento axonal. Dois fatores são importantes: (a) autoanticorpos favorecem a remoção rápida da mielina; (b) o ativador do plasminogênio, produzido por células de Schwann, induz digestão da fibrina. Os fatores neurotróficos mais importantes para a regeneração de axônios são o NGF (*nerve growth factor*), o BDNF (*brain derived neurotrophic factor*), as neurotrofinas 3, 4 e 5, o FGF-2, o fator neurotrófico originado de células gliais (GDNF) e o TGF-β. Neurorregulinas, proteínas transmembranosas da membrana de axônios, estimulam vias de sobrevivência em células de Schwann e ativam a síntese de mielina.

A recuperação funcional do nervo seccionado depende muito da facilitação encontrada pelo alinhamento das células de Schwann onde as extremidades ficam justapostas. Se há espaço maior entre as extremidades, com coágulo que induz neoformação de tecido conjuntivo, as células de Schwann formam cordões desorganizados, e os axônios regenerados, vindos do coto proximal, não são orientados para atingirem os túneis nos segmentos distais e, assim, chegarem corretamente ao seu destino. Muitos axônios passam a ter um trajeto anômalo e formam estruturas plexiformes, com fibras nervosas que chegam, às vezes, a formar pequena tumoração, geralmente dolorosa, conhecida como *neuroma de amputação*.

▸ **Reparo no sistema nervoso central.** A capacidade regenerativa do tecido nervoso no SNC era considerada mínima, com base na concepção de que células nervosas não se regeneram. A demonstração da existência de células-tronco abaixo do epitélio ependimário, na região do hipocampo e no bulbo olfatório, capazes de proliferar e de originar novos neurônios, veio quebrar o dogma de que neurônios mortos não podem ser repostos. O conhecimento sobre a biologia das células-tronco no SNC, seu potencial regenerativo e os fatores que podem influenciá-lo permitem vislumbrar a possibilidade de intervenções terapêuticas que visem a regenerar neurônios, especialmente em indivíduos com doenças degenerativas do SNC.

Observações experimentais demonstram neuroniogênese depois de lesões no SNC em roedores, a partir de células-tronco residentes ou originadas da circulação. A diferenciação de novos neurônios, a partir de células-tronco hipocampais e subependimárias, tem sido demonstrada também em humanos em algumas afecções degenerativas (p. ex., doença de Huntington), embora não se conheça o seu real impacto na evolução da doença.

Em lesões isquêmicas do SNC, os neurônios necróticos são reabsorvidos por macrófagos vindos da circulação e pela micróglia. Macrófagos e micróglia endocitam e digerem os restos do tecido necrótico, tomando um aspecto espumoso, devido à grande quantidade de lipídeos endocitados, o que é seguido de intensa proliferação glial, em especial de astrócitos, que envolvem rapidamente os vasos sanguíneos e restabelecem a barreira hematoencefálica. O tecido morto é substituído por um foco de gliose, no qual predominam astrócitos e micróglia. A recuperação funcional das deficiências que se seguem à necrose deve-se em parte à hipertrofia de neurônios vizinhos, que aumentam seus prolongamentos e fazem novas conexões. Em humanos, ainda não há evidências de regeneração de neurônios nesse processo.

Experimentalmente, a injeção de células-tronco no sítio de lesões recentes em ratos resulta em recuperação bem maior e mais rápida das deficiências funcionais decorrentes da lesão. Tal fato tem levado os pesquisadores a tentar a terapia com células-tronco em lesões traumáticas e isquêmicas do SNC humano.

Regeneração de fibras nervosas no SNC. Após secção de fibras nervosas no SNC e em lesões da medula espinhal, ocorre degeneração walleriana de modo muito lento, com regeneração mínima. Embora não se conheçam os mecanismos dessa difícil regeneração de fibras nervosas no SNC, alguns fatores começam a ser esclarecidos, possibilitando, inclusive, vislumbrar

manipulações terapêuticas que possam melhorar o processo. Um fator importante está ligado aos oligodendrócitos, que têm comportamento diferente do das células de Schwann. Após traumatismo que secciona fibras nervosas no SNC, os oligodendrócitos associados aos axônios degenerados sofrem apoptose ou hipotrofia, não contribuindo nem com a remoção dos fragmentos originados da degeneração walleriana nem com a remielinização. Por outro lado, liberam inibidores do complemento, o que dificulta a opsonização da mielina desintegrada para ser removida. Outro fator que reduz a remoção da mielina é a barreira hematoencefálica, mais difícil de ser quebrada no SNC, o que dificulta a passagem de anticorpos naturais antimielina e a migração de monócitos do sangue periférico. A micróglia, embora ativada para se deslocar para os sítios de lesão, tem baixo desempenho na fagocitose de grânulos de mielina desintegrada. Desse modo, degeneração walleriana acontece, mas a remoção dos fragmentos é muito lenta, levando meses ou anos para se completar. A persistência de mielina e de subprodutos inibidores do crescimento de axônios impede a regeneração adequada. A pouca migração de fagócitos e a baixa ativação da micróglia diminuem a apresentação de fragmentos de mielina ao sistema imunitário, o que reduz a formação de anticorpos, contribuindo para retardar a remoção dos grânulos originados da degeneração walleriana. Por tudo isso, as lesões da medula que seccionam fibras nervosas geralmente têm baixo índice de recuperação, o mesmo acontecendo com doenças que causam desmielinização em outras áreas do SNC.

■ Fibroses

Fibroses são condições em que há aumento do estroma conjuntivo de um órgão resultante de cicatrização ou de um processo reacional em que a produção de MEC não está relacionada com o reparo de lesões. Em consequência das modificações na arquitetura do órgão (remodelação) e das alterações na função das células parenquimatosas secundárias à fibrose, podem surgir distúrbios funcionais e doenças próprias.

Fibroses resultantes de processos cicatriciais por lesões traumáticas ou inflamatórias são frequentes, mas ficam circunscritas à área lesada. Em um pulmão com lesão tuberculosa que se cura por fibrose, a área fibrosada restringe-se à região acometida pela inflamação granulomatosa; no fígado, um abscesso hepático pode resultar em cicatriz fibrosa. Fibroses por agressões sistêmicas, por outro lado, tendem a ser difusas e a comprometer todo o órgão, não representando somente substituição das partes perdidas. Nesses casos, há produção excessiva de MEC em regiões menos afetadas pela lesão – a fibrose altera a arquitetura do órgão e pode ser responsável por alterações funcionais. É o que acontece na cirrose hepática após a esteato-hepatite alcoólica ou não alcoólica, a qual se inicia por aumento de matriz extracelular e produção de fibras colágenas no espaço subsinusoidal, não representando uma fibrose de substituição de hepatócitos mortos.

Mecanismos gerais de fibrose

A primeira fase de uma fibrose é a resposta inflamatória, na qual são liberados citocinas e fatores de crescimento que desencadeiam a formação excessiva de MEC. Nem sempre o processo inflamatório é bem evidente, como ocorre em agressões difusas por agentes infecciosos (vírus, em hepatites virais crônicas; parasitos, como na esquistossomose mansônica) ou por autoagressão (pneumonite intersticial autoimune). Em muitas circunstâncias, agressão física (pneumonia actínica) ou química (etanol ou distúrbio metabólico no fígado) gera radicais livres, que, ao agredirem células e estroma, induzem a liberação de citocinas e de fatores de crescimento. Mais raramente, elementos extrínsecos ao órgão atuam como fatores estimuladores da produção excessiva de MEC, como ocorre com a angiotensina II, que induz fibrose miocárdica em pacientes com hipertensão arterial sistêmica. Outras vezes, não se consegue detectar o fator iniciador ou indutor de fibrose (p. ex., fibrose pulmonar idiopática).

Todos os componentes do órgão participam do processo de fibrose, contribuindo para produção aumentada de MEC. Em cada órgão, no entanto, as células mais envolvidas na síntese e deposição de matriz podem variar. Na fibrose hepática esquistossomótica, por exemplo, parece que a angiogênese é importante na síntese da MEC, porque os estímulos angiogênicos não só ativam a proliferação de células produtoras de matriz como também estimulam a diferenciação de pericitos e de células mesenquimais indiferenciadas (células-tronco) em células produtoras de MEC. Na fibrose hepática de esteato-hepatites, a deposição subsinusoidal de fibras depende da proliferação e da ativação de células estreladas (células armazenadoras de gordura, ou células de Ito), com pouca participação de fibroblastos portais ou perivenulares. Em hepatites virais crônicas, a fibrose depende de fibroblastos portais (na fibrose que se inicia nos espaços portais e na zona 1 do ácino hepático) e de células estreladas (à medida que a fibrose invade o lóbulo). Em todos os tipos de fibrose hepática, há participação de células endoteliais e hepatócitos na produção de MEC excessivamente depositada.

Como visto nos exemplos de fibrose hepática, as células que sintetizam MEC podem ter diferentes origens: (1) fibroblastos residentes; (2) células estreladas ou pericitos existentes em torno de capilares e vênulas menores, que podem diferenciar-se em miofibroblastos (células semelhantes às células estreladas do fígado, com o mesmo potencial de se diferenciar em miofibroblastos, têm sido descritas nos pulmões, nos rins e no pâncreas, nos quais podem gerar fibrose); (3) precursores vindos da circulação, como células-tronco multipotentes, células mesenquimais indiferenciadas ou células com marcadores mieloides (CD44+), além dos chamados fibrócitos circulantes (estes são frequentes na circulação, mas sua participação na fibrose de órgãos foi documentada apenas em modelos experimentais de fibrose pulmonar, com pouca atuação em doenças humanas); (4) em algumas condições experimentais, especialmente em modelos de fibroses renal e pulmonar, demonstrou-se que miofibroblastos podem originar-se por um processo de transdiferenciação epiteliomesenquimal, a partir de

células tubulares renais e de pneumócitos do tipo I do pulmão. No entanto, faltam ainda evidências convincentes para demonstrar a importância da transdiferenciação no processo de fibrose.

Os fatores que estimulam a proliferação, a diferenciação e a ativação de miofobroblastos são numerosos. Algumas citocinas (IL-1, TNF-α, IL-6, PDGF, IL-4 e IL-13) e quimiocinas (CCL2, CCL4) são importantes na indução de receptores para fatores de crescimento que induzem a proliferação e o deslocamento de miofibroblastos (ou seus precursores). O TGF-β e a IL-13 são os fatores de crescimento mais diretamente envolvidos com a proliferação e a ativação de miofibroblastos. O TGF-β é o mais universal, participando em fibroses de diferentes órgãos. A IL-13 e a IL-4 têm papel em fibroses associadas a inflamações granulomatosas com ativação de linfócitos Th2, como a esquistossomose mansônica, mas são menos importantes em fibroses associadas a inflamações granulomatosas dependentes de estimulação de linfócitos Th1, como a tuberculose. Além de citocinas, a aldosterona e a angiotensina II podem estimular miofibroblastos, por aumentar a expressão de moléculas que favorecem a transdução de sinais do TGF-β ou por estimular a síntese dessa citocina por células locais. Outro fator envolvido na proliferação e na ativação de fibroblastos é a relação que essas células mantêm com a MEC. A ligação de fibroblastos com a laminina, por exemplo, os mantém quiescentes.

Um fator importante na evolução da fibrose é o balanço entre estímulos fibrogênicos e fibrolíticos. Metaloproteases são liberadas por leucócitos exsudados em inflamações ou por células residentes. Macrófagos e miofibroblastos as liberam em grande quantidade, mas outras células, inclusive células parenquimatosas e endoteliais, também as produzem. A remodelação da MEC ocorre também nos processos de fibrose, mesmo naqueles que não têm características de reparo (cicatrização). A capacidade de produzir citocinas e quimiocinas ativadoras da síntese de MEC e de metaloproteases e seus inibidores varia em diferentes indivíduos, dependendo, entre outros motivos, de fatores genéticos. Isso explica em parte por que só uma pequena porcentagem de pessoas infectadas pelo *S. mansoni*, com a mesma carga parasitária, desenvolve fibrose hepática.

Fibroses hepáticas

A MEC do fígado tem características diferentes nos espaços portais, no interior dos lóbulos e na região em torno da veia centrolobular. Nos espaços portais, predominam os colágenos dos tipos I e III, existindo, ainda, colágeno do tipo IV nas membranas basais dos canais biliares e vasos; em menor quantidade, existem colágenos dos tipos V e VI. De permeio, encontram-se proteoglicanos e proteínas não fibrosas, como laminina, fibronectina, entactina e ondulina. Nos espaços perissinusoidais de Disse, predomina o colágeno do tipo IV, que, juntamente com proteoglicanos, laminina, fibronectina e entactina, forma uma estrutura correspondente à membrana basal. Esta constitui, em preparações coradas para reticulina, o que se denomina retículo estromático do fígado. Nos espaços de Disse, são raras as fibras de colágeno dos tipos I ou III. Em torno das veias centrolobulares, existem fibras delgadas formadas por colágeno dos tipos I e III associadas aos colágenos dos tipos V e VI, além dos outros constituintes da membrana basal (Figura 8.13).

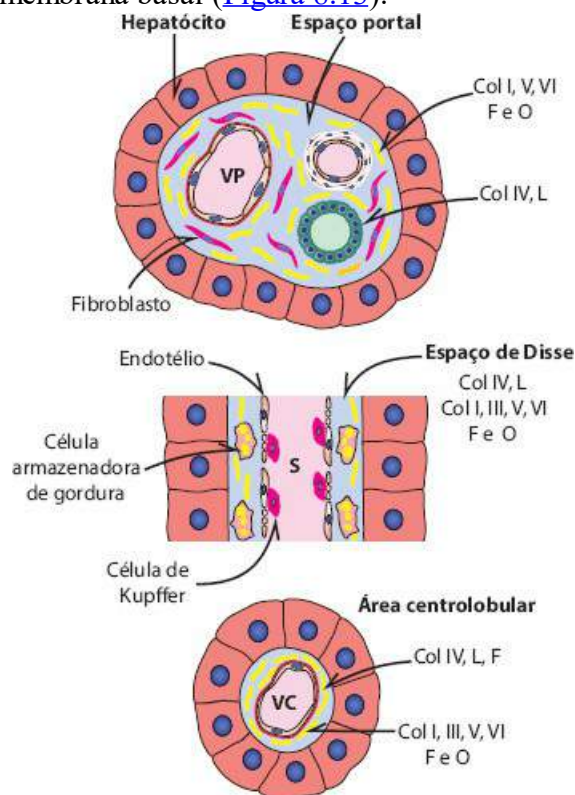



Figura 8.13 Distribuição da matriz extracelular em diferentes regiões do fígado. Col = colágeno; VP = veia porta; S = sinusoide; VC = veia centrolobular; F = fibronectina; O = ondulina; L = laminina.

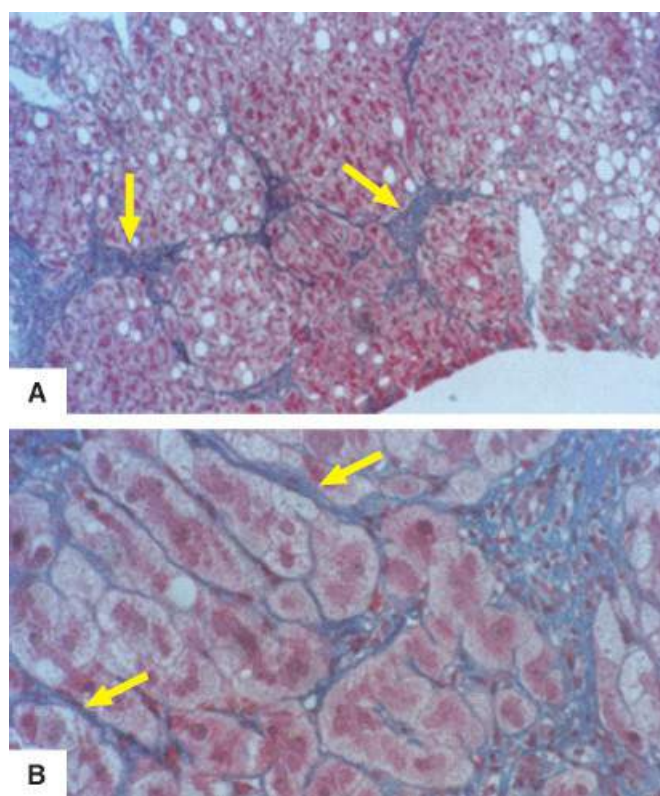



Figura 8.14 Fibrose hepática em alcoolista crônico. **A.** Septos fibrosos vistos na coloração pelo tricrômico de Masson (*setas*). **B.** Detalhe do mesmo caso, para mostrar fibrose pericelular ou subsinusoidal (*setas*).

Os componentes da matriz extracelular são sintetizados por fibroblastos portais (nos espaços portais), por células perissinusoidais armazenadoras de gordura (células estreladas) e por células endoteliais dos sinusoides nos espaços de Disse e em torno da veia centrolobular. Embora os hepatócitos possam produzir componentes da matriz, especialmente glicosaminoglicanos e poliglicanos, sua contribuição na síntese de matriz é pequena, se comparada à das células estreladas e endoteliais.

Após necrose hepática focal, a MEC permanece intacta, e os hepatócitos regenerados ocupam a mesma posição dos necrosados. Se a necrose é mais extensa, o estroma reticular colaba-se e os hepatócitos regenerados, não encontrando o retículo que orienta seu alinhamento adequado, formam nódulos que crescem e ficam envoltos por MEC colabada após a necrose. Nessa matriz colabada, ocorre deposição de mais moléculas de colágeno dos tipos I e III, que formam septos fibrosos envolvendo os nódulos de regeneração. Esse tipo de fibrose, em que há neoformação conjuntiva, regeneração nodular de hepatócitos e subversão da arquitetura do órgão, é denominado *cirrose hepática*. O termo fibrose hepática, por outro lado, é empregado para condições em que a conjuntivização não se acompanha de subversão da arquitetura lobular. A síntese de MEC nas doenças hepáticas fibrosantes (com ou sem cirrose) é feita, predominantemente, por células estreladas.

No etilismo crônico, desenvolve-se fibrose hepática (Figura 8.14) que, em cerca de 15% dos casos, evolui para cirrose. A fibrose começa em torno da veia centrolobular, avança para os espaços de Disse (fibrose pericelular, produzida por miofibroblastos originados de células estreladas) nas zonas 3, 2 e 1 do ácino hepático e acaba chegando à região periportal. Desse modo, podem formar-se septos centroportais, centrocentrais e septos irregulares no interior dos lóbulos, especialmente se há necrose de hepatócitos. Se a regeneração hepatocitária é nodular, o processo evolui para subversão da arquitetura do órgão, ou seja, para cirrose.

A fibrose hepática no etilismo depende da ativação de células estreladas, que se transformam em miofibroblastos e produzem colágeno. Tais células são ativadas pelo acetaldeído, por radicais livres originados do etanol, por produtos de lipoperoxidação (malondialdeído e 4-OH-nonenal, gerados em hepatócitos) e por citocinas liberadas no processo inflamatório.

Na esquistossomose mansônica humana, a fibrose hepática é a lesão mais grave e mais importante. Os ovos do parasito localizam-se, predominantemente, nos espaços portais, onde induzem inflamação granulomatosa. Na maioria dos casos, os granulomas curam-se por fibrose discreta ou moderada que não deixa consequências importantes. Em uma minoria de pessoas infectadas, porém, a neoformação conjuntiva é excessiva e estende-se a todo o espaço portal, o qual se torna alargado e adquire forma poligonal, com vértices finos e alongados. Essa fibrose exuberante, com predomínio de colágeno do tipo I e acompanhada de moderada deposição de fibras elásticas e grande neoformação vascular, fica restrita aos espaços portais. A angiogênese acentuada estimulada pelos granulomas contribui para a fibrose, pois os miofibroblastos podem originar-se também de pericitos.

Fibroses cardíacas

Neoformação conjuntiva no miocárdio é condição frequente, especialmente cicatrizes que se formam em áreas de infarto.

Mais importante é a fibrose que se desenvolve em miocardites crônicas, como a chagásica, nas quais a neoformação conjuntiva contribui para diminuir a capacidade contrátil do coração. Na aterosclerose das coronárias, há hipóxia variável do miocárdio, o que leva a necrose focal e, possivelmente, a apoptose. Em consequência, surge fibrose focal, em múltiplos focos disseminados, quadro conhecido como miocardioesclerose. Fibrose do tipo reacional, não cicatricial e não inflamatória, ocorre de modo difuso em alguns tipos de hipertrofia cardíaca, sendo fator importante no aparecimento de modificações na arquitetura do miocárdio e de alterações contráteis.

Em um coração normal, o estroma conjuntivo forma o *epimísio*, que envolve toda a musculatura (conjuntivo subepicárdico), o *perimísio*, que separa fascículos musculares, e o *endomísio*, que se dispõe em torno dos miocardiócitos. O epimísio tem fibras colágenas em disposição cruzada, o que facilita a acomodação durante a diástole, quando as miocélulas estão distendidas. O perimísio é formado por fibras colágenas grossas que ligam o endomísio ao epimísio, funcionando como "tendões" para os fascículos de miocélulas. O endomísio tem constituição mais complexa, como mostram estudos de microscopia eletrônica de varredura. Junto ao sarcolema, há uma rede fina de fibrilas colágenas (tipos IV e V) associadas a proteoglicanos complexos de alto peso molecular, sobre a qual existe uma malha frouxa de fibras colágenas envolvendo todo o miocardiócito. Fibras colágenas mais grossas (tipos I e III) formam traves que unem laterolateralmente os miocardiócitos e estes à membrana basal de capilares. Essas traves ficam inseridas em uma malha frouxa de colágeno que envolve as miocélulas (colágeno pericelular, do tipo V). Fibras elásticas finas formam uma malha irregular entre os miocardiócitos e dispõem-se em feixes espiralados, esparsos, em torno de cada miocélula (Figura 8.15). As fibras colágenas do epimísio e do perimísio são espiraladas e dispõem-se em rede, de modo a formar uma malha reticulada que, apesar de pouco extensível, adapta-se facilmente às variações impostas pela contração e relaxamento do músculo cardíaco. No coração de adultos, cerca de 80% dos colágenos são representados pelo do tipo I, 10% pelo do tipo III e os restantes 10% pelos colágenos dos tipos IV, V e VI. A síntese da MEC no coração é feita por fibroblastos dispostos ao longo das miocélulas, por células endoteliais e por células musculares lisas dos vasos.

▸ **Fibrose do miocárdio na hipertrofia cardíaca.** Quando há hipertrofia de miocardiócitos, ocorre, também, aumento do estroma, especialmente dos componentes da MEC. Na sobrecarga cardíaca por exercício físico, por fístulas arteriovenosas ou por anemia crônica, há aumento do estroma proporcional à hipertrofia, de modo que a relação entre massa de fibrocélulas, massa vascular e massa de matriz extracelular fica mantida. Cessada a causa, a hipertrofia regride, diminuindo, também, o estroma (por fibrólise). Portanto, nas condições citadas, a fibrose reacional à hipertrofia é proporcional e parece depender de estímulos locais gerados pelos fatores que desencadeiam hipertrofia dos miocardiócitos.

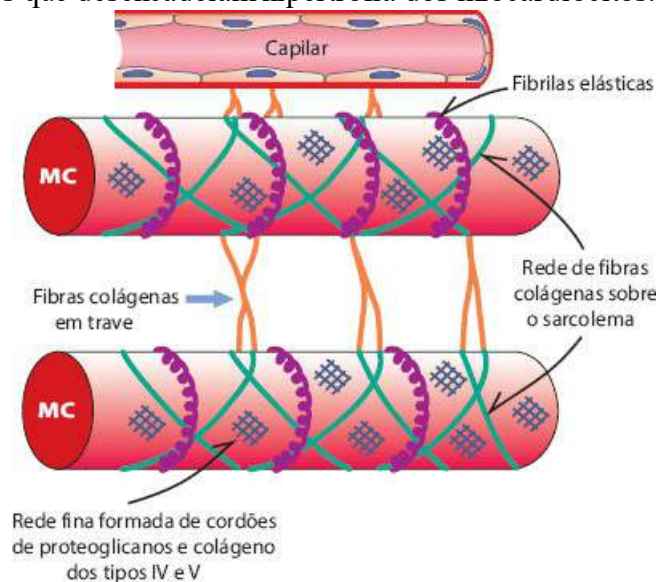



Figura 8.15 Arquitetura do endomísio de miocárdio normal. MC = miocélula cardíaca.

Na hipertrofia provocada por hipertensão arterial, coarctação da aorta ou defeitos valvares, a fibrose reacional é intensa e desproporcional à hipertrofia. O aumento da quantidade de fibras colágenas no estroma é maior do que a hipertrofia das miocélulas, de modo que a relação entre massa de estroma e massa de cardiócitos aumenta. A fibrose reacional dessas hipertrofias patológicas tem características morfológicas particulares: (1) é uma fibrose intersticial difusa, com aumento do colágeno no endomísio (Figura 8.16); (2) é também perivascular, na adventícia de vasos coronarianos; (3) associa-se a áreas de fibrose reparativa representadas por cicatrizes microscópicas secundárias à morte de miocardiócitos, por necrose ou apoptose; (4) em algumas áreas, é plexiforme (em feixes entrecruzados), devido ao desalinhamento das miocélulas.

Os fatores que governam essa fibrose desproporcional na hipertrofia cardíaca ainda não são totalmente conhecidos. No entanto, observações experimentais mostram que a fibrose é um processo independente de hipertrofia. A irradiação do miocárdio de ratos, por exemplo, induz fibrose endomisial difusa sem relação com hipertrofia de miocélulas. Na hipertensão arterial renovascular experimental de ratos, ocorre fibrose reacional do ventrículo direito sem que essa câmara tenha sofrido hipertrofia. Nesse caso, a fibrose reacional do miocárdio relaciona-se com fatores sistêmicos que agem no ventrículo direito,

como aldosterona e angiotensina II. Inibição da aldosterona por espironolactona em doses que não reduzem a hipertensão impede o aparecimento da fibrose reacional na hipertensão renovascular de ratos, indicando que a aldosterona deve interferir, direta ou indiretamente, na estimulação dos fibroblastos do miocárdio. Estudos *in vitro* mostram que a aldosterona pode se ligar a receptores de fibroblastos e estimular a fibrilogênese. A angiotensina II aumenta a permeabilidade dos vasos miocárdicos, o que poderia facilitar a saída de fatores de crescimento (p. ex., PDGF) ou de seus ativadores para o interstício.

A miocardite crônica da doença de Chagas acompanha-se de fibrose acentuada, às vezes difusa, com aumento do colágeno endo e perimisial. A fibrose é intensa nos pacientes com insuficiência cardíaca congestiva e discreta na forma indeterminada da doença. Não se conhecem os fatores que determinam, em algumas pessoas, essa fibrose progressiva. No entanto, é certo que fatores genéticos e mecanismos imunitários envolvidos na patogênese da inflamação estão relacionados com a hiperprodução de fatores de crescimento por células do exsudato inflamatório.

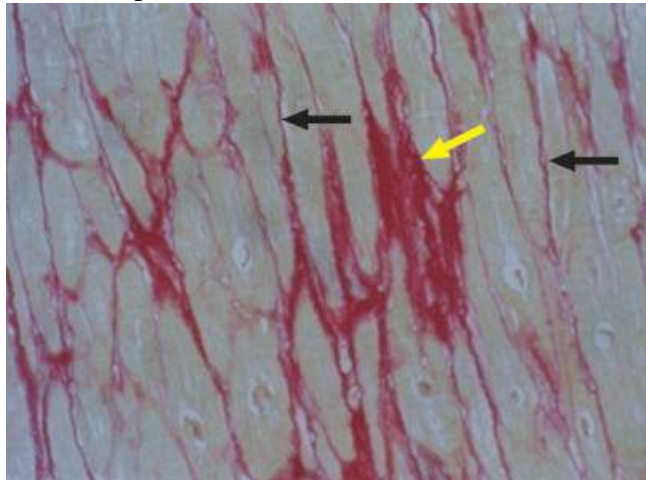



Figura 8.16 Fibrose endomisial e reparadora no miocárdio de indivíduo com hipertensão arterial (coloração por picrossírio, que cora o colágeno em vermelho e as fibras cardíacas em amarelo). Notar depósito de colágeno no endomísio (*setas pretas*) e área de fibrose cicatricial focal ocupando o espaço de miocardiócitos (*seta amarela*).

■ Fibromatoses

São doenças de etiologia desconhecida caracterizadas por proliferação exagerada de tecido conjuntivo e produção de grande quantidade de fibras colágenas espessas que formam massas irregulares ou nódulos. Nas *fibromatoses palmar e plantar*, as células proliferadas são miofibroblastos, razão pela qual a lesão tende a se contrair e a provocar deformidades nas mãos ou nos pés. Na *doença de Dupuytren* (fibromatose palmar), que pode ser uni ou bilateral, a fibrose na fáscia resulta em contratutra dos dedos. Na *fibromatose peniana* (doença de Peyronie), a fibrose no dorso do pênis forma uma massa que altera a conformação do órgão. As fibromatoses plantar, palmar e peniana podem estacionar ou mesmo regredir espontaneamente, mas, em muitos casos, necessitam de intervenção cirúrgica.

O *tumor desmoide*, ou fibromatose agressiva, caracteriza-se pela proliferação de tecido conjuntivo que se infiltra lentamente nas estruturas vizinhas, especialmente fáscias e músculos. A lesão é muito celular na parte periférica, mas, na região central, é constituída por feixes grossos de colágeno parcialmente hialinizado. O tumor desmoide origina-se em fáscias dos músculos do ombro, das coxas, do tórax e do abdome; na parede abdominal, é encontrado geralmente em mulheres após o parto. Tumores intra-abdominais formam-se na parede pélvica ou no mesentério. A etiologia do tumor desmoide é desconhecida, mas suspeita-se da existência de fator genético, por causa de sua associação frequente com outras doenças hereditárias. Receptores para estrogênio têm sido descritos em fibroblastos do tumor desmoide abdominal.

A *fasciite nodular* é uma proliferação de tecido conjuntivo no subcutâneo ou junto de aponeuroses. Na fase inicial, o tecido conjuntivo apresenta aspecto mixomatoso, e os fibroblastos têm tamanhos variados e núcleos, às vezes, bizarros; há numerosos capilares, e, na MEC, predominam glicosaminoglicanos. Progressivamente, a lesão torna-se mais celular, surgindo fibroblastos dispostos em feixes e esparsas células inflamatórias e hemácias; macrófagos espumosos e células gigantes podem ser encontrados. Na fase tardia, há deposição de colágeno em feixes espessos, dispostos irregularmente. A lesão assemelha-se a uma neoplasia pelo caráter infiltrativo e celular.

▸ **Regressão de fibroses.** Durante muito tempo consideradas irreversíveis, as fibroses podem involuir ou mesmo desaparecer caso se elimine o estímulo que as induziu. Aliás, a quantidade de MEC em qualquer local é dinâmica, dependendo do balanceamento entre os fatores que aumentam sua produção e os que promovem sua degradação. A involução de fibroses depende de agentes fibrolíticos, representados, sobretudo, por metaloproteases e seus inibidores. Se o estímulo fibrogênico deixa de existir, é possível que metaloproteases ativadas e/ou TIMP inibidos iniciem e completem a degradação da matriz. Essa situação foi demonstrada na fibrose miocárdica de hipertensos após controle da hipertensão arterial (especialmente com inibidores de aldosterona e angiotensina II), na fibrose esquistossomótica após eliminação do parasito e na fibrose alcoólica após abstinência prolongada. No entanto, o fenômeno não ocorre em todos os indivíduos, dependendo de fatores individuais (genéticos): há indivíduos bons fibrogênicos, por exacerbação dos fatores envolvidos na síntese da matriz,

ou maus fibrolíticos, por redução na capacidade de produzir metaloproteases ou por exacerbação na atividade de TIMP. No fígado, foi descrita regressão de cirrose secundária a hepatite viral, após erradicação do vírus, e de cirrose biliar por obstrução biliar, após desobstrução. No entanto, a maioria das cirroses não regride. Quando em estágio muito avançado, a fibrose associa-se a poucas células, inclusive as responsáveis pela produção de metaloproteases, o que dificulta a sua remodelação.

▸ Leitura complementar

ALSOUSOU, J *et al*. The role of platelet-rich plasma in tissue regeneration. Platelets, *24*:173-82, 2013.

BADYLAK, SF *et al*. Engineered whole organs and complex tissues. *Lancet, 379*:943-52, 2012.

BANYARD, DA *et al*. Regenerative biomaterials: a review. *Plast Reconstr Surg, 135*:1740-8, 2015.

BENIGNI, A *et al*. Kidney regeneration. *Lancet, 375*:1310-7, 2010.

BERTRAND, J *et al*. Molecular mechanisms of cartilage remodelling in osteoarthritis. *Int J Biochem Cell Biol., 42*:1594-601, 2010.

BLESCH, A *et al*. Gene therapy, neurotrophic factors and spinal cord regeneration. *Handb Clin Neurol., 109*:563-74, 2012.

BORGES, HL, LINDEN, R, WANG, JY. DNA damage-induced cell death: lessons from the central nervous system. *Cell Res., 18*:17-26, 2008.

BRANZEI, D, FOIANI, M. Regulation of DNA repair throughout the cell cycle. *Nat Rev Mol Cell Biol., 9*:297-308, 2008.

BROUGHTON, G *et al*. Wound healing: an overview. *Plast Reconstr Surg., 117(S1)*:S1-S32, 2006.

CHEN, Z *et al*. Peripheral nerve regeneration. *Ann Rev Neurosc., 30*:209-33, 2007.

CLARK, RAF (ed). *The Molecular and Cellular Biology of Wound Repair*. 2nd ed. New York, Plenum, 1996.

DIPIETRO, LA. Angiogenesis and scar formation in healing wounds. *Curr Opin Rheumatol., 25*:87-91, 2013.

FEBS, J. Proteoglicanos da matriz extracelular. *277*:3864-923, 2010.

FINKEL, T, BOLLI, R. Thematic series; stem cells. *Circ Res*., *92*, 2003.

FRITZ, U. Systematic review of the use of growth factors in periodontal regeneration. *J Orofac Orthop., 73*:425-7, 2012.

GHIEH, F *et al.* The Use of Stem Cells in Burn Wound Healing: A Review. *Biomed Res Int,* 2015

HUANG, G *et al*. Molecular basis of embryonic stem cell self-renewal: from signaling pathways to pluripotency network. *Cell Mol Life Sci,* 72:1741-57, 2015.

JOURNAL OF CLINICAL INVESTIGATION, volume 117:524-86 (revisões sobre fibroses), 2007.

KURZ, B *et al*. Pathomechanisms of cartilage destruction by mechanical injury. *Ann Anat., 187*:473-485, 2005.

KWON, YJ, LEE, KG, CHOI, D. Clinical implications of advances in liver regeneration. *Clin Mol Hepatol, 21*:7-13, 2015.

LEE, YA, WALLACE, MC, FRIEDMAN, S. Pathobiology of liver fibrosis: a translational success story. *Gut, 64*: 830 a 41, 2015.

LORENZO, P *et al*. Altered patterns and synthesis of extracellular matrix macromolecules in early arthritis. *Matrix Biology, 23*:381-91, 2004.

MALIZOS, KN, PAPATHEODOROU, LK. The healing potential of periosteum: molecular aspects. *Injury, 365*:6-19, 2005.

MARTELLO, G, SMITH, A. The nature of embryonic stem cells. *Annu Rev Cell Dev Biol*, *30*:647-75, 2014.

MYUNG, P, ITO, M. Dissecting the bulge in hair regeneration. *J Clin Invest., 122*:448-54, 2012.

PATEL, M, YANG, S. Advances in reprogramming somatic cells to induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Rev., 6*:367-80, 2010.

PHILIPS, AM. Overview of the fracture healing cascade. *Injury, 36(S3)*:5-7, 2005.

POVERO, D. Liver fibrosis: a dynamic and potentially reversible process. *Histol Histopathol., 25*:1075-91, 2010.

PTASZEK, LM *et al*. Towards regenerative therapy for cardiac disease. *Lancet, 379*:933-42, 2012.

ROBLES, DT. Keloids: pathophysiology and management. *Dermatol Online J.*, *13*:9-19, 2007.

SEMINARS LIVER DISEASES. (Fibrose hepática) *30*:215-57, 2010.

SHERRATT, JA, DALLON, JC. Theoretical models of wound healing: past successes and future challenges. *C R Biol., 325*:557-64, 2002.

VARGAS, ME, BARRES, BA. Why is wallerian degeneration in the CNS so slow? *Ann Rev Neurosc*, *30*:153-79, 2007.

VIERBAN, CS, YEOH, CT. What fires Prometheus? The link between inflammation and regeneration following chronic liver in injury. *Int J Biochem Cell Biol., 40:*855-73, 2008.

ZHANG, Y, MIGNONE, J, MACLELLAN, WR. Cardiac Regeneration and Stem Cells. *Physiol Rev, 95*:1189-204, 2015.

9

Alterações da Circulação

Carlos Musso ■ Fausto Edmundo Lima Pereira

Neste capítulo serão tratadas as principais *alterações locais* da circulação sanguínea e linfática que ocorrem em inúmeras situações. Como a circulação do sangue e da linfa em cada órgão depende do funcionamento integrado de todo o sistema circulatório, ao final do capítulo serão abordados, ainda que de forma resumida, alguns aspectos sobre *alterações sistêmicas* da circulação, como choque, anasarca e insuficiência cardíaca.

A compreensão dos diversos distúrbios circulatórios pressupõe o conhecimento das estruturas anatômicas e dos aspectos funcionais do sistema circulatório. Por isso mesmo, antes de abordar as alterações circulatórias, serão descritas as principais propriedades gerais desse sistema, com o objetivo de facilitar o entendimento do capítulo.

■ Sistema circulatório | Circulação sanguínea e linfática

A ideia de que o sistema circulatório é um conjunto fechado de tubos interligados que conduz o sangue impulsionado por um mecanismo de bombas, embora simplista, permite que os conhecimentos sobre as variações das propriedades plásticas dessas estruturas e de seu conteúdo facilite a compreensão dos vários fenômenos patológicos que envolvem a circulação quando um território do organismo é agredido. De modo resumido, pode-se dizer que o sistema circulatório é formado por uma bomba (coração), por tubos de distribuição e coletores (artérias, veias e vasos linfáticos) e por uma grande rede de tubos de paredes finas (vasos capilares) que permite a troca rápida de substâncias entre o sangue, o interstício e as células.

▸ **Estrutura do sistema circulatório | Manutenção do fluxo sanguíneo.** O sistema circulatório, que bombeia e conduz o sangue, possui parede com estrutura básica comum nos seus diferentes territórios, representada por três camadas que se adelgaçam progressivamente ao se afastarem do coração. A camada mais interna, que está em contato com o sangue circulante, é representada no coração pelo endocárdio, nas artérias e veias pela íntima e nos capilares pelo endotélio e sua membrana basal. Uma camada média é formada no coração por músculo estriado cardíaco, nas artérias e veias por músculo liso e fibras elásticas e nos capilares por alguns pericitos. A camada externa no coração é o epicárdio, que fica em contato com a cavidade serosa; nos vasos arteriais e venosos, é denominada adventícia, formada por tecido conjuntivo que se confunde com o tecido conjuntivo das estruturas anatômicas nas quais penetram; nos capilares, não se distingue uma camada externa, já que a membrana basal deles continua-se com a matriz extracelular onde estão imersos. A espessura da parede, que em parte define a resistência desses elementos à pressão intraluminal, bem como as forças de tração e compressão extrínsecas, exercem influência na homeostase da circulação, pois interferem na distensibilidade e na elasticidade do sistema que comporta um volume de fluido mais ou menos constante. A resistência periférica ao fluxo sanguíneo é controlada especialmente pelas arteríolas, cujas paredes são mais espessas em relação a sua luz, de modo que contrações ou relaxamentos fazem variar muito o seu diâmetro. Quanto menor é o diâmetro do vaso, maior é a resistência periférica, componente fundamental da pressão hidrostática do sangue no interior do sistema (pressão arterial sistêmica). São portanto as arteríolas um componente importante no controle da pressão arterial, aumentando-a quando há vasoconstrição e diminuindo-a se existe vasodilatação.

Além de poder controlar o fluxo e a pressão dentro do sistema no qual circula um volume mais ou menos constante de sangue, variando o fluxo e a resistência periférica, o sistema circulatório tem também capacidade de adaptar-se a variações de volemia. Tal adaptação pode ser compreendida pela distensibilidade dos vasos, que acomoda maiores volumes, e por sua capacidade de constrição, que reduz o compartimento para menores volumes e, ainda, pela alternância dos territórios de perfusão na microcirculação, representada pela circulação intermitente nos capilares. A capacidade volumétrica do sistema circulatório é muito maior do que o volume de sangue circulante. O maior compartimento no sistema circulatório é o sistema venoso (veias e vênulas).

▸ **Forças que mantêm o fluxo de sangue unidirecional.** A manutenção de fluxo no interior do sistema circulatório depende principalmente da força contrátil do coração. A contração dos ventrículos direito e esquerdo ejeta o sangue simultaneamente para a circulação pulmonar e a circulação sistêmica. A quantidade de sangue ejetada por cada ventrículo, na unidade de tempo, recebe o nome de *débito cardíaco* (DC), o qual depende da frequência cardíaca (FC) e do volume de sangue disponível no ventrículo para ejeção durante a sístole (DC = FC × volume sistólico). O sangue bombeado flui pelas artérias, passa pela rede capilar e retorna aos átrios (*retorno venoso*). Para que haja equilíbrio entre o débito cardíaco e o retorno venoso, também é necessária, além da ejeção do sangue pelos ventrículos, a impulsão intermitente do sangue pela ação dos músculos esqueléticos, do movimento respiratório e da pulsação das artérias, que em conjunto constituem as outras bombas do sistema. Os músculos esqueléticos e a pulsação arterial pressionam as veias em direção ao coração, exercendo função de verdadeira ordenha das veias profundas, fazendo o sangue fluir em direção aos átrios. Ao acentuarem, de modo intermitente, a pressão negativa intratorácica e no mediastino, os movimentos respiratórios promovem sucção do sangue das veias sistêmicas em direção ao átrio direito. O retorno venoso dos pulmões é favorecido durante a expiração, já que na

inspiração a expansão pulmonar e consequentemente a dos vasos pulmonares aumenta o volume de sangue nos pulmões.

O fluxo unidirecional do sangue é favorecido ainda pela existência de valvas atrioventriculares, ventriculoarteriais e venosas, que impedem o fluxo retrógrado dentro do sistema. A Figura 9.1 mostra de modo esquemático o sistema circulatório e o fluxo do sangue no seu interior.

▶ **Fatores que influenciam o fluxo sanguíneo.** O sangue é uma suspensão em que células estão dispersas em uma parte líquida, o plasma, no qual estão dissolvidas muitas moléculas que, junto com as células, determinam a *viscosidade sanguínea* e, consequentemente, as suas fluidez e velocidade dentro dos vasos. A evolução natural dos organismos definiu o melhor formato e plasticidade dos elementos figurados do sangue, dos cristaloides e das macromoléculas dissolvidos no plasma e dos agregados moleculares em suspensão para conferir a densidade ideal ao sangue circulante. Variações na quantidade e na forma dos elementos figurados e na composição do plasma podem determinar profundas mudanças na viscosidade sanguínea, podendo alterar a perfusão tecidual. A relação entre a viscosidade do sangue e as forças necessárias para o seu deslocamento são os elementos físicos da hemodinâmica que regulam as pressões intravasculares, o fluxo e a resistência ao fluxo no interior dos vasos. Assim, o *fluxo* (F), que é a passagem do sangue, na unidade de tempo, entre os lados arterial e venoso do sistema circulatório, depende da diferença de *pressão* (ΔP) entre esses dois compartimentos e da *resistência* (R) oferecida pelos vasos à passagem do sangue (F = ΔP/R). A resistência periférica, além de depender do comprimento do vaso e do seu calibre (área de secção transversa), sofre influência do atrito entre os elementos em suspensão (células do sangue) e entre estes e a superfície interna dos vasos. É fácil perceber a importância do diâmetro vascular no fluxo do sangue ao se observar que o fluxo entre o lado arterial e o lado venoso reduz exponencialmente com a diminuição da luz, conforme a lei de Poiseuille:

$$F = \frac{\Delta P \pi r^4}{8 \eta L}$$

em que r representa o raio do vaso, L é o comprimento do vaso e η é a viscosidade do sangue. A velocidade do fluxo cai progressivamente do coração até a microcirculação, já que a área de secção transversa do conjunto de vasos é progressivamente maior até o leito capilar (considerado como a somatória de todos os capilares), mas o volume de sangue que é ejetado é o mesmo que retorna ao coração.

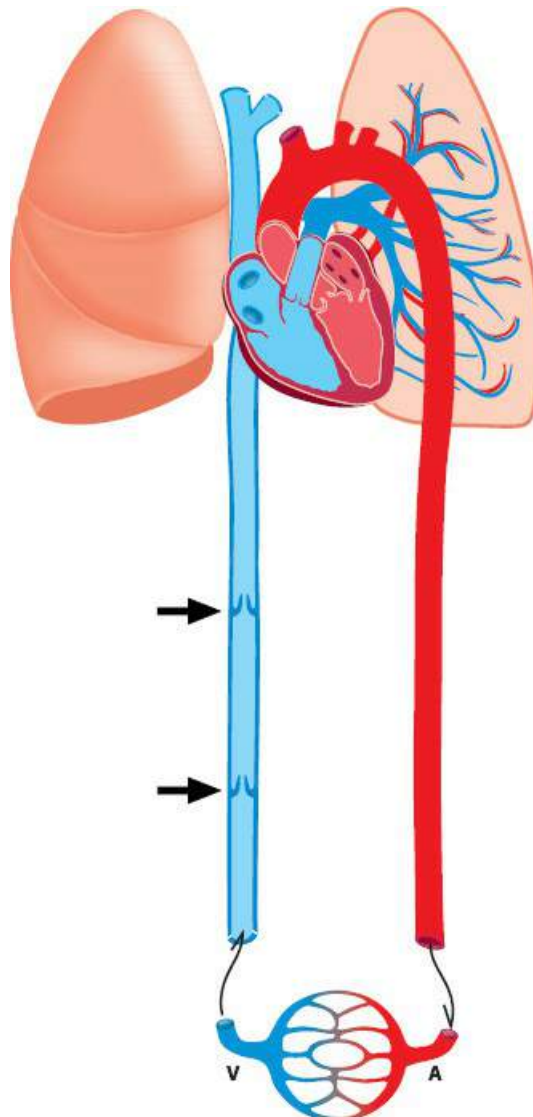



Figura 9.1 Esquema simplificado do sistema circulatório. A existência de valvas nas veias, entre os átrios e os ventrículos e na emergência da aorta e da artéria pulmonar mantém a direção do fluxo sanguíneo e impede o seu refluxo. O sangue sai dos

ventrículos e retorna aos átrios.

Em condições ideais, a viscosidade do sangue e a velocidade do fluxo fazem com que os elementos figurados ocupem o eixo da coluna em movimento, com os elementos maiores deslocando-se em maior velocidade no centro do vaso e os menores, mais próximos da superfície endotelial, em menor velocidade (Figura 9.2). Tal situação é denominada *fluxo laminar*, visto que diferentes estratos (lâminas) concêntricos estão se movimentando um dentro do outro de maneira telescópica, evitando o contato direto dos elementos figurados com o endotélio. Além do movimento linear, também existe um movimento helicoidal da coluna de sangue. A sístole ventricular e a curvatura natural da aorta determinam torção do fluxo sanguíneo e imprimem movimento helicoidal à massa sanguínea, sendo este mais um fator que reduz o atrito com a parede vascular, a chamada *força de cisalhamento* (*shear stress*). Perda do fluxo laminar leva ao turbilhonamento do sangue, o que favorece a aproximação dos elementos figurados da superfície endotelial; por ação mecânica do cisalhamento, as plaquetas são ativadas, aderem ao endotélio e podem induzir trombose (ver adiante) ou contribuir para a aterosclerose.

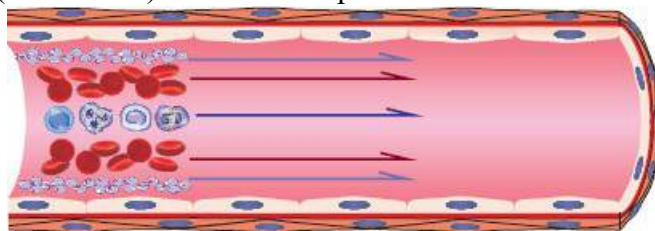



Figura 9.2 Padrão laminar do fluxo sanguíneo. Leucócitos e hemácias circulam em camadas concêntricas na parte central da coluna de sangue, enquanto as plaquetas fluem na periferia, mais próximas do endotélio. Quando o fluxo laminar torna-se turbilhonado, as células chocam-se contra a parede vascular, o que pode favorecer a ativação de plaquetas e iniciar a sua adesão ao endotélio.

As variações de tamanho, formato e elasticidade (capacidade de deformação) de eritrócitos e leucócitos podem alterar a viscosidade do sangue. Os eritrócitos dependem do seu formato e maleabilidade para atravessar a microcirculação, onde o diâmetro capilar é geralmente menor que 8 micrômetros. Portanto, se não fosse pela capacidade intrínseca do seu citoesqueleto em sofrer dissolução por rearranjos moleculares de acordo com a fricção e as compressões extrínsecas exercidas pela parede capilar, as hemácias ficariam retidas na microcirculação. Defeitos na plasticidade das hemácias podem causar obstrução vascular, como acontece muito caracteristicamente na anemia falciforme. As hemácias podem ainda sofrer agregação natural e formar pilhas (*rouleaux*, Figura 9.3) que interferem na viscosidade sanguínea; o empilhamento é prevenido pela força de cisalhamento com a superfície endotelial, pela composição do plasma e pela adequada relação entre o volume de plasma e hemácias. Viscosidade sanguínea anormalmente elevada por empilhamento de hemácias é encontrada em indivíduos com diabetes melito, hiperlipidemia e vários tipos de câncer e em vítimas de traumatismos fechados. Em inflamações crônicas, aumento na concentração de proteínas plasmáticas, principalmente globulinas, altera a agregação de eritrócitos *in vitro*, interferindo na velocidade de sedimentação espontânea de hemácias quando o sangue é colocado em um tubo. A quantificação dessa velocidade é feita por um teste conhecido como avaliação da velocidade de eritrossedimentação, que, quando aumentada, é sugestiva de processo inflamatório.

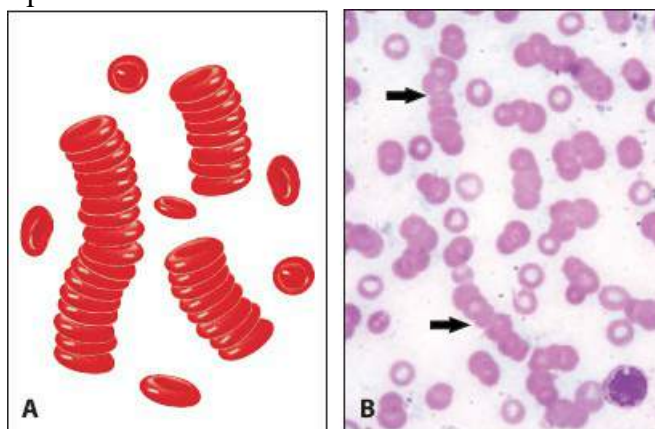



Figura 9.3 **A.** Esquema representando o empilhamento de eritrócitos, formando *rouleaux*. **B.** Esfregaço de sangue de paciente com paraproteinemia por linfoma linfoplasmocitoide. O excesso de globulinas altera a viscosidade do plasma e favorece a formação de *rouleaux* (*setas*).

▸ **Fluxo sanguíneo e pressão luminal pulsátil.** A força de contração ventricular e o volume de sangue ejetado pelo coração a cada sístole encontram uma resistência determinada pelos vasos sanguíneos (pós-carga), que é transformada em força (tensão arterial) que faz o vaso dilatar-se e sofrer estiramento longitudinal graças à propriedade elástica da parede das artérias, especialmente as de grande calibre. A impulsão da coluna sanguínea deve ainda vencer a onda de sangue que naturalmente tenta retornar durante o recuo elástico do vaso, mas é impedida pela existência da valva aórtica. Assim, esse recuo elástico amplifica a tensão na parede das artérias elásticas, auxiliando na propulsão do sangue para os vasos

periféricos. Desse modo, na diástole ventricular o recuo elástico mantém o fluxo do sangue, mesmo não existindo contração ventricular. Tais forças sobre a parede das artérias geram as ondas de pulso perceptíveis à palpação. A percepção do pulso periférico é mais difícil na aterosclerose, porque a parede vascular está mais endurecida, e o recuo elástico que se move contra a força sistólica é menor, demonstrando a importância desse recuo na geração das ondas de pulso.

A partir das pequenas artérias, a amplitude do pulso tende a diminuir naturalmente, até quase desaparecer nos capilares depois de atravessar as arteríolas que arrefecem a onda pressórica pulsátil. Em situações especiais, a abertura dos esfíncteres pré-capilares leva a sensação de latejamento, o qual nada mais é do que a percepção da pulsação capilar. Isso é facilmente perceptível em áreas de inflamação aguda.

▸ **Regulação do fluxo sanguíneo na microcirculação.** A regulação do fluxo de sangue para os tecidos se faz na microcirculação, na qual as arteríolas com parede muscular desenvolvida podem produzir grandes variações na luz (dilatação ou contração), podendo até fechá-las. Vasoconstrição arteriolar aumenta a resistência vascular periférica, aumentando a pressão arterial, mecanismo de adaptação rápida em muitas condições que fazem cair a pressão arterial. Por outro lado, vasodilatação arteriolar aumenta o fluxo de sangue para os tecidos, aumentando o aporte de nutrientes e oxigênio. Portanto, a microcirculação reage a estímulos para compensar alterações sistêmicas de pressão e volume e responde a estímulos locais gerados quando aumenta a demanda de sangue (oxigênio e nutrientes).

O controle da microcirculação é feito pela ação de reguladores neurais (inervação), humorais (hormonais), endoteliais e metabólicos. A *regulação nervosa* depende da inervação simpática; as células musculares lisas das arteríolas têm receptores alfa ou beta em proporções diferentes: os vasos periféricos têm receptores α-adrenérgicos, enquanto nos viscerais predominam receptores β-adrenérgicos. A *regulação hormonal ou humoral* é feita por receptores para vasopressina e angiotensinas I e II (vasoconstritores) e receptores para histamina, bradicinina, protaglandinas E_2 e I_2e opioides endógenos (vasodilatadores). A *regulação endotelial* (ver Capítulo 3) é mediada pela produção, pelas células endoteliais, de substâncias vasodilatadoras (óxido nítrico e PGI_2 ou prostaciclina) e vasoconstritoras (endotelinas e TXA_2 ou tromboxano). A *regulação metabólica* vem de diferentes produtos do metabolismo que atuam em receptores no músculo liso arteriolar e nos esfíncteres pré-capilares. ADP e adenosina agem em receptores purinérgicos do músculo liso arteriolar produzindo vasodilatação; aumento de íons hidrogênio reduz a sensibilidade do músculo liso aos vasoconstritores e favorece a abertura dos esfíncteres pré-capilares. A regulação metabólica é a que mantém, na microcirculação, um fluxo sanguíneo adequado para atender as necessidades dos tecidos nos diferentes momentos funcionais.

Sendo a rede capilar um compartimento muito amplo e capaz de conter quase todo o volume circulante, o fluxo do sangue através dela deve ser controlado de modo que somente uma parte do sistema esteja aberta em um determinado momento. Esse controle é feito por meta-arteríolas (diferem das arteríolas pela descontinuidade da camada muscular), na emergência dos capilares, onde o músculo liso forma os esfíncteres pré-capilares: estes podem fechar e abrir de modo que o sangue passa por alguns capilares e não por outros, de modo alternante, permitindo um fluxo em velocidade adequada para manter o retorno venoso.

O funcionamento do coração e dos vasos é regulado por centros nervosos localizados no sistema nervoso central (centros cardiorreguladores no tronco cerebral), os quais recebem estímulos aferentes originados de sensores existentes no sistema circulatório que podem ser estimulados por variações de pressão e volume (presso e volumorreceptores) ou por variações de pH ou na tensão de CO_2 (quimiorreceptores). Os estímulos originados nesses sensores chegam aos centros cardiorreguladores, que os integram e enviam estímulos eferentes via sistema nervoso autônomo: inervação simpática e parassimpática no coração e inervação predominantemente simpática nas arteríolas periféricas. Em alguns territórios, as artérias possuem inervação simpática e parassimpática. As veias recebem inervação simpática e têm, no músculo liso, receptores alfa, venoconstritores. Sensores de pressão e volume existem também nas arteríolas aferentes dos glomérulos; estímulo deles controla a liberação de renina, protease que atua no angiotensinogênio produzido no fígado e gera angiotensina I. Esta, por ação da enzima conversora da angiotensina (ECA), é convertida em angiotensina II, que é vasoconstritora e estimula a liberação de aldosterona na cortical da suprarrenal (sistema renina-angiotensina-aldosterona, ver adiante). A Figura 9.4 resume a regulação da função do sistema circulatório por meio de sensores de pressão, de volume e de variações de pH.

O fluxo de substâncias do sangue para a matriz extracelular e daí para as células e desses compartimentos de volta ao sangue é feito na rede capilar sanguínea e linfática. A passagem de líquido contendo nutrientes através da parede dos capilares é feita pela pressão de filtração (filtra o plasma) e de reabsorção, cujos detalhes serão discutidos adiante. Os capilares têm estrutura variável em diferentes territórios: (1) capilares contínuos, nos quais as células endoteliais estão presas umas às outras por interdigitações e complexos de adesão; a maioria dos capilares é contínuo; (2) capilares fenestrados, em que existem poros nas células endoteliais, verdadeiros túneis que atravessam o citoplasma dessas células e se abrem sobre a membrana basal (p. ex., capilares glomerulares e sinusoides hepáticos); (3) capilares descontínuos, com espaços entre as células endoteliais (sinusoides esplênicos). A Figura 9.5 mostra os tipos de capilares sanguíneos em diferentes órgãos.

Figura 9.4 Esquema resumindo os principais mecanismos de adaptação do sistema circulatório a variações de volume e pressão. Os pressorreceptores e os volumorreceptores (*círculos amarelos*) captam as variações de volume e pressão e enviam estímulos aos centros cardiorreguladores no tronco cerebral (*elipse azul*), onde os estímulos induzem respostas autonômicas, via sistema nervoso simpático (*linhas verdes*) e parassimpático (*linha vermelha*), que modificam a atividade cardíaca e a microcirculação. Variações de pressão e volume são sentidas nas células justaglomerulares (CJG) da arteríola aferente (aa) do

glomérulo, regulando a produção de renina, protease que gera angiotensina I a partir do angitensinogênio existente no plasma. Por ação da enzima conversora da angiotensina (ECA), a angiotensina I é convertida em angiotensina II, que estimula a produção de aldosterona na cortical da suprarrenal, a qual regula a reabsorção de sódio nos túbulos renais. As variações de sódio no plasma ativam neurônios osmorreceptores no hipotálmo (*), que estimulam a neuro-hipófise a liberar o hormônio antidiurético, regulador da reabsorção de água nos túbulos renais. ae = arteríola eferente; TD = tubo distal; MD = mácula densa.

Os mecanismos de trocas entre o sangue e a matriz extracelular variam em diferentes órgãos, dependendo do tipo de capilar existente e de acordo com a maior ou menor necessidade de passagem de substâncias entre esses compartimentos. Desse modo, a parede capilar é semipermeável, e o líquido que a atravessa é um filtrado. No entanto, nos capilares existe uma intensa atividade de trânsito de vesículas da face luminal para a abluminal, e vice-versa, que permite a passagem de macromoléculas de um lado para outro quando isso é necessário; tal mecanismo de transporte através da parede capilar recebe o nome de *transcitose* (transporte vesicular). Os mecanismos de filtração do plasma através da microcirculação serão descritos adiante, na discussão dos edemas. Em muitas agressões, a permeabilidade capilar pode estar aumentada; os mecanismos desse aumento foram discutidos no Capítulo 4.

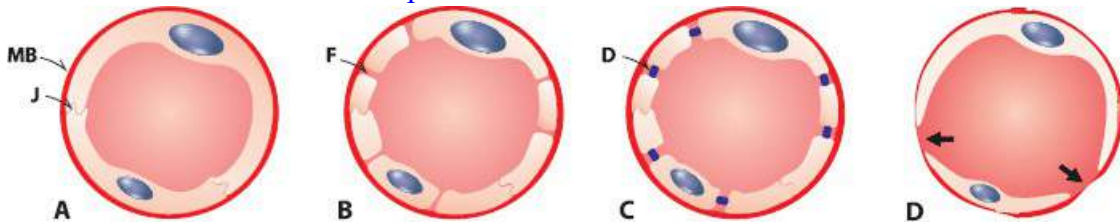



Figura 9.5 Tipos de capilares. **A.** Capilar contínuo, em que as células endoteliais ficam unidas por interdigitações e estruturas juncionais (*J*), que incluem junções oclusivas (capilares cerebrais). **B.** Capilar contínuo, com junções interendoteliais, no qual as células endoteliais apresentam poros ou fenestras (*F*). **C.** Capilar contínuo, em que os poros endoteliais podem apresentar um diafragma (indicado por *D*). **D.** Capilar sinusoide, no qual existem espaços entre as células endoteliais (*setas*). Nesse tipo de capilar, inexiste membrana basal (MB), como na medula óssea, ou ela é incompleta (p. ex., no baço e no fígado).

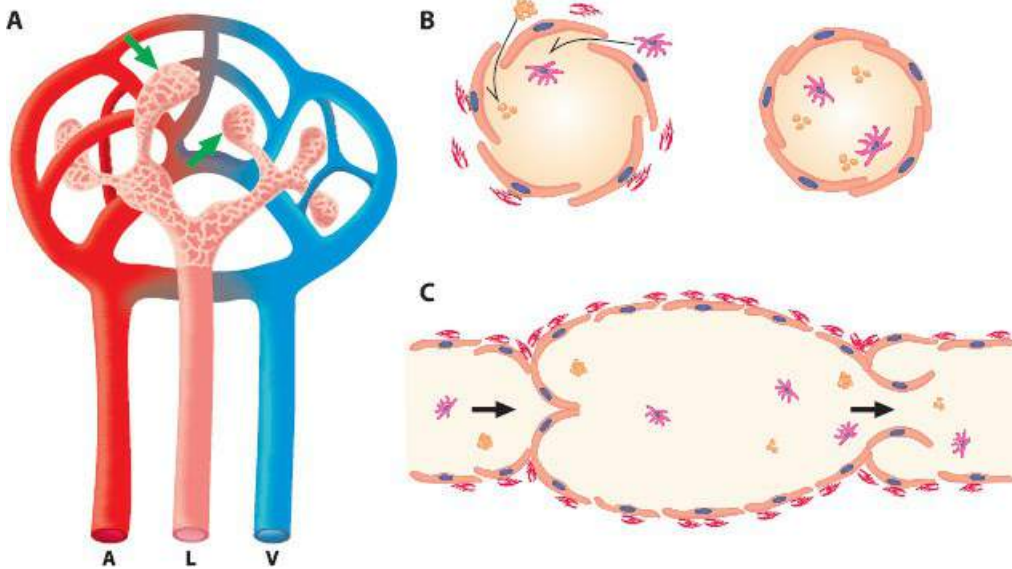



Figura 9.6 Estrutura da microcirculação e mecanismo de drenagem linfática. **A.** A rede de capilares sanguíneos interposta entre o sangue aferente das arteríolas e as vênulas gera o líquido tecidual, que em parte é coletado pelas dilatações bulbares (saculares) dos capilares linfáticos periféricos (*setas verdes*), os quais confluem até os vasos linfáticos coletores (L). **B.** Fluxo de linfa nos vasos linfáticos periféricos. As células endoteliais linfáticas ficam parcialmente ancoradas à MEC, permitindo que a expansão do líquido tecidual mantenha os linfáticos expandidos pela tração dos filamentos de ancoragem presos à face externa destas células. O endotélio dos linfáticos periféricos tem membrana basal e complexos juncionais descontínuos; as células ficam dispostas de modo a formar válvulas entre si. Tal disposição permite que as interdigitações e as superposições das bordas celulares sejam comprimidas pelo líquido tecidual e formem passagens (p. ex., *flap valves*/válvulas em báscula) com fluxo unidirecional, por onde o líquido penetra no vaso linfático; ao mesmo tempo, essa disposição das células bloqueia a saída de líquido quando a pressão intracapilar aumenta. **C.** Fluxo de linfa nos vasos linfáticos coletores. No endotélio desses vasos, a membrana basal e os complexos juncionais são contínuos, impedindo fluxo transmural. Células musculares lisas e válvulas intraluminais fazem com que a linfa seja impulsionada até os linfonodos.

▸ **Vasos linfáticos.** O sistema linfático é formado por um conjunto de vasos que se iniciam na matriz extracelular como capilares em fundo cego, cuja parede é muito fina e revestida por células endoteliais com bordas interdigitadas ou parcialmente sobrepostas e ligadas entre si por complexos juncionais descontínuos que permitem a passagem do líquido tecidual de forma unidirecional e intermitente para o interior do vaso linfático (Figura 9.6). A superfície externa dessas

células está fixada às fibras da MEC que, quando distendidas, exercem tração nas paredes capilares favorecendo o mecanismo de drenagem, já que a sobreposição das células funciona como mecanismo de báscula que só permite a passagem do líquido tecidual para dentro do vaso. Distensão da parede provoca dilatação dos vasos linfáticos iniciais e, consequentemente, sucção do líquido para o interior do vaso. Tal mecanismo é amplificado pelo fato de os vasos linfáticos possuírem válvulas. Quando expandido por linfa, o segmento capilar entre uma válvula e outra (*linfangion*) sofre bombeamento pelas células ao seu redor (sístole linfática), impulsionando a linfa para os linfonodos regionais ou satélites (cadeia linfática locorregional). Os vasos linfáticos penetram nos linfonodos pela face convexa destes e desaguam no seio subcapsular; a linfa passa através das áreas cortical e paracortical do linfonodo e é lançada nos seios linfáticos da medular, de onde sai pelos vasos linfáticos eferentes; estes confluem para formar o ducto torácico e o ducto linfático direito, que coletam a linfa de todo o corpo e a lança nas veias braquiocefálicas.

A linfa é formada a partir da reabsorção do líquido intersticial filtrado dos capilares sanguíneos; contém água e moléculas pequenas, mas também macromoléculas e células migradoras. Nos linfonodos, a linfa aferente contém poucas células (células dendríticas e outras células fagocitárias) que são atraídas para entrar nos linfáticos aferentes por quimiocinas liberadas pelo endotélio linfático (ver Capítulo 4); a linfa eferente é rica em células, pois é o meio de transporte de linfócitos dos linfonodos até o sangue.

▶ Hiperemia

Hiperemia (hiper = muito; *haimos* = sangue) é o aumento da quantidade de sangue no interior dos vasos em um órgão ou tecido, especialmente na microcirculação. Maior volume de sangue na microcirculação resulta do aumento da velocidade do fluxo sanguíneo (hiperemia ativa), da redução da drenagem venosa por diminuição da velocidade de fluxo (hiperemia passiva ou congestão) ou desses dois fatores, quando há hiperfluxo associado a dificuldade de retorno venoso, como acontece em inflamações (hiperemia mista).

Hiperemia ativa ocorre por vasodilatação arteriolar, o que aumenta o fluxo de sangue no local, o qual toma coloração avermelhada. São exemplos fáceis de observar a hiperemia facial (rubor facial) de origem neurogênica, o rubor facial que acompanha o exercício físico e a hiperemia nas fases iniciais de uma inflamação aguda (rubor no tecido inflamado). Hiperemia ativa é causada por estímulos vasodilatadores neurogênicos (rubor facial) ou metabólicos (ADP e adenosina no exercício físico) e por mediadores inflamatórios vasodilatadores (ver Capítulo 4). As consequências dessas formas de hiperemia são discretas: a hiperemia neurogênica e a do exercício físico são transitórias; a hiperemia ativa da inflamação é seguida rapidamente por hiperemia passiva, tornando-se hiperemia mista.

No caso da hiperemia neurogênica por desnervação simpática, como acontece em traumatismos raquimedulares, pode haver hipotensão arterial, especialmente postural, por vasodilatação arteriolar.

Hiperemia passiva ou **congestão** ocorre quando a drenagem venosa está dificultada por: (1) retorno venoso reduzido em consequência de bloqueio obstrutivo e localizado, como acontece em trombose venosa, compressão de veias por causas variadas ou condições que favorecem o empilhamento de eritrócitos e o aumento da viscosidade sanguínea (hiperemia passiva ou congestão localizada); (2) por redução do retorno venoso sistêmico ou pulmonar, como acontece na insuficiência cardíaca (hiperemia passiva pulmonar e hiperemia passiva sistêmica).

▶ **Hiperemia passiva na insuficiência cardíaca.** Insuficiência cardíaca direita causa hiperemia passiva em todo o organismo. Quando a insuficiência é súbita, o fígado apresenta-se tumefeito, mais vermelho e com as veias hepáticas dilatadas; ao exame físico, a hepatomegalia é geralmente dolorosa. A hipóxia que predomina no centro do lóbulo hepático (zona 3 do ácino hepático) pode causar necrose hepatocitária centrolobular, acompanhada de ectasia sinusoidal e edema nos espaços de Disse; nos hepatócitos periportais, predomina degeneração hidrópica. Macroscopicamente, a periferia do lóbulo aparece como área mais pálida e tumefeita, contrastando com o centro do lóbulo mais vermelho. No baço, a pressão aumentada na veia porta induz acúmulo rápido de sangue nos sinusoides, resultando em esplenomegalia discreta. Nos demais órgãos, observa-se aumento discreto de volume e coloração mais arroxeada. Na insuficiência cardíaca esquerda, ocorre hiperemia passiva nos pulmões, que se acompanha de edema (ver adiante, edema pulmonar).

Com a redução da velocidade circulatória (estase venosa), os órgãos e/ou os segmentos comprometidos tornam-se mais avermelhados, com tonalidade violácea ou arroxeada. A cianose da hiperemia passiva deve-se a baixa oxigenação do sangue venoso acumulado, rico em carboxi-hemoglobina, de cor vermelho-azulada. Examinados a fresco e seccionados, os órgãos mostram-se tumefeitos, drenam na superfície de corte maior volume de sangue e são mais brilhantes por causa do edema (ver adiante). Microscopicamente, os tecidos apresentam dilatação dos pequenos vasos (vênulas e capilares), que estão cheios de sangue. O interstício fica expandido por edema. É frequente o extravasamento de hemácias, que saem dos vasos por entre as células endoteliais empurradas pelo aumento da pressão hidrostática capilar e venular (hemorragia por diapedese, ver adiante).

Na insuficiência cardíaca direita ou esquerda de longa duração, a hiperemia passiva prolongada tem consequências importantes em muitos órgãos. No *fígado*, encontram-se fenômenos degenerativos nos hepatócitos, inicialmente nos centrolobulares, mas em seguida também nos periportais, que se tornam cada vez mais tumefeitos por degeneração hidrópica e esteatose. Os hepatócitos centrolobulares tendem a hipotrofia por compressão pela dilatação sinusoidal, aumentando o contraste com a periferia do lóbulo, onde os hepatócitos tumefeitos comprimem os sinusoides e reduzem a quantidade de sangue. Em consequência, o centro dos lóbulos fica mais escuro e a periferia mais clara, produzindo o típico aspecto do *fígado em noz moscada* (Figura 9.7). No centro dos lóbulos, podem ser vistos hemorragia por diapedese e macrófagos contendo hemossiderina. Crises sucessivas de agravamento da insuficiência cardíaca podem acontecer ao longo do tempo e causar necrose hepatocitária e fibrose centrolobular. No baço, insuficiência cardíaca pode causar esplenomegalia congestiva.

Nos *pulmões*, a hiperemia passiva crônica por insuficiência cardíaca esquerda ou por outras causas de hipertensão venosa pulmonar (p. ex., estenose ou insuficiência da valva mitral) favorece edema pulmonar e hemorragia por diapedese, sendo as hemácias extravasadas fagocitadas por macrófagos alveolares, que se tornam carregados de hemossiderina e podem ser encontrados no escarro ou em lavado broncoalveolar; tais macrófagos são conhecidos como *células cardíacas*. Macroscopicamente, os pulmões adquirem coloração acastanhada e podem ter consistência aumentada em decorrência de fibrose intersticial discreta que surge nos edemas intersticiais crônicos.

▸ **Hiperemia passiva do baço.** Hipertensão portal leva a hiperemia passiva esplâncnica crônica, com consequências mais evidentes no baço e no trato digestivo. No baço, a retenção prolongada de sangue aumenta o volume do órgão (esplenomegalia), que se acompanha de aumento do número de macrófagos nos cordões esplênicos, os quais aumentam a hemocaterese, contribuindo para citopenia no sangue periférico (plaquetopenia, neutropenia e/ou anemia, o que constitui o *hiperesplenismo*). A coloração avermelhada do baço acentua-se, e a cápsula torna-se espessada e pode apresentar placas fibrosas esbranquiçadas de vários tamanhos. O espessamento fibroso resulta da distensão da cápsula e seu maior atrito com a parede abdominal, o que gera estímulo mecânico para aumentar a produção de matriz extracelular (fibrose). O parênquima esplênico pode apresentar ainda nódulos fibróticos endurecidos, com poucos milímetros, carregados de hemossiderina, com áreas de calcificação, mal delimitados e de coloração acastanhada, resultantes de hemorragia antiga ou de reabsorção de pequenos infartos esplênicos (nódulos de Gandy-Gamna). No trato digestivo, hiperemia passiva crônica associada a hipertensão portal pode provocar, além de edema da mucosa, desvio do sangue portal para a circulação sistêmica, o que causa dilatação varicosa nos plexos venosos gástrico, esofágico inferior e hemorroidário (varizes gástricas, esofágicas e retais). O bloqueio no retorno venoso pode, ainda, dificultar a perfusão da mucosa intestinal, podendo contribuir para lesões isquêmicas.

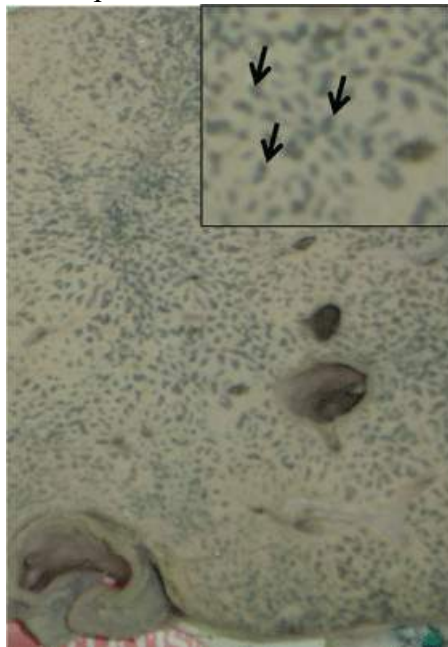



Figura 9.7 Fígado cardíaco. Superfície de corte mostrando veias centrais dilatadas, cheias de sangue e circundadas por parênquima mais claro, onde predomina degeneração hepatocitária (aspecto em "noz moscada"). O retângulo mostra em detalhe as veias centrais dilatadas e cheias de sangue (*setas*).

▸ **Hiperemia passiva crônica nos membros inferiores.** Acontece tipicamente na insuficiência cardíaca crônica e em outras condições em que surge insuficiência venosa por incapacidade do mecanismo valvular das veias e da bomba venosa das pernas para manter o retorno venoso adequado. A estase sanguínea provoca inicialmente edema, que se acumula durante o dia, enquanto o indivíduo permanece em pé, e é aliviado quando mantém o membro elevado ou está deitado. Ao longo de meses ou anos, surge hemorragia por diapedese que resulta em pigmentação hemossiderótica da pele e provoca seu escurecimento, especialmente na metade inferior da perna e do pé (Figura 9.8). As veias superficiais dilatam-se por incompetência das válvulas das veias perfurantes. A dilatação venosa e a lentidão do fluxo acabam favorecendo o desenvolvimento de trombos nas veias profundas, que é a fonte mais frequente e importante de tromboembolia pulmonar (ver

adiante). Em alguns pacientes, formam-se úlceras cutâneas de difícil tratamento. A origem dessas úlceras é complexa e envolve alterações no fluxo sanguíneo, no trofismo tecidual e na microbiota residente na pele afetada, a qual poderia estimular autoagressão. Hiper-reatividade do sistema imunitário parece justificar o processo inflamatório ulcerativo crônico que se associa frequentemente à insuficiência venosa nos membros inferiores.

Figura 9.8 Insuficiência venosa de longa duração no membro inferior. Pigmentação castanho-escura da pele e dilatações varicosas das veias no dorso do pé e no tornozelo. Corte histológico da pele mostra macrófagos carregados de hemossiderina na derme profunda.

▸ **Outras formas de hiperemia.** *Hiperemia ex-vácuo* secundária à expansão de vasos na microcirculação pode ocorrer por destruição abrupta de células parenquimatosas de órgãos sólidos. No fígado, o fenômeno pode ser visto no centro dos lóbulos (zona 3) de pacientes que permaneceram em choque prolongado com hipoperfusão tecidual. Os hepatócitos centrolobulares, menos privilegiados na oferta de oxigênio, entram em necrose isquêmica; sua eliminação faz expandir o leito vascular sinusoidal. *Hiperemia por aumento da viscosidade sanguínea* surge quando há sequestro esplênico, como ocorre em anemias com alterações morfológicas em eritrócitos: na drepanocitose, hemácias deformadas acumulam-se na microcirculação, reduzindo a velocidade do fluxo sanguíneo. No priapismo (ereção permanente e geralmente dolorosa do pênis) ocorre fenômeno semelhante; os espaços sanguíneos dos corpos cavernosos ficam repletos de sangue por aumento da viscosidade por estase de células sanguíneas, como acontece na anemia falciforme durante as crises falcêmicas e especialmente de leucócitos, como ocorre em algumas leucemias.

▸ Hemorragia

Hemorragia ou sangramento é o distúrbio da circulação caracterizado pela saída de sangue do compartimento vascular ou das câmaras cardíacas para o meio externo, para o interstício ou para as cavidades pré-formadas. Por isso mesmo, as hemorragias podem ser classificadas inicialmente em interna ou externa. A extensão do sangramento na superfície corpórea ou na intimidade dos órgãos define a terminologia para a sua identificação e, em geral, o nome sugere o mecanismo envolvido na hemorragia.

Hemorragias puntiformes ou *petéquias* são diminutas áreas hemorrágicas (até 3 mm de diâmetro), geralmente múltiplas. Na maioria das vezes, resultam de defeitos qualitativos ou quantitativos de plaquetas.

Púrpura é a lesão superficial um pouco maior que as petéquias, geralmente na pele, múltipla, plana ou discretamente elevada, podendo atingir até 1 cm de diâmetro.

Equimose é a hemorragia que aparece como mancha azulada ou arroxeada, mais extensa do que a púrpura e que pode provocar aumento discreto de volume local. Equimoses são frequentes em traumatismos.

Hematoma consiste em hemorragia em que o sangue se acumula formando uma tumoração. Como a equimose, hematoma é frequente após ação de agentes mecânicos. A Figura 9.9 ilustra alguns tipos de hemorragia na pele.

Hemorragias em cavidades pré-formadas são denominadas de acordo com a topografia. *Hemartro ou hemartrose* para a cavidade articular, *hemopericárdio* (Figura 9.10), *hemotórax* e *hemoperitônio* (Figura 9.11) para as respectivas cavidades serosas. *Hemossalpinge*, *hematométrio* e *hematocolpo* são coleções sanguíneas na luz da tuba uterina, na cavidade uterina e na cavidade vaginal, respectivamente. *Hemobilia* é a hemorragia no interior da vesícula biliar ou dos ductos biliares.

A exteriorização de hemorragias por orifícios corpóreos também recebe denominações específicas. A eliminação de sangue pelas narinas é denominada *epistaxe*. Pela tosse e oriunda do sistema respiratório, é chamada *hemoptise* quando em maior volume e de *escarro hemoptoico* quando discreta. *Hematêmese* é a eliminação de sangue pela boca oriundo do sistema

digestório e eliminado por vômito. A eliminação de sangue pelo ânus pode ocorrer de duas maneiras: (1) sangue digerido, que confere cor escura às fezes, recebe o nome de *melena*; (2) sangue não digerido, de cor vermelha, tem o nome de *hematoquezia*. *Otorragia* é a perda de sangue pelo meato acústico externo. *Hematúria* é a eliminação de sangue com a urina, podendo ser macroscópica ou microscópica.

Metrorragia é a perda de sangue originado do útero fora da menstruação; se há perda excessiva de sangue na menstruação, tem-se a *menorragia* ou *hipermenorreia*; se a frequência e/ou o tempo de duração da menstruação aumenta, trata-se de *polimenorreia*.

Hemorragia da câmara anterior do olho é denominada de *hifema*, e *hiposfagma* é a hemorragia ocular subconjuntival.

Etiopatogênese

Hemorragias podem ser causadas pelos seguintes mecanismos: (1) alteração na integridade da parede vascular; (2) alterações dos mecanismos de coagulação sanguínea, incluindo fatores plasmáticos e teciduais; (3) alterações qualitativas ou quantitativas das plaquetas; (4) mecanismos complexos e ainda mal definidos.

▸ **Hemorragia por lesão da parede vascular.** Sangramento por comprometimento da parede do vaso ocorre por ruptura ou por diapedese. A causa mais comum de hemorragia por lesão da parede vascular é traumatismo mecânico que provoca ruptura do vaso (*hemorragia por rexe*). De acordo com a sua intensidade, o agente mecânico pode ser o fator isolado para a hemorragia, mas em muitos casos está associado a defeitos na resistência vascular ou na coagulação do sangue. Nos casos de fragilidade da parede vascular, traumatismos mecânicos mínimos podem romper os vasos, como acontece na ruptura de aneurismas arteriais congênitos ou adquiridos durante elevações da pressão arterial sistêmica. Lesões vasculares de pequenas artérias (arteriolosclerose) associadas à hipertensão arterial sistêmica resultam nos chamados microaneurismas cerebrais (aneurismas de Charcot-Bouchard), que muitas vezes se rompem e causam hemorragia cerebral. Traumatismo mecânico (p. ex., bolo alimentar ou fecal) também pode estar associado a ruptura de veias varicosas no esôfago e em hemorroidas. Gengivorragia durante a escovação de dentes pode ser o primeiro sinal de uma trombocitopenia; neste caso, traumatismo pequeno, habitual, é capaz de provocar hemorragia devido à associação com a redução do número de plaquetas.

Figura 9.9 Hemorragias superficiais na pele. Púrpuras (**A**) e petéquias (**B**) em paciente com púrpura trombocitopênica idiopática. Sufusão hemorrágica (**C**) na parede lateral do tórax e no abdome de paciente com cirrose hepática descompensada. (Cortesia da Profa. Lúcia Diniz e do Prof. Carlos Sandoval Gonçalves, Vitória-ES.)

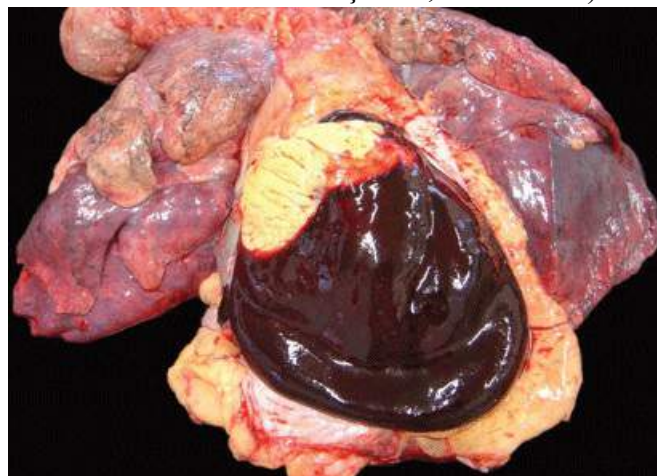



Figura 9.10 Hematoma intrapericárdico (hemopericádio) secundário a ruptura de dissecação da aorta torácica que progrediu retrogradamente até a aorta ascendente. O pericárdio parietal foi retirado na face anterior para mostrar que o espaço pericárdico ficou totalmente ocupado por sangue (coagulado após a morte), impedindo a movimentação do coração (tamponamento cardíaco).

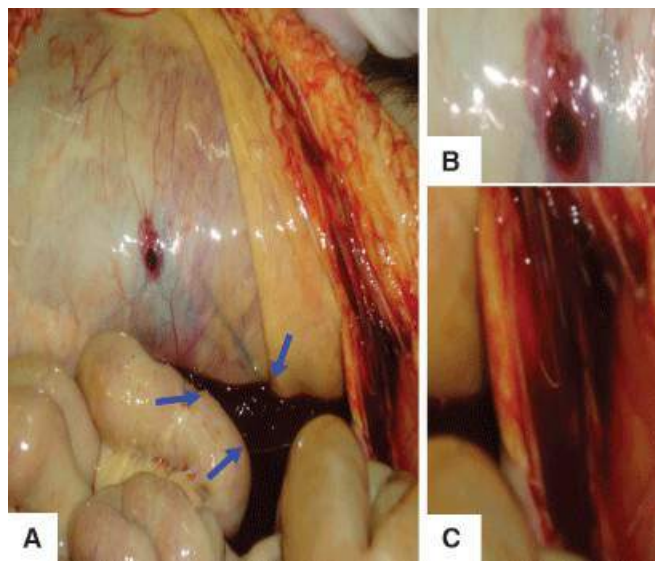



Figura 9.11 A. Hemoperitônio (*setas*) iatrogênico por complicação de paracentese em paciente cirrótico com insuficiência hepática avançada e hipofibrinogenemia. Notar tampão plaquetário no orifício de punção no peritônio (*detalhe em **B***) e infiltração hemorrágica na gordura pré-peritoneal e no músculo reto abdominal, na superfície de corte da parede abdominal (*detalhe em **C***).

Ulcerações na parede vascular podem causar hemorragia por mecanismos variáveis. Em vasculites, a púrpura é geralmente palpável, e o sangramento pode ser atribuído à destruição segmentar da parede vascular pelo exsudato inflamatório. Inflamações parenquimatosas com supuração (necrose liquefativa de inflamação purulenta), granulomatosas ou necrosantes (p. ex., necrose caseosa na tuberculose) podem corroer e perfurar a parede vascular (hemorragia é frequente em cavernas da tuberculose pulmonar). Mecanismo semelhante acontece na luz de órgãos ocos cujas mucosas podem sofrer ulcerações, como na úlcera péptica do esôfago, do estômago ou do duodeno, em tumores do trato digestivo e em ulcerações do sistema urinário por cálculos, tumores ou inflamações ulcerativas; nesses casos, a necrose que provoca úlceras atinge também a parede de vasos e causa seu rompimento.

Hemorragia por diapedese é a que ocorre pela saída de sangue através de espaços entre as células endoteliais por causa de: (1) alteração local nas junções intercelulares (diapedese paracelular); (2) formação de poros nas células endoteliais (diapedese transcelular), possivelmente em locais com citoplasma mais delgado. Hemorragia por diapedese ocorre em vênulas ou capilares quando existe hiperemia passiva e resulta de aumento da pressão intravascular.

▸ **Hemorragia por alteração na coagulação sanguínea.** Em geral, manifesta-se como hemorragia espontânea. Quase sempre, é provocada por traumatismos pequenos, sendo o sangramento desproporcional à intensidade da lesão. Em mulheres, podem manifestar-se espontaneamente durante os períodos menstruais (menorragias). As principais hemorragias por alterações nos mecanismos da coagulação sanguínea estão relacionadas com: (1) deficiência congênita ou adquirida de fatores plasmáticos da coagulação; (2) excesso de anticoagulantes, endógenos ou exógenos.

As *deficiências congênitas de fatores da coagulação* mais importantes são a hemofilia A (deficiência de fator VIII), a hemofilia B ou doença de Christmas (deficiência de fator IX) e a doença de von Willebrand (deficiência do fator von Willebrand), esta a mais frequente entre as hemorragias hereditárias. Tais hemorragias manifestam-se em geral por sangramento frente a pequenos traumatismos. Exemplos clássicos são pequenos cortes que sangram por muito tempo, sangramento menstrual prolongado, hemorragia excessiva durante extrações dentárias ou formação de hematoma desproporcional a um traumatismo mecânico. Nesses casos, os testes para avaliar a hemostasia que medem a via plasmática da coagulação estão alterados (tempo de tromboplastina parcial, ver adiante), embora o tempo de sangramento possa ser normal. Isso se explica porque o tampão plaquetário se forma e promove hemostasia em tempo normal no teste de sangramento. No entanto, apesar da formação do tampão plaquetário, a hemostasia está comprometida, porque o tampão não é estabilizado pela formação da fibrina, que depende dos fatores plasmáticos da coagulação.

Deficiências adquiridas de fatores de coagulação são mais frequentes do que as congênitas e estão associadas a doenças carenciais (deficiência de vitamina K), a doenças hepáticas (deficiência na síntese dos fatores II, VII, IX e X e das proteínas C e S) ou a depleção desses fatores quando existe ativação sistêmica da coagulação (coagulopatia de consumo). A vitamina K é cofator na síntese hepática de fatores da coagulação. Diminuição do aporte de vitamina K, associada, geralmente, a deficiência de outras vitaminas lipossolúveis, está relacionada com problemas em sua absorção. Na insuficiência hepática de qualquer natureza, fenômenos hemorrágicos são frequentes e devem-se à redução na síntese dos fatores da coagulação. Essa redução é tão evidente que os testes de avaliação da atividade dos fatores da coagulação (TAP, PTTa, ver adiante) estão incluídos entre os chamados testes de função hepática.

Coagulopatia de consumo é o quadro hemorrágico associado à redução dos fatores da coagulação consumidos em excesso. O exemplo mais conhecido é o da coagulação intravascular disseminada (CID), pois a ativação sistêmica da

coagulação sanguínea leva ao consumo de seus fatores. Nesses casos, há redução do fibrinogênio circulante e aumento da quantidade de produtos de degradação de fibrina na circulação, estes últimos potentes inibidores de fatores da coagulação. A CID aumenta a atividade fibrinolítica que atua sobre a fibrina recém-formada e sobre o fibrinogênio, razão pela qual os seus produtos de degradação aumentam na circulação.

No grupo *de hemorragias por excesso de anticoagulantes endógenos ou exógenos* estão incluídas as hemorragias por ação de inibidores dos fatores da coagulação, por fibrinólise exagerada resultante de ativação excessiva do plasminogênio ou por inibição de inativadores naturais deste. Hemorragias por ação de anticoagulantes exógenos são comuns em pacientes em tratamento com anticoagulante (heparinização) ou em intoxicações com substâncias com ação anticoagulante (p. ex., warfarin, usado como medicamento ou raticida). Tratamento trombolítico com ativadores exógenos do plasminogênio (rt-PA ou estreptocinases; ver adiante – trombose) pode ter como complicação hemorragias variadas, às vezes graves.

▸ **Hemorragia por alterações quantitativas ou qualitativas de plaquetas.** Redução do número (trombocitopenia) e alterações funcionais de plaquetas (trombocitopatia) acompanham-se frequentemente de hemorragia, especialmente como petéquias ou púrpuras. O tempo de sangramento começa a ficar alterado quando as plaquetas caem abaixo de 100.000 por mm^3 de sangue, embora hemorragias espontâneas tornem-se evidentes quando o número de plaquetas é inferior a $20.000/mm^3$; hemorragias graves acontecem quando esse número está abaixo de 10.000 plaquetas/mm^3.

As causas mais comuns de trombocitopenia são aplasia e infiltração neoplásica da medula óssea, síndrome mielodisplásica, hiperesplenismo, medicamentos (α-metildopa, sulfadiazínicos) e autoanticorpos, estes especialmente na púrpura trombocitopênica idiopática. Próteses valvares podem aumentar a destruição de plaquetas (por lise mecânica), reduzindo o seu número na circulação. Na trombocitopenia causada por medicamentos, a substância fica adsorvida à plaqueta e induz a síntese de anticorpos, os quais causam lise plaquetária por ativação do complemento.

Alterações funcionais de plaquetas por medicamentos são frequentes. O melhor exemplo é o que acontece com fármacos que interferem na agregação plaquetária. Ácido acetilsalicílico e anti-inflamatórios não esteroides têm em comum o fato de inibirem a ciclo-oxigenase (COX), diminuindo a produção de tromboxano, o que reduz a agregação e a ativação de plaquetas. Os usuários desses medicamentos apresentam frequentemente micro-hemorragias (hematúria microscópica, sangue oculto nas fezes), mas podem também apresentar episódios mais graves de hemorragia digestiva. A maior gravidade da hemorragia digestiva provocada por esses medicamentos deve-se à redução também na síntese de prostaglandina E2, o que reduz a ação protetora desses autacoides na mucosa gástrica. A ativação e a agregação plaquetárias podem ser inibidas também por bloqueadores de receptores de ADP plaquetários (p. ex., clopidogrel, prasugrel), largamente utilizados na prevenção de trombose arterial. Por ter ação independente da via do tromboxano, tais fármacos atuam de forma sinérgica quando combinados com o ácido acetilsalicílico.

Disfunção plaquetária é também observada na uremia, na cirrose hepática e em pacientes submetidos a circulação extracorpórea. Nessas condições, o número de plaquetas circulantes é pouco reduzido, mas o tempo de sangramento é alterado por causa de defeitos mal conhecidos nos mecanismos de ativação de plaquetas. Causa menos frequente de disfunção plaquetária é a adsorção de substâncias sobre as plaquetas, como ocorre em algumas paraproteinemias e após o uso de penicilina. Tal processo mascara receptores e moléculas de adesão nas plaquetas.

Trombocitopatias congênitas são raras. Expressão deficiente ou mutação inativadora no gene das glicoproteínas gpIIb e IIIa ocorre na tromboastenia de Glanzmann e da glicoproteína Ib na síndrome de Bernard Soulier.

▸ **Hemorragia por mecanismos complexos.** A dengue hemorrágica (febre hemorrágica da dengue), uma das formas mais graves da doença, pode ser muito grave e levar ao estado de choque. Os mecanismos da hemorragia e do choque na dengue são complexos e ainda mal esclarecidos. Além da trombocitopenia que acompanha a doença, existem alterações funcionais na parede vascular induzidas por anticorpos contra antígenos do vírus que dão reação cruzada com células endoteliais. A disfunção endotelial na dengue é responsável não só pela fuga de plasma como também, em parte, por fenômenos hemorrágicos.

Consequências

Perda sanguínea por hemorragia tem consequências muito variadas, dependendo do volume de sangue perdido, do local do sangramento e da velocidade da perda. Perdas pequenas, mas contínuas, podem causar espoliação de ferro e, consequentemente, anemia; sangramentos digestivos crônicos por úlceras benignas ou neoplasias manifestam-se por anemia geralmente hipocrômica. Perdas volumosas de sangue causam anemia aguda e, nos casos mais graves, choque hipovolêmico. Hemorragia nos ventrículos cerebrais ou hemorragia no tecido nervoso encefálico aumenta a pressão intracraniana e pode causar morte encefálica; pelo processo de reabsorção e reparo, hemorragia subaracnóidea pode levar a bloqueio da reabsorção liquórica e, consequentemente, hidrocefalia. Sangue no espaço subaracnóideo pode também induzir espasmos arteriais e causar isquemia do tecido nervoso. Hemorragia cerebral hipertensiva acomete frequentemente a cápsula interna e deixa sequelas motoras. Quando ocorre em centros nervosos vitais (p. ex., centro cardiorrespiratório), hemorragia mesmo pequena pode ser fatal. Quando súbito, sangramento no espaço pericárdico (hemopericárdio) impede a movimentação cardíaca (tamponamento cardíaco) por compressão extrínseca do coração, podendo levar ao óbito. Hemorragia intraocular pode produzir cegueira por turvação do corpo vítreo, descolamento da retina ou glaucoma.

■ Hemostasia

Hemostasia, que é a parada ou a cessação de um sangramento, pode ser feita naturalmente (hemostasia espontânea) ou artificialmente (p. ex., ligadura ou cauterização de vasos lesados). A hemostasia espontânea faz-se por um conjunto de eventos em que participam a parede vascular, as plaquetas e o sistema de coagulação sanguínea. Nesse processo ocorrem os seguintes fenômenos: (1) vasoconstrição arteriolar; (2) formação do tampão plaquetário; (3) estruturação da rede de fibrina, a partir da polimerização do fibrinogênio, mediante o processo de coagulação do sangue (coágulo sanguíneo); (4) estabilização do coágulo, por meio da formação de ligações cruzadas entre as moléculas de fibrina. Cessado o sangramento, é acionado o mecanismo de dissolução do coágulo pelo sistema fibrinolítico, de modo a restabelecer o fluxo sanguíneo e a permitir os mecanismos de reparo tecidual.

▸ **Fator vascular.** É representada por *vasoconstrição arteriolar* reflexa e imediata após agressão a um vaso, especialmente por agente mecânico. A vasoconstrição é mediada sobretudo por endotelinas liberadas pelo endotélio agredido.

▸ **Plaquetas.** Quando há lesão endotelial, o fator von Willebrand, que existe normalmente na matriz subendotelial ou é oriundo do plasma e fixado na matriz extracelular, fica exposto na região afetada. Plaquetas, que possuem receptores para várias moléculas, inclusive moléculas de adesão (Figura 9.12), aderem ao local lesado, mediante ligação ao colágeno e, sobretudo, ao fator von Willebrand (*adesão plaquetária*), formando o *tampão plaquetário*, essencial na hemostasia. Adesão de plaquetas e estímulos mecânicos por aceleração do seu movimento na região lesada e pelo choque delas contra as arestas da lesão vascular promovem *ativação plaquetária*, que é amplificada porque receptores na sua superfície são ativados por agonistas que existem na superfície de células adjacentes e na matriz extracelular subendotelial exposta pela lesão (Figura 9.13).

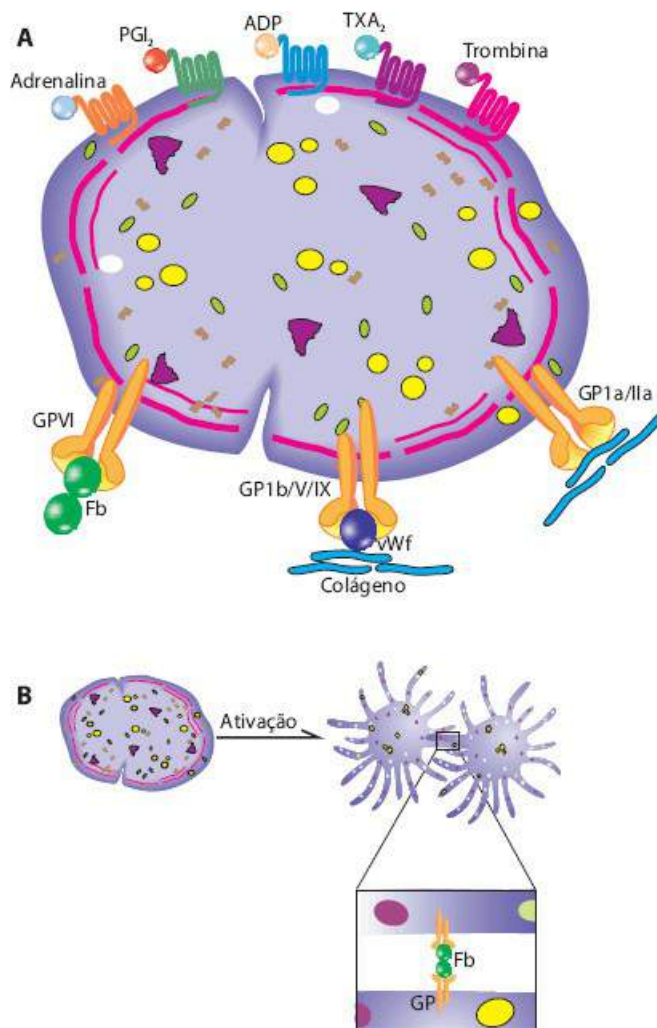



Figura 9.12 A. Esquema de uma plaqueta mostrando os principais receptores que atuam nos processos de ativação e de adesão. **B.** Plaquetas ativadas modificam a sua morfologia e emitem numerosos pseudópodes, ao longo dos quais os grânulos se deslocam para sofrer exocitose. A adesão de plaquetas umas as outras (agregação) faz-se por meio de integrinas (glicoproteínas plaquetárias, GP), utilizando fibrinogênio (Fb) (*detalhe no retângulo*). PGI_2= prostaglandina I_2 ou prostaciclina; TXA_2= tromboxano A_2; Fb = fibrinogênio.

Além de estímulos mecânicos e dos recebidos pelos receptores de superfície, a ativação plaquetária é reforçada pela trombina gerada no processo de coagulação sanguínea. ADP originado no endotélio e em células vizinhas e tromboxano A_2 (TXA_2) produzido nas próprias plaquetas também favorecem a ativação, fortalecendo a adesividade delas. A estabilização do tampão plaquetário completa-se com a deposição de fibrina gerada no processo de coagulação sanguínea. Logo a seguir,

ocorre *desgranulação* das plaquetas e liberação dos produtos dos seus grânulos (ADP, TXA_2, Ca^{++}, fosfolipídeos etc.), os quais são componentes importantes, entre outras ações, na formação de fibrina pelo processo de coagulação sanguínea. Plaquetas ativadas alteram a sua forma. Por mecanotransdução, o citoesqueleto das plaquetas sofre rearranjos e a superfície delas ganha projeções filamentares que ampliam a área de contato entre elas mesmas e com a superfície tecidual exposta. Por meio desses prolongamentos e de fibrinogênio (Figura 9.12), ocorre *agregação plaquetária*, mediada em grande parte por ADP. A agregação de plaquetas promove a contração delas e as torna mais aderidas entre si, formando uma massa mais sólida e mais resistente. Em resumo, existem quatro fases na ativação de plaquetas e na formação do tampão plaquetário: (1) adesão de plaquetas ao estroma subendotelial, por meio de receptores para colágeno (α2β1 e GPVI) e para o fator von Willebrand; (2) deformação mecânica induz as plaquetas a emitirem pseudópodes finos, o que aumenta a superfície de contato e favorece a agregação delas; (3) amplificação do tampão plaquetário; (4) estabilização do tampão plaquetário por fibrina.

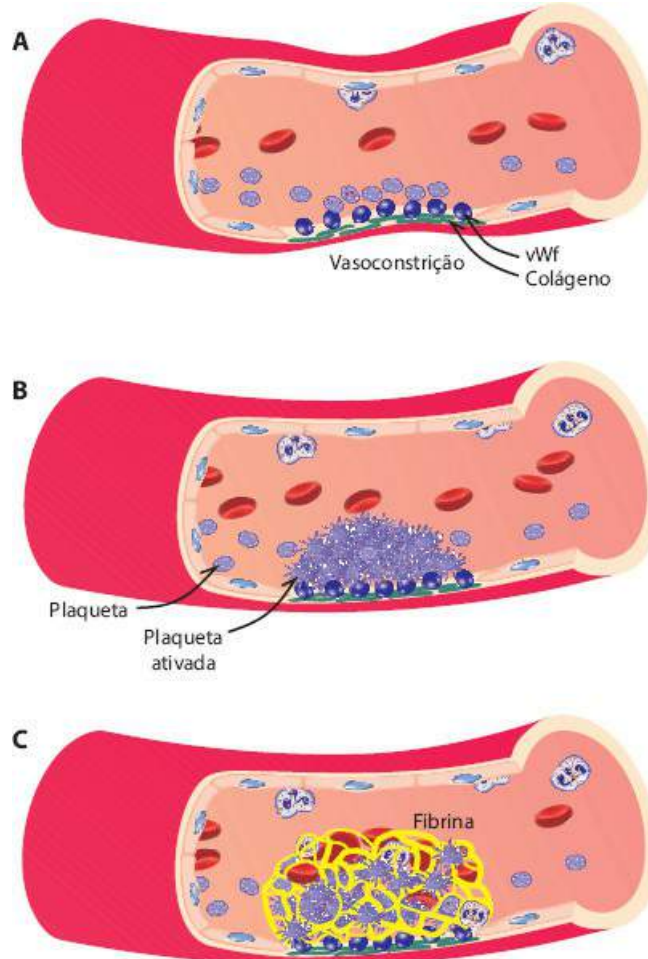



Figura 9.13 Esquema representando a formação de coágulo para cessar hemorragia após lesão da parede vascular (hemostasia). O mecanismo é semelhante ao que ocorre na formação de um trombo por lesão endotelial. **A.** Havendo lesão vascular, ocorre vasoconstrição reflexa localizada. Com a lesão endotelial, as plaquetas ligam-se ao fator von Willebrand (vWf), são ativadas e se agregam, iniciando a formação do tampão plaquetário, que cresce (**B**) e se estabiliza (**C**) após a formação de fibrina por ativação dos braços plasmático (favorecido pela ativação plaquetária) e tecidual da coagulação (ativado pela liberação do fator tecidual no local da lesão da parede do vaso).

O fator mecânico, representado sobretudo por aceleração ou desaceleração abrupta do fluxo sanguíneo, é de fato importante na ativação plaquetária. Em condições normais, o sangue sofre aceleração quando é ejetado das câmaras cardíacas, sendo lançado em um sistema de tubos em que o fluxo laminar impede a aproximação das plaquetas da superfície endotelial. Mesmo que esta aconteça, prevalece a ação anticoagulante do endotélio íntegro (sobretudo por NO e PGI_2; ver células endoteliais, no Capítulo 4). A cada bifurcação, são gerados vasos de menor calibre. Com isso, haveria tendência a aceleração do fluxo não fosse o fato de a somatória dos diâmetros das ramificações ser maior do que o da artéria-tronco. Assim, a velocidade do fluxo torna-se progressivamente menor até o leito capilar, sendo as ondas pulsáteis cada vez menos intensas. Por isso mesmo, qualquer alteração no fluxo laminar por estreitamentos ou dilatações anormais do sistema circulatório (p. ex., estenoses, aneurismas e ateromas salientes na íntima) favorecem a formação de trombos, principalmente por indução mecânica das plaquetas ao atravessarem as zonas de aceleração e/ou desaceleração abruptas que se formam ao longo da lesão. Esse efeito mecânico da circulação por meio da força de cisalhamento aumentada em bifurcações vasculares explica também a aterogênese acelerada nesses locais, pois facilita a ativação plaquetária sobre o endotélio, com liberação de fatores pró-inflamatórios que iniciam a resposta inflamatória associada à deposição lipídica.

A aterogênese é também mais pronunciada nos óstios arteriais. O fluxo sanguíneo reverso acelera a aterosclerose, que é

mais acentuada ao redor dos óstios arteriais e principalmente quando existe insuficiência aórtica. O mecanismo está aparentemente relacionado com o refluxo do sangue através dos óstios arteriais durante a diástole. A resistência vascular periférica aumentada favorece tal refluxo durante o recuo elástico na diástole; o jato reverso ou o fluxo oscilatório criaria o sítio preferencial de lesão.

▸ **Coagulação do sangue.** Esta completa a hemostasia. Conforme descrito no Capítulo 4, a coagulação sanguínea resulta de: (1) ativação da via intrínseca, por exposição de colágeno subendotelial; (2) ativação da via extrínseca pelo fator tecidual (tromboplastina tecidual) liberado de células lesadas (ver Figura 4.8). Ao lado disso, o endotélio lesado deixa de liberar NO e PGI_2, que são agentes anticoagulantes. Além das próprias plaquetas, a rede de fibrina aprisiona também leucócitos e hemácias, formando um coágulo, estrutura sólida capaz de tamponar a lesão vascular.

Uma vez cessada a hemorragia, ocorrem lise e absorção do coágulo por ação do sistema fibrinolítico e de células inflamatórias. Em seguida, surgem os mecanismos de reparo de lesões teciduais, como descrito no Capítulo 8 ou na resolução de trombos (ver adiante).

Diagnóstico das causas de hemorragia | Métodos laboratoriais para avaliar hemostasia

As principais causas de sangramento anormal podem ser suspeitadas após anamnese bem conduzida, sendo o diagnóstico estabelecido com segurança por meio de exames complementares. Os exames complementares mais utilizados são avaliação do hemograma, contagem de plaquetas, tempo de sangramento, tempo de trombina, tempo de protrombina, tempo de tromboplastina parcial ativada e prova do laço.

Informações sobre a ocorrência, a extensão e a localização de hemorragias podem levantar suspeitas sobre as suas causas. Causas *congênitas* são suspeitadas se: (1) na história familiar existem casos de sangramento anormal ou história pregressa de sangramento excessivo pelo coto umbilical; (2) sangramento com duração prolongada (> 24 h) ou recidiva de sangramento após extração dentária; (3) epistaxe volumosa com necessidade de tamponamento ou cauterização; (4) sangramento exagerado em procedimentos cirúrgicos simples, necessitando de transfusão sanguínea. Nos defeitos congênitos da coagulação em que a alteração da hemostasia é discreta, sangramentos mais intensos podem manifestar-se tardiamente, na vida adulta, ou ser precipitados por medicamentos que interferem na coagulação do sangue.

Sangramento de origem *plaquetária*, geralmente superficial (cutâneo ou de mucosas), manifesta-se por epistaxe, menorragia, hematúria, hemorragia digestiva, púrpura e petéquias. Em hemorragias por *deficiência de fatores da coagulação sanguínea*, podem acontecer as mesmas manifestações, mas são mais comuns hemorragias profundas intra-articulares e intramusculares; quando ocorre na pele, o sangramento é superficial e confluente, formando equimose frequentemente elevada na região central. Em defeitos plaquetários, as hemorragias iniciam-se geralmente logo após o traumatismo, enquanto na deficiência de fatores da coagulação elas surgem algum tempo depois da lesão. Este fato resulta da falta de estabilização do tampão plaquetário pelos fatores plasmáticos da coagulação.

Os testes laboratoriais para avaliar hemorragias têm como alvo os diversos componentes do processo de coagulação sanguínea, permitindo fazer inferências sobre o tipo de defeito e suas causas mais prováveis. Os processos de coagulação sanguínea e de fibrinólise foram descritos no Capítulo 4. As Figuras 4.8 e 4.9 ilustram as etapas do processo, os fatores envolvidos e os produtos gerados.

▸ **Tempo de trombina.** O teste laboratorial inicial é o *tempo de trombina (TT)*, que avalia se o fibrinogênio está presente e é funcional. Ao plasma extraído preferencialmente de sangue citratado e com o cuidado de não sofrer contaminação por produtos anticoagulantes durante a coleta, adiciona-se trombina diluída. Com isso, o fibrinogênio é convertido em fibrina, e o tempo para se formar o coágulo é medido, seja pela verificação da solidificação do plasma, seja por sua turvação durante a formação da malha de fibrina, que é detectada por sistema de absorção de luz transmitida através do tubo de ensaio (fotocolorimetria). Aumento do tempo de formação do coágulo indica deficiência de fibrinogênio. A causa mais comum de hipofibrinogenemia adquirida é a coagulação intravascular disseminada (CID). Se o tempo de trombina é normal, são avaliados o tempo de protrombina e o tempo de tromboplastina parcial.

▸ **Tempo de protrombina.** O *tempo de protrombina (TP)* é avaliado em plasma citratado e pobre em plaquetas, ao qual são adicionados cálcio e tromboplastina tecidual. Na presença destes, o fator VII é ativado e forma o complexo ativador do fator X, que ativa a via de formação da fibrina (via comum, ver Figura 4.8). O tempo é cronometrado e comparado ao tempo gasto para formar o coágulo de fibrina em um soro normal (controle), sendo o resultado dado em porcentagem relativa ao tempo do controle (atividade de protrombina). Valores abaixo de 100% indicam a intensidade do distúrbio. Se o tempo para formar o coágulo estiver acima do tempo do controle, trata-se de redução do fator VII (alteração no braço tecidual da coagulação) ou alteração na via comum da coagulação (fator X e fibrinogênio). O TP pode ser expresso pelo RNI (*International Normalized Ratio*), que é obtido tomando-se a relação entre o TP do paciente e o TP do controle, corrigida pelo índice de sensibilidade da tromboplastina tecidual utilizada (ISI, *International Sensitive Index*), segundo a fórmula: RNI = $(TPpac/TPcont)^{ISI}$. Valores normais estão entre 0,9 e 1,3. TP alterado é muito sensível para indicar alterações no fator VII em diversas circunstâncias, entre elas: (1) deficiência de vitamina K; (2) uso de anticoagulante warfarin (inibe a epóxido redutase da vitamina K, reduzindo a disponibilidade da vitamina para a carboxilação dos resíduos de glutamato nos fatores da coagulação sintetizados no fígado, tornando-os inativos). A falta desses radicais carboxilados impede que o Ca^{++} promova a

ligação desses fatores com os fosfolipídeos das vesículas para formar as plataformas ativadoras da coagulação; (3) fase inicial de insuficiência hepática, por redução na síntese do fator VII; (4) deficiência congênita do fator VII (muito rara).

▸ **Tempo de tromboplastina parcial.** O teste de avaliação do tempo de tromboplastina parcial (PTT; PTTK, em que K = kaolin, o ativador utilizado; PTTa, em que “a” indica tromboplastina ativada) é feito tomando-se o plasma citratado ao qual se acrescenta um ativador de contato (que ativa o fator XII), um fosfolipídeo que forma vesículas para servir de fase sólida para montar a plataforma ativadora do fator X a partir do fator XII, e cálcio, necessário para prender os fatores plasmáticos nas vesículas fosfolipídicas. Desse modo, o fator XII é ativado (contato com o produto ativador), prende-se às vesículas de fosfolipídeo e ativa os demais fatores plasmáticos que ativam o fator X. O tempo para formação do coágulo de fibrina é cronometrado, sendo feita a comparação com o teste realizado com plasma controle de indivíduo sem anormalidades; o resultado é dado em porcentagem em relação ao perfil normal. O teste avalia o braço plasmático ou via intrínseca da coagulação (fatores XII, XI, IX e VIII) e a via comum (fatores II, X e V); o exame só se mostra alterado se a deficiência dos fatores ultrapassa 40%.

Nas elevações isoladas do PTT, indicando alteração no braço plasmático da coagulação, há necessidade de distinguir se existe inibição ou redução de fatores. A distinção se faz pela adição de plasma normal, na proporção de 1:1. Se a adição restaurar a coagulação, o defeito é redução quantitativa nos fatores da via plasmática; se não, o defeito está relacionado com a inibição desses fatores. O mesmo procedimento pode ser realizado para TT e TP, quando se suspeita da existência de fatores de inibição.

Na prática clínica, as causas mais comuns de PTT prolongado por ação de inibidores são as formas adquiridas de inibição do fator VIII e a síndrome do anticoagulante lúpico. Esta é mais comum em indivíduos com lúpus eritematoso sistêmico, mas pode ser encontrada também em usuários de drogas injetáveis, na síndrome da imunodeficiência adquirida e em neoplasias hematológicas. Na hemofilia A, forma-se um fator inibidor em até 20% dos indivíduos com deficiência acentuada do fator VIII. Infusão de concentrado de fator VIII (deficiente nesses indivíduos) induz a formação de anticorpos IgG antifator VIII.

As causas mais comuns de deficiência de fatores da via plasmática da coagulação são deficiências dos fatores VIII, IX e XI. As demais deficiências de fatores intrínsecos (fator XII, pré-calicreína e cininogênio de alto peso molecular) não têm importância clínica, pois não causam sangramento expressivo.

Quando o TP e o PTT estão francamente alterados, as causas mais comuns são deficiências acentuadas de vitamina K, insuficiência hepática, transfusões maciças sem adição de plasma fresco e deficiências congênitas dos fatores II, V e X (muito raras).

▸ **Contagem de plaquetas.** A avaliação quantitativa de plaquetas é muito importante na prática, sobretudo se os TT, TP e PTT estão normais, condição em que a probabilidade de existir defeito nos fatores plasmáticos da coagulação é mínima (menos de 1%). Existe relação quase linear entre plaquetopenia e tempo de sangramento aumentado. Quando o número de plaquetas está entre 50.000 e 100.000/mm^3 de sangue, o tempo de sangramento já se mostra aumentado, embora sem manifestar como doença hemorrágica, exceto em casos de traumatismo grave ou cirurgia de maior porte. Entre 20.000 e 50.000 plaquetas/mm^3, sangramento espontâneo é raro; se este acontece, deve-se suspeitar também de deficiência qualitativa de plaquetas. Plaquetopenia isolada com hematoscopia normal e número normal dos demais elementos figurados associa-se mais a causas que levam a destruição das plaquetas na periferia, por anticorpos, medicamentos ou hiperesplenismo. Plaquetopenia associada a anemia e leucopenia (pancitopenia) deve-se mais frequentemente a doenças que inibem ou destroem a medula óssea (aplasia medular, mielodisplasia, infiltrações leucêmicas da medula óssea) ou a hiperesplenismo. Se a plaquetopenia é acentuada (< 10.000 células/mm^3), a hematoscopia é normal e não há outra citopenia, o diagnóstico mais provável é de púrpura trombocitopênica autoimune (idiopática). Nesses casos, o mielograma mostra integridade de megacariócitos.

▸ **Tempo de sangramento.** A avaliação do tempo de sangramento é feita mediante perfuração com lanceta na polpa digital ou lóbulo da orelha. Iniciado o sangramento, ele é acompanhado com cronômetro até a sua cessação. A verificação da parada da hemorragia é feita por absorção periódica do sangue extravasado por folha de papel de filtro. O tempo de sangramento avalia o número e a atividade das plaquetas. Tempo de sangramento aumentado significa falha na formação do tampão plaquetário, que pode estar relacionado com a trombocitopenia ou trombocitopatia.

Em pacientes com plaquetopenia, a avaliação do tempo de sangramento só se justifica se o número de plaquetas é maior do que 10.000/mm^3. Abaixo desse valor, não existe linearidade entre plaquetopenia e tempo de sangramento. Entre 10.000 e 100.000 plaquetas/mm^3, o aumento no tempo de sangramento é proporcional à plaquetopenia. Tempo de sangramento aumentado de modo desproporcional ao grau de plaquetopenia é indicativo de disfunção plaquetária associada a plaquetopenia, portanto deficiência quantitativa e qualitativa de plaquetas.

▸ **Prova do laço.** É realizada colocando-se o manguito do esfigmomanômetro no braço do paciente após desenhar na face anterior do antebraço um retângulo de 2,5 × 2,5 cm. O manguito é insuflado até o valor da pressão média do paciente, permanecendo assim, durante 5 min (3 min em crianças). O manguito é retirado e são contadas as petéquias formadas no retângulo delimitado: se superior a 20, o teste é positivo em adultos (10 em crianças). A prova do laço avalia plaquetas e fragilidade vascular.

Praticamente todas as causas de hemorragia podem ser diagnosticadas com os procedimentos comentados anteriormente. No entanto, pelo menos duas categorias de doenças hemorrágicas podem cursar com TT, TAP, PTTK, número de plaquetas e hematoscopia normais: são elas: (1) síndromes raras associadas a: (a) formação deficiente de ligações cruzadas na fibrina; (b) fibrinólise anormalmente elevada; (2) púrpura por aumento da fragilidade capilar (púrpuras vasculares), estas mais frequentes. O sangramento que ocorre no escorbuto é um bom exemplo de hemorragia de natureza vascular.

▸ Trombose

Trombose é a solidificação do sangue no leito vascular ou no interior das câmaras cardíacas, em um indivíduo vivo. *Trombo*, que é a massa sólida de sangue gerada pela coagulação sanguínea, pode formar-se em qualquer território do sistema cardiovascular: cavidades cardíacas (na parede do órgão ou nas válvulas), artérias, veias e microcirculação. Após a morte do indivíduo e por causa da parada da circulação sanguínea, o sangue forma coágulos. *Coágulos*, que se formam após a morte pela parada do fluxo sanguíneo, são moldes completos da estrutura interna onde se originaram e geralmente são contraídos, descolando-se facilmente da superfície interna dos vasos ou do coração quando manipulados (coágulos podem formar-se também após hemorragias, como em hematomas). Trombos recentes e coágulos *post-mortem* podem ser muito semelhantes, podendo ambos dissolver-se espontaneamente, dificultando sua identificação. De modo geral, trombos são friáveis e aderentes à parede do vaso ou do coração; coágulos são elásticos, brilhantes e não aderentes.

A fluidez do sangue é indispensável para que o sistema circulatório possa realizar o transporte de oxigênio e nutrientes para as células e recolher e transportar os catabólitos até a sua via de eliminação. A circulação dos cerca de cinco litros de sangue no interior de tubos com pressão hidrostática positiva, que têm segmentos com paredes finas e passíveis de ruptura por traumatismos mínimos, fez surgir um mecanismo de proteção, o sistema de coagulação sanguínea, que tem por finalidade tamponar eventuais sítios de fuga do sangue do interior dos vasos. Do ponto de vista evolutivo, mesmo antes de o sistema circulatório desenvolver-se nos organismos multicelulares, o sistema de gelificação de fluidos já existia como forma de restringir a saída de líquido citoplasmático por ruptura limitada da membrana celular e para impedir mecanicamente a invasão de microrganismos no citosol, funcionando, portanto, como mecanismo inato de defesa. Tal resposta se dá também no sangue, no qual o fenômeno de coagulação atua como mecanismo efetuador da resposta imunitária inata (ver Capítulo 4) e contribui para limitar a invasividade de agentes infecciosos. Apesar de muito eficiente na prevenção de perda sanguínea, a coagulação é uma ameaça ao organismo, pois a solidificação do sangue pode dificultar ou mesmo impedir a circulação. Para evitar coagulação excessiva e potencialmente lesiva, a natureza desenvolveu um sistema regulador da coagulação, representado por fatores anticoagulantes capazes de inibir ou limitar todas as fases do processo (ver Figura 4.9) ou de dissolver trombos após sua formação (sistema fibrinolítico). O estado de fluidez ideal do sangue resulta do equilíbrio entre coagulação e fatores anticoagulantes. Aumento da atividade coagulante ou redução da atividade anticoagulante favorece a formação de trombos.

Etiopatogênese

A formação de trombos envolve o processo de coagulação sanguínea e a atividade plaquetária, estando associada a três componentes (clássica tríade de Virchow): (1) lesão endotelial; (2) alteração do fluxo sanguíneo; (3) modificação na coagulabilidade do sangue. Na maioria dos casos, dois ou os três fatores estão implicados na formação de trombos.

▸ **Lesão endotelial.** Como descrito no Capítulo 4, o endotélio tem ações pró e anticoagulante. Agressões variadas ao endotélio (físicas, químicas ou biológicas) podem torná-lo pró-coagulante por aumento na síntese de fatores da coagulação (fator VII) e de fatores ativadores de plaquetas (TXA_2 e ADP), por redução na sua capacidade anticoagulante (p. ex., diminuição na expressão de antitrombina no glicocálice) ou por perda do revestimento contínuo dos vasos. Isso se dá por alterações estruturais ou funcionais do endotélio.

Lesão estrutural do endotélio com solução de continuidade ocorre em traumatismos (p. ex., cateterismo), por agressões químicas, em inflamações e em ateromas. Perda de células endoteliais expõe a membrana basal (conjuntivo subendotelial), sobre a qual as plaquetas se aderem e são ativadas, iniciando a formação do trombo. Trata-se de processo em tudo semelhante ao que ocorre na formação do tampão plaquetário, descrita anteriormente (ver Figura 9.13). Ao mesmo tempo, é ativada a cascata da coagulação sanguínea. A trombose sobre ateromas tem, em parte, esse mecanismo: a perda endotelial ocorre por aumento excessivo da força de cisalhamento sobre a placa ou por desligamento do endotélio da matriz extracelular facilitado pela ação de metaloproteases liberadas por macrófagos inflamatórios no interior da placa. A força de cisalhamento aumentada já é por si só fator que favorece muito a deposição de plaquetas sobre ateromas. Lesão endotelial é também o fator primário de trombose na parede ventricular em infartos subendocárdicos, em áreas de endocardite de qualquer natureza, em arterites, em flebites e na coagulação intravascular disseminada (nesta ocorre reação inflamatória sistêmica).

Nem sempre é necessária a perda de células endoteliais para se formarem trombos. *Alterações funcionais*, mesmo sem destruição endotelial, são capazes de modificar o balanço entre fatores pró e anticoagulantes, favorecendo a trombose. Hipóxia de qualquer origem, por exemplo, agride o endotélio e o torna pró-coagulante. Disfunção endotelial ocorre em várias condições, como hipertensão arterial, diabetes melito, hipercolesterolemia, tabagismo, ateromas, entre outras.

▸ **Alteração no fluxo sanguíneo.** Modificações na velocidade do sangue (aumento ou redução) e turbulência no fluxo sanguíneo são fatores importantes na gênese de trombos. Retorno venoso diminuído, com estase sanguínea, pode dever-se a

fatores sistêmicos (insuficiência cardíaca, imobilidade no leito, uma vez que a contração muscular favorece o retorno venoso) ou locais (compressão de vasos); trombose venosa profunda nos membros inferiores é frequente em pacientes acamados, principalmente após cirurgias. Quando há turbulência ou se há modificação na velocidade do fluxo sanguíneo, o endotélio torna-se ativado e desaparece o fluxo laminar, situação em que plaquetas e outras células passam a circular próximas do endotélio; turbulência também lesa diretamente o endotélio. Além de agredir o endotélio, estase sanguínea dificulta a remoção de fatores pró-coagulantes e reduz a chegada de fatores anticoagulantes. Exemplos dessas situações são aneurismas e corações com dilatação de câmaras cardíacas, arritmias cardíacas (especialmente atriais), insuficiência ou estenose valvar ou anomalias congênitas. Com átrios dilatados e fibrilação atrial, há redução do fluxo (estase) pronunciada nas aurículas, local onde os trombos se formam preferencialmente. Nesses casos, além da estase sanguínea, que produz hipóxia (lesão endotelial), a formação de trombos é favorecida também por alteração no fluxo, que promove ativação plaquetária. Trombos auriculares crescem nos episódios de arritmia e representam risco constante de tromboembolismo devido ao fato de a atividade contrátil do coração favorecer sua fragmentação ou desprendimento. Em aneurismas arteriais, além das alterações reológicas da circulação que alteram o fluxo do sangue e favorecem a ativação plaquetária, as alterações primárias na íntima que contribuíram para a formação do aneurisma também participam na gênese do trombo. A Figura 9.14 mostra a formação de um trombo em aneurisma sacular.

A regurgitação de sangue que ocorre na insuficiência valvar e em comunicações anômalas no coração produz um jato de sangue em direção ao endocárdio das câmaras de menor pressão. O impacto do sangue tem dois efeitos mecânicos: sobre o endotélio, é capaz de causar desnudamento da íntima; sobre as plaquetas, inicia a sua ativação.

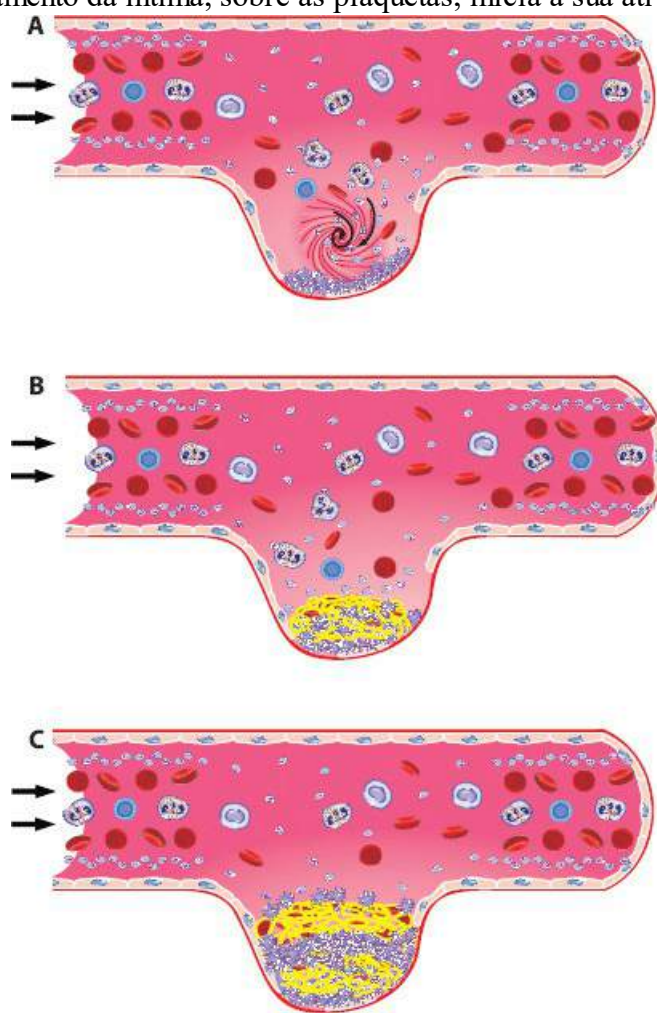



Figura 9.14 Formação de trombo em aneurisma. **A.** O fluxo turbilhonado no aneurisma favorece o choque de plaquetas contra o endotélio, o que as ativa e inicia a sua agregação. **B.** Sobre as plaquetas agregadas é ativada a coagulação (vias plasmática e tecidual), produzindo o crescimento do trombo. **C.** Novas plaquetas precipitam-se e o processo se repete, conferindo aspecto estriado (lamelado) ao trombo.

Aumento da coagulabilidade do sangue. Aumento da coagulabilidade sanguínea, por defeitos genéticos ou por condições adquiridas, resulta de: (1) aumento do número de plaquetas; (2) maior disponibilidade de fatores pró-coagulantes; (3) redução de inibidores da coagulação. Aumento do número de plaquetas e da síntese de fatores da coagulação, especialmente fibrinogênio, acompanha inflamações localizadas ou generalizadas (citocinas variadas estimulam o endotélio e o tornam pró-coagulante) e a resposta sistêmica ao parto, como um componente de defesa para facilitar a hemostasia. Aumento da coagulabilidade sanguínea e redução na velocidade circulatória nessas duas situações favorecem a formação de trombos venosos (trombose em pacientes imobilizados no leito e trombose venosa periparto). Após traumatismos, queimaduras,

cirurgias extensas e outras agressões teciduais, há liberação de tromboplastina, que ativa a via extrínseca da coagulação.

Outras situações também acompanham-se de aumento da coagulação sanguínea: (a) em indivíduos com certos tipos de câncer, encontram-se hipercoagulabilidade sanguínea e maior tendência à formação de trombos em vários locais (síndrome de Trousseau); (b) anticoncepcionais orais associam-se a maior risco de trombose, assim como gravidez e período pós-parto; (c) síndrome de anticorpos antifosfolipídeos deve-se à formação de autoanticorpos contra componentes lipídicos (p. ex., cardiolipina), os quais podem agredir células endoteliais ou ativar plaquetas. Na maioria desses casos, os pacientes têm alguma doença autoimune (p. ex., lúpus eritematoso); em outros, não há doença associada; (d) condição curiosa e aparentemente paradoxal em que há maior risco de trombose é a síndrome trombocitopênica induzida por heparina, que surge em pequena porcentagem de pacientes em tratamento com heparina (anticoagulante). Parece que o distúrbio resulta da formação de anticorpos que reagem com complexos de heparina e fator plaquetário 4 na superfície de plaquetas e células endoteliais, causando ativação, agregação e consumo de plaquetas e lesão endotelial.

Redução de fatores inibidores da coagulação pode ocorrer por: (1) perda urinária (antitrombina III), como ocorre na síndrome nefrótica; (2) por síntese anormal, por defeitos genéticos. Algumas mutações afetam genes que codificam moléculas reguladoras da coagulação. Pessoas com mutação pontual no fator V da coagulação (fator V Leiden, em referência à cidade da Holanda em que o defeito foi descrito) têm risco aumentado de trombose venosa, provavelmente porque o fator V mutado torna-se resistente à inativação pela proteína C. Mutação pontual no gene da protrombina também confere maior risco de trombose. Na deficiência genética do ativador do plasminogênio, há tendência a formação de trombos venosos sem causa aparente, em pessoas na primeira ou na segunda décadas da vida.

É frequente que os três mecanismos da tríade estejam presentes na patogênese da trombose. Um bom exemplo é a trombose venosa profunda nos membros inferiores (Figura 9.15) que se forma, sobretudo, em pacientes imobilizados no leito, mais frequentemente após cirurgias ortopédicas ou traumatismo com imobilização. Nesses casos, ocorrem: (1) diminuição da velocidade do fluxo sanguíneo nas veias por falta dos movimentos musculares importantes no retorno venoso; (2) lesão endotelial por hipóxia, devido à redução do fluxo sanguíneo; (3) alteração na coagulabilidade do sangue decorrente da reação de fase aguda após agressões, em que há aumento na produção de fibrinogênio no fígado e de plaquetas na medula óssea.

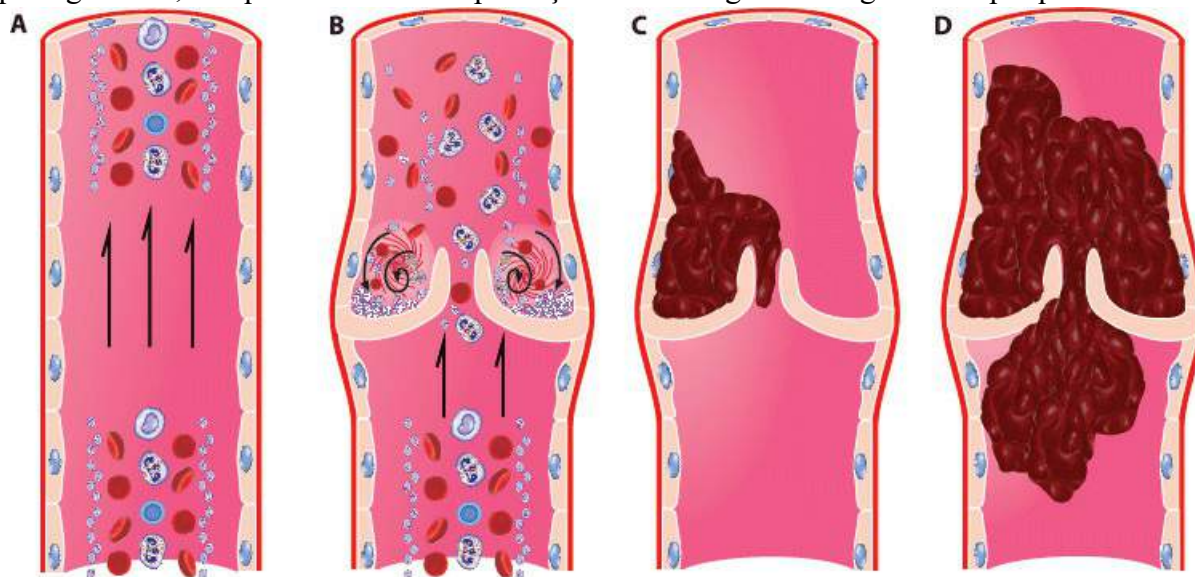



Figura 9.15 Formação de trombo em veia profunda dos membros inferiores. **A.** Células sanguíneas no fluxo sanguíneo normal. **B.** Como tais veias possuem valvas, no recesso delas o fluxo sanguíneo laminar torna-se turbilhonado. Em condições normais, o turbilhonamento é pequeno, e as plaquetas mantêm-se longe do endotélio. Quando existe hiperemia passiva (p. ex., insuficiência cardíaca), as veias dilatam-se, a velocidade do sangue diminui, e o turbilhonamento do sangue aumenta no recesso valvar, aumentando o choque de plaquetas contra o endotélio nesse local. **C.** Ao se chocarem com o endotélio, as plaquetas são ativadas, agregam-se e iniciam a formação de um trombo, por ativação da coagulação sanguínea. **D.** O crescimento do trombo é rápido devido à velocidade reduzida do fluxo sanguíneo. O trombo cresce na direção do fluxo e também de modo retrógrado, devido à redução na velocidade do sangue a montante do local onde o trombo começou a ser formado.

Macroscopicamente, os trombos apresentam-se como massas de sangue solidificado, de tamanhos variados, aderidos à superfície onde se formaram. Diferentemente dos coágulos sanguíneos, que são elásticos e têm superfície brilhante, os trombos são foscos e friáveis. Em consequência dos ciclos de aderência e agregação plaquetária no trombo, com repetidas coberturas pela malha de fibrina e hemácias aprisionadas, formam-se camadas sucessivas ou sedimentos

de sangue solidificado. As lamelas assim percebidas são denominadas *linhas* ou *estrias de Zahn* (Figuras 9.16 e 9.17). Dependendo do local de formação, o trombo pode conter maior quantidade de plaquetas ou de hemácias, o que faz variar a sua coloração. Nos locais de fluxo sanguíneo laminar e com maior velocidade, há tendência de os elementos figurados ocuparem o centro da coluna de sangue; o trombo que neles se forma cresce por precipitação de células menores, as plaquetas, na superfície endotelial. As ondas de precipitação de fibrina intercaladas com menor quantidade de eritrócitos e novas agregações plaquetárias conferem coloração mais esbranquiçada ao trombo (trombos mistos, pois têm estrias vermelhas evidentes). Nos territórios de fluxo lento e turbilhonado (p. ex., em veias), a malha de fibrina aprisiona grande quantidade de elementos figurados do sangue, o que dá ao trombo cor mais avermelhada – trombos vermelhos. Nesses trombos, o aspecto estratificado é bem evidente no ponto onde se inicia a sua formação. Trombos vermelhos tendem a ficar mais claros com o passar do tempo devido ao fenômeno de hemólise. Trombos constituídos exclusivamente por fibrina e plaquetas (trombos brancos) formam-se na microcirculação e não são vistos macroscopicamente. A partir da sua origem, o trombo pode crescer longitudinalmente seguindo a direção do fluxo sanguíneo e produzir massas alongadas no interior dos vasos ou do coração, de tal forma que a parte ou ponto de fixação que ancora o trombo é geralmente mais volumosa e a extremidade livre e flutuante no interior do vaso, mais afilada. A configuração final é de uma estrutura polipoide em que se pode reconhecer uma extremidade fixa denominada *cabeça*, uma porção intermediária, chamada *corpo*, e uma parte livre na outra extremidade, conhecida como *cauda* do trombo.

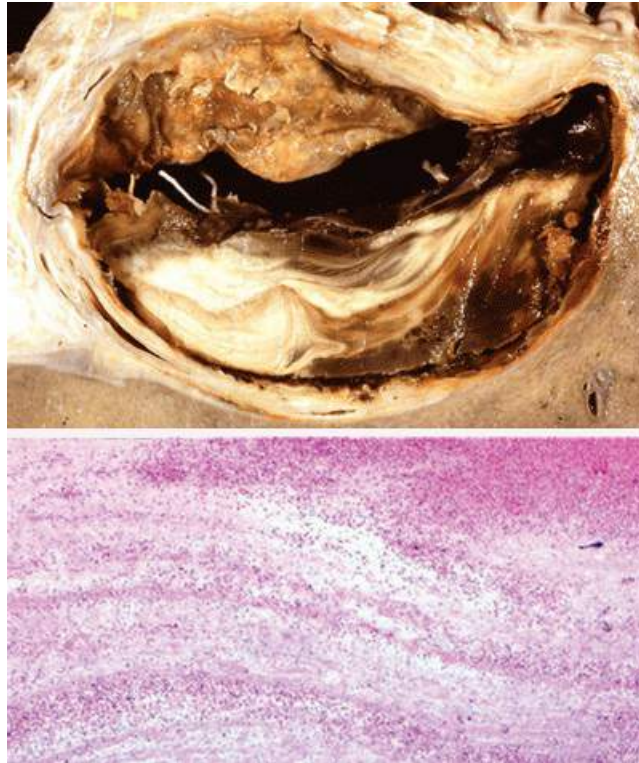



Figura 9.16 Trombo misto em corte transversal de aneurisma da artéria hepática. Observar o aspecto estriado do trombo, macro e microscopicamente. Na coloração por hematoxilina e eosina, plaquetas e fibrina predominam nas estrias contínuas e mais acidófilas, enquanto hemácias predominam nas estrias granulares.

O aspecto microscópico de um trombo é o de um coágulo sanguíneo em que se observam áreas acidófilas com aspecto reticulado ou laminar (estrias de Zahn, Figuras 9.16 e 9.17), nas quais predominam depósitos de plaquetas e fibrina, e regiões onde a rede de fibrina aprisiona os elementos figurados do sangue, especialmente hemácias; tal massa está sempre aderida à parede do vaso ou do coração onde se formou, mesmo que em pequena extensão. Trombos na microcirculação podem conter exclusivamente plaquetas e fibrina, razão pela qual tomam aspecto acidófilo e são denominados trombos hialinos. As Figuras 9.16, 9.17 e 9.18 ilustram os aspectos macro e microscópicos de trombos.

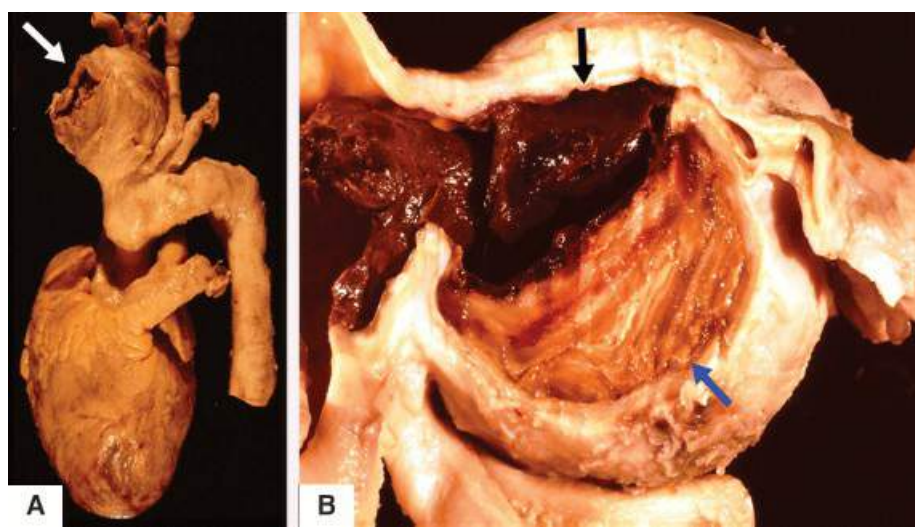



Figura 9.17 **A.** Aneurisma aterosclerótico no tronco braquiocefálico (*seta*). **B.** Superfície de corte do mesmo aneurisma, mostrando trombo com área clara e mais antiga (*seta azul*), que mostra a típica estriação (estrias de Zahn), e uma parte mais escura, recente e oclusiva (área de trombo vermelho), indicada por *seta preta*.

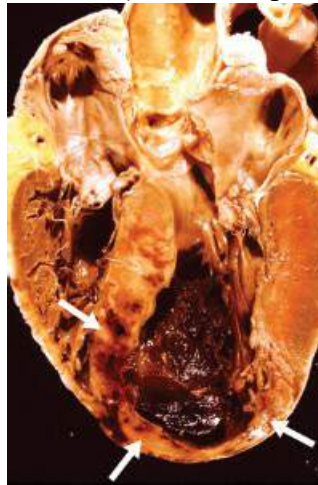



Figura 9.18 Trombo mural recente, vermelho, na ponta do ventrículo esquerdo, em coração com infarto branco comprometendo o septo interventricular e o ápice cardíaco. As *setas* indicam as áreas de infarto.

Evolução | Consequências

O crescimento progressivo do trombo pode obstruir total ou parcialmente a luz do vaso ou das câmaras cardíacas (trombos oclusivos e semioclusivos), com prejuízo no fluxo sanguíneo. Uma vez iniciado, o trombo pode crescer e, após tempo variável, sofrer dissolução ou organização. Trombos recentes muitas vezes sofrem dissolução (trombólise) espontânea pelo sistema fibrinolítico. Trombólise terapêutica é empregada para dissolver trombos recentes com a utilização de ativadores do plasminogênio (estreptocinase ou ativador tecidual do plasminogênio recombinante, rt-PA) introduzidos na circulação ou diretamente no vaso trombosado. Aspiração via cateter pode auxiliar o processo de remoção por fibrinólise.

Se não são dissolvidos, os trombos sofrem organização (conjuntivização) ou calcificação. A organização faz-se por meio de reação inflamatória em que os fagócitos englobam as células do coágulo e digerem a fibrina, ao mesmo tempo em que liberam fatores de crescimento e quimiocinas que atraem e ativam células que originam o tecido de granulação, que acaba incorporando o trombo à parede dos vasos ou do coração (conjuntivização do trombo). Nos trombos oclusivos, no local conjuntivizado pode haver proliferação endotelial que origina canais que permitem o fluxo de sangue através do trombo, restabelecendo parcialmente a circulação. É o que se denomina recanalização do trombo, a qual pode restabelecer em parte a circulação no território comprometido. Calcificação distrófica em trombos forma concreções (flebólitos), mais comumente nas veias dos membros inferiores, podendo ser visíveis em exames de radiografia simples. As Figuras 9.19 e 9.20 mostram a evolução de um trombo.

Os trombos podem também sofrer colonização bacteriana ou fúngica e causar, nos vasos e no coração, diversas lesões, como endocardite valvar ou mural, tromboflebite e endarterite, as duas últimas favorecidas pelo uso de cateteres intravasculares de demora (Figura 9.21). Quando se fragmentam, tais trombos originam êmbolos sépticos.

A consequência principal dos trombos é obstrução do vaso no local de sua formação ou a distância, esta quando o trombo se desprende ou se fragmenta e forma êmbolos (ver adiante). Obstrução arterial leva a isquemia (ver adiante); obstrução venosa reduz a drenagem sanguínea, provocando hiperemia passiva (congestão) e edema.

■ Coagulação intravascular disseminada

Coagulação intravascular disseminada (CID), que resulta da ativação sistêmica da coagulação sanguínea, caracteriza-se pela formação de trombos múltiplos especialmente na microcirculação. Os trombos são quase sempre minúsculos (microtrombos), hialinos e constituídos de plaquetas e, principalmente, fibrina (Figura 9.22). Os microtrombos são mais comuns em rins, pulmões, encéfalo, coração e glândulas endócrinas. Em consequência da formação generalizada de trombos de fibrina, ocorre ativação sistêmica do sistema fibrinolítico, o que leva a consumo de fibrinogênio e de outros fatores da coagulação. Com isso, surge hemorragia sistêmica, caracterizando a chamada *coagulopatia de consumo*. A CID tem, portanto, uma fase trombótica e uma fase hemorrágica, que podem acontecer simultaneamente.

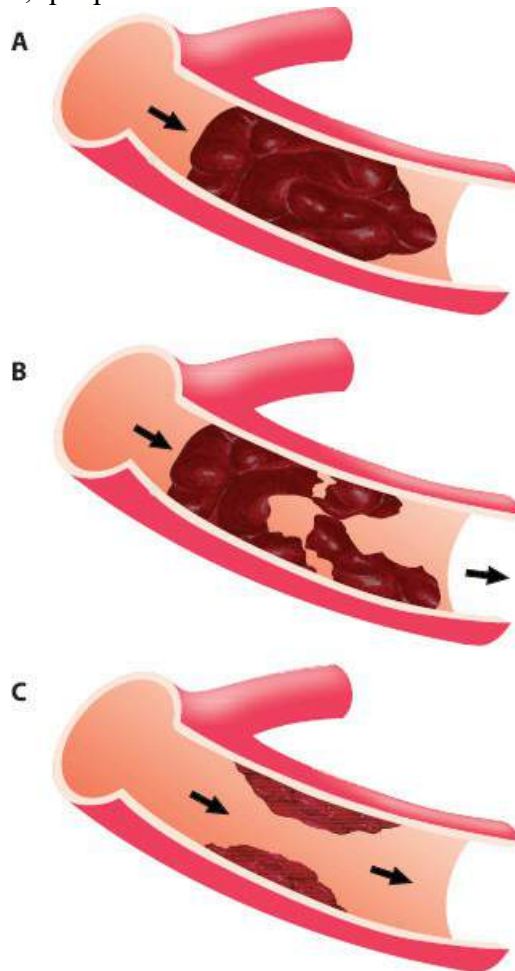



Figura 9.19 Evolução de um trombo arterial. Uma vez formado (**A**), o trombo pode fragmentar-se (**B**) e originar êmbolos (tromboembolismo). O trombo pode também sofrer dissolução (trombólise) parcial, que permite o restabelecimento de parte do fluxo sanguíneo (**C**).

O diagnóstico clínico de CID na fase trombótica não é fácil; a suspeita de sua existência é levantada a partir de dados indiretos, especialmente sinais e sintomas de insuficiência funcional em diferentes órgãos e lesões isquêmicas, necróticas, nas pontas dos dedos e dos artelhos e no nariz. Alguns exames laboratoriais podem reforçar a suspeição de CID, especialmente dosagem de fibrinogênio (abaixo de 50%), diminuição do número de plaquetas e aumento de fibrinopeptídeos circulantes. Na fase hemorrágica, o diagnóstico pode ser mais fácil porque surgem sufusões ou púrpuras na pele, às vezes com centro necrótico. No entanto, as tentativas de reposição volêmica e o seu efeito na diluição dos fatores da coagulação sanguínea agravam o quadro ou dificultam o diagnóstico diferencial. Sangramentos viscerais também são frequentes, especialmente na mucosa do trato digestivo, nos pulmões, no fígado e no sistema nervoso central. Os exames laboratoriais comentados anteriormente confirmam o consumo dos fatores da coagulação, caracterizando a coagulopatia de consumo. Nem sempre é possível identificar morfologicamente os microtrombos, pois eles podem ser lisados rapidamente pelo sistema fibrinolítico, o que explica as divergências entre as taxas de CID diagnosticadas clinicamente e à necrópsia.

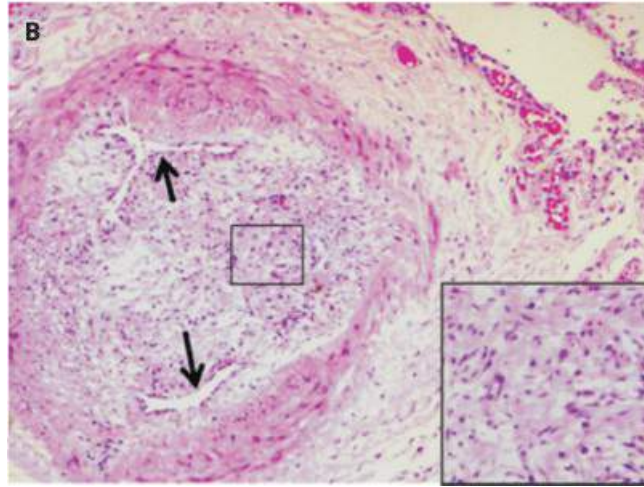
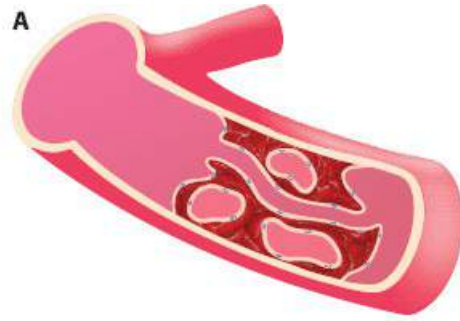



Figura 9.20 **A.** Esquema mostrando trombo organizado no qual houve recanalização, com formação de túnel revestido por endotélio, que possibilita o restabelecimento parcial do fluxo de sangue. **B.** Aspecto microscópico de trombo organizado em veia profunda da perna, com recanalização (*setas*). No detalhe, vê-se tecido de granulação (tecido cicatricial) que substitui o trombo.

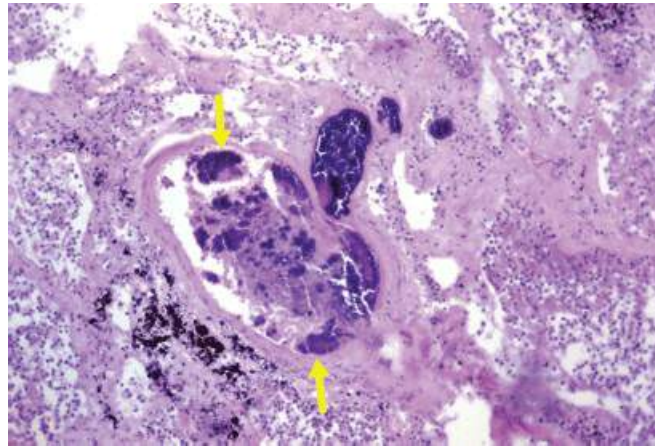



Figura 9.21 Embolia séptica no pulmão. Aspecto microscópico de fragmento de trombo embolizado em ramo de artéria pulmonar com intensa colonização bacteriana (tromboêmbolo séptico), proveniente de tromboflebite no membro inferior em caso de osteomielite aguda. As colônias de bactérias aparecem como massas granulares e basófilas (*setas*).

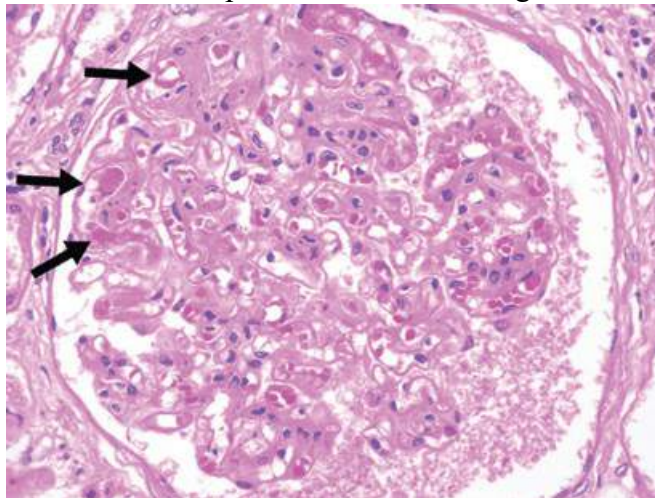



Figura 9.22 Coagulação intravascular disseminada. Microtrombos hialinos em capilares glomerulares (*setas*).

As principais causas de CID são: (1) condições obstétricas: (a) embolia amniótica; (b) descolamento prematuro da placenta; (c) feto morto retido; (2) traumatismo com destruição tecidual; (3) infecções sistêmicas de qualquer natureza, mas especialmente bacterianas; (4) neoplasias malignas, sobretudo mieloides, linfoides e carcinomas metastáticos; (5) pancreatite aguda necro-hemorrágia; (6) agressões que se acompanham de resposta inflamatória sistêmica e choque séptico.

Os mecanismos de instalação da CID são complexos e não totalmente esclarecidos. Em mulheres com problemas obstétricos, em traumatismos e em neoplasias metastáticas, há liberação de grande quantidade de tromboplastina (fator tecidual da coagulação), que inicia a cascata da coagulação sanguínea. Em agressões com destruição tecidual, em lesões necróticas extensas e em infecções, DAMP e PAMP (ver Capítulo 4) caem na circulação e produzem resposta inflamatória sistêmica; com isso, há ativação do endotélio, que se torna pró-coagulante. Na fase de choque séptico, redução na velocidade sanguínea e modificações endoteliais favorecem a adesão plaquetária e a formação de microtrombos hialinos. Muitos PAMP, sobretudo aqueles originados de bactérias Gram-negativas, são ativadores da coagulação, o que explica a alta frequência de CID no choque séptico de origem bacteriana (p. ex., síndrome de Waterhouse-Friderichsen na meningococcemia). Fatores genéticos ainda não bem conhecidos devem favorecer a instalação de CID, já que ela não acontece em todos os casos em que as causas capazes de produzi-la estão presentes. Se o consumo de fatores da coagulação não é suficientemente rápido e é compensado por resposta adaptativa hepática e da medula óssea, a CID pode evoluir de modo crônico e insidioso.

▸ Embolia

Embolia é a obstrução de um vaso sanguíneo ou linfático por um corpo sólido, líquido ou gasoso em circulação e que não se mistura com o sangue ou linfa. O corpo que circula no interior dos vasos é denominado *êmbolo*. Embolia é causa frequente e importante de morbidade e mortalidade, especialmente a embolia pulmonar, que é o seu principal representante.

Embolia sólida

Êmbolos sólidos correspondem a fragmentos de trombos ou de tecidos. Os mais comuns são os êmbolos trombóticos (tromboêmbolos, que produzem o que se denomina tromboembolia), originados da fragmentação ou do desprendimento de trombos nas câmaras cardíacas, valvas do coração, aorta e veias profundas. Quando se originam de trombos em câmaras cardíacas esquerdas ou em artérias, os êmbolos podem obstruir vasos em qualquer território e causar isquemia de gravidade variada, sobretudo em órgãos com circulação terminal. Se oriundos do coração direito ou de veias da grande circulação, provocam obstrução das artérias pulmonares ou de seus ramos (embolia pulmonar).

Embolia pulmonar

Êmbolos nos pulmões originam-se na maioria dos casos de trombos nas veias profundas dos membros inferiores. Êmbolos volumosos podem obstruir o tronco da artéria pulmonar ou se alojar na bifurcação do tronco principal (embolia pulmonar maciça com êmbolo a cavaleiro na bifurcação da artéria pulmonar), causando morte súbita (parada do fluxo sanguíneo pulmonar e das trocas gasosas nos pulmões). Embolização de ramos lobares, segmentares ou subsegmentares das artérias pulmonares, dependendo da extensão do comprometimento pulmonar, pode causar dor e desconforto respiratório, por redução da hematose, sobrecarga pressórica do ventrículo direito (*cor pulmonale*) e/ou broncoconstrição por difusão de serotonina do interior das plaquetas alojadas no interior dos êmbolos. Na embolia pulmonar, a dor torácica pode ser pleurítica ou de origem vascular, mas os mecanismos não são bem conhecidos.

A circulação pulmonar é feita pela artéria pulmonar e pelas artérias brônquicas. Em indivíduos sem alteração circulatória prévia, as artérias brônquicas são capazes de suprir adequadamente o território eventualmente privado de sangue por obstrução da artéria pulmonar por embolia. Por isso mesmo, quando os êmbolos são pequenos e pouco numerosos e chegam aos pulmões sem alterações circulatórias, a embolia pulmonar é geralmente discreta e desprovida de repercussão clínica. Na maioria desses casos, ocorre dissolução espontânea por pulverização do êmbolo ao se chocar com as dicotomizações vasculares, pela força de cisalhamento da circulação e por ação do sistema fibrinolítico. Uma vez retidos na circulação e se não são dissolvidos completamente, os êmbolos podem organizar-se (conjuntivizar), sendo vistos no interior de artérias pulmonares como bandas fibrosas atravessando ou ocluindo a luz vascular. A repetição desses fenômenos (embolização recorrente) repercute progressivamente sobre a pressão arterial pulmonar (hipertensão pulmonar por aumento da resistência ao fluxo sanguíneo). O processo de conjuntivização ou organização dos êmbolos trombóticos é idêntico ao descrito para a organização de trombos.

Quando êmbolos obstruem ramos menores da artéria pulmonar em pulmões com hiperemia passiva, a consequência é infarto vermelho (ver adiante), pois na insuficiência cardíaca (que causa hiperemia passiva pulmonar), a pressão no ramo da artéria brônquica é insuficiente para movimentar o sangue no território capilar; com isso, há redução drástica na velocidade circulatória (estase sanguínea) e anóxia, que provoca necrose do parênquima e hemorragia no território afetado. Infarto pulmonar é favorecido também quando existe qualquer condição que leva a hipóxia no território da artéria obstruída. Pacientes com infarto pulmonar apresentam escarros hemoptoicos ou hemoptise em consequência da hemorragia alveolar; apresentam também atrito e dor pleural, por irritação da pleura adjacente ao infarto.

Outras embolias sólidas

Embolia cerebral, a partir de trombos cardíacos ou nas artérias que irrigam o encéfalo (p. ex., bifurcação das carótidas), causa lesões isquêmicas de gravidade variada e é responsável por número considerável dos chamados acidentes vasculares

cerebrais (Capítulo 26). Embolia mesentérica, originada de trombos cardíacos ou da aorta, são causa frequente de isquemia e infarto intestinal, muitas vezes fatais.

Quando existe defeito cardíaco septal, congênito ou adquirido, que resulta em *shunt* direito-esquerdo, êmbolos originados em veias sistêmicas ou nas câmaras cardíacas direitas podem provocar embolia sistêmica, fenômeno conhecido como *embolia paradoxal*. Esta acontece quando existe forame oval patente com hipertensão pulmonar que permite a abertura da válvula do forame, levando sangue do átrio direito para o esquerdo. O inverso (embolia paradoxal da esquerda para a direita) também pode acontecer, mas é mais rara e suas consequências são geralmente menos graves (na estenose mitral grave, o átrio esquerdo dilata-se e pode abrir o forame oval, permitindo um *shunt* esquerda-direita que pode levar êmbolos do átrio esquerdo para os pulmões).

Êmbolos trombóticos podem ser sépticos, por infecção com fungos ou bactérias no sítio de origem (p. ex., vegetações valvares na endocardite infecciosa, tromboflebite purulenta, trombos em locais de cateterismo arterial prolongado) ou após embolização (ver Figura 9.21). A embolia séptica acompanha-se de vasculite e/ou supuração (inflamação purulenta) do território embolizado e causa, entre outros efeitos, os chamados (impropriamente) *aneurismas micóticos*.

Ateroembolia, representada por fragmentos de placas ateromatosas (Figura 9.23), origina-se sobretudo em ateromas ulcerados. Como geralmente são pequenos e múltiplos, os ateroêmbolos causam obstrução de vasos menores do que 200 micrômetros de diâmetro, em vários órgãos simultaneamente. As manifestações embólicas principais ocorrem na pele (livedo reticular, petéquias, cianose de extremidades, gangrena), nos rins (insuficiência renal aguda), nos músculos esqueléticos (rabdomiólise), no sistema nervoso central (ataque isquêmico transitório, amaurose fugaz, confusão mental), nos intestinos (enterocolite isquêmica) e olhos (dor ocular e visão turva).

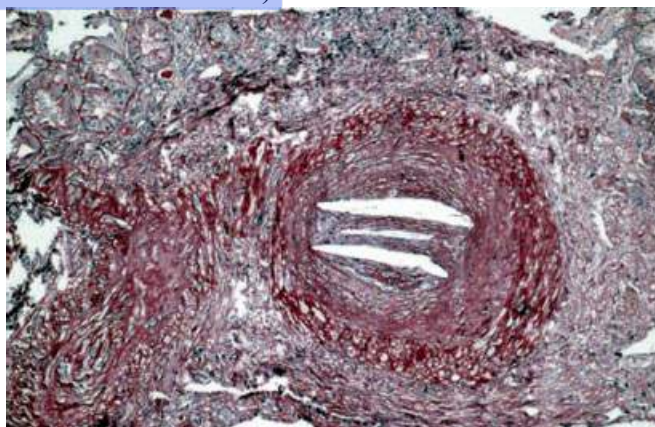



Figura 9.23 Ateroembolia. Êmbolo oclusivo em pequeno vaso, com cristais de colesterol.

Outros êmbolos sólidos são formados por fragmentos de medula óssea, de tecido adiposo ou de neoplasias angioinvasivas. Os primeiros são encontrados após traumatismo mecânico suficiente para que a pressão intraóssea no canal medular seja suficiente para ordenhar a medula óssea para as veias. Fragmentos de tecido adiposo podem cair na circulação venosa durante lipoaspiração e lipoescultura (quando há injeção de tecido adiposo). Neoplasias malignas invadem vasos sanguíneos e linfáticos, às vezes em blocos (ver Capítulo 10) e originam êmbolos tumorais que podem resultar em metástases. Raramente, tais êmbolos são volumosos e podem obstruir vasos (Figura 9.24).

Procedimentos terapêuticos ou propedêuticos por via endovascular, cada vez mais empregados na prática médica, fazem aumentar a diversidade de êmbolos e as formas de embolia. É cada vez mais frequente ateroembolia em decorrência de traumatismo mecânico por cateteres arteriais (angioplastia, arteriografia) sobre placas ateromatosas. Por outro lado, embolia é empregada com objetivo terapêutico, como na embolização de artérias que irrigam tumores localizados ou para obstruir aneurismas (embolização terapêutica).

Embolia gasosa

A *síndrome de descompressão* resulta da formação de bolhas de ar, especialmente nitrogênio, quando o indivíduo submerso em grande profundidade retorna à superfície. Em profundidade, a pressão atmosférica elevada aumenta a solubilização do nitrogênio do ar inspirado no sangue; quando o indivíduo retorna à superfície rapidamente, a pressão atmosférica cai, e o nitrogênio dissolvido volta ao estado gasoso e forma bolhas (êmbolos) que obstruem vasos na microcirculação. A embolia gasosa que classicamente ilustrava os textos de Patologia (em mergulhadores de grandes profundidades e escafandristas) é hoje muito rara em razão do conhecimento que se tem sobre sua patogênese e, portanto, das medidas de proteção disponíveis.

Diversas outras causas de embolia gasosa iatrogênica surgiram pela utilização de procedimentos invasivos, propedêuticos ou terapêuticos, por meio da inserção de agulhas e cateteres em vasos (Figura 9.25) ou em cavidades serosas. Aliás, hoje, as principais causas de embolia gasosa são acidentes iatrogênicos ou traumáticos, sendo o mecanismo semelhante em todas elas. Instrumentos de infusão de líquidos por via parenteral podem ter nas vias de acesso arterial ou venoso conexão com dispositivos de bombeamento com ar comprimido, podendo esse ar ser acidentalmente injetado na circulação.

Desconexão acidental de cateteres para via de acesso em veia profunda ou durante punção para colocação de cateteres e passagem de sondas podem também produzir passagem acidental de ar para a circulação. Ventilação mecânica com pressão positiva e em condições de resistência pulmonar aumentada causa às vezes pneumotórax e enfisema intersticial; tal procedimento pode também forçar o ar do interstício para ramos da veia pulmonar, podendo gerar embolia gasosa. De modo semelhante, punção transtorácica, com ou sem manobra de Valsalva, também aumenta o risco de embolia gasosa.

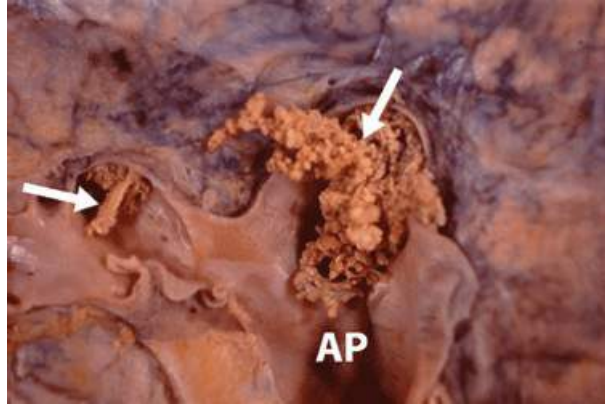



Figura 9.24 Embolia pulmonar maciça por fragmentos de neoplasia (carcinoma hepatocelular): fragmentos do tumor (*setas*) obstruem os ramos principais da artéria pulmonar (AP).

Figura 9.25 Embolia gasosa iatrogênica em recém-nascido com doença das membranas hialinas submetido a ventilação mecânica, complicada com barotrauma. Os altos níveis de pressão do aparelho de ventilação pulmonar para vencer a resistência das vias condutoras de ar causaram enfisema intersticial e penetração de ar no sistema circulatório. Durante a abertura da cavidade craniana, sangue espumoso fluía abundantemente das artérias carótidas internas. O aspecto espumoso do sangue indica a presença de grande quantidade de ar a ele misturado.

O volume de ar introduzido na circulação sanguínea é o fator determinante de gravidade e evolução da embolia. Pequenas quantidades de ar na circulação sanguínea podem dissolver-se rapidamente e são praticamente desprovidas de poder lesivo. Quantidades maiores de ar podem formar bolhas que, pela maior compressibilidade, interferem na propagação do sangue no interior de vasos ou do coração.

Estima-se que a quantidade de ar na circulação necessária para provocar obstrução ou disfunção contrátil cardíaca seja superior a 100 mL. Disfunção cardíaca por bolha de ar deve-se ao fato de a bolha ser compressível, não adquirindo pressão para abrir a válvula. Desse modo, na sístole ventricular não há ejeção do sangue para a artéria pulmonar ou aorta, produzindo um efeito idêntico ao de obstrução por um êmbolo sólido. Pequenas bolhas de ar em pequenos vasos podem agredir o endotélio e causar microtrombos, que agravam mais ainda o efeito obstrutivo dos êmbolos.

As manifestações clínicas principais da embolia gasosa são relacionadas com o sistema nervoso central; paralisias, paresias e quadros diversos de isquemia cerebral são as mais importantes da síndrome de descompressão.

Embolia por líquidos

Os tipos mais comuns dessa forma de embolia são a de líquido amniótico e a gordurosa. *Embolia de líquido amniótico* resulta das contrações uterinas que forçam a passagem do líquido para o interior das veias uterinas expostas durante o trabalho de parto. Complicação rara da gestação (ocorre em cerca de um em cada 50.000 partos), embolia de líquido amniótico é grave

e tem alta taxa de mortalidade. O líquido amniótico tem atividade pró-coagulante, o que desencadeia a formação de microtrombos disseminados (coagulação intravascular disseminada) que, juntamente com as lesões pulmonares (dano alveolar difuso), é responsável pela maioria dos óbitos.

Embolia gordurosa pode ser provocada por: (1) infusão inadequada de substâncias oleosas na circulação sanguínea (injeções oleosas intramusculares); (2) esmagamento do tecido adiposo ou da medula óssea amarela em indivíduos politraumatizados; (3) lise de hepatócitos com esteatose acentuada, o que causa migração de gorduras para as veias hepáticas.

O uso cada vez mais frequente de injeção intratecidual de silicone líquido com fim cosmético tem aumentado a frequência de embolia por esse polímero. O risco de embolia relaciona-se com a quantidade de silicone e a vascularização do local de injeção; quanto maiores a quantidade de silicone injetado e o número de vasos no local, maior a probabilidade de o silicone ganhar a circulação sanguínea. Os êmbolos localizam-se nos pulmões e causam manifestações proporcionais à intensidade e à extensão da obstrução vascular. O estudo histológico de espécimes de biópsia ou de necrópsia mostra granulomas do tipo corpo estranho, com macrófagos contendo glóbulos de silicone no citoplasma. Lesões semelhantes são vistas nos linfonodos do hilo pulmonar.

Os mecanismos de lesão pulmonar e de outros órgãos por êmbolos líquidos são semelhantes. Componentes lipídicos ou derivados de células contidas no líquido amniótico ativam a coagulação sanguínea, induzem a formação de microtrombos que obstruem a microcirculação (coagulação intravascular disseminada) e causam consumo dos fatores da coagulação (coagulopatia de consumo). Na embolia por líquido amniótico, pelos e células escamosas podem ser vistos na microcirculação pulmonar, inclusive circundados por reação gigantocelular do tipo corpo estranho. Os órgãos afetados apresentam petéquias, edema e, ocasionalmente, microinfartos. Nos pulmões, a hipóxia resultante causa dano alveolar difuso, inclusive com membranas hialinas. Assim como as bolhas de ar, partículas lipídicas lesam o endotélio e favorecem a formação de trombos na microcirculação.

▸ Isquemia

Isquemia (do grego, *ische* = restrição e *haimos* = sangue) é a redução (isquemia parcial) ou a cessação (isquemia total) do fluxo sanguíneo para um órgão ou território do organismo, ou seja, o aporte insuficiente de sangue para manter as necessidades metabólicas dos tecidos. Com isquemia, portanto, surgem hipóxia ou anóxia. Embora por definição isquemia seja um processo localizado, há condições em que ela compromete vários órgãos simultaneamente, como nos casos de hipoperfusão sistêmica. Na maioria das vezes, isquemia resulta de redução da luz do vaso (p. ex., obstrução vascular, parcial ou total). Isquemia sem obstrução vascular é encontrada em vários órgãos, como nos estados de choque (ver adiante), em que há hipoperfusão sistêmica.

A região ou o órgão isquêmicos por interrupção do fluxo arterial são mais pálidos, em contraste com as áreas em que o aporte sanguíneo é normal. Se a isquemia resulta de obstrução venosa, o quadro é dominado por hiperemia passiva, que confere aspecto cianótico ao órgão.

Causas

Na grande maioria das vezes, a isquemia é causada por obstrução total ou parcial de artérias, veias ou capilares. As causas da obstrução podem estar na luz do vaso ou fora dela, esta quando há compressão extrínseca na parede vascular.

▸ **Obstrução arterial.** É a principal causa de isquemia, podendo ser provocada por obstáculos intravasculares, por compressão extrínseca ou por espasmos da parede arterial. Obstrução intravascular (parcial ou total) resulta na grande maioria dos casos de aterosclerose, embolia, trombose arterial e arterites. Compressão extrínseca acontece por tumores, compressão de tecidos moles no decúbito prolongado (úlceras de pressão) e na síndrome compartimental; nesta, o aumento volumétrico em um compartimento com espaço restrito ou limitado por uma parede rígida pode comprimir vasos. Exemplo bem conhecido é o que ocorre em músculos esqueléticos que sofrem hemorragia; o sangue extravasado aumenta a pressão no compartimento muscular, limitado por fáscias, diminuindo a perfusão das áreas não comprometidas pela hemorragia. Outro exemplo de compressão extrínseca é a existência de bandas de miocárdio em torno de ramos coronarianos subepicárdicos que podem provocar obstrução durante a sístole. Espasmos arteriais (por desequilíbrio entre agentes vasodilatadores e vasoconstritores) podem causar obstrução parcial ou total da luz de uma artéria, como as coronárias (o que pode provocar angina do peito). Espasmos ocorrem também por vasoconstrição induzida por frio excessivo nas extremidades do corpo.

A existência de circulação colateral entre artérias distintas em um mesmo território pode manter circulação compensadora eficiente, como ocorre nos membros inferiores ou superiores após obstrução de ramos arteriais (p. ex., artéria poplítea): o paciente pode recuperar grande parte da circulação dias após uma obstrução, com redução da isquemia, da cianose e da dor. Em alguns órgãos, a circulação colateral não é suficiente para compensar a irrigação e para impulsionar o sangue da microcirculação para as veias. Nesses casos, obstrução de um ramo arterial provoca acúmulo de sangue no território correspondente, porque as colaterais trazem sangue para a região, porém sem força para o conduzir até as veias. Desse modo, o sangue acumula-se na microcirculação, produzindo estase circulatória (parada da circulação no local), o que leva a anóxia e pode causar hemorragia. É o que acontece, por exemplo, no intestino.

Em geral, a isquemia é mais acentuada em regiões limítrofes de irrigação por artérias distintas, como ocorre no cérebro (territórios limítrofes que recebem nutrição pelas artérias cerebrais anterior, média e posterior) e no intestino grosso (limite

de irrigação das artérias mesentéricas inferior e superior na flexura esquerda do colón).

▸ **Obstrução da microcirculação.** Obstrução de capilares com isquemia localizada pode ser causada por: (1) aumento da viscosidade sanguínea (síndrome de hiperviscosidade), como em policitemias e na anemia falciforme; (2) coagulação intravascular disseminada, em que microtrombos se formam na microcirculação; (3) compressão extrínseca, como a encontrada em pacientes acamados que desenvolvem úlceras de decúbito; (4) embolia gasosa e gordurosa; (5) parasitismo de células endoteliais e de células de Kupffer, com tumefação endotelial acentuada, como ocorre em algumas infecções por microrganismos intracelulares (toxoplasmose, calazar, citomegalovirose etc.) ou que induzem aderência de eritrócitos ao endotélio capilar (malária por *Plasmodium falciparum*).

▸ **Obstrução venosa.** Obstrução venosa pode resultar de trombose ou de compressão extrínseca. A principal causa de compressão venosa extrínseca é torção do pedículo vascular, mas pode ocorrer também por compressão por tumores ou linfonodos aumentados de volume. Isquemia por obstrução de uma veia depende também da rede de vias colaterais de drenagem. Se a obstrução interrompe o retorno venoso e aumenta a pressão hidrostática na microcirculação, o fluxo sanguíneo fica comprometido e pode até cessar, se a pressão hidrostática iguala-se à arterial (estase circulatória). Com isso, instala-se isquemia progressiva associada a hiperemia passiva, que contribui para formar edema local; o território vascular torna-se progressivamente mais congesto, e o edema aumenta a pressão hidrostática intersticial, dificultando mais ainda a perfusão sanguínea e, consequentemente, acentuando a isquemia. São exemplos de isquemia por obstrução venosa a que ocorre na hérnia intestinal estrangulada, em torções do testículo (Figura 9.26), do ovário ou de tumores pediculados, no vólvulo intestinal, em tromboses nas veias renais e mesentéricas ou nos seios venosos da dura-máter. Isquemia por obstrução venosa ocorre raramente nos membros superiores e inferiores por trombose de veias subclávia ou ileofemoral, já que nesses locais a rede colateral é bem desenvolvida.

Figura 9.26 Peça cirúrgica de testículo e epidídimo com torção do funículo espermático. Infarto vermelho do testículo e epidídimo visto pelas superfícies externa (**A**) e superfície de corte (**B**). Testículo e epidídimo tumefeitos, enegrecidos e com petéquia na túnica vaginal e na albugínea. Na superfície de corte, notar hemorragia difusa contrastando com o aspecto filamentar, esbranquiçado e opaco (necrose por coagulação) dos túbulos seminíferos.

Consequências

A principal consequência da isquemia é redução no fornecimento de oxigênio (hipóxia) até ausência do seu suprimento (anóxia), capazes de provocar necrose. Como diferentes tecidos têm suscetibilidade distinta à hipóxia ou à anóxia, as lesões variam muito de acordo com a natureza do órgão afetado. O tecido nervoso é muito sensível à hipóxia; neurônios podem sofrer necrose após poucos minutos de anóxia. Já o tecido muscular estriado é mais resistente, o mesmo acontecendo com o tecido ósseo. Por isso mesmo, em transplantes o órgão a ser transplantado pode permanecer por certo tempo em anóxia sem lesões graves, o que é favorecido pelo emprego de meios de preservação em baixa temperatura; esta reduz a atividade metabólica, diminuindo o risco de necrose. Os efeitos da restrição de fornecimento de O_2 às células, os mecanismos adaptativos envolvidos, as lesões após reperfusão e a ação indutora da isquemia para aumentar a resistência a outra isquemia estão descritos no Capítulo 3.

As consequências da isquemia dependem de vários fatores: (1) extensão da área isquêmica e sua localização; (2) velocidade de instalação (súbita ou lenta); (3) existência de circulação colateral; (4) sensibilidade dos tecidos atingidos à hipóxia ou à anóxia.

Em geral, quanto mais extensa, mais grave é a isquemia (p. ex., no miocárdio). No entanto, isquemia em pequena área no sistema de condução cardíaco pode levar a arritmias graves e até morte, assim como pequena isquemia cerebral em centros nervosos essenciais pode ser fatal ou deixar sequelas graves. Isquemia mais extensa em um membro, ao contrário, pode ter lesões mínimas pelo restabelecimento da circulação por meio de anastomoses vasculares.

Isquemia súbita no cérebro pode provocar perda de consciência; se transitória, há recuperação da consciência logo após o restabelecimento do fluxo sanguíneo, como ocorre em arritmias cardíacas que resultam em queda abrupta do débito cardíaco: o paciente perde a consciência, mas se recupera quando a circulação volta ao normal. A perda de consciência deve-se à queda rápida no suprimento de glicose e O_2. Oclusão abrupta de um ramo coronariano provoca isquemia em certa área do miocárdio e pode causar morte súbita, antes mesmo de apareceram lesões morfológicas. É importante considerar também que, mesmo que não haja lesões estruturais durante a isquemia, pode haver alterações molecularese/ou funcionais.

Quando um órgão ou parte dele é submetido a isquemia de instalação lenta e progressiva, o fornecimento de nutrientes é reduzido, e os tecidos procuram adaptar-se à nova situação: aparecem degenerações (degeneração hidrópica), as células tendem a hipotrofiar-se e o número delas se reduz, geralmente por apoptose; há também aumento da produção de matriz extracelular, instalando-se fibrose em graus variáveis. Quando existe aterosclerose nas coronárias, por exemplo, com lesões difusas nos diferentes ramos, o miocárdio sofre tais alterações, e o órgão torna-se hipotrófico, mostrando aumento da matriz extracelular e hipotrofia das miocélulas (miocardioeclerose).

Na isquemia generalizada, como acontece nos estados de choque, vários órgãos ficam afetados simultaneamente, por causa da falência sistêmica do sistema circulatório em manter a perfusão tecidual. Em consequência, diversos órgãos apresentam lesões que se instalam em tempos diferentes e em localizações distintas, dependendo da maior ou menor resistência à hipóxia e à anóxia dos tecidos comprometidos. As células dos diferentes tecidos têm sensibilidade distinta à isquemia. Células metabolicamente muito ativas são mais sensíveis (p. ex., neurônios, células do miocárdio, epitélio renal, hepatócitos etc.), enquanto outras (p. ex., células do tecido conjuntivo) são mais resistentes. Na fase avançada do choque, por exemplo, aparece necrose hepática centrolobular, porque a região centrolobular (zona 3 do ácino hepático) é naturalmente menos oxigenada; no encéfalo, as zonas de necrose surgem em faixas nas áreas limítrofes dos territórios das artérias cerebrais, onde a perfusão é naturalmente menor.

▸ Infarto

Infarto é uma *área localizada de necrose isquêmica*, por interrupção do fluxo sanguíneo arterial ou venoso. Infarto pode ser branco ou vermelho (hemorrágico).

▸ **Infarto branco.** É o infarto em que a região afetada fica mais clara (branca ou amarelada) do que a cor normal do órgão. Infarto branco é causado por obstrução arterial em territórios sem ou com escassa circulação colateral. Em órgãos ou territórios supridos por ramos colaterais, estes podem evitar lesões isquêmicas, especialmente se formados por tecidos que, naturalmente, resistem mais à hipóxia ou à anóxia. Em órgãos com circulação terminal ou com poucos ramos colaterais, obstrução arterial, especialmente em situações de aumento da demanda de oxigênio, queda abrupta da pressão arterial, choque ou anemia, resulta em infarto branco. É o que acontece tipicamente no coração, no encéfalo, nos rins e no baço.

▸ **Infarto vermelho.** A região comprometida adquire coloração vermelha em razão da hemorragia que se forma na área infartada. Infarto vermelho, que pode ser causado por obstrução tanto arterial como venosa, ocorre caracteristicamente em órgãos com estroma frouxo (p. ex., pulmões) e/ou com circulação dupla ou com rica rede de vasos colaterais. Obstrução de uma artéria em órgão cujos ramos colaterais podem manter o suprimento sanguíneo não causa necrose isquêmica. É o que acontece nos pulmões; em pessoas sem problemas prévios, a circulação pelas artérias brônquicas é suficiente para manter a viabilidade do parênquima pulmonar quando há obstrução da artéria pulmonar (quase sempre por tromboembolia). No entanto, se o indivíduo tem insuficiência cardíaca, com hiperemia passiva e aumento da pressão venosa, somente o fluxo sanguíneo pelas artérias brônquicas não é mais suficiente para garantir a irrigação necessária; havendo obstrução de ramos da artéria pulmonar pela embolia, surge infarto pulmonar. Como o pulmão é órgão muito frouxo, e o sangue continua chegando pelas artérias brônquicas, a área de infarto torna-se hemorrágica (o sangramento ocorre também por diapedese e por ruptura de vasos na microcirculação por causa da estase sanguínea). Clinicamente, os pacientes com infarto pulmonar apresentam dificuldade respiratória (dispneia), dor torácica e tosse com expectoração sanguinolenta (escarros hemoptoicos) por causa da necrose hemorrágica no parênquima pulmonar.

Nos intestinos, o infarto também é hemorrágico, tanto por obstrução arterial como venosa. Obstrução de um ramo da artéria mesentérica (por ateroma, trombose ou embolia) leva a isquemia e necrose no território correspondente, a qual continua recebendo sangue por outro ramo das arcadas vasculares mesentéricas. Obstrução venosa, por trombose, compressão (como acontece em hérnias estranguladas) ou torção do pedículo vascular (encontrada no vólvulo), também causa infarto intestinal vermelho. Torção do pedículo vascular comprime artérias e veias; por terem parede mais fina, as veias sofrem mais os efeitos da compressão e podem sofrer oclusão da luz, gerando congestão antes da interrupção do fluxo sanguíneo. De modo

semelhante ao que ocorre no intestino, torção de pedículo pode acontecer também no ovário, no testículo (ver Figura 9.26) e em tumores pediculados (p. ex., pólipos), o que causa infarto vermelho. Obstrução arterial em órgão com circulação única também pode resultar em infarto vermelho: se o trombo ou êmbolo que causou o infarto sofre lise (espontânea ou terapêutica), o fluxo sanguíneo é restabelecido e o sangue inunda a região infartada (infarto secundariamente hemorrágico).

Em geral, os infartos apresentam-se como lesão de forma piramidal (ou em cone), tendo o vértice em correspondência com o local da obstrução vascular e a base na região mais periférica. Tal configuração é bem característica em infartos de certos órgãos, como rins, baço e pulmões. Em outros locais, a forma do infarto é irregular, sem padrão definido.

Infartos brancos têm cor mais pálida do que a do órgão não lesado. O clareamento torna-se ainda mais evidente por lise das hemácias remanescentes na área infartada e por difusão da hemoglobina através dos tecidos. Com isso, o infarto adquire coloração branco-amarelada característica (Figura 9.27 A e C). Nas primeiras horas, a região pode tornar-se um pouco mais vermelha do que a adjacente, fenômeno que pode ser explicado pela vasoplegia da área necrosada e por refluxo do sangue venoso para o território arterial obstruído. A partir de 24 h, a palidez torna-se mais evidente e acentua-se progressivamente. As margens do infarto branco tornam-se ainda mais nítidas quando a interface com o tecido viável circunjacente apresenta halo de hiperemia. Infartos recentes fazem discreta saliência na superfície do órgão. Com a reabsorção das células necrosadas e a cicatrização subsequente, a região de infarto retrai-se; quando totalmente cicatrizada, fica reduzida a cicatriz piramidal, com retração na superfície (Figura 9.27 B). Infartos de forma irregular formam cicatrizes também irregulares, retráteis, mantendo a forma irregular da área necrosada.

No sistema nervoso central, infartos brancos são reconhecidos como áreas de amolecimento devido ao caráter liquefativo da necrose. Esses infartos curam-se por reabsorção do material necrótico por macrófagos que tomam aspecto espumoso por fagocitose da mielina; a reparação é feita pela proliferação de astrócitos que ocupam o lugar do tecido necrosado (gliose).

Infartos vermelhos nos pulmões têm forma piramidal (Figura 9.28); nos intestinos, a forma é irregular. Em qualquer caso, o material necrótico tem cor vermelho-escura, pela mistura dos restos celulares com o sangue extravasado.

As alterações macroscópicas dos infartos dependem, em boa parte, do tempo entre a ocorrência da necrose e o momento da sua observação. Isso é importante porque nem sempre é possível diagnosticar morfologicamente um infarto muito recente. Assim, se um indivíduo tem um infarto do miocárdio que o leva a morte em poucas horas, o exame do coração, pelos métodos convencionais, pode não detectar a existência da lesão isquêmica. Tomografia por emissão de pósitron é capaz de detectar mais cedo defeitos do metabolismo da glicose em áreas isquêmicas do miocárdio e indicar se a lesão é potencialmente reversível ou não.

Microscopicamente, o achado principal dos infartos é a necrose isquêmica, que caracteristicamente é do tipo necrose por coagulação. Novamente aqui, vale o princípio de que o aparecimento das alterações microscópicas da necrose também depende de certo tempo. Minutos ou poucas horas depois do infarto, podem não ser encontradas as alterações que caracterizam a necrose. Nos infartos hemorrágicos, o material necrótico fica misturado com sangue. Se o indivíduo sobrevive ao infarto, nos dias e semanas seguintes surgem os mecanismos de reparo, conforme discutido no Capítulo 8.

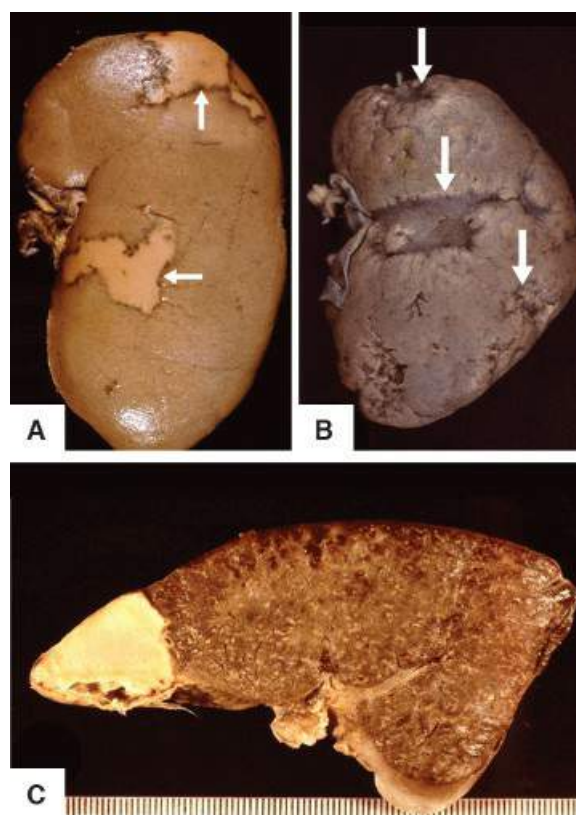



Figura 9.27 **A.** Aspecto macroscópico de infartos brancos, recentes, no rim. Notar halo de hiperemia (*setas*) delimitando as áreas brancacentas de infarto. **B.** Infartos antigos no rim, representados por cicatrizes retráteis, que formam depressões irregulares (*setas*). **C.** Infarto branco recente do baço, evidenciado por coloração brancacenta na superfície de corte.

Figura 9.28 Infarto vermelho do pulmão associado a tromboembolia na artéria pulmonar. A *seta branca* indica o ramo arterial obstruído por tromboêmbolo proveniente de trombose de veias profundas da perna. Notar a típica configuração cônica (piramidal) da área infartada (mais escura), cuja base está voltada para a pleura (*setas vermelhas*).

Para ilustrar a evolução do infarto, no Quadro 9.1 estão resumidas as alterações microscópicas observadas no infarto do miocárdio (ver Figura 15.26), desde a sua instalação até a sua cicatrização.

Quadro 9.1 Evolução das alterações microscópicas no infarto do miocárdio

Tempo após isquemia	Alterações microscópicas
1 a 6 h	Miocélulas cardíacas com bandas de contração; falha na redução do NBT (*nitroblue tetrazolium*); diminuição na coloração com fucsina
6 a 18 h	Necrose por coagulação (cariólise, acidofilia do citoplasma e perda de estriações); bandas de contração na região periférica; focos de hemorragia; início de infiltração de neutrófilos
18 a 24 h	Persistência da necrose por coagulação; bandas de contração são vistas na periferia da lesão
24 a 72 h	A necrose completa-se com extensa cariólise; intensa infiltração de leucócitos, com predomínio de neutrófilos mas com algumas células mononucleadas
	O infiltrado inflamatório passa a ser predominantemente de mononucleares, com numerosos macrófagos e

4 a 14 dias	número progressivamente crescente de linfócitos; início de neoformação vascular e de deposição de matriz extracelular (tecido de granulação, início do processo cicatricial)
14 a 21 dias	A neoformação vascular torna-se menos evidente e, junto com a deposição de matriz extracelular e a síntese de colágeno, inicia a formação da cicatriz
4 a 7 semanas	Aumento progressivo da deposição de colágeno tipo I, com redução do número de vasos neoformados; início de remodelação da cicatriz, com retração cicatricial

Consequências | Evolução

As consequências e a gravidade dos infartos dependem da sua extensão e do órgão comprometido. Muitos infartos podem ser fatais, como os infartos do miocárdio, do encéfalo e dos intestinos; podem também passar despercebidos, como acontece em infartos renais ou esplênicos ou até mesmo em pequenos infartos do miocárdio.

No sistema nervoso, infartos no tronco encefálico podem ser fatais por comprometerem áreas vitais, como o centro cardiorrespiratório; mais frequentemente, os infartos cerebrais comprometem a via piramidal e deixam sequelas motoras. Infartos do miocárdio também são potencialmente graves, pois podem levar à morte por insuficiência cardíaca, arritmias e outras complicações. Necrose isquêmica nos membros inferiores causada por aterosclerose grave e complicada, mais comum em indivíduos diabéticos, evolui para gangrena e é a principal causa de amputação desses membros em adultos. Infartos esplênicos extensos (autoesplenectomia, como acontece na anemia falciforme) cursam com alterações hematológicas decorrentes da hemocaterese deficiente ou com complicações infecciosas (sepse fulminante) por bactérias encapsuladas. Infartos renais podem manifestar-se com dor lombar e hematúria, mas geralmente são pouco extensos para levar a insuficiência renal, exceto em casos de ateroembolismo maciço. Infartos intestinais manifestam-se com quadro de abdome agudo e têm alta taxa de letalidade. A gravidade de infarto nos pulmões está relacionada com a embolia pulmonar e foi comentada anteriormente.

Os infartos evoluem para cura com cicatrização (ou gliose, no sistema nervoso central), que pode ser completa, resultando em cicatriz retrátil, ou incompleta, com formação de cistos (mais raro). Sendo áreas desvitalizadas, os infartos podem complicar-se com colonização e proliferação de bactérias anaeróbias, originando abscessos ou gangrena. No infarto intestinal, é frequente gangrena por crescimento de microrganismos anaeróbios da microbiota endógena se a lesão não é removida cirurgicamente. Cura de infartos por calcificação é rara.

▸ Edema

Edema é o *acúmulo de líquido no interstício ou em cavidades pré-formadas do organismo*. O líquido intersticial (na matriz extracelular, ou MEC), que se origina da filtração do sangue na parte arterial dos capilares, circula entre as células e retorna à circulação sanguínea por reabsorção no lado venoso dos capilares ou pelos vasos linfáticos. A produção, a circulação e a reabsorção do líquido intersticial dependem de forças geradas na microcirculação e na MEC, conhecidas como forças de Starling, resumidas na Figura 9.29. São elas: (1) pressão hidrostática do sangue (PHs), que força a filtração; (2) pressão oncótica do plasma (POp), gerada por macromoléculas circulantes; esta tem sentido oposto à PHs; (3) pressão hidrostática e pressão oncótica da MEC (PHm e POm), ambas muito menores em condições normais, mas que podem aumentar se a quantidade de líquido intersticial aumenta. Considerando tais componentes, a formação e a reabsorção do líquido intersticial dependem de forças definidas pela equação: força de filtração ou força de reabsorção = (PHs – PHm) – (POp – POm). No lado arterial dos capilares, a PHs é maior do que a POp, e as pressões da MEC são muito menores do que as do sangue; a equação mostra uma força positiva, que é a força de filtração do plasma para a MEC. No lado venoso dos capilares, a PHs é menor do que a POp, resultando em uma força de reabsorção que força o líquido a voltar para a circulação sanguínea. A pressão hidrostática no lado arterial da microcirculação é próxima da do lado venoso (mas sempre maior do que a POp), e é influenciada pela intermitência da abertura dos esfíncteres pré-capilares: quando estes se fecham, nos capilares a jusante a PHs se reduz muito, facilitando a reabsorção, enquanto nos capilares cujos esfíncteres estão abertos predomina a filtração (Figura 9.29).

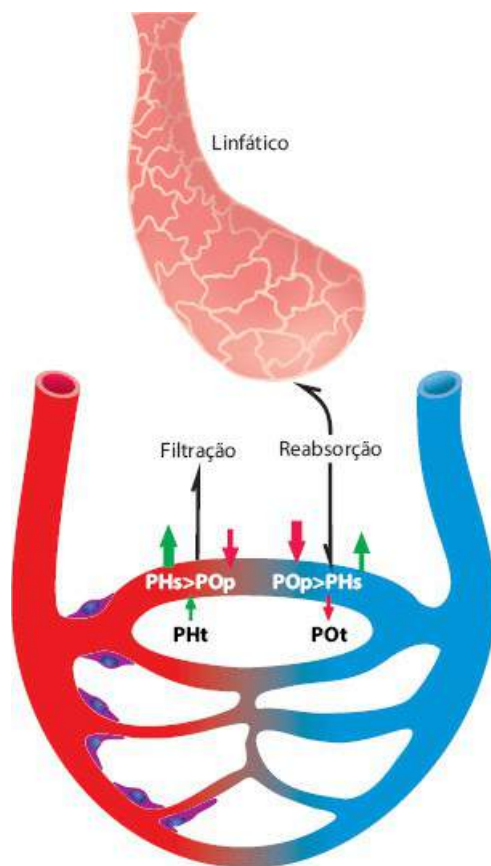



Figura 9.29 Esquema da microcirculação, indicando a origem e o destino do líquido intersticial e as forças de Starling. PHs = pressão hidrostática do sangue; POp = pressão oncótica do plasma; PHt = pressão hidrostática da matriz extracelular; POt = presssão oncótica da matriz extracelular.

A força de filtração gera um filtrado que contém água, eletrólitos e pequenas moléculas orgânicas (carboidratos simples, aminoácidos, ácidos graxos e outras moléculas orgânicas de baixo peso molecular) que passam junto com a água nos espaços interendoteliais; macromoléculas passam em pequena quantidade através de poros endoteliais e transcitose, variáveis em diferentes tecidos. As macromoléculas do filtrado, juntamente com outras originadas na MEC, são reabsorvidas pelos vasos linfáticos, que possuem parede fenestrada e poros endoteliais; a pressão negativa nos canais linfáticos e a presença de válvulas nesses vasos permitem a drenagem do líquido em excesso e o carreamento de macromoléculas livres no líquido intersticial. O trânsito de macromoléculas da MEC para os vasos sanguíneos depende de mecanismos ativos ou facilitados de transporte através da parede capilar ou de poros endoteliais.

O líquido acumulado na MEC ou em cavidades pré-formadas do organismo pode ser de dois tipos. *Transudato* é o líquido constituído por água e eletrólitos e pobre em células e proteínas (sua densidade < 1.020 g/mL); é encontrado em edemas originados por desequilíbrio nas forças de Starling, com maior filtração do que a capacidade de reabsorção dos capilares sanguíneos e linfáticos. *Exsudato* é o líquido rico em proteínas e/ou células inflamatórias (densidade > 1.020 g/mL); é formado quando a permeabilidade vascular está aumentada, como acontece em inflamações, traumatismos na microcirculação e em vasos malformados no interior de neoplasias.

O edema pode ser localizado ou generalizado; edema generalizado recebe o nome de *anasarca*. Nomes especiais são utilizados para identificar edemas em cavidades naturais. De modo geral, utiliza-se o prefixo *hidro* seguido da palavra que indica a cavidade. Assim: hidroperitônio (ou ascite), hidropericárdio, hidrotórax, hidrartro, hidrocele (cavidade escrotal) etc.

Em cavidades, o acúmulo de líquido e suas características são facilmente perceptíveis: trata-se de transudato típico, com aspecto citrino. Na MEC, o edema provoca a sua expansão, causando aumento de volume na região edemaciada. Isso é facilmente evidenciado em edemas localizados na pele: após picada de um inseto, forma-se edema e surge uma lesão elevada. O popular "galo", formado por ação de traumatismo onde a pele é mais frouxa, é um bom exemplo de expansão de volume de tecidos edemaciados. A consistência do tecido edemaciado varia com as características do líquido acumulado: se transudato, o tecido fica mais mole, facilmente compressível; se exsudato, a área afetada tem consistência mais firme e é menos compressível. Na pele edemaciada, o acúmulo de líquido na MEC da derme e do subcutâneo pode ser identificado por compressão digital, que resulta em uma depressão que demora a voltar ao normal: é o clássico *sinal do cacifo* (Figura 9.30), utilizado pelos profissionais de saúde para identificar edema na pele.

Ao exame microscópico, no local edemaciado observa-se ampliação da MEC evidenciada pela separação das

células e dos componentes fibrosos da matriz (Figura 9.31). Nos pulmões, o líquido acumula-se primeiro nos septos alveolares (edema intersticial); se a causa persiste, o líquido inunda os alvéolos (edema alveolar clássico), nos quais aparece material acidófilo e homogêneo ocupando os espaços aéreos (Figura 9.32).

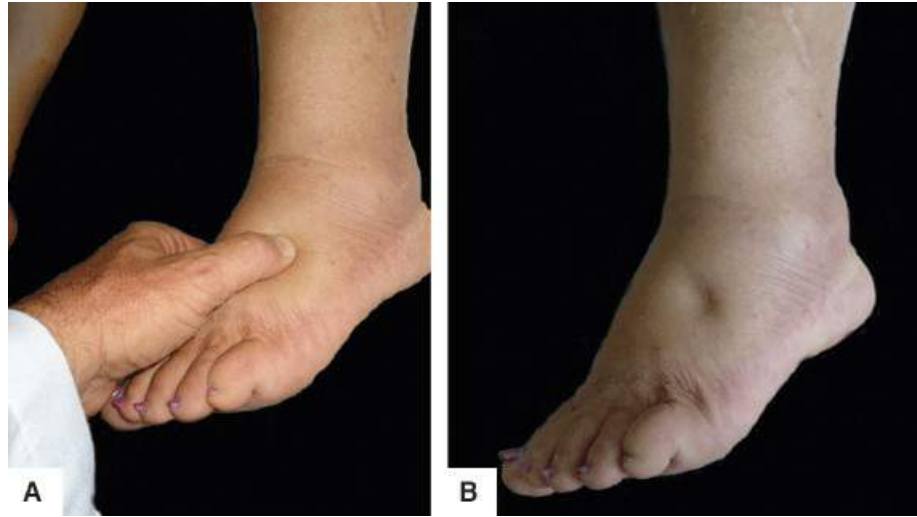



Figura 9.30 Sinal do cacifo para identificar edema. **A.** Compressão rápida com o polegar, que provoca deslocamento do líquido intersticial. **B.** Após a retirada do dedo, permanece uma depressão (sinal do cacifo).

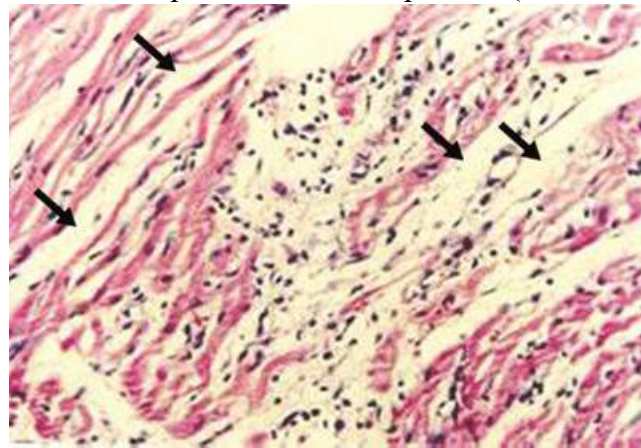



Figura 9.31 Edema no miocárdio em caso de miocardite por meningococo. As setas indicam o interstício alargado por edema (exsudato), dissociando as miocélulas.

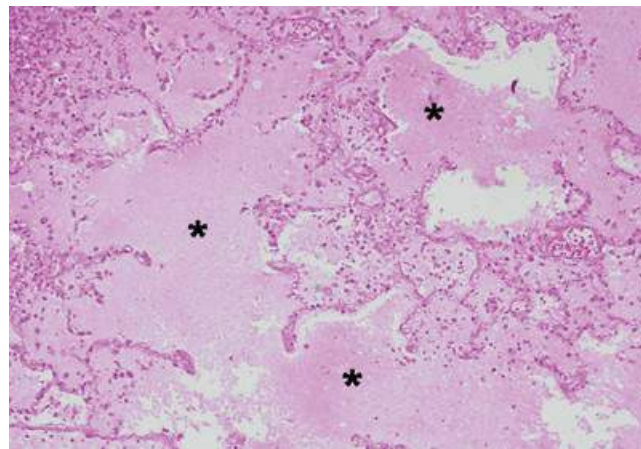



Figura 9.32 Corte histológico de pulmão de paciente falecido com edema pulmonar. Os alvéolos estão preenchidos por transudato, que aparece como material homogêneo e acidófilo (*).

Etiopatogênese

A patogênese do edema está relacionada com as forças que regulam o transporte de líquidos entre os vasos e o interstício. Em princípio, edema resulta de 4 mecanismos: (1) aumento da pressão hidrostática vascular; (2) redução da pressão oncótica do plasma; (3) aumento da permeabilidade vascular; (4) bloqueio da circulação linfática. Para facilitar a compreensão desses fatores nas diversas situações em que se forma edema, serão comentados, separadamente, os edemas localizados e os generalizados.

Edema localizado

Edema localizado resulta de causas locais que alteram as forças de Starling ou que interferem com a drenagem linfática.

Os principais exemplos estão comentados adiante.

▸ **Edema por aumento da permeabilidade vascular.** O melhor exemplo é o edema que ocorre em inflamações agudas; nesses casos, forma-se um exsudato rico em proteínas e células. O aumento da permeabilidade vascular ocorre predominantemente nas vênulas, por perda da integridade do sistema de poros pela ação dos mediadores inflamatórios discutidos no Capítulo 4. Com o aumento da permeabilidade, ocorre passagem de macromoléculas para o interstício, as quais aumentam a pressão oncótica na MEC, aumentando a filtração para o interstício (PO aumentada na MEC gera uma força que puxa água do plasma). Edema inflamatório causado por agressões que induzem liberação rápida de mediadores de vasodilatação, como ocorre em queimaduras, traumatismos físicos, reações alérgicas ou picadas de inseto, instalam-se rapidamente e formam exsudatos pobres em células, razão pela qual são mais moles e mais compressíveis do que aqueles provocados por agressões que induzem grande exsudação celular e de fibrina; fibrina depositada na MEC é responsável por aumento da consistência nos edemas. No teste intradérmico para diagnóstico de alergia, a resposta ao alérgeno forma uma pápula avermelhada, compressível, mais mole; no teste tuberculínico, a reação positiva manifesta-se como uma pápula também avermelhada mas tipicamente endurecida (pápula indurada), porque há exsudato celular abundante e exsudação de fibrina.

O *edema angioneurótico* (edema de Quincke) tem caráter hereditário, localiza-se em lábios, pavilhão auricular e glote e caracteriza-se por surgir rapidamente após exposição a um alérgeno, embora a reação não seja mediada por IgE. Pacientes com esse tipo de edema têm deficiência congênita no inibidor do C1 do complemento; pequena quantidade de imunocomplexos formados é suficiente para ativar o C1, que, não sendo inibido, ativa o C4 e o C2, com liberação de C2a, o qual produz aumento da permeabilidade vascular. A ativação do complemento não progride, porque os demais inativadores interrompem o processo. Há também ativação da pré-calicreína, com liberação de bradicinina.

▸ **Edema por aumento da pressão hidrostática sanguínea.** Provocado por aumento da pressão intravascular em veias e vênulas, pode ser localizado ou generalizado. No primeiro caso, o aumento é causado por obstrução de veias por trombos ou compressão extrínseca, por insuficiência de válvulas venosas (como em varizes); no segundo, por aumento da pressão venosa sistêmica por insuficiência cardíaca direita. Com obstrução venosa, o território drenado apresenta hiperemia passiva e edema. Na insuficiência valvular venosa e na insuficiência cardíaca direita, surge edema nos membros inferiores por mecanismos semelhantes. O aumento da pressão venosa reflete-se na microcirculação, sobrepondo-se à força de reabsorção da pressão oncótica do plasma; se o aumento do líquido intersticial não é drenado pela circulação linfática, surge edema. Nesses casos, trata-se de transudato típico, que é pobre em proteínas e compressível, com sinal do cacifo bem evidente. O edema de membros inferiores é influenciado pela gravidade: aparece (ou piora) no fim do dia (edema vespertino) porque o paciente permanece por longo período em pé, e melhora depois que o indivíduo coloca os membros inferiores em posição horizontal, ao se deitar; ao acordar, o paciente percebe que o edema se reduziu ou mesmo desapareceu. A posição horizontal do corpo favorece o retorno venoso, diminuindo a pressão venosa periférica.

▸ **Edema por redução da drenagem linfática.** Obstrução de vasos linfáticos causa edema na região drenada pelos vasos obstruídos (edema linfático). Redução na drenagem linfática pode acontecer também por colapso do vaso linfático pela demolição de fibras da MEC por enzimas hidrolíticas liberadas durante a inflamação. A redução dos filamentos de ancoragem das células endoteliais linfáticas diminui a força radial ao redor de capilares linfáticos iniciais, que faz abrir os espaços interendoteliais. Edema linfático tem algumas características peculiares: (1) é mais duro, pois a falta de drenagem de proteínas do líquido intersticial as faz acumular na MEC, aumentando a consistência do tecido; (2) linfedema evolui com deposição de matriz extracelular estimulada por proteínas acumuladas, razão pela qual é comum haver fibrose nos territórios com edema linfático crônico. Nos membros inferiores, o linfedema crônico aumenta muito o volume, a espessura e a consistência da pele, que se torna dura e pregueada. O membro espessado, com pele dura, lembra membro de elefante, razão pela qual se denomina *elefantíase* ao aumento exagerado dos órgãos acometidos por edema linfático crônico, os quais se apresentam às vezes com diâmetro muito maior do que o normal (Figura 9.33).

São várias as causas de obstrução de vasos linfáticos: (1) paniculites bacterianas de membros inferiores (erisipela), em surtos sucessivos e por reparo cicatricial, obstruem os vasoslinfáticos e produzem em alguns casos linfedema gigantesco (elefantíase); (2) infiltração neoplásica ("linfangite" carcinomatosa) é responsável pelo clássico aspecto de linfedema cutâneo (aspecto em "casca de laranja") no carcinoma inflamatório da mama; (3) no tratamento de neoplasias malignas, a retirada de linfonodos regionais (p. ex., tratamento de câncer); linfedema no braço de mulheres após mastectomia por carcinoma da mama com retirada dos linfonodos axilares é relativamente frequente; (4) tratamento radioterápico também causa bloqueio linfático por inflamação actínica com fibrose intensa que comprime e atrofia os vasos linfáticos; (5) parasitos no interior de vasos linfáticos (p. ex., filariose – *Wuchereria bancrofti*), em que as filárias obstruem os linfáticos, causando elefantíase nos membros inferiores e no escroto.

▸ **Edema no sistema nervoso central.** No sistema nervoso central, o edema pode ser intra ou extracelular e tem algumas particularidades, em razão sobretudo da existência da barreira hematoencefálica. No tecido nervoso, os capilares são contínuos e ficam envolvidos por prolongamentos citoplasmáticos de astrócitos; suas células endoteliais não possuem poros, apresentam pouca atividade de transcitose e têm muitas junções íntimas que repousam sobre membrana basal espessa. Os

prolongamentos dos astrócitos envolvem também os corpos dos neurônios, de modo que o conteúdo que sai dos capilares tem de passar pelos astrócitos e destes para os neurônios. No tecido nervoso, a MEC é exígua e o fluido que nela chega atravessa a parede capilar e os prolongamentos dos astrócitos. Por essa razão, o edema cerebral é conceituado de modo um pouco diferente: é o acúmulo de líquido em células e/ou no espaço intercelular. Os mecanismos desse edema permitem separá-lo nos tipos descritos adiante.

O *edema vasogênico* resulta de reação da microcirculação em que há: (1) aumento da transcitose no endotélio; (2) modificações nas moléculas de adesão endotelial por ativação de mecanorreceptores nas células endoteliais, o que aumenta a permeabilidade vascular. A passagem de líquido através da parede capilar leva a seu acúmulo no espaço extracelular, principalmente na substância branca, que se expande mais facilmente. Esse edema é frequente em traumatismos cranioencefálicos, em torno de lesões tumorais (neoplásicas ou não) ou de áreas hemorrágicas, na encefalopatia hipertensiva e em focos de irritação associados a crises convulsivas.

O *edema citotóxico* é secundário a condições que diminuem: (1) a atividade de bombas eletrolíticas, resultando no acúmulo de Na^+ nas células; (2) moléculas transportadoras de cátions e ânions orgânicos, causando aumento desses osmólitos no citosol. Com isso, aumenta a osmolaridade no citoplasma dos astrócitos, que acumulam água e se tornam tumefeitos. O trânsito de água e de pequenas moléculas dos capilares para os astrócitos é regulado por aquaporinas (especialmente a aquaporina 4), abundantes nos prolongamentos (pés) dos astrócitos que envolvem os capilares e nas proximidades de sinapses. As aquaporinas são mobilizadas após aumento do gradiente osmótico no citoplasma dos astrócitos por dois mecanismos: (a) aumento imediato, a partir de vesículas pré-formadas; (b) aumento mediato, por síntese induzida por estímulo de fatores de transcrição gerados pelo gradiente osmótico. Edema citotóxico ocorre nos estados de hipóxia e na encefalopatia hepática.

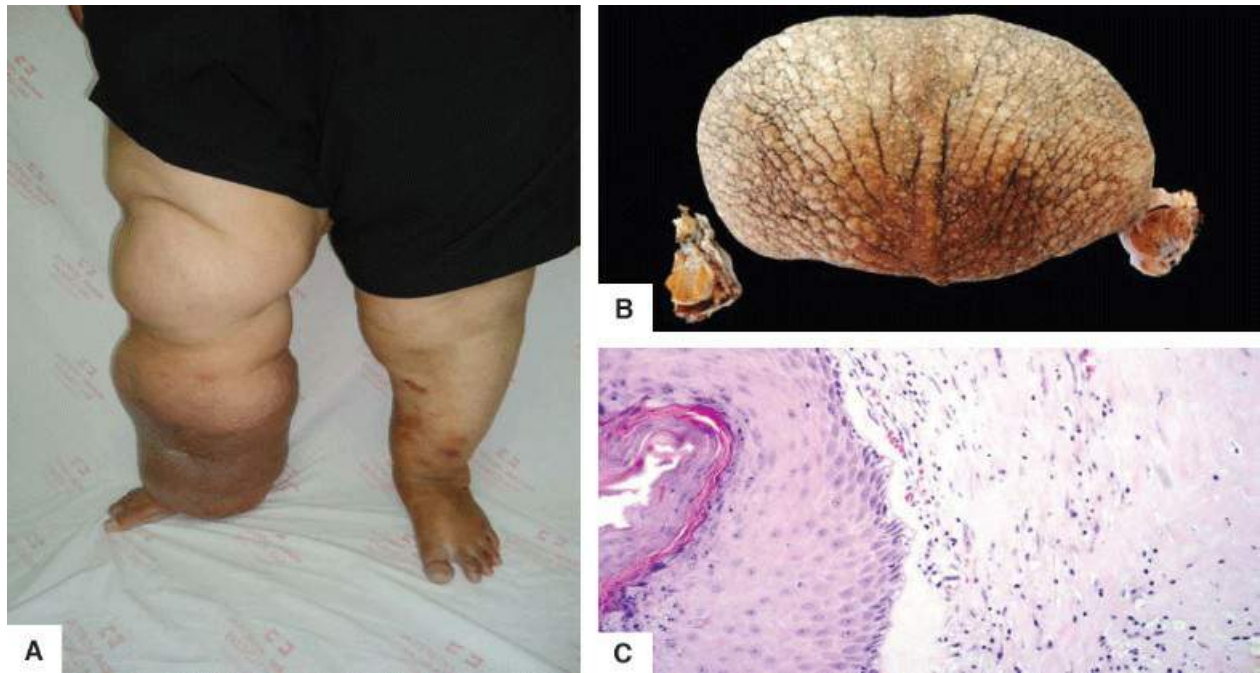



Figura 9.33 Linfedema. **A.** Paciente com obesidade mórbida e erisipela de repetição. Elefantíase assimétrica, com predomínio no membro inferior direito. Pele da perna direita hipertrófica, com aspecto em "casca de laranja". Hiperemia passiva bilateral, com acentuada pigmentação da pele (hemossiderose) das pernas e dos pés. **B.** Escroto. Linfedema secundário a linfadenectomia inguinal. Pele muito espessada, com superfície granulosa (aspecto de "casca de laranja"). **C.** Ao microscópio, vê-se acentuada hiperplasia da epiderme e fibrose na derme.

O *edema intersticial* é provocado por aumento da pressão intraventricular, que força o liquor a infiltrar-se no interstício do tecido nervoso. O exemplo mais conhecido é o edema periventricular secundário a obstrução da circulação liquórica (hidrocefalia).

O *edema hipo-osmótico* é secundário à redução da pressão osmótica do plasma por infusão de grande quantidade de líquido (hemodiluição) ou em estados de hiponatremia acentuada. O líquido de edema acumula-se no interstício e, em menor intensidade, nos astrócitos.

O aspecto macroscópico do encéfalo no edema cerebral é bem característico: o aumento de volume do encéfalo, que fica contido em uma caixa óssea inextensível, provoca achatamento dos giros cerebrais e estreitamento dos sulcos. Ao microscópio, o tecido nervoso edemaciado apresenta espaços claros em torno dos vasos ou entre os neurônios, devido à grande tumefação dos astrócitos (Figura 9.34).

▸ **Edema pulmonar.** Edema pulmonar ocorre geralmente por aumento da pressão nas veias pulmonares e/ou por aumento na permeabilidade capilar. Aumento súbito de pressão nas veias pulmonares ocorre em casos de falência cardíaca aguda, causada sobretudo por infarto do miocárdio, lesões valvares e miocardites extensas. Nesses casos, ocorre aumento rápido da

pressão nas veias pulmonares, levando a transudação de líquido para os alvéolos. Os pacientes apresentam insuficiência respiratória, com dispneia intensa e eliminação de fluido espumoso e róseo (contém sangue), pela boca e pelas narinas. Insuficiência respiratória aguda pode levar a morte. Edema pulmonar crônico acompanha insuficiência cardíaca esquerda e todas as condições que aumentam a pressão nas veias pulmonares (p. ex., estenose ou insuficiência da valva mitral). Edema por aumento da permeabilidade capilar ocorre em inflamações pulmonares agudas e em agressões gerais, como politraumatismo, aspiração pulmonar (ver adiante, dano alveolar difuso).

▸ **Ascite na hipertensão portal.** Obstáculo ao fluxo do sangue na veia porta aumenta a pressão hidrostática a montante, que resulta em desequilíbrio das forças de Starling e provoca edema cujo líquido se acumula na cavidade peritoneal (ascite). Hipertensão portal de qualquer etiologia pode acompanhar-se de ascite e esplenomegalia por causa de hiperemia passiva, mas sua intensidade varia, sendo mais acentuada nos casos de hipertensão mais grave e naqueles que se acompanham de disfunção hepática. Várias causas promovem hipertensão portal: (1) trombose das veias hepáticas (síndrome de Budd-Chiari), que causa hipertensão portal do tipo pós-sinusoidal; (2) cirrose hepática, que produz hipertensão sinusoidal e pré-sinusoidal, já que existe aumento do fluxo arterial e nos sinusoides hepáticos, o que aumenta a pressão nesses vasos, além de compressão dos ramos portais por causa da arquitetura distorcida do órgão pelos nódulos regenerativos; (3) fibrose hepática na forma hepatesplênica da esquistossomose, em que existe fibrose portal exuberante acompanhada de neoformação vascular; os mecanismos da hipertensão portal nessa doença não são bem conhecidos, mas são aventados amputação de ramos portais pela inflamação granulomatosa e aumento da pressão por ampliação do leito vascular; (4) obstrução do tronco da veia porta por trombose e, mais raramente, por compressão extrínseca ou infiltração de tumores. A ascite na fibrose hepática esquistossomótica é discreta e não acumula grande volume, além de não ser geralmente progressiva, já que a função hepática mantém-se bem conservada; se o paciente tem sangramento por ruptura de varizes esofageanas, surge lesão hepatocitária por hipovolemia, e a ascite pode agravar-se devido à hipoalbuminemia que se instala. Na cirrose hepática, a ascite é mais grave e progressiva, atinge grande volume e tem aspecto hipertensivo. A maior gravidade desse quadro deve-se à intensidade da hipertensão portal, à hipoalbuminemia causada pela insuficiência hepática e ao acionamento do mecanismo renina-angiotensina-aldosterona (ver adiante). Em obstruções da veia porta, a hipertensão portal, geralmente de longa duração, produz ascite também de menor intensidade e menos progressiva, porque a função hepática está pouco alterada. Na obstrução das veias hepáticas, como na síndrome de Budd-Chiari, a ascite tende a ser mais intensa, pois nessa condição há comprometimento do parênquima hepático.

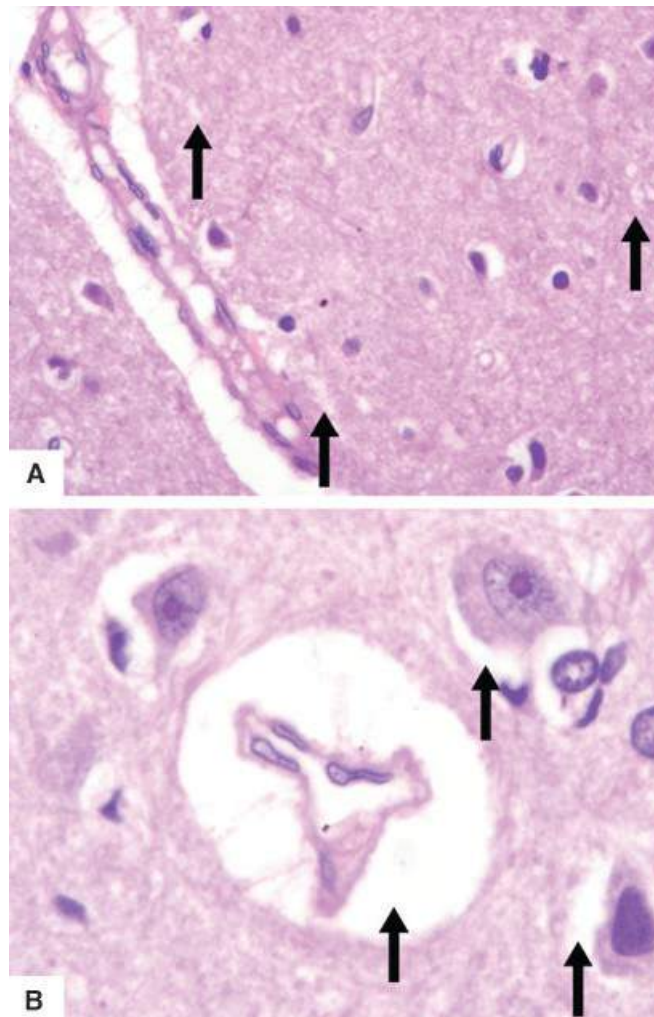



Figura 9.34 Aspecto microscópico de edema encefálico. **A.** Na substância cinzenta, o neurópilo mostra-se frouxo por

expansão hidrópica dos prolongamentos astrocitários, que resulta no aspecto vacuolado do tecido nervoso (*setas*). **B.** Acentuação do processo ao redor dos corpos neuronais e dos espaços perivasculares (*setas*), onde se concentram os prolongamentos astrocitários. Notar ainda cromatólise neuronal no canto inferior direito, decorrente de hipóxia.

Edema generalizado

Em algumas situações (p. ex., insuficiência cardíaca, hipoproteinemia etc.), o edema tende a ser generalizado desde o seu início. Em outras, um edema inicialmente localizado pode acionar mecanismos de compensação que acabam por generalizar o processo, provocando redistribuição dos líquidos no corpo e aumento do líquido intersticial na maioria dos órgãos. Estes são os edemas generalizados, que serão discutidos em separado, embora os mecanismos envolvidos na generalização tenham componentes comuns.

▸ **Edema na insuficiência cardíaca.** Insuficiência cardíaca direita acompanha-se de edema, que é inicialmente localizado nos membros inferiores, mas que tende a generalizar-se e a acompanhar-se de hidropericárdio, hidrotórax e ascite, culminando em anasarca. Além do aumento generalizado da pressão hidrostática sanguínea pela dificuldade do retorno venoso sistêmico, a generalização do edema deve-se também à ativação de mecanismos reguladores que tentam restaurar a volemia, diminuída pela saída de líquido para o interstício. A saída de líquido dos vasos reduz o retorno venoso, o que diminui o débito cardíaco, reduzindo a pressão de pulso nas arteríolas aferentes dos glomérulos, onde, na camada média, células mioepiteliais, produtoras de renina, são estimuladas e liberam essa protease na circulação (ver Figura 9.4). A renina age sobre uma proteína plasmática, o angiotensinogênio, liberando um decapeptídeo, a angiotensina I; esta sofre ação da enzima conversora da angiotensina (ECA, presente sobretudo no endotélio pulmonar), convertendo-a em angiotensina II. A angiotensina II tem ação vasoconstritora e induz a liberação de aldosterona pelas suprarrenais. A aldosterona atua nos túbulos renais aumentando a reabsorção de sódio, que retém mais água na circulação renal por efeito osmótico e aumenta a osmolaridade plasmática, que é sentida em neurônios osmorreceptores do hipotálamo que estimulam a liberação do hormônio antidiurético. Este atua nos túbulos renais aumentando a reabsorção de água por meio do aumento na síntese e na translocação de aquaporinas para a membrana basolateral do epitélio tubular. Desse modo, ao tentar recuperar a volemia o organismo agrava o edema, porque a causa inicial (desequilíbrio das forças de Starling) permanece e o líquido tecidual tende a aumentar. Como há aumento na reabsorção de sódio, o líquido acumula também esse eletrólito, aumentando a osmolaridade e a retenção de água no interstício. Tal processo entra em um círculo vicioso, e o edema tende a progredir até anasarca. O mecanismo de generalização do edema cardíaco pelo sistema renina-angiotensina-aldosterona está implicado também em todos os edemas generalizados.

▸ **Edema na hipoproteinemia.** Redução acentuada na quantidade de proteínas plasmáticas, em geral por diminuição da albumina, acompanha-se de edema generalizado. Hipoalbuminemia reduz a pressão oncótica do plasma, diminuindo a reabsorção do fluido intersticial, que se acumula de modo sistêmico, com maior intensidade em tecidos frouxos. Como comentado no edema da insuficiência cardíaca, a retenção de líquido nos tecidos diminui a volemia, o que ativa o sistema renina-angiotensina-aldosterona, contribuindo para agravar o edema. São causas comuns de edema por hipoproteinemia: desnutrição proteico-energética grave, hepatopatias que reduzem a síntese de albumina (p. ex., cirrose) e perda excessiva de albumina nas fezes, como acontece nas enteropatias perdedoras de proteínas, ou na urina em algumas doenças renais, sobretudo quando existe síndrome nefrótica, em que ocorre aumento da permeabilidade glomerular a macromoléculas.

▸ **Edema renal.** Em muitas doenças renais (p. ex., glomerulonefrites agudas, nefropatias com síndrome nefrótica etc.), edema generalizado é frequente, sendo mais acentuado e mais precoce na face. Na glomerulonefrite aguda, o edema resulta do que se denomina *desequilíbrio glomérulo-tubular*: redução da filtração glomerular com manutenção da reabsorção tubular, promovendo retenção de água e sódio. Sódio aumentado na matriz extracelular aumenta a retenção de água nesse compartimento, agravando o edema. Na síndrome nefrótica, perda intensa de proteínas na urina resulta em hipoproteinemia, o que provoca queda acentuada da pressão oncótica do plasma, desequilibrando as forças de Starling. Iniciado o edema, ele se agrava por ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, como descrito anteriormente.

Estudos recentes, com base em dados experimentais e em observações em humanos, mostram que o desequilíbrio das forças de Starling desencadeado por redução da pressão oncótica na síndrome nefrótica não explica totalmente a retenção de sódio admitida como secundária ao aumento da produção de aldosterona. O edema acentuado que se forma nessa condição, desproporcional ao desequilíbrio das forças de Starling, pode ser explicado por aumento da retenção de Na^+ independentemente da aldosterona e por aumento da permeabilidade capilar decorrente de alteração nos complexos juncionais das células endoteliais, aumentando a passagem de água. O fenômeno pode ser explicado pela expressão anormalmente elevada de ATPase Na^+-K^+ nas células epiteliais do néfron distal, por mecanismo ainda desconhecido, e por aumento da permeabilidade capilar por causa de modificações na condutividade hidráulica nas células endoteliais causada por hipoalbuminemia e/ou por elevação de TNF-α, ambas implicadas na modulação de complexos juncionais do endotélio capilar.

▸ **Edema por mecanismos complexos e pouco conhecidos.** Alguns edemas localizados ou generalizados têm mecanismo de formação que não pode ser explicado totalmente pelas causas até agora descritas. Na *dengue hemorrágica* e na *síndrome do choque da dengue*, existe perda considerável de plasma para a MEC, às vezes em espaço de tempo muito curto. A participação de substâncias que aumentam a permeabilidade vascular originadas de mastócitos ou da ativação do

complemento, admitida até recentemente, parece não ser suficiente ou essencial. Estudos recentes mostram que agressão ao endotélio por anticorpos de reação cruzada poderia induzir aumento dos poros endoteliais, facilitando a saída de plasma.

O edema pulmonar das alturas, o edema pulmonar neurogênico e o edema pulmonar que acompanha superdose de narcóticos (heroína, morfina) também têm patogênese obscura. No *edema das alturas*, que ocorre em indivíduos jovens e não adaptados que sobem a grandes altitudes (acima de 3.000 m), admite-se que a hipóxia cause vasoconstrição em alguns ramos da artéria pulmonar e aumento do fluxo sanguíneo em outros capilares não supridos por esses vasos, havendo nestes aumento da pressão de filtração. No entanto, a existência de predisposição genética a esse tipo de edema levanta a hipótese de que outros mecanismos ligados à resposta das células endoteliais e epiteliais a hipóxia possam participar do edema (há aumento na produção do VEGF, que aumenta a permeabilidade vascular). No *edema pulmonar neurogênico* secundário a lesões do sistema nervoso central (principalmente traumatismo mecânico), admite-se haver forte estimulação simpática, o que resulta em aumento do fluxo sanguíneo pulmonar e redução na complacência do ventrículo esquerdo, aumentando a pressão hidrostática na microcirculação pulmonar. O *edema por dose elevada de heroína* parece resultar de aumento da permeabilidade vascular pulmonar por mecanismo ainda desconhecido. Edema pulmonar pode ocorrer também por picada de escorpião. Nesse caso, o edema parece dever-se tanto a componente cardiogênico como a aumento da permeabilidade vascular induzida pelo veneno escorpiônico.

▸ Choque

Choque é o *distúrbio hemodinâmico agudo e sistêmico caracterizado pela incapacidade do sistema circulatório de manter a pressão arterial em nível suficiente para garantir a perfusão sanguínea ao organismo*, o que resulta em *hipóxia generalizada*.

A manutenção da pressão arterial e da pressão de perfusão tecidual depende de três componentes: (1) bomba cardíaca, que impulsiona o sangue nos vasos; (2) volume de sangue circulante; (3) compartimento vascular. Em condições normais, a quantidade de sangue ejetado na circulação ocupa o compartimento vascular de modo a exercer tensão na parede dos vasos suficiente para manter a pressão arterial e a perfusão dos tecidos. Em princípio, o choque pode ser provocado por: (1) falência da bomba cardíaca (choque cardiogênico); (2) redução da volemia (choque hipovolêmico); (3) aumento do compartimento vascular (choque distributivo); (4) falência no enchimento do ventrículo esquerdo (choque obstrutivo).

Etiopatogênese

O estado de choque pode ser provocado por inúmeras causas, que atuam por mecanismos diversos.

▸ **Choque hipovolêmico.** É causado por redução aguda e intensa do volume circulante, por perda de líquidos para o meio externo, devido a: (a) hemorragia grave, vômitos e diarreia; (b) perda cutânea (p. ex., queimaduras); (c) passagem rápida de líquido do meio intravascular para a MEC (como na dengue, devido à perda de fluidos na microcirculação); (d) causas menos frequentes, como retenção de grande quantidade de líquido na luz intestinal devido a íleo paralítico (Figura 9.35).

▸ **Choque cardiogênico.** Surge por insuficiência cardíaca aguda, especialmente do ventrículo esquerdo, que resulta em incapacidade do coração em bombear o sangue para a circulação sistêmica. Para ocorrer choque cardiogênico, deve haver perda da massa miocárdica de pelo menos 40% e redução da capacidade de ejeção ventricular acima de 80%. As principais causas são infarto agudo do miocárdio e miocardites agudas; menos frequentemente, ruptura de valvas cardíacas (p. ex., endocardite infecciosa) ou de músculo papilar.

▸ **Choque distributivo.** Deve-se a vasodilatação arteriolarperiférica que resulta em queda da resistência periférica, inundação de capilares e redução drástica do retorno venoso. Exemplo típico dessa condição, embora não tão frequente, é o *choque anafilático*, em que há liberação rápida de histamina que provoca vasodilatação arteriolar, queda rápida da pressão arterial, inundação do leito capilar e diminuição do retorno venoso (Figura 9.36). Nesse grupo está também o *choque séptico*, causado por resposta sistêmica que o organismo monta contra invasores biológicos (infecções) ou por lesões teciduais causadas por agentes físicos ou químicos, cuja patogênese é complexa e ainda mal compreendida. O choque séptico é incluído como choque distributivo porque ocorre vasodilatação na microcirculação induzida por resposta inflamatória sistêmica que inicia o distúrbio hemodinâmico.

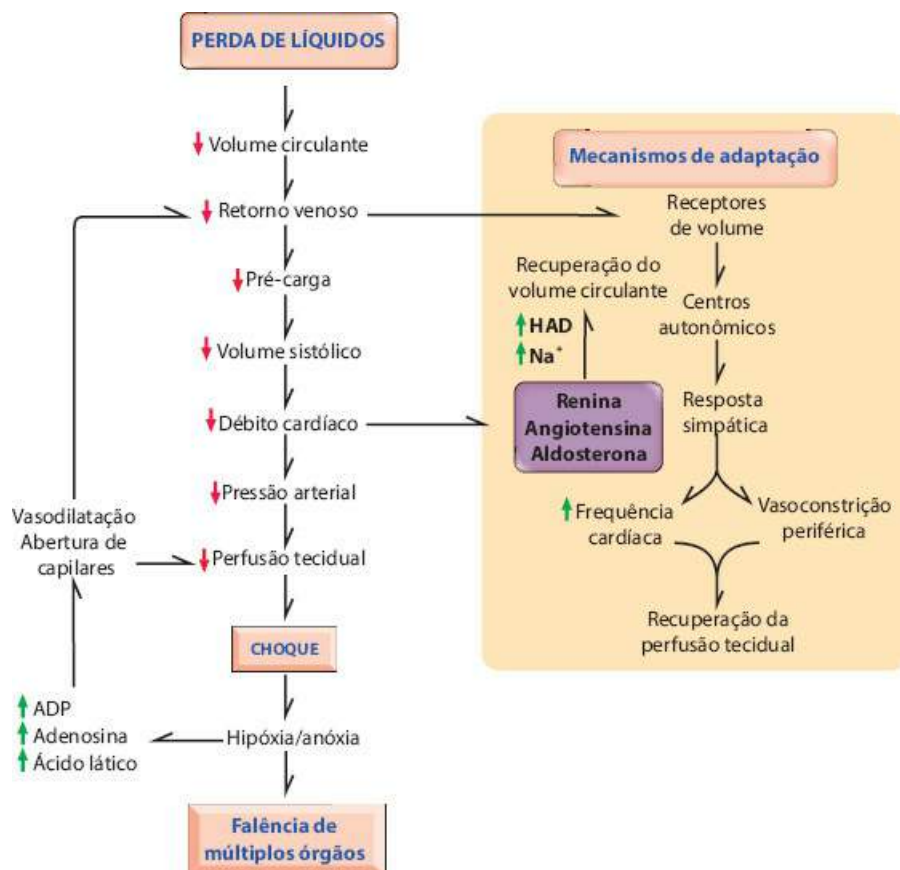



Figura 9.35 Choque hipovolêmico. Quando há perda considerável de líquido, caem a pressão arterial e a perfusão tecidual, levando ao choque. Com a hipóxia tecidual, aumentam ADP, adenosina e ácido lático, que induzem a liberação de mediadores que abrem a circulação terminal (arteríolas e capilares), reduzindo o retorno venoso e a perfusão tecidual, criando um círculo vicioso que agrava o choque. No lado direito da figura, estão representados os mecanismos de adaptação que são acionados na tentativa de compensar a perda de líquidos.

O choque séptico faz parte da evolução da *síndrome da resposta inflamatória sistêmica* (ver Capítulo 4) de qualquer natureza, infecciosa ou não, cuja patogênese é a liberação sistêmica de mediadores inflamatórios. Os mediadores inflamatórios (citocinas, produtos da ativação do complemento, cininas, histamina, prostaglandinas e leucotrienos) causam vasodilatação arteriolar (que reduz a resistência periférica) e inundação do leito capilar (que reduz o retorno venoso, agravado pela perda de líquido para a MEC resultante do aumento da permeabilidade vascular). Além desse mecanismo periférico (mecanismo distributivo), as citocinas pró-inflamatórias (IL-1, TNF, IL-6) têm efeito depressor sobre o miocárdio, reduzindo a eficácia do coração em bombear o sangue para a periferia (mecanismo cardiogênico). Por essa razão, o choque séptico é considerado por alguns como *choque misto* (Figura 9.37).

▸ **Choque obstrutivo.** Tem como mecanismo básico restrição no enchimento das câmaras cardíacas esquerdas de instalação súbita. As principais causas são embolia pulmonar maciça (bloqueio do fluxo sanguíneo nas artérias pulmonares) e hidro ou hemopericárdio agudos (levam a restrição diastólica por preenchimento do espaço pericárdico por líquido de edema ou por sangue).

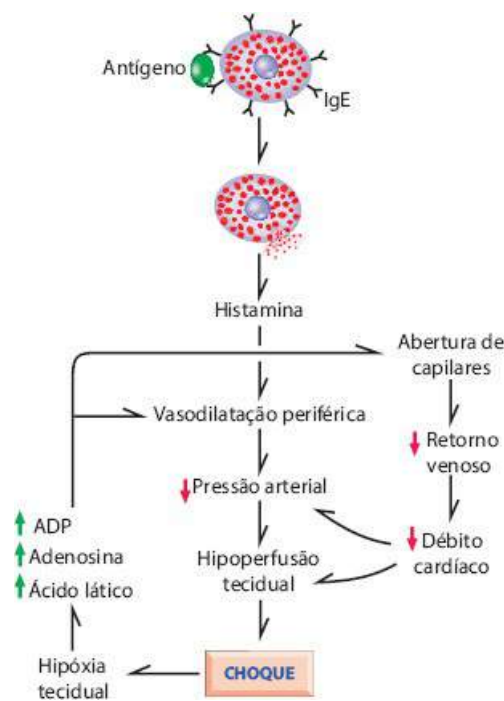



Figura 9.36 Choque anafilático. O mecanismo básico é a vasodilatação periférica que se instala rapidamente, por causa da liberação de histamina quando mastócitos são estimulados por antígenos que se ligam a IgE na superfície deles. Histamina provoca vasodilatação e queda brusca da pressão arterial. Se não há intervenção rápida, o choque pode levar rapidamente à morte por hipoperfusão persistente do sistema nervoso central.

Respostas adaptativas | Progressão do choque

Uma vez iniciado o choque e independentemente da sua etiologia, o processo passa por um estágio inicial, geralmente reversível por intervenções nas causas básicas, mas que pode ser seguido de um estágio progressivo, frequentemente irreversível. Nas fases iniciais, a hipotensão arterial induz modificações circulatórias no sentido de reduzir o fluxo sanguíneo esplâncnico e de redistribuí-lo para garantir a perfusão de órgãos vitais, como o coração e o encéfalo (suas células possuem receptores β-adrenérgicos). Tal mudança hemodinâmica faz-se por aumento da atividade simpática evocada por estimulação de receptores de volume e de pressão e de quimiorreceptores e por estímulo direto de núcleos autonômicos por causa da isquemia cerebral. Tais respostas adaptativas, mediante ativação do sistema nervoso simpático, são responsáveis por algumas das manifestações perceptíveis na fase inicial do choque (fase hiperdinâmica): aumento de frequência cardíaca (taquicardia) e pele úmida pela sudorese. A oligúria (insuficiência pré-renal por redução da taxa de filtração glomerular) resulta de menor perfusão renal pela hipotensão arterial. No choque distributivo, essa fase de compensação é chamada fase "quente", já que existe vasodilatação periférica. A frequência cardíaca aumenta progressivamente, mas a pressão sistólica continua baixa ou se reduz mais ainda. Além dos mecanismos compensadores nervosos (atividade simpática), há também ação de substâncias vasoconstritoras endógenas: adrenalina da medular da suprarrenal, vasopressina liberada da neuro-hipófise por estímulo aferente vindo de receptores de volume dos átrios e angiotensina I produzida por ação da renina, esta liberada de células justaglomerulares ativadas pela queda da pressão arterial. Retenção de sódio nos rins ocorre por redução na fração de filtração e por ação da aldosterona, cuja produção está estimulada pela angiotensina II, formada por ação da enzima conversora sobre a angiotensina I. A retenção de sódio aumenta a resposta vasoconstritora das arteríolas e induz acúmulo de água porque estimula a liberação do hormônio antidiurético. Com isso, aumenta-se a volemia. Outro mecanismo compensador é a reabsorção de líquido do interstício para o compartimento vascular, facilitada pela diminuição da pressão hidrostática nos capilares, reduzida pela hipotensão arterial. A reabsorção de fluido pobre em proteínas reduz um pouco a pressão coloidosmótica do plasma (ocorre hemodiluição). Nessa fase, a reposição de volume pode auxiliar os mecanismos de *compensação*, revertendo o processo.

Com a progressão do choque, o quadro clínico agrava-se e instala-se a fase de *descompensação*. Os mecanismos de retroalimentação negativa para contrabalançar a hipotensão e a hipovolemia (por perda de líquidos no choque hipovolêmico ou por redução do retorno venoso nos demais tipos de choque) podem induzir retroalimentação positiva, ou seja, podem surgir estímulos que pioram o distúrbio hemodinâmico. A fase de descompensação associa-se sobretudo à redução da função miocárdica e à acidose metabólica; o débito cardíaco agora é incapaz de manter a perfusão tecidual, e a hipóxia dos tecidos mal perfundidos gera, por aumento da glicólise anaeróbia, acidose lática, característica dessa fase (a acidose metabólica é complicada por redução na excreção de radicais ácidos pelos rins). A acidose piora o quadro hemodinâmico porque deprime o miocárdio, reduz a resposta vascular às catecolaminas e aumenta a abertura dos esfíncteres pré-capilares. Além disso, vários mediadores pró-inflamatórios são liberados pelos tecidos hipóxicos, aumentando a permeabilidade vascular (histamina C3a, C5a e cininas) e a vasodilatação, o que reduz mais ainda o retorno venoso, agravando o choque em um círculo vicioso.

No choque séptico, essa fase torna-se ainda mais grave, porque alarminas circulantes (PAMP e DAMP, dependendo da origem do choque séptico) mantêm a produção de citocinas que ativam células endoteliais e leucócitos a elas aderidos a produzir mais e mais substâncias vasodilatadoras. O quadro hemodinâmico agrava-se também porque citocinas pró-inflamatórias, como IL-1 e TNF-α, são depressoras do miocárdio.

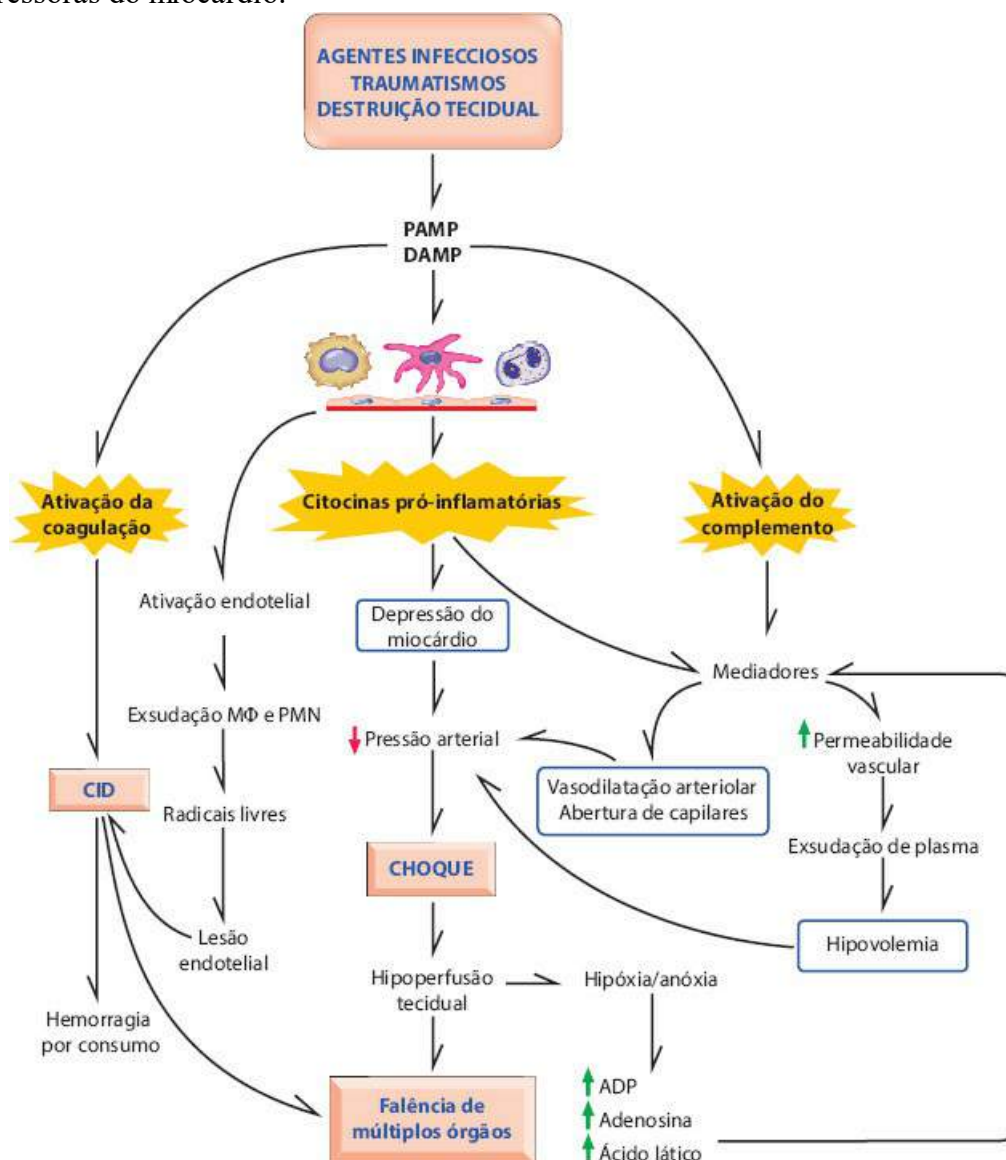



Figura 9.37 Choque séptico, que pode ser provocado por inúmeras agressões (infecciosas ou não), resulta da liberação de DAMP (traumatismos, destruição tecidual) ou PAMP (infecções) (ver Capítulo 4). DAMP e PAMP induzem a liberação de mediadores por ativação da resposta imunitária inata (leucócitos, endotélio, sistemas da coagulação sanguínea e do complemento). Os mediadores induzem aumento da permeabilidade vascular, vasodilatação, abertura de capilares e depressão do miocárdio, que acionam simultaneamente os três mecanismos patogenéticos de choque: cardiogênico, vasogênico e hipovolêmico, indicados nos retângulos azuis.

Com a vasodilatação progressiva e o sequestro de sangue na microcirculação (vênulas e capilares), a pele passa a ter aspecto cianótico e é fria (fase final ou hipodinâmica). Lesão endotelial progressiva, especialmente por hipóxia ou hiperativação endotelial se o choque é séptico, aumenta o risco de trombose por exposição de fatores teciduais da coagulação e/ou por redução na atividade anticoagulante do endotélio. Nessas circunstâncias, pode ocorrer coagulação intravascular disseminada (CID), seguida muitas vezes de coagulopatia de consumo. Com a manutenção da hipoperfusão, ocorrem hipóxia e, consequentemente, lesões degenerativas e necrose em diversos órgãos. Sinais de insuficiência funcional vão se acumulando, e surge o que se denomina *falência de múltiplos órgãos* (FMO), fase final do processo.

Na fase progressiva do choque e com a manutenção do paciente vivo em unidades de tratamento intensivo, por meio de recursos cada vez mais sofisticados de ventilação artificial e medicamentos vasoativos, surgem várias lesões decorrentes da isquemia prolongada que levam à FMO. Nos territórios de menor perfusão, notadamente naqueles mais afastados do coração, é frequente necrose isquêmica. Nos rins, além de *necrose tubular aguda* (Figura 9.38) pode haver *necrose cortical subcapsular*; no coração, aparecem *infartos subendocárdicos* em faixa, circunferenciais; no sistema nervoso central, ocorre *necrose em faixa* nos territórios de interface entre as artérias cerebrais (Figura 9.39); no baço, surge *necrose subcapsular*; no trato digestivo, formam-se *úlceras na mucosa*, especialmente na borda antimesentérica; no fígado, encontra-se *necrose centrolobular*; no pâncreas, aparece *necrose acinar*.

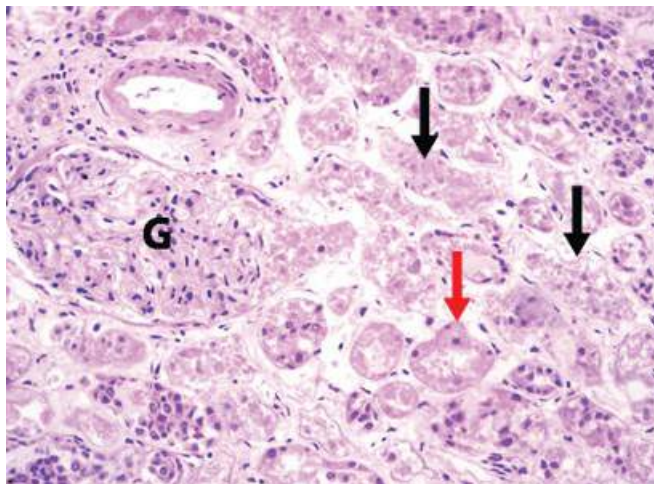



Figura 9.38 Necrose tubular aguda. Corte histológico de rim mostrando necrose por coagulação de túbulos renais. O epitélio tubular mostra-se acidófilo e dissociado da membrana basal, além de exibir cariólise (*setas pretas*), contrastando com túbulos em que as células apresentam núcleos picnóticos (*seta vermelha*). O glomérulo, mais resistente à isquemia, mantém-se preservado (G).

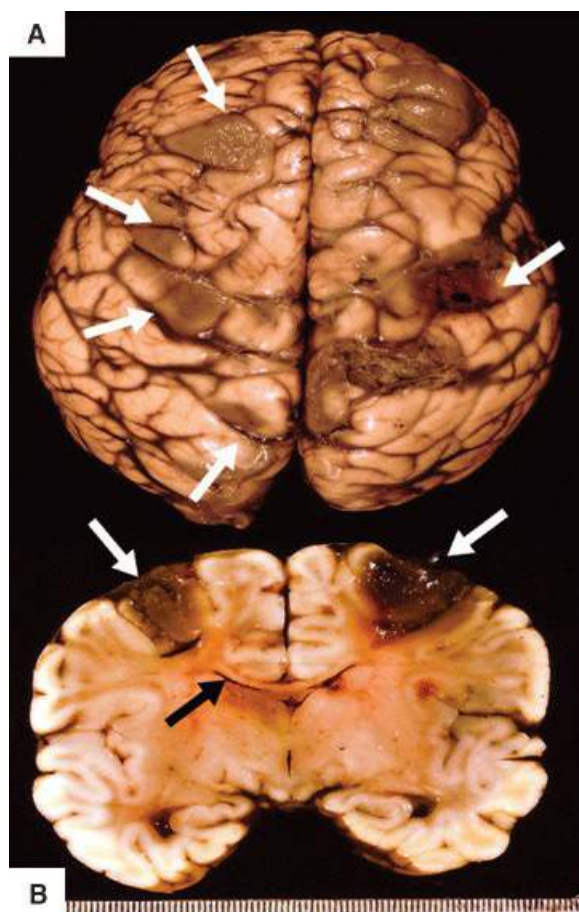



Figura 9.39 Edema encefálico e infartos cerebrais simétricos nos limites entre os territórios de irrigação das artérias cerebrais (artérias cerebrais anterior e média) em caso de isquemia global por choque. **A.** Na superfície externa do cérebro, além de áreas de coloração escura (inundação hemorrágica do tecido necrosado, *setas brancas*), onde o amolecimento do parênquima é mais evidente, notam-se giros cerebrais alargados e achatados, com apagamento dos sulcos, efeito da expansão volumétrica do tecido nervoso por edema e compressão contra a calota craniana. **B.** Na superfície de corte, a expansão volumétrica causada pelo edema também provoca redução dos ventrículos, evidente nos ventrículos laterais (*seta preta*) e no terceiro ventrículo.

Nos pulmões, as lesões são progressivas e caracterizadas por: (1) liberação de citocinas que promovem aumento do número e da adesividade de leucócitos à parede capilar; (2) aumento da permeabilidade capilar, com edema alveolar; (3) agressão ao epitélio alveolar por radicais livres e enzimas liberados por leucócitos intravasculares e pelo exsudato no interstício alveolar, formando membranas hialinas. Tais alterações são seguidas de reparo por síntese de MEC nos septos alveolares e parede dos bronquíolos, levando a fibrose progressiva do parênquima pulmonar. Os espaços aéreos (alvéolos) reduzem-se pelo aumento da MEC, que pode até comprometer os bronquíolos respiratórios e provocar sua obstrução. O epitélio alveolar adquire forma cuboide, desaparecendo os pneumócitos típicos. Esse é o quadro do chamado *dano alveolar*

difuso (DAD), que é o substrato anatômico dos pulmões em pacientes que desenvolvem a chamada *síndrome de angústia (desconforto) respiratória aguda* (SARA, Figura 9.40). A infusão de líquidos e de outras soluções coloidais na tentativa de manter a perfusão tecidual pode causar, em um indivíduo com aumento da permeabilidade vascular, quadros de anasarca às vezes desfigurantes.

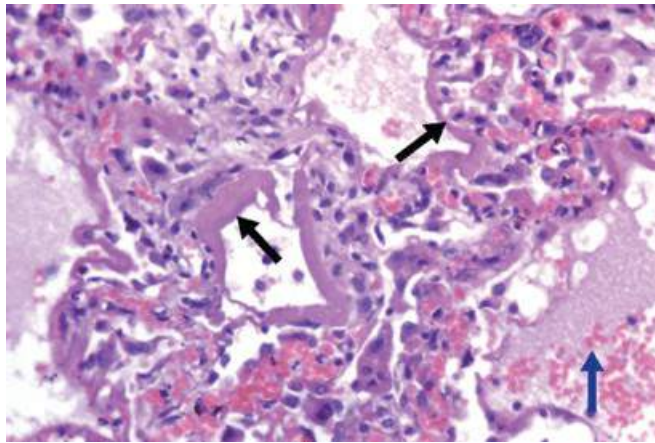



Figura 9.40 Corte histológico de pulmão de paciente com DAD (dano alveolar difuso) e SARA (síndrome da angústia respiratória aguda). Notar membranas hialinas (*setas pretas*) revestindo espaços aéreos distais, septos alveolares alargados por edema e hiperemia. No canto inferior direito, alvéolo com edema e hemorragia (*seta azul*).

▸ Insuficiência cardíaca

Insuficiência cardíaca (IC) é a incapacidade do coração de bombear sangue em quantidade e pressão necessárias para a perfusão dos órgãos. IC é entidade muito importante na prática clínica, por sua elevada prevalência e gravidade: pelo menos 2% da população mundial apresenta algum grau de insuficiência cardíaca e seu prognóstico é ruim, pois o índice de mortalidade em cinco anos é de cerca de 50%. Insuficiência cardíaca pode ser aguda ou crônica, sistólica ou diastólica, direita, esquerda ou global.

O trabalho cardíaco necessário para manter o sangue em circulação é determinado pela carga de enchimento ventricular na diástole e de esvaziamento ventricular na sístole. O volume de sangue do retorno venoso que enche os ventrículos durante a diástole representa a *pré-carga*. Os ventrículos cheios e assim distendidos devem contrair contra a resistência vascular pulmonar e sistêmica para que o sangue seja impulsionado em direção às artérias. O trabalho necessário para abrir as valvas ventriculoarteriais, ejetar o sangue através delas, empurrar o sangue e distender os vasos é denominado *pós-carga*. Para maiores exigências de fluxo sanguíneo, o coração é capaz de aumentar seu trabalho, às vezes muito superior ao necessário durante o estado de repouso corporal. A capacidade de resposta a essa maior demanda representa a *reserva cardíaca*, que é tanto maior quanto maior é o condicionamento físico da pessoa. Nessa situação, tanto a pré-carga quanto a pós-carga aumentam simultaneamente para que o débito cardíaco mantenha-se adequado segundo as necessidades metabólicas em determinado momento.

A adaptação miocárdica para responder a uma maior demanda de sangue do organismo está sob controle de mecanismos neuro-humorais que alteram o débito cardíaco dentro de limites compensatórios/adaptativos, como aumento da frequência cardíaca e do volume sistólico. Para tanto, é necessário que o retorno venoso e o enchimento ventricular sejam adequados para que o débito fique mantido.

Na insuficiência cardíaca, os mecanismos compensatórios ou adaptativos são semelhantes àqueles utilizados no recrutamento da reserva cardíaca, mesmo com o indivíduo em repouso. Na fase inicial, a insuficiência cardíaca é *compensada* por tais mecanismos, e as manifestações clínicas de descompensação só se tornam evidentes em momentos de sobrecarga do coração. Nessa fase, os pacientes apresentam dispneia (cansaço) aos grandes esforços, quando a demanda de maior trabalho fica acima da reserva cardíaca existente.

Os mecanismos adaptativos que permitem compensação da insuficiência cardíaca quando há aumento da exigência incluem: (1) maior enchimento ventricular, que é compensado com maior volume ejetado (princípio de Frank-Starling). Segundo esse princípio, dentro de certos limites a distensibilidade ventricular faz aumentar a força de contração do miocárdio por melhor alinhamento entre os miofilamentos de actina e miosina; (2) aumento da frequência e da contratilidade cardíacas (inotropismo positivo), por estimulação do sistema nervoso simpático, que também aumenta o tônus vascular periférico, privilegiando a perfusão dos rins e do SNC; (3) retenção de sódio e água pelo mecanismo renina-angiotensina-aldosterona, que aumenta a volemia e a pressão arterial, esta responsável por induzir hipertrofia do miocárdio; hipertrofia é a forma mais eficaz de aumentar, de forma duradoura, o trabalho do coração; (4) persistindo a IC, depois de certo tempo surge ação antagonista simpática e diurética do peptídeo natriurético atrial e sua atividade moduladora sobre a hipertrofia miocárdica, juntamente com a endotelina 1. A incapacidade progressiva de sustentar esses mecanismos adaptativos leva ao acúmulo de sangue no território venoso sistêmico e/ou pulmonar, caracterizando a congestão pulmonar e/ou sistêmica da insuficiência cardíaca congestiva.

Na IC sistólica (por incapacidade de contração miocárdica), o débito cardíaco pode estar reduzido (IC com baixo débito), normal ou até aumentado (IC com alto débito). Embora inadequado, o termo insuficiência cardíaca de alto débito é utilizado para designar situações em que o débito cardíaco está normal ou até mesmo aumentado, sem comprometimento do coração (o defeito primário está fora do órgão). Nesses casos, o que existe é queda da resistência vascular periférica, com repercussão hemodinâmica e ativação dos mecanismos de retenção hídrica pelo rim. Os exemplos mais comuns dessa condição são aumento da atividade cardíaca, como acontece na tireotoxicose, em anemias graves e em situações de *shunt* arteriovenoso. Na IC com baixo débito, o distúrbio hemodinâmico está relacionado com a falência do miocárdio.

Quanto à disfunção no ciclo cardíaco, a IC pode ser predominantemente sistólica ou diastólica. A IC é sistólica quando resulta de contração ventricular inadequada, que reduz a fração de ejeção (porcentagem de sangue ejetada do ventrículo a cada sístole, normalmente em torno de 65%) mensurada pelo ecocardiograma. Com isso, o ventrículo acumula progressivamente mais sangue e dilata-se. Na IC diastólica, em que o defeito está no enchimento ventricular retardado por relaxamento ventricular inadequado ou por diminuição da complacência, a fração de ejeção pode estar normal. Nesses casos, geralmente existem sinais de congestão pulmonar sem dilatação ventricular. Restrição diastólica na pericardite constritiva ou na endomiocardiofibrose é exemplo desse tipo de insuficiência.

De acordo com o ventrículo primariamente afetado, a IC pode ser direita, esquerda ou global (insuficiência cardíaca congestiva – ICC). Na IC direita, a repercussão inicial é congestão sistêmica, e as primeiras manifestações clínicas são hepatomegalia congestiva e aumento da pressão venosa central (PVC); em seguida, surge edema dos membros inferiores. Na IC esquerda, a consequência inicial é congestão pulmonar, cuja primeira manifestação é dispneia. Na insuficiência cardíaca congestiva, os sinais e sintomas de congestão venosa periférica – edema de membros inferiores e dispneia – aparecem simultaneamente ou em intervalo muito curto. Depois de certo tempo, a IC esquerda compromete o ventrículo direito e vice-versa, razão pela qual IC direita e esquerda isoladas não se mantêm ao longo do tempo, convergindo para insuficiência cardíaca global.

Insuficiência cardíaca pode ser causada por inúmeras agressões: (1) lesão do miocárdio (infarto do miocárdio, miocardites); (2) condições que levam a sobrecarga de pressão ou de volume sobre os ventrículos (hipertensão arterial sistêmica ou pulmonar, estenose ou insuficiência de valvas cardíacas); (3) aumento da rigidez miocárdica (hipertrofia cardíaca, sarcoidose); (4) alterações no ritmo cardíaco; (5) aumento das necessidades de oxigênio e nutrientes pelo organismo. O Quadro 9.2 relaciona as principais doenças que podem associar-se a insuficiência cardíaca.

Se a causa da insuficiência cardíaca não é removida, o quadro de falência tende a progredir em círculo vicioso, pois a capacidade de compensação é limitada. Os mecanismos acionados para adaptar o coração a maior exigência de trabalho podem levar à exaustão da capacidade contrátil do miocárdio (atividade simpática) e/ou aumento da volemia (retenção de sódio e água), que agravam o próprio quadro de IC. Chegado um certo ponto crítico, a IC torna-se descompensada e, depois de algum tempo, termina com a morte do indivíduo.

Quando se instala a fase *descompensada* da IC, os pacientes apresentam hiperemia passiva e edema sistêmicos, razão pela qual edema dos membros inferiores e dispneia progressivos são as manifestações predominantes. Oligúria com nictúria (urinar à noite) é sinal de redução do fluxo renal: durante o dia, com maior atividade corporal, diminui a produção da urina, que se torna mais concentrada; à noite, com o repouso, melhora o fluxo renal e o paciente urina em maior quantidade. Ou seja, o coração não é mais capaz de bombear o sangue para todo o organismo (defeito de irrigação) nem de permitir o retorno venoso sistêmico.

Quadro 9.2 Causas de insuficiência cardíaca
Lesões miocárdicas
Isquemia: infarto do miocárdio, hipoperfusão do choque
Inflamações: miocardite chagásica, miocardites virais, miocardites tóxicas
Miocardiopatia dilatada idiopática
Sobrecarga de pressão
Hipertensão arterial sistêmica
Estenose aórtica
Hipertensão pulmonar
Sobrecarga de volume
Insuficiência valvar, aórtica ou mitral
Shunt arteriovenoso

Restrição do enchimento ventricular
Hipertrofia cardíaca
Envelhecimento
Pericardite constritiva
Fibrose endomiocárdica
Sarcoidose
Derrames pericárdicos
Arritmias cardíacas
Doença de Chagas
Taquicardia persistente
Aumento da demanda tecidual por oxigênio e nutrientes
Anemia
Tireotoxicose
Fístula arteriovenosa
Outras causas

Leitura complementar

ANDERSON, JAM, WEITZ JI. Hypercoagulable states. *Crit Care Clin., 27*:933-52, 2011.

CHITLUR, M. Challenges in the laboratory analyses of bleeding disorders. *Thromb Res*., 130:1-6, 2012.

CHATTERJEE, MS. Systems biology of blood coagulation and platelet activation. *Publicly accessible Penn Dissertations.Paper, 348*, 2011. http://repository.upenn.edu/edissertations/348.

DOENÇAS HEMORRÁGICAS: VÁRIAS REVISÕES. *Hemophilia, 18 (suppl 2) e 18 (suppl 4)*, 2012.

FRY, DE. Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues. *Am Surg., 78*:1-8, 2012.

GOLDHABER, SZ, BOUNAMEAUX, H. Pulmonary embolism and deep vein thrombosis. *Lancet, 379:*1835-46, 2012.

HO-TIN-NOÉ, B *et al*. How platelets safeguard vascular integrity. *J Thromb Haemost., 9(Suppl 1)*:56-65, 2011.

KHORANA, AA. Cancer and coagulation. *Am J Hematol., 87(Suppl 1*):S82-7, 2012.

KWAAN, HC. Role of plasma proteins in whole blood viscosity: a brief clinical review. *Clin Hemorheol Microcirc., 44*:167-76, 2010.

KURBEL, S, JOSIPA, F. Interstitial hydrostatic pressure: a manual for students. *Advan in Physiol Edu., 31*:116-7, 2007.

LEE, JK, VADAS, P. Anaphylaxis: mechanisms and management. *Clin Exp Allergy, 41:*923-38, 2011.

LEVICK, JR, MICHEL, CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res., 87*:198-210, 2010.

LONGHURST, H, CICARDI, M. Hereditary angio-oedema. *Lancet, 379*:474-81, 2012.

MALARA, A, BALDUINI, A. Blood platelet production and morphology. *Thromb Res*., 129(3):241-4, 2012.

LORENZ, J. Systemic Air Embolism. *Sem Interv Radiol., 28*:267-70, 2011.

MARTIN, GS. Sepsis, severe sepsis and septic shock: changes in incidence, pathogens and outcomes. *Expert Rev Anti Infect Ther., 10:701-6*, 2012.

MATTHAY, MA *et al*. The acute respiratory distress syndrome. *J Clin Invest.,122:*2731-40, 2012.

NURDEN, AT *et al*. Inherited platelet disorders. *Haemophilia,18 (Suppl) 4*:154-60, 2012.

PHILBRICK, JT *et al*. Air travel and venous thromboembolism: a systematic review. *J Gen Intern Med., 22*:107-14, 2007.

SARICA, M, KRONZON, I. Cholesterol embolization syndrome. *Current Opinion in Cardiology, 26:472-79,* 2011.

SAVAGE, DF *et al*. Structural context shapes the aquaporin selectivity filter. *Proc Natl Acad Sci., USA, 107*:17164-9, 2010.

SCHERRER, U *et al*. New insights in the pathogenesis of high-altitude pulmonary edema. *Prog Cardiovasc Dis., 52:*485-92, 2010.

SCHULTE-MERKER, S *et al*. Lymphatic vascular morphogenesis indevelopment, physiology and desease. *J Cell Biol* 193:607-8, 2011.

SECOMB, TW, PRIES, AR. The microcirculation physiology at the mesoscale. *J Physiol., 589:*1047-52, 2011.

SEELEY, EJ. Inflection points in sepsis biology: from local defense to systemic organ injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol*

Physiol., 303:L355-63, 2012.
TROMBOSE. VÁRIAS REVISÕES. *Phlebology,* 27 (Suppl 2), 2012.
VERKMAN, AS. Aquaporins in clinical medicine. *Annu Rev Med., 63*:303-16, 2012.

10

Distúrbios da Proliferação e da Diferenciação Celulares

Geraldo Brasileiro Filho ■ Fausto Edmundo Lima Pereira ■ Victor Piana de Andrade

Proliferação e diferenciação celulares são processos complexos controlados por um sistema integrado que mantém a população celular dentro de limites fisiológicos. Alterações no processo regulatório resultam em distúrbios ora da proliferação, ora da diferenciação, ora das duas ao mesmo tempo. As lesões resultantes são muito numerosas e têm enorme importância, por sua alta prevalência e gravidade; as neoplasias malignas, em particular, constituem grande problema de saúde-doença no mundo todo. Para facilitar sua abordagem, essas lesões são agrupadas conforme a seguir.

▸ **Alterações do volume celular.** Quando uma célula recebe estímulo acima do normal, aumentando a síntese de seus constituintes e o seu volume, tem-se hipertrofia (do grego *hyper* = excesso, além; *trophos* = nutrição, metabolismo). Se sofre agressão que resulta em diminuição da nutrição, do metabolismo e da síntese necessária para renovação de suas estruturas, a célula fica com volume menor, fenômeno que recebe o nome de hipotrofia (do grego *hypo* = pouco, sob).

▸ **Alterações da proliferação celular.** Aumento da taxa de divisão celular acompanhado de diferenciação normal recebe o nome de hiperplasia (do grego *plasis* = formação). Diminuição da taxa de proliferação celular é chamada hipoplasia. O termo aplasia (do grego *a* = ausência) é muito usado como sinônimo de hipoplasia, o que não é totalmente correto. Assim, fala-se comumente em anemia aplásica quando, na maioria das vezes, trata-se de anemia hipoplásica.

▸ **Alterações da diferenciação celular.** Quando as células de um tecido modificam seu estado de diferenciação normal, tem-se metaplasia (do grego *meta* = variação, mudança).

▸ **Alterações da proliferação e da diferenciação celulares.** Quando há proliferação celular e redução ou perda de diferenciação, tem-se a displasia (do grego *dys* = imperfeito, irregular). A proliferação celular autônoma, em geral acompanhada de perda ou redução da diferenciação, é chamada neoplasia (do grego *neo* = novo). Atualmente, existe tendência a unificar o conceito desses dois termos, desaparecendo a palavra displasia. A proliferação celular acompanhada de redução da diferenciação deve ser chamada *neoplasia.*

▸ **Outros distúrbios.** Além das condições descritas, existem outras de posição ou conceituação mais imprecisas. *Agenesia* (do grego *genesis* = formação) significa uma anomalia congênita na qual um órgão ou parte dele não se forma (p. ex., agenesia renal, agenesia do septo interatrial do coração, agenesia de um lobo pulmonar). O termo *distrofia* é empregado para designar várias doenças degenerativas sistêmicas, genéticas ou não, como as distrofias musculares. *Ectopia* ou *heteropia* (do grego *ektos* = fora; *hetero* = diferente) é a presença de um tecido normal em localização anormal (p. ex., parênquima pancreático na parede do estômago). *Hamartias* são crescimentos focais, excessivos, de determinado tecido de um órgão. Quando formam tumores, estes são chamados *hamartomas*. *Coristia* consiste em erros locais do desenvolvimento em que um tecido normal de um órgão cresce em sítios nos quais normalmente não é encontrado (p. ex., proliferação de cartilagem no pulmão, longe da parede brônquica). A Figura 10.1 ilustra algumas das condições citadas.

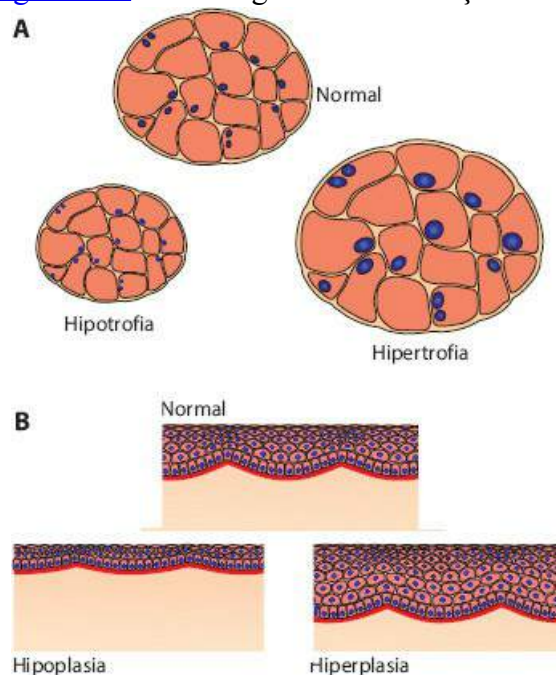



Figura 10.1 Representação esquemática de hipo e hipertrofia (**A**), hipo e hiperplasia (**B**).

Hipotrofia

Consiste em redução quantitativa dos componentes estruturais e das funções celulares, resultando em diminuição do volume das células e dos órgãos atingidos. Aumento da degradação de proteínas celulares (em lisossomos e pelo sistema ubiquitina-proteassomos) é o principal mecanismo de hipotrofia. Agressão a proteínas por radicais livres é causa frequente de hipotrofia, já que proteínas modificadas são ubiquitinadas e dirigidas aos proteassomos, onde são degradadas.

A hipotrofia pode ser fisiológica ou patológica. A primeira é a que ocorre na senilidade, quando todos os órgãos e sistemas do organismo reduzem as suas atividades metabólicas. Como afeta todo o indivíduo, não há prejuízo funcional importante. A hipotrofia patológica resulta de: (1) inanição. Deficiência nutricional resulta em hipotrofia generalizada; (2) desuso. Ocorre em órgãos ou tecidos que ficam sem uso por algum tempo, cujo exemplo clássico é o de músculos esqueléticos imobilizados; (3) compressão. Resulta da pressão exercida por uma lesão expansiva, como tumores, cistos, aneurismas etc.; (4) obstrução vascular. Diminuição do fornecimento de O_2 e nutrientes causa hipotrofia: obstrução das artérias renais, por exemplo, leva a hipotrofia do rim; (5) substâncias tóxicas que bloqueiam sistemas enzimáticos e a produção de energia pelas células, como acontece nos músculos do antebraço na intoxicação pelo chumbo; (6) hormônios. Redução de hormônios resulta em hipotrofia de células e órgãos-alvo. Deficiência dos hormônios somatotrófico ou tireoidianos causa hipotrofia generalizada; carência de hormônios com alvos específicos leva a hipotrofia localizada (como de gônadas na deficiência de gonadotrofinas); (7) inervação. Perda de estimulação nervosa resulta em hipotrofia muscular. O exemplo mais conhecido é a hipotrofia dos músculos dos membros inferiores na poliomielite; (8) inflamações crônicas.

As consequências da hipotrofia dependem da sua intensidade, do setor atingido e do contexto em que ela acontece. Na hipotrofia senil, como se trata de um fenômeno sistêmico, o organismo estabelece um novo estado de equilíbrio porque há redução das atividades metabólicas em todos os órgãos e sistemas. Na hipotrofia localizada, as consequências dependem da diminuição da atividade e da função do órgão acometido.

Hipertrofia

Hipertrofia é o aumento dos constituintes estruturais e das funções celulares, o que resulta em aumento volumétrico das células e dos órgãos afetados. Para que ocorra hipertrofia, algumas exigências devem ser atendidas: (a) o fornecimento de O_2 e de nutrientes deve suprir o aumento de exigência das células; (b) as células devem ter suas organelas e sistemas enzimáticos íntegros; células lesadas (degeneradas) não conseguem hipertrofiar-se como as células normais; (c) as células cuja atividade depende de estimulação nervosa só podem hipertrofiar se a inervação estiver preservada. Miocárdio desnervado, por exemplo, não se hipertrofia ou se hipertrofia pouco.

A hipertrofia, que pode ser fisiológica ou patológica, é uma forma de adaptação de células e de órgãos frente a maior exigência de trabalho. A *hipertrofia fisiológica* ocorre em certos órgãos e em determinadas fases da vida como fenômenos programados (p. ex., hipertrofia da musculatura uterina na gravidez). A *hipertrofia patológica* não é programada e surge por estímulos variados: (1) hipertrofia do miocárdio. Quando há sobrecarga do coração por obstáculo ao fluxo sanguíneo (hipertensão arterial, estenose valvar) ou do volume de sangue (insuficiência valvar, *shunt*), a parede cardíaca sofre hipertrofia (Figura 10.2); (2) hipertrofia da musculatura esquelética. Em atletas ou em trabalhadores que fazem grande esforço físico, os músculos esqueléticos entram em hipertrofia; (3) hipertrofia da musculatura lisa da parede de órgãos ocos, a montante de um obstáculo. É o que acontece na bexiga quando há obstrução urinária (p. ex., hiperplasia da próstata) ou com a parede intestinal em obstruções do trato digestivo (p. ex., inflamações, neoplasias etc.); (4) hipertrofia de neurônios. Ocorre em neurônios dos plexos mioentéricos a montante de estenose intestinal e em neurônios motores no hemisfério cerebral não lesado em caso de hemiplegia; (5) hipertrofia de hepatócitos. Após estimulação por barbitúricos, há hipertrofia de hepatócitos por aumento do retículo endoplasmático liso.

Tecidos e órgãos hipertróficos tornam-se aumentados de volume e de peso, por aumento volumétrico de suas células. A arquitetura básica do órgão mantém-se inalterada, mas aumenta o fluxo de sangue e de linfa. Algumas vezes, coexiste aumento do número de células. Como a hipertrofia constitui resposta a sobrecarga de trabalho, ao atingirem certo volume as células tendem a dividir-se ou induzem células-tronco a originar outras células.

Em alguns casos, o estímulo que leva a hipertrofia causa também aumento do material genético, podendo haver poliploidia (em células que não se dividem) ou multiplicação celular (em células capazes de proliferar). Na hipertrofia do miocárdio, existe também formação de novos miocardiócitos a partir de células-tronco, além de *poliploidia*, que resulta da divisão do núcleo mas sem divisão da célula.

Os estímulos que levam a hipertrofia atuam em numerosos genes, os quais codificam diversas proteínas, entre elas fatores de crescimento, receptores de fatores de crescimento e proteínas estruturais.

A hipertrofia é também reversível; cessado o estímulo, a célula volta ao normal. Em órgão em que ocorreram hipertrofia e hiperplasia, apoptose de células em excesso reduz a população celular aos níveis normais. Assim, após o parto o útero readquire suas dimensões normais por apoptose de leiomiócitos proliferados e por retorno ao volume normal dos que se hipertrofiaram. Na sobrecarga prolongada do miocárdio, as células hipertrofiadas sofrem apoptose, o que pode contribuir para insuficiência do órgão.

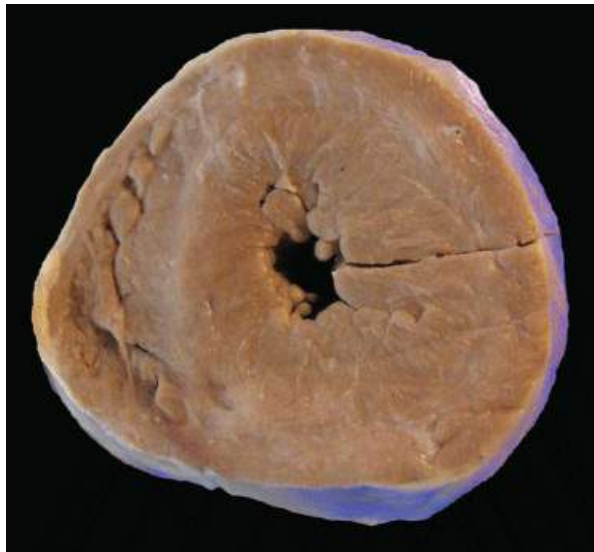



Figura 10.2 Hipertrofia do ventrículo esquerdo, do septo interventricular e dos músculos papilares em indivíduo com hipertensão arterial.

Hipoplasia

Hipoplasia é a diminuição da população celular de um tecido, de um órgão ou de parte do corpo. A região afetada é menor e menos pesada que o normal, mas conserva o padrão arquitetural básico. Há várias formas de hipoplasia. Durante a embriogênese, pode ocorrer defeito na formação de um órgão ou de parte dele (hipoplasia pulmonar, hipoplasia renal etc.). Após o nascimento, hipoplasia resulta de diminuição do ritmo de renovação celular, aumento da taxa de destruição das células ou ambos os fenômenos.

Hipoplasia pode ser fisiológica ou patológica. As *hipoplasias fisiológicas* mais comuns são a involução do timo a partir da puberdade e a de gônadas no climatério. Na senilidade, ao lado de hipotrofia também existe hipoplasia de órgãos, por aumento de apoptose. Entre as *hipoplasias patológicas*, as de maior interesse são as da medula óssea provocadas por agentes tóxicos ou por infecções. Disso resulta anemia aplásica (mais corretamente, hipoplásica), acompanhada ou não de redução do número das demais células sanguíneas. Outra hipoplasia importante é de órgãos linfoides na AIDS ou em consequência de destruição de linfócitos por corticoides.

As hipoplasias patológicas podem ser reversíveis, exceto as anomalias congênitas. Tal como ocorre na hipotrofia, as consequências da hipoplasia dependem de sua localização e sua intensidade. Muitas vezes hipotrofia (redução volumétrica de células) e hipoplasia (redução numérica de células) andam juntas. Na prática, o termo mais usado para indicar um órgão reduzido de volume é *hipotrofia*, embora em geral exista também hipoplasia.

Hiperplasia

Consiste no aumento do número de células de um órgão ou de parte dele, por aumento da proliferação e/ou por diminuição na apoptose. Hiperplasia só acontece em órgãos que contêm células com capacidade replicativa. Como na hipertrofia, o órgão afetado fica aumentado de volume e de peso (por causa do maior número de células). Em órgãos com hiperplasia, ocorrem aumento na síntese de fatores de crescimento e de seus receptores, além de ativação de rotas intracelulares de estímulo para a divisão celular.

Para haver hiperplasia, são necessárias as mesmas condições descritas para hipertrofia, como suprimento sanguíneo suficiente, integridade morfofuncional das células e inervação adequada. Tal como na hipertrofia, a hiperplasia é desencadeada por agentes que estimulam funções celulares, sendo também uma forma adaptativa das células a sobrecarga de trabalho. Muitas vezes um órgão apresenta concomitantemente hipertrofia e hiperplasia, pois uma mesma causa pode desencadear os dois processos.

A capacidade de hiperplasia tem limite. As células hiperplásicas não se multiplicam indefinidamente e conservam os mecanismos de controle da divisão celular. Hiperplasia é também reversível: se a causa é eliminada, a população celular volta ao nível normal. Essas propriedades são fundamentais para diferenciar hiperplasia de uma neoplasia; nesta, a proliferação celular é autônoma e independe da ação de um agente estimulador. No entanto, nem sempre é possível saber se há ou não um agente atuando para explicar o aumento da taxa de multiplicação celular. Por esse motivo, muitas vezes não é possível distinguir com segurança uma hiperplasia de um tumor benigno. Na prática, não existem critérios infalíveis para decidir se uma lesão proliferativa de órgãos dependentes de hormônio (p. ex., próstata, Figura 10.3) ou de certas glândulas endócrinas (p. ex., suprarrenal) é hiperplásica ou neoplásica.

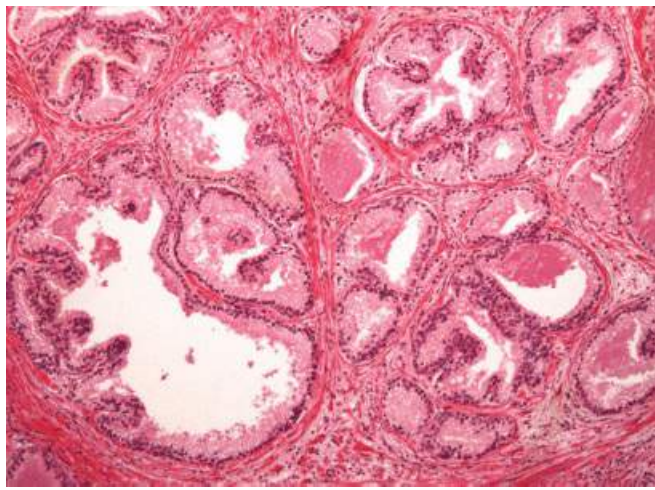



Figura 10.3 Hiperplasia da próstata. O epitélio hiperplásico forma projeções papilíferas para dentro das glândulas.

A hiperplasia pode ser também fisiológica ou patológica. Os principais tipos da primeira são hiperplasias compensadoras ou secundárias a estimulação hormonal, como no útero durante a gravidez ou nas mamas na puberdade ou na lactação. Exemplo clássico de hiperplasia compensadora é a que acontece no rim após nefrectomia ou lesões graves do outro rim (Figura 10.4). Nesse caso, o rim apresenta hiperplasia e hipertrofia de suas células e sofre aumento de peso e de volume. Hiperplasia compensadora pode ser estudada também experimentalmente, como na hepatectomia parcial. Algumas horas após remoção de parte do fígado, as células restantes entram em divisão, e em cerca de 2 semanas a população celular normal é restaurada. Na hiperplasia compensadora, geralmente coexiste hipertrofia celular. Hiperplasia compensadora é também uma forma de regeneração, que normalmente se faz dentro dos padrões e dos limites arquiteturais do órgão atingido. Algumas vezes, porém, surgem alterações no número e no arranjo das células neoformadas, resultando em hiperplasia patológica, como acontece na regeneração hiperplásica de hepatócitos que ocorre na cirrose hepática.

A causa mais conhecida de hiperplasia patológica é hiperestimulação hormonal. Quando existe hiperfunção da hipófise, por exemplo, todas as glândulas-alvo dos hormônios produzidos em excesso entram em hiperplasia. Síndrome de Cushing (hiperplasia e hiperfunção da cortical da suprarrenal), em particular, é causada por adenomas ou hiperplasias funcionantes da adeno-hipófise. Produção excessiva de TSH provoca hiperplasia da tireoide, e assim por diante. Em mulheres, aumento de estrógenos resulta em hiperplasia das mamas ou do endométrio, que tem grande interesse prático por aumentar o risco de câncer nesses órgãos. Hiperplasias inflamatórias são também hiperplasias patológicas. Em muitas inflamações, ocorrem regeneração de células epiteliais eventualmente destruídas e neoformação conjuntivovascular para reparar as perdas; em geral, há reprodução celular somente na quantidade necessária para recuperar as perdas. Em alguns casos, há liberação excessiva de fatores de crescimento e proliferação celular exagerada, ocorrendo hiperplasia do epitélio ou do tecido conjuntivo. Esse tipo de hiperplasia é encontrado em algumas inflamações da pele ou de mucosas, as quais podem resultar em lesões papilomatosas ou poliposas (hiperplasia pseudoepiteliomatosa). Por se acompanharem de aumento da reprodução celular, muitas hiperplasias patológicas são consideradas lesões potencialmente neoplásicas, já que nelas o risco de surgir um tumor é maior do que em tecidos normais.

Figura 10.4 Rim de rato. O rim à esquerda apresenta hiperplasia e hipertrofia compensadoras porque o órgão contralateral havia sido destruído por uma neoplasia maligna. Comparar com o rim normal de rato à direita.

Metaplasia

Metaplasia significa mudança de um tipo de tecido adulto (epitelial ou mesenquimal) em outro da mesma linhagem: um tipo de epitélio transforma-se em outro tipo epitelial; um epitélio, porém, não se modifica em tecido mesenquimal. Metaplasia resulta da inativação de alguns genes (cuja expressão define a diferenciação do tecido que sofre metaplasia) e desrepressão de outros (que condicionam o novo tipo de diferenciação). Em alguns processos de reparo e regeneração, células epiteliais podem diferenciar-se em fibroblastos (*transdiferenciação*, ver adiante).

Os tipos mais frequentes de metaplasia são: (1) transformação de epitélio estratificado pavimentoso não ceratinizado em

epitélio ceratinizado. É o que ocorre no epitélio da boca ou do esôfago em consequência de irritação prolongada; (2) epitélio pseudoestratificado ciliado em epitélio estratificado pavimentoso, ceratinizado ou não. O exemplo clássico é a metaplasia brônquica (escamosa) secundária a agressão persistente, cujo protótipo é o tabagismo; (3) epitélio mucossecretor em epitélio estratificado pavimentoso, com ou sem ceratinização. Aparece tipicamente no epitélio endocervical (mucíparo), que se transforma em epitélio escamoso do tipo ectocervical; (4) epitélio glandular seroso em epitélio mucíparo, como acontece na metaplasia intestinal da mucosa gástrica; (5) tecido conjuntivo em tecido cartilaginoso ou ósseo; (6) tecido cartilaginoso em tecido ósseo. Metaplasia é também um processo adaptativo que surge em resposta a várias agressões, e, como regra geral, o tecido metaplásico é mais resistente a agressões.

Em princípio, metaplasia resulta de irritação persistente que leva ao surgimento de um tecido mais resistente. No entanto, o tecido metaplásico pode resultar em menor proteção ao indivíduo: na metaplasia escamosa da árvore brônquica no tabagismo, por exemplo, há prejuízo na síntese de muco e desaparecimento dos cílios, ambos importantes como defesa do organismo contra infecções. Os exemplos de metaplasia mais comuns são: (1) agressões mecânicas repetidas, como as provocadas por próteses dentárias mal ajustadas no epitélio da gengiva ou da bochecha; (2) irritação por calor prolongado, como a causada no epitélio oral e do esôfago por alimentos quentes, ou a provocada no lábio pela haste de cachimbo; (3) irritação química persistente, como acontece com a fumaça do cigarro na mucosa respiratória; (4) inflamações crônicas, como nas mucosas brônquica e gástrica (Figura 10.5 A e B) ou no colo uterino (Figura 10.5 C). Metaplasia é reversível.

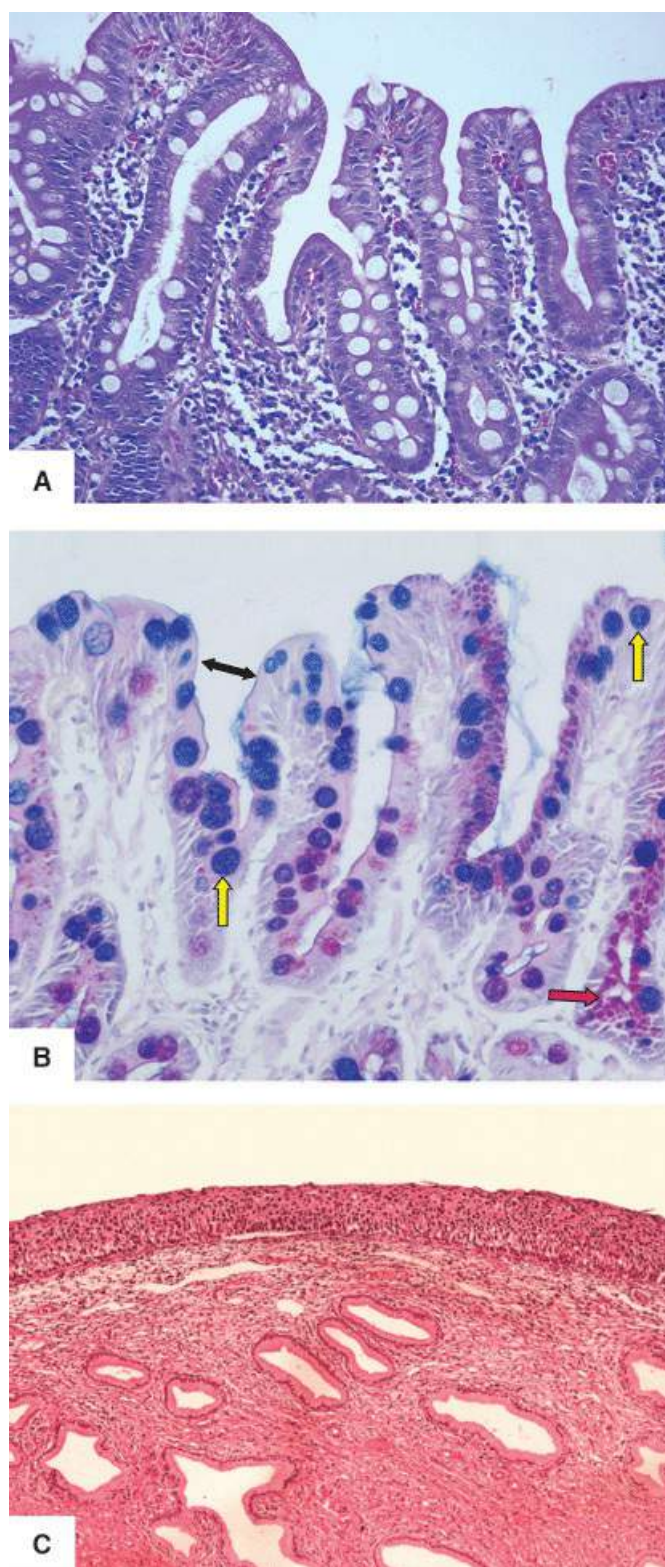



Figura 10.5 Metaplasia. **A.** Metaplasia intestinal no estômago. Grande número de células caliciformes (contendo vacúolos claros no citoplasma) e células absortivas, com borda em escova, não existentes normalmente na mucosa gástrica. **B.** Mesmo caso de **A**. Coloração por PAS-azul de alciano, mostrando mucinas ácidas nas células caliciformes (*setas amarelas*) e mucinas neutras em células mucossecretoras (*seta vermelha*). Notar ainda borda em escova (*seta preta*). (Cortesia da Prof[a] Ana Margarida M. F. Nogueira, Belo Horizonte-MG.) **C.** Metaplasia escamosa no epitélio endocervical. O epitélio de revestimento da endocérvice (notar numerosas glândulas mucosas no estroma) tornou-se estratificado e com padrão escamoso (o epitélio escamoso metaplásico apresenta também neoplasia intraepitelial).

Um tipo particular de metaplasia é a *leucoplasia* (do grego *leukos* = branco), que é um termo de significado predominantemente clínico e usado para indicar lesões que se apresentam como placas ou manchas brancacentas localizadas em mucosas (colo uterino, oral, esofágica etc.). Leucoplasia corresponde a metaplasia de um epitélio escamoso não ceratinizado em ceratinizado contendo várias camadas de ceratina.

▸ **Transdiferenciação.** Significa mudança de um tipo de célula diferenciada em outro tipo celular, de linhagem diferente. Células-tronco, que podem ser formadas inclusive a partir de células diferenciadas, podem originar progenitores de outras linhagens, criando a possibilidade de célula de uma linhagem originar célula de outra. O fenômeno foi observado inicialmente

em processos de reparo e regeneração, em que células epiteliais se diferenciam em fibroblastos; foi documentado também *in vitro*, mediante manipulação de células-tronco induzidas (iPS). O fenômeno *transição epiteliomesenquimal*, importante na progressão de neoplasias (ver adiante), parece representar desdiferenciação incompleta com reprogramação da célula epitelial até a fase de um precursor mesenquimal que se diferencia em miofibroblasto.

Displasia

Displasia é empregada para denominar condições patológicas muito diferentes, e, por isso mesmo, é um termo confuso. No contexto deste capítulo, displasia é uma condição adquirida caracterizada por alterações da proliferação e da diferenciação celulares acompanhadas de redução ou perda de diferenciação das células afetadas. Os exemplos mais conhecidos são displasias epiteliais, nas quais ocorrem aumento da proliferação celular e redução na maturação das células, que podem apresentar algumas atipias celulares e arquiteturais. Muitas vezes, displasias estão associadas a metaplasia ou se originam nela. As mais importantes são displasias de mucosas, como do colo uterino, de brônquios e gástrica, pois muitas vezes precedem os cânceres que se formam nesses locais. Todavia, nem sempre uma displasia progride para câncer, já que pode estacionar ou até mesmo regredir.

A atipia mais importante em displasias é a cariomegalia, por alterações no conteúdo de DNA. No colo uterino, há poliploidia e até aneuploidia. Displasia, portanto, é um processo mais complexo e com mais alterações na expressão de genes que regulam a proliferação e a diferenciação das células, razão pela qual muitas displasias são consideradas lesões pré-cancerosas. Hoje, existe tendência a abandonar o termo displasia. A Organização Mundial da Saúde (OMS) atribui às displasias em epitélios a denominação *neoplasias intraepiteliais*, de baixo ou alto grau, conforme a intensidade e a extensão das alterações celulares (Figura 10.6). Assim, fala-se em neoplasia intraepitelial cervical (NIC), neoplasia intraepitelial vulvar (NIV), neoplasia intraepitelial da próstata (PIN, de *prostatic intraepithelial neoplasia*) etc. Quanto mais grave a displasia, maior o risco de sua evolução para um câncer.

O termo displasia é empregado também para indicar outros processos patológicos cuja patogênese é variada e pouco conhecida. É o caso de certos defeitos malformativos (como a displasia renal) ou de doenças proliferativas acompanhadas de distúrbios arquiteturais, como a displasia óssea.

Lesões e condições pré-cancerosas

Certas alterações morfológicas ou algumas condições patológicas associam-se a maior risco de aparecimento de um câncer; são, por isso, conhecidas como *lesões* ou *condições pré-cancerosas*. Tais expressões, no entanto, devem ser entendidas e aplicadas criteriosamente, pois podem ter conotação imprecisa e incorreta. Antes de mais nada, é preciso ficar claro que a ideia de lesão pré-cancerosa é probabilística e estatística. *Lesão pré-cancerosa* é uma alteração morfológica que tem maior risco de evoluir para câncer do que o tecido normal em que ela se origina. Nem toda lesão pré-cancerosa, portanto, caminha para um tumor maligno (por essa razão, deveriam ser chamadas mais apropriadamente lesões potencialmente cancerosas). Além disso, não se sabe ao certo quanto tempo (meses ou anos) transcorre entre o achado de uma dessas lesões e o aparecimento do câncer.

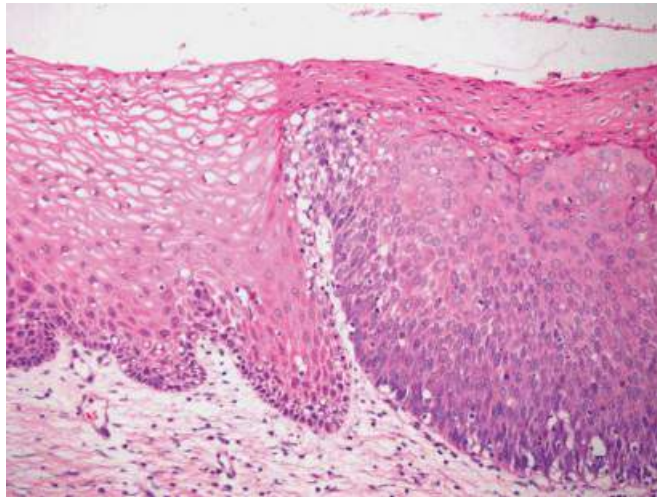



Figura 10.6 Displasia do colo uterino. Na metade à esquerda na figura, existe epitélio escamoso normal, notando-se camadas basal, intermediária e superficial. Na metade à direita, há hipercelularidade, perda da estratificação e pleomorfismo celular.

As principais lesões pré-cancerosas são displasias e, entre estas, as do colo uterino, da mucosa gástrica, do epitélio brônquico, do epitélio glandular da próstata e do epitélio vulvar; outro exemplo é o esôfago de Barrett (metaplasia intestinal no epitélio escamoso do esôfago). Quanto mais desenvolvida é a lesão, maior é a probabilidade de evoluir para câncer e menor o tempo gasto para ocorrer a transformação maligna. Também na patologia experimental, as lesões pré-canceroas têm grande interesse, já que precedem muitos dos cânceres induzidos em animais (p. ex., lesões da pele na carcinogênese cutânea por substâncias químicas).

Certas hiperplasias ou neoplasias benignas são também consideradas lesões pré-cancerosas, uma vez que têm maior risco

de transformar-se em neoplasia maligna. Bons exemplos são hiperplasia do endométrio e pólipos adenomatosos do intestino grosso, especialmente adenoma viloso, que têm alto risco de evoluir para adenocarcinomas. A regeneração hiperplásica que ocorre no fígado cirrótico também é um elemento importante na gênese do carcinoma hepatocelular.

Outras vezes, o indivíduo tem determinadas doenças, algumas de natureza genética, que o tornam mais predisposto a desenvolver certos tipos de câncer. Trata-se de defeitos hereditários em oncogenes, em genes supressores de tumor ou em genes de reparo do DNA que predispõem ao câncer. São exemplos a polipose familial do cólon (câncer do intestino grosso), o xeroderma pigmentoso (câncer cutâneo em regiões expostas à luz solar) e o carcinoma colorretal hereditário sem polipose, que serão abordados adiante (cânceres hereditários e defeitos nos mecanismos de reparo do DNA). Nessas doenças, não se encontram, pelo menos durante certo tempo, alterações morfológicas dos órgãos ou setores em que se formam os tumores. São, por isso, chamadas *condições pré-cancerosas*.

Inflamações crônicas, infecciosas ou não, também aumentam o risco de câncer, seja por elevar a taxa de regeneração celular por causa da perda de células pelo processo inflamatório, seja pela ação de radicais livres liberados pelas células inflamatórias.

Neoplasias

Não é fácil conceituar neoplasia. Por isso mesmo, é preferível primeiro conhecer suas propriedades para, depois, compreender sua definição. Em organismos multicelulares, a taxa de proliferação de cada tipo de célula é controlada com precisão por um sistema altamente integrado que permite replicação celular apenas dentro dos limites que mantêm a população normal em níveis homeostáticos. Como na maioria dos tecidos e órgãos há divisão celular contínua para restaurar as perdas naturais, a replicação celular é atividade essencial para o organismo. No entanto, ela deve seguir o controle rígido imposto ao sistema, pois, se for feita para mais ou para menos, o equilíbrio se quebra. Uma das características principais das neoplasias é justamente *proliferação celular descontrolada*.

Reprodução é atividade fundamental das células. Em geral, existe correlação inversa, de grau razoável, entre diferenciação e multiplicação celulares. Quanto mais avançado é o estado de diferenciação, mais baixa é a taxa de reprodução. Em neoplasias, em geral ocorre, paralelamente ao aumento da proliferação, perda da diferenciação celular. Como resultado de tudo isso, as células neoplásicas progressivamente sofrem *perda de diferenciação* e tornam-se atípicas.

Proliferação celular em condições normais é atividade complexa que depende da atuação coordenada de produtos de vários genes, os quais controlam o processo em resposta a estímulos internos e externos. A célula neoplásica sofre alteração nos seus mecanismos regulatórios de multiplicação, adquire *autonomia de crescimento* e torna-se independente de estímulos fisiológicos. As atividades celulares que se manifestam continuamente, sem regulação, são chamadas constitutivas; para a célula tumoral, *proliferação é atividade constitutiva*.

Feitas essas considerações, neoplasia pode ser entendida como a *lesão constituída por proliferação celular anormal, descontrolada e autônoma, em geral com perda ou redução de diferenciação, em consequência de alterações em genes ou proteínas que regulam a multiplicação e a diferenciação das células.* Nesse contexto, o que diferencia uma neoplasia de uma displasia e hiperplasia é exatamente a autonomia de proliferação. Quando ocorre em um órgão sólido, o maior número de células de uma neoplasia forma um *tumor*.

Dos pontos de vista clínico, evolutivo e de comportamento, as neoplasias são divididas em duas grandes categorias: benignas e malignas. As benignas geralmente não são letais nem causam sérios transtornos para o hospedeiro; por isso mesmo, podem evoluir durante muito tempo e não colocam em risco a vida do seu portador. As malignas em geral têm crescimento rápido e muitas provocam perturbações homeostáticas graves que acabam levando o indivíduo à morte.

Na grande maioria dos casos, as características macro e microscópicas das neoplasias permitem que elas sejam separadas em benignas e malignas. As neoplasias benignas e malignas têm dois componentes: (1) células neoplásicas (parênquima); (2) estroma conjuntivovascular. As propriedades biológicas das neoplasias, que serão comentadas ao longo do capítulo, dependem das características desses componentes e das interações entre eles.

Nomenclatura e classificação das neoplasias

Na prática, as neoplasias são chamadas de tumores. O termo "tumor" é mais abrangente, pois significa qualquer lesão expansiva ou intumescimento localizado, podendo ser causado por muitas lesões (inflamações, hematomas etc.). Neste texto, o termo tumor será empregado como sinônimo de neoplasia, que é a lesão expansiva formada por aumento do número de células.

O termo *câncer* é a tradução latina da palavra grega carcinoma (de *karkinos* = crustáceo, caranguejo). Foi usado pela primeira vez por Galeno (aproximadamente 138 a 201 d.C.) para indicar um tumor maligno da mama no qual as veias superficiais do órgão eram túrgidas e ramificadas, lembrando as patas de um caranguejo. *Cancerologia* ou *oncologia* é a parte da Medicina que estuda os tumores. *Cancerígeno* ou *oncogênico* é o estímulo ou agente causador de câncer.

A uniformização da nomenclatura das neoplasias é importante para que os dados de frequência, evolução, tratamento e prevenção obtidos em regiões geográficas diferentes possam ser comparados. A Organização Mundial da Saúde (OMS) edita periodicamente, com a participação de especialistas de vários países, publicações sobre a nomenclatura e a classificação dos tumores dos diferentes setores do organismo.

Os tumores podem ser classificados de acordo com vários critérios: (1) pelo comportamento clínico (benignos ou

malignos); (2) pelo aspecto microscópico (critério histomorfológico); (3) pela origem da neoplasia (critério histogenético). Nem sempre esses elementos são usados na denominação da lesão, sendo comuns alguns epônimos, como tumor de Wilms, linfoma de Hodgkin, tumor de Burkitt etc.

O critério mais adotado para se dar nome a um tumor é o histomorfológico, pelo qual a neoplasia é identificada pelo tecido ou célula proliferante. Algumas regras são importantes: (1) o sufixo -oma é empregado na denominação de qualquer neoplasia, benigna ou maligna; (2) a palavra carcinoma indica tumor maligno que reproduz epitélio de revestimento; quando usada como sufixo, também indica malignidade (p. ex., adenocarcinoma, hepatocarcinoma); (3) o termo sarcoma refere-se a uma neoplasia maligna mesenquimal; usado como sufixo, indica tumor maligno de determinado tecido (p. ex., fibrossarcoma, lipossarcoma etc.); (4) a palavra blastoma pode ser usada como sinônimo de neoplasia e, quando empregada como sufixo, indica que o tumor reproduz estruturas com características embrionárias (nefroblastoma, neuroblastoma etc.).

Na forma mais usual de denominar um tumor, toma-se o nome da célula, do tecido ou do órgão reproduzido e acrescentam-se os sufixos -oma, -sarcoma ou -carcinoma: lipoma (tumor benigno que reproduz lipócitos); hemangioma (tumor que reproduz vasos sanguíneos); condrossarcoma (tumor maligno que forma cartilagem); hepatoblastoma (tumor maligno que reproduz hepatócitos com características embrionárias); adenoma (tumor benigno que reproduz glândulas); adenocarcinoma (tumor maligno que forma glândulas). Além desses, o nome de um tumor pode conter outros termos para indicar certas propriedades da lesão ou sua diferenciação: carcinoma epidermoide (o epitélio neoplásico produz ceratina, tendo portanto diferenciação semelhante à da epiderme); adenocarcinoma cirroso (o estroma do tumor é muito desenvolvido e duro, dando consistência muito firme à lesão).

▸ **Teratomas.** São tumores benignos ou malignos originados de células toti ou multipotentes que se originam nas gônadas (testículos ou ovários) e, menos frequentemente, em outras sedes, sobretudo em correspondência com a linha mediana do corpo. Como se originam de células pluripotentes, os teratomas são constituídos por tecidos derivados de mais de um folheto embrionário (Figura 10.7). Em teratomas benignos, há diferenciação de tecidos, que formam estruturas organoides (pele e anexos, ossos, dentes, olho etc.), porém dispostos desordenadamente. Em teratomas malignos, a diferenciação é limitada (são imaturos), encontrando-se apenas raros esboços organoides de permeio com as células que sofreram transformação maligna.

No Quadro 10.1 estão indicados os tecidos fundamentais e os tipos de tumores que neles podem originar-se.

A classificação das neoplasias, especialmente para aplicação no cotidiano da prática clínica, não é algo simples e nem apenas um exercício de identificação histogenética, mas visa identificar nos aspectos morfológicos de uma lesão elementos que permitem extrair informações prognósticas ou preditivas que auxiliem na escolha do melhor tratamento. Em um mesmo local do corpo, é possível encontrar grande número de neoplasias diferentes. Nos rins, por exemplo, podem surgir carcinomas, linfomas, sarcomas e tumores embrionários. Muitos deles são morfologicamente muito distintos, têm evolução clínica diferente e, portanto, necessitam de tratamentos também diferentes. Em um laudo anatomopatológico, recebem nomes diferentes. Considerando-se apenas os carcinomas renais, existem alguns que se originam nos túbulos renais, enquanto outros se formam a partir do urotélio da pelve renal. Tais tumores exibem fatores de risco, apresentação clínica, comportamento biológico, aspectos microscópicos e moleculares diferentes e devem ser distinguidos ao se fazer o diagnóstico. Nos tumores dos túbulos renais, encontram-se carcinomas de células claras, carcinomas com células oxifílicas, carcinomas papilíferos e tantos outros. Parte do papel do patologista consiste em reconhecer tais variações por meio da correlação de aspectos morfológicos com a evolução clínica; cabe também identificar quando um determinado aspecto morfológico reflete uma mera curiosidade histológica ou representa uma informação prognóstica relevante para o tratamento. Assim, há de se distinguir entre doenças morfologicamente diferentes e variantes morfológicas sem significado clínico. Se se cria um novo nome para um tumor a cada novo aspecto morfológico, imuno-histoquímico ou molecular descrito em uma neoplasia, pode-se perder a relevância da informação contida no diagnóstico anatomopatológico. A tarefa árdua de classificar os tumores e seus subtipos em cada local do corpo é realizada por comitês de especialistas da OMS.

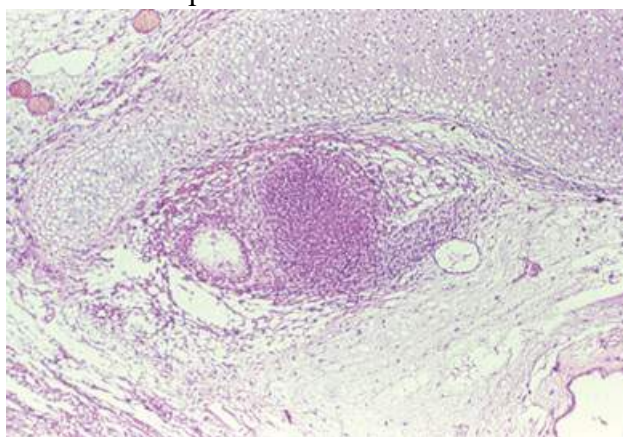



Figura 10.7 Teratoma do ovário. Estruturas epiteliais, extensa área com cartilagem e tecido mesenquimal.

Quadro 10.1 Nomenclatura resumida dos tumores

Estrutura proliferada e/ou origem do tumor	Tumor benigno	Tumor maligno
Tecidos epiteliais		
Epitélio de revestimento	Papiloma	Carcinoma
Epitélio glandular	Adenoma	Adenocarcinoma
Tecidos conjuntivos		
Tecido fibroso	Fibroma	Fibrossarcoma
Tecido adiposo	Lipoma	Lipossarcoma
Tecido cartilaginoso	Condroma	Condrossarcoma
Tecido ósseo	Osteoma	Osteossarcoma
Tecido mucoso	Mixoma	
Tecido hemolinfopoético		
Células do sangue		Leucemia
Órgãos linfoides		Linfoma
Tecidos musculares		
Liso	Leiomioma	Leiomiossarcoma
Estriado	Rabdomioma	Rabdomiossarcoma
Tecido nervoso		
Neuroblasto	Ganglioneuroma	Ganglioneuroblastoma
		Neuroblastoma
Neuroepitélio	Ependimoma	Ependimoma maligno
Células da glia	Astrocitoma	Glioblastoma
	Oligodendroglioma	Oligodendroglioma maligno
Nervos periféricos	Neurinoma (schwannoma)	Neurinoma (schwannoma) maligno
Meninges	Meningioma	Meningioma maligno
Vasos		
Sanguíneos	Hemangioma	Angiossarcoma
Linfáticos	Linfangioma	Linfangiossarcoma
Sistema melanógeno	Nevo	Melanoma maligno
Trofoblasto	Mola hidatiforme	Coriocarcinoma
Células multi ou totipotentes	Teratoma benigno	Teratoma maligno

A publicação da OMS sobre Classificação dos Tumores do Sistema Nervoso Central de 2007 exemplifica bem essa questão e denomina os tumores descritos mais recentemente conforme os princípios a seguir:

- Nova entidade nosológica. Quando se tem uma doença com características próprias nos aspectos morfológico, topográfico, faixa etária e comportamento biológico e não simplesmente um achado histopatológico particular. Exemplo: *tumor glioneuronal formador de roseta do IV ventrículo*: neoplasia rara, de comportamento benigno, descrito a partir de um artigo com 11 casos e complementado com outros relatos da literatura que anteriormente fazia parte do grupo do tumor disembrioplástico neuroepitelial do cerebelo. Por causa da idade de manifestação, da localização, do aspecto histológico e do curso clínico característicos, o tumor foi considerado uma nova entidade na classificação da OMS de 2007
- Variantes morfológicas. Trata-se de tumor com características morfológicas com alguma relevância clínica

(prognóstico), mas que ainda faz parte de uma doença com características clínicas previamente definidas. Exemplo: *meduloblastoma com extensa nodularidade*: meduloblastoma com áreas pobres e ricas em fibras reticulares que conferem morfológica característica, com maior propensão à maturação ganglionar após radio e quimioterapia e com melhor prognóstico do que o meduloblastoma convencional

- Padrão de diferenciação. Refere-se a achados morfológicos identificáveis sem significado clínico ou anatomopatológico. Exemplo: *meduloblastoma com diferenciação miogênica*: apresenta os mesmos achados clínicos, mesmo comportamento biológico e mesmos aspectos moleculares que o meduloblastoma convencional.

Recentemente, a classificação dos tumores elaborada pela OMS incorporou outros critérios para decidir sobre a classificação de algumas neoplasias. Neoplasias morfologicamente similares, mas com comportamento diferente ou com ativação de vias de sinalização específicas ou alvos terapêuticos moleculares distintos, são reconhecidas pela presença de alterações moleculares. O patologista continua tendo papel relevante nessa classificação, porque o encontro de certos achados morfológicos recomenda a pesquisa de alterações moleculares para a correta classificação do tumor. Considerando ainda os tumores renais: existem carcinomas renais denominados carcinoma com translocação Xp11 e carcinoma com deficiência de fumarato hidratase, este último reconhecido como o tumor renal associado a uma síndrome genética com mutação no gene da enzima fumarato hidratase do ciclo de Krebs (cromossomo 1q42.2), que cursa com leiomiomatose hereditária e carcinoma de células renais. Existe tendência de classificar os tumores com base em aspectos morfológicos e moleculares nas mais diversas topografias do corpo, o que aumenta a complexidade da classificação das neoplasias por requerer associação entre disciplinas e recursos tecnológicos distintos. Classificação mais detalhada de uma neoplasia, utilizando todos os recursos disponíveis, sobretudo os testes moleculares, pode beneficiar os pacientes por fornecer diagnóstico mais específico, permitindo conduta mais individualizada e maior possibilidade de sucesso terapêutico.

■ Neoplasias benignas

Apesar de muitas vezes não representarem grande problema para seus portadores, os tumores benignos têm grande interesse prático por sua frequência e pelas consequências que podem trazer. Seja por seu volume, seja por sua localização ou outras propriedades, tumores benignos podem causar vários transtornos (obstrução de órgãos ou estruturas ocas, compressão de órgãos, produção de substâncias em maior quantidade etc.), inclusive morte. Nesse sentido, o termo “benigno” deve ser entendido com reservas.

As células das neoplasias benignas em geral são bem diferenciadas e podem até ser indistinguíveis das células normais correspondentes. As atipias celulares e arquiteturais são discretas, ou seja, o tumor reproduz bem o tecido que lhe deu origem. Como a taxa de divisão celular é pequena (baixo índice mitótico), em geral o tumor tem crescimento lento. Em tumores benignos, as células crescem unidas entre si, não se infiltram nos tecidos vizinhos e formam uma massa geralmente esférica (Figura 10.8 A). Esse crescimento é do tipo *expansivo* e provoca compressão de estruturas adjacentes, que podem sofrer hipotrofia. Com frequência, forma-se uma cápsula fibrosa em torno do tumor (Figura 10.8 B); com isso, a neoplasia fica mais ou menos bem delimitada e pode ser completamente removida por cirurgia. Em geral, tumores benignos não recidivam após ressecção cirúrgica. O crescimento lento do tumor permite o desenvolvimento adequado de vasos sanguíneos, assegurando boa nutrição das células. Degenerações, necroses e hemorragias são pouco comuns. Por essa razão e pelo fato de não se infiltrar nem destruir tecidos vizinhos, o tumor benigno não leva a ulceração. Além disso, não compromete a nutrição do hospedeiro e nem produz substâncias que podem causar anemia ou caquexia.

Há várias exceções. Apesar de bem delimitado, adenoma pleomórfico de glândulas salivares, por exemplo, com frequência recidiva após cirurgia. Por outro lado, células de tumores benignos não se disseminam espontaneamente, mas podem ser levadas a distância. Por traumatismos ou por grande aumento da pressão intracavitária, cistadenomas papilíferos do ovário podem romper-se e liberar células ou papilas na cavidade peritoneal. Por movimentos das alças intestinais, essas células podem espalhar-se e implantar-se no peritônio, onde formam colônias tumorais secundárias. Além disso, certos tumores histologicamente benignos podem ser letais. É o caso de adenomas secretores de substâncias importantes na homeostase que, quando em excesso, podem causar morte (tumores pancreáticos secretores de insulina podem levar a hipoglicemia fatal). Outro exemplo de tumor biologicamente maligno é o de neoplasias localizadas em sedes vitais, como a cavidade craniana. Mesmo com crescimento lento e sendo circunscritos e desprovidos de capacidade invasora, certos gliomas situados profundamente no encéfalo são de difícil acesso cirúrgico e não podem ser totalmente ressecados; quando atingem certo volume, podem interromper a circulação do liquor, comprimir e deslocar estruturas nervosas vitais e levar o paciente à morte. Por tudo isso, essas neoplasias não podem ser classificadas como benignas ou malignas apenas por seus aspectos morfológicos; componentes da biologia da lesão, seu componente clínico e suas formas de evolução são também muitas vezes indispensáveis para se rotular um tumor como benigno ou maligno.

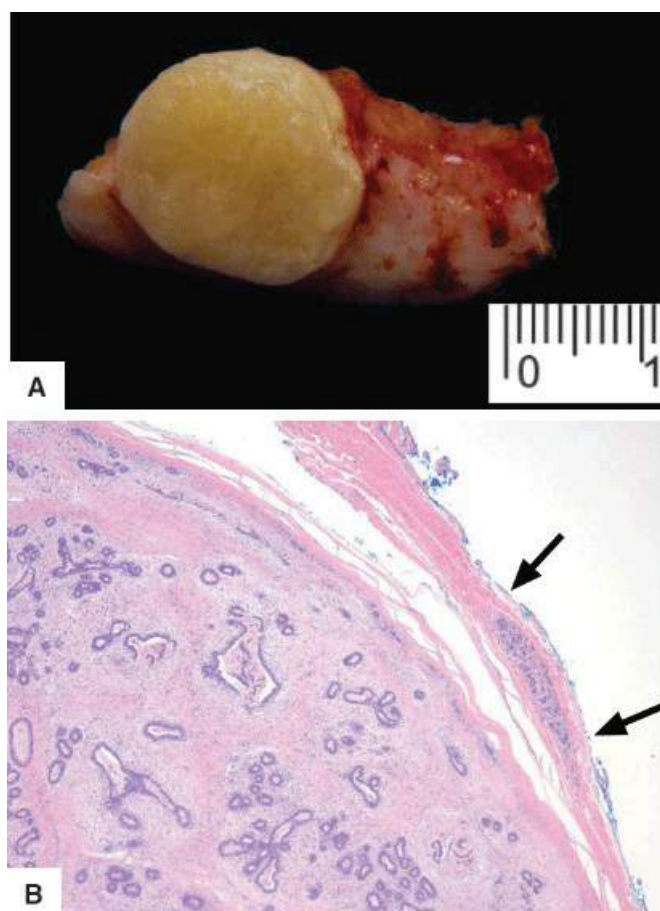



Figura 10.8 Fibroadenoma da mama. **A.** Lesão nodular, homogênea e bem delimitada do parênquima. **B.** Aspecto microscópico. A neoplasia está envolvida por cápsula de tecido conjuntivo (*setas*).

■ Neoplasias malignas

De acordo com estatísticas disponíveis, o câncer afeta parcela expressiva da população mundial e é uma das principais causas de morte. Apesar do declínio do número de óbitos para alguns tipos da doença (linfomas, leucemias, certas neoplasias da infância etc.), a taxa de mortalidade global por câncer tem aumentado nas últimas décadas. Segundo a OMS, cerca de 6 milhões de pessoas morrem anualmente por câncer em todo o mundo. No Brasil, estimativas do Instituto Nacional de Câncer indicam que em 2016 são esperados cerca de 600.000 novos casos de câncer. Dado o impacto que tudo isso tem na população, é muito natural que sejam enormes os esforços para se encontrarem modos mais eficazes de se enfrentar a doença. As frentes mais importantes nessa batalha são o aprimoramento do diagnóstico (a detecção precoce permite maior chance de controle da doença), novas modalidades de tratamento (procedimentos menos agressivos e dirigidos essencialmente às células malignas) e medidas preventivas aplicáveis à população (para cuja adoção é essencial conhecer as causas e os mecanismos de aparecimento do câncer). Nas últimas décadas, houve formidável progresso no conhecimento e na abordagem dessa doença, graças, em boa parte, aos grandes investimentos feitos por muitos países em pesquisa básica e aplicada em Oncologia.

As propriedades morfológicas, biológicas e clínicas mais importantes das neoplasias malignas estão descritas nas próximas páginas. As principais características das neoplasias benignas e malignas estão resumidas no Quadro 10.2.

Quadro 10.2 Características das neoplasias benignas e malignas

Características	Neoplasias benignas	Neoplasias malignas
Taxa de crescimento	Baixa	Alta
Figuras de mitose	Raras	Frequentes
Grau de diferenciação	Bem diferenciadas	Desde bem diferenciadas até anaplásicas
Atipias celulares e arquiteturais	Raras	Frequentes
Degeneração, necrose	Ausentes	Presentes
Tipo de crescimento	Expansivo	Infiltrativo
Cápsula	Presente	Geralmente ausente
Limites da lesão	Bem definidos	Imprecisos

Efeitos locais e sistêmicos	Geralmente inexpressivos	Geralmente graves e às vezes letais
Recidiva	Em geral ausente	Presente
Metástases	Ausentes	Presentes

Aspectos macroscópicos. Os tumores podem ser císticos ou sólidos (Figura 10.9). Os tumores benignos são geralmente bem delimitados e frequentemente apresentam cápsula de tecido conjuntivo. Exceções existem, como alguns gliomas (tumores do sistema nervoso) e tumores vasculares, que têm limites pouco precisos e não possuem cápsula. Os tumores malignos, em geral, são pouco delimitados, não possuem cápsula e comumente invadem os tecidos e estruturas vizinhos. Os tumores sólidos apresentam-se macroscopicamente sob quatro tipos, cujo conhecimento é útil para os diagnósticos anatômico, por imagens (radiologia, ultrassonografia, tomografia etc.) e clínico.

O tipo **nodular**, em que o tumor forma uma massa expansiva que tende a ser esférica, é visto em tumores benignos (Figura 10.10) e em malignos originados em órgãos sólidos (fígado, pulmões e rins, Figura 10.9 B). O tipo **vegetante**, encontrado em tumores benignos ou malignos que crescem em superfície (pele ou mucosas), forma massa exofítica que pode ser poliposa, papilomatosa ou em couve-flor (Figura 10.11). As neoplasias vegetantes tendem a ulcerar-se precocemente. O tipo **infiltrativo** é praticamente exclusivo de tumores malignos. Embora em todos os cânceres haja infiltração de tecidos vizinhos (o tumor não respeita limites), o tipo infiltrativo é assim chamado para ressaltar o aspecto macroscópico predominante da lesão. Nele ocorre infiltração maciça da região acometida, mas sem formar nódulos ou vegetações. Por isso, o órgão torna-se espessado, mas fica menos deformado do que nas outras formas. Quando se origina em órgãos ocos, e especialmente quando é do tipo anular (que compromete toda a circunferência do órgão), provoca estenose (Figura 10.12). Uma variedade do tipo infiltrativo é o câncer *cirroso*, no qual se forma grande quantidade de estroma conjuntivo, como acontece no câncer da mama. O tumor **ulcerado** é o que sofre ulceração precoce; é quase exclusivo de neoplasias malignas. A lesão infiltra-se nos tecidos adjacentes e ulcera-se no centro, formando uma cratera que geralmente tem bordas endurecidas, elevadas e irregulares (Figura 10.13). Em muitos casos, especialmente em tumores malignos, existem combinações desses tipos, como neoplasia ulcerovegetante etc. Com o aumento da sensibilidade dos métodos de diagnóstico por imagens, os tumores estão sendo reconhecidos em fases cada vez mais precoces, quando esses padrões macroscópicos clássicos podem não ser tão evidentes.

Aspectos microscópicos. Todo tumor é formado células neoplásicas (parênquima tumoral) e estroma conjuntivovascular. No início, só existem células neoplásicas; à medida que a lesão cresce, surge o componente estromático. Tumores com até 1 a 2 mm não possuem vasos; a partir desse tamanho, formam-se vasos sanguíneos na neoplasia (angiogênese). As neoplasias não possuem inervação. A dor sentida pelos pacientes cancerosos é devida a infiltração ou compressão de terminações nervosas existentes em tecidos vizinhos.

Embora as células neoplásicas tendam a apresentar o mesmo aspecto das células normais, pode haver diferenças marcantes. Em **neoplasias benignas**, as células são bem diferenciadas e podem ser até indistinguíveis das células normais correspondentes. As atipias celulares e arquiteturais são discretas, e o tumor reproduz bem o tecido que lhe deu origem. As células crescem unidas entre si e não se infiltram nos tecidos vizinhos; seu crescimento é do tipo expansivo e comprime estruturas adjacentes. Com frequência, forma-se uma cápsula fibrosa em torno do tumor. O crescimento lento da lesão permite a formação de vasos sanguíneos, assegurando boa nutrição das células; desse modo, degenerações e necrose são pouco comuns.

As células das **neoplasias malignas** têm propriedades bioquímicas, morfológicas e funcionais diferentes. Como nelas a taxa de multiplicação é elevada (**alto índice mitótico**), em geral seu crescimento é rápido; o mesmo não acontece com o estroma e os vasos sanguíneos, que se desenvolvem mais lentamente, resultando muitas vezes em degenerações, necrose, hemorragia e ulceração: as neoplasias malignas frequentemente sangram e apresentam áreas de necrose. Também devido ao crescimento infiltrativo, não apresentam cápsula.

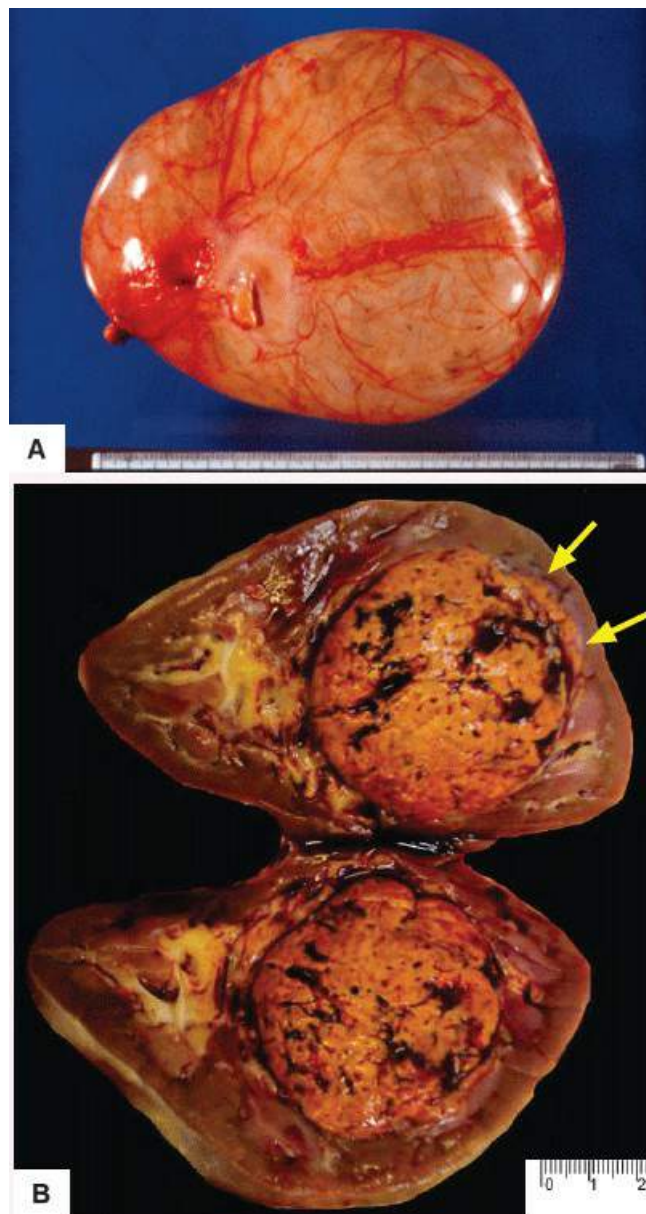



Figura 10.9 **A.** Cistadenoma seroso do ovário. Lesão cística volumosa, com parede delgada e bem vascularizada. **B.** Adenocarcinoma nodular do rim. A lesão apresenta áreas de necrose e de hemorragia. Apesar de parcialmente encapsulado, o tumor infiltra-se no parênquima renal (*setas*).

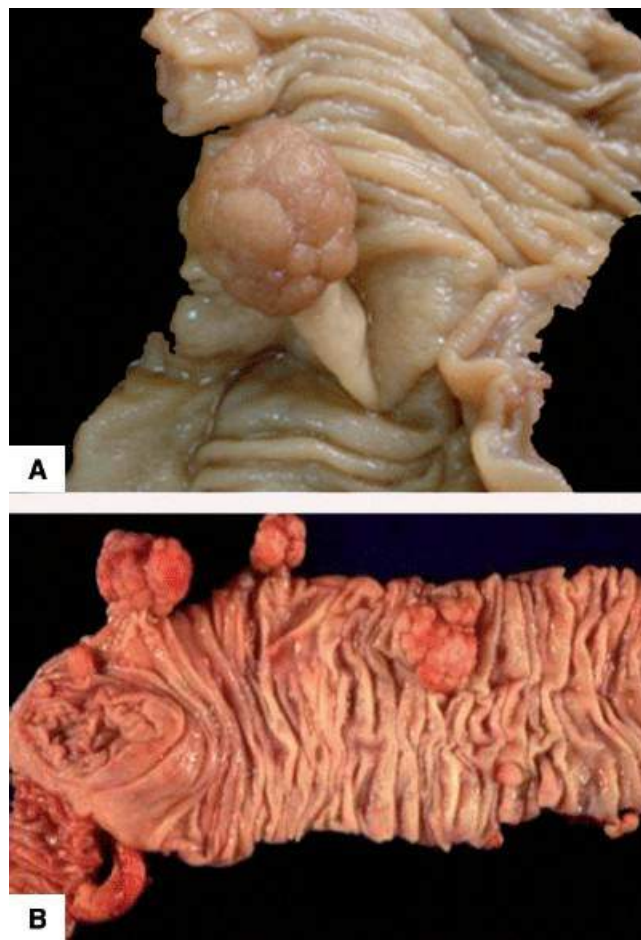



Figura 10.10 A. Pólipo do intestino grosso. **B.** Numerosos pólipos do intestino grosso, sésseis ou pediculados.

As células cancerosas são em geral mais volumosas do que as normais, sobretudo por aumento do núcleo (**aumento da relação núcleo/citoplasma**). A cromatina é irregular e mais compacta (**hipercromasia nuclear**), podendo haver células bi ou multinucleadas. Figuras de **mitose** são frequentes, não só típicas como atípicas (mitoses tri ou multipolares); anomalias cromossômicas também são comuns, sobretudo aumento do número de cromossomos (tri e tetraploidia, sendo aneuploidia mais frequente em neoplasias mais agressivas). Muito comum é a maior quantidade de células por unidade de área (**hipercelularidade**). O citoplasma também se altera, havendo muitas vezes variações pronunciadas no volume e na forma das células (**pleomorfismo celular**). Em virtude da perda de **diferenciação celular**, as células malignas apresentam **atipias** variadas (Figura 10.14); algumas vezes, as células tornam-se monstruosas e perdem seus aspectos morfológicos específicos, a ponto de não se saber se são epiteliais ou mesenquimais. Atipia acentuada e perda completa das características morfológicas de uma célula caracterizam a **anaplasia**. Por causa das atipias celulares, há também atipias arquiteturais ou histológicas, pois as células não se organizam segundo a orientação própria do tecido normal. Em adenocarcinomas, as glândulas apresentam inversão da polarização das células e tendem a formar glândulas pequenas com luz reduzida ou mesmo apenas cordões celulares sem lúmen evidente.

Figura 10.11 Tumor vegetante e papilífero do reto (aspecto de couve-flor).

Figura 10.12 Adenocarcinoma infiltrativo do cólon, do tipo anular e estenosante. Notar dilatação do órgão a montante da lesão.

Figura 10.13 Adenocarcinoma do estômago, do tipo ulcerado. Lesão crateriforme com bordas irregulares e elevadas.

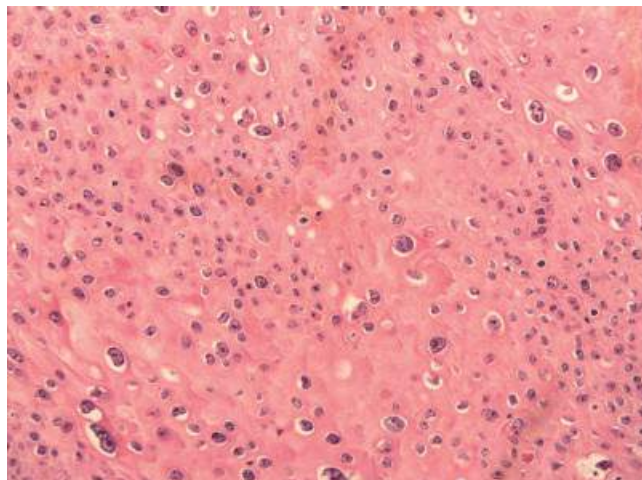



Figura 10.14 Carcinoma de células escamosas. Hipercelularidade e intenso pleomorfismo celular. Os núcleos de algumas células são volumosos e muito atípicos.

Como são menos aderidas entre si, as células cancerosas podem movimentar-se e infiltrar-se no estroma e nos tecidos adjacentes (Figura 10.15). Também devido ao crescimento infiltrativo, os limites do câncer com as estruturas adjacentes são pouco definidos, e, em consequência, a remoção completa do tumor muitas vezes é difícil. Em muitos casos, em torno da lesão principal existem ilhotas ou cordões de células neoplásicas que proliferam e podem dar origem a novos tumores. Por tudo isso, o cirurgião normalmente procura retirar certa quantidade de tecidos aparentemente normais (*margem de segurança*) na tentativa de que todo o tumor seja removido. Mesmo assim, o câncer tem tendência a recidiva local.

Durante certo tempo na evolução inicial de carcinomas, as células neoplásicas ficam restritas à camada epitelial e limitadas pela membrana basal. Como não há invasão do estroma subjacente, fala-se em carcinoma *in situ* (CIS, Figura 10.16).

As neoplasias malignas têm estroma com vários tipos celulares: células endoteliais, pericitos, fibroblastos, mastócitos e células originadas da medula óssea, incluindo leucócitos, precursores de células dendríticas, células-tronco mesenquimais e células supressoras mieloides. A origem dessas células é complexa: originam-se do estroma dos tecidos vizinhos (p. ex., endotélio vascular e fibroblastos), diferenciam-se a partir de precursores vindos da medula óssea (pericitos, mastócitos) ou vêm da circulação, fazendo parte da inflamação induzida no tumor (leucócitos exsudados e células supressoras mieloides). Admite-se que as células neoplásicas possam originar alguns tipos de células do estroma, especialmente fibroblastos associados ao tumor. Esta possibilidade tem sido evidenciada em alguns tumores em que células-tronco do tumor mostram ampla plasticidade, originando células com características de endotélio ou de fibroblastos associados ao tumor. Células do estroma do câncer mostram algumas propriedades bem diferentes daquelas do estroma do tecido de onde o tumor se originou, todas voltadas para facilitar a progressão da neoplasia. Tais diferenças são induzidas pelas células cancerosas nas do estroma de origem ou são adquiridas durante a diferenciação de células do estroma originadas de células-tronco do tumor. Complexa também é a interação das células cancerosas com o estroma durante a carcinogênese, pois o desenvolvimento do câncer depende não somente de alterações genéticas ou epigenéticas em células neoplásicas, mas também do estroma, como será visto adiante.

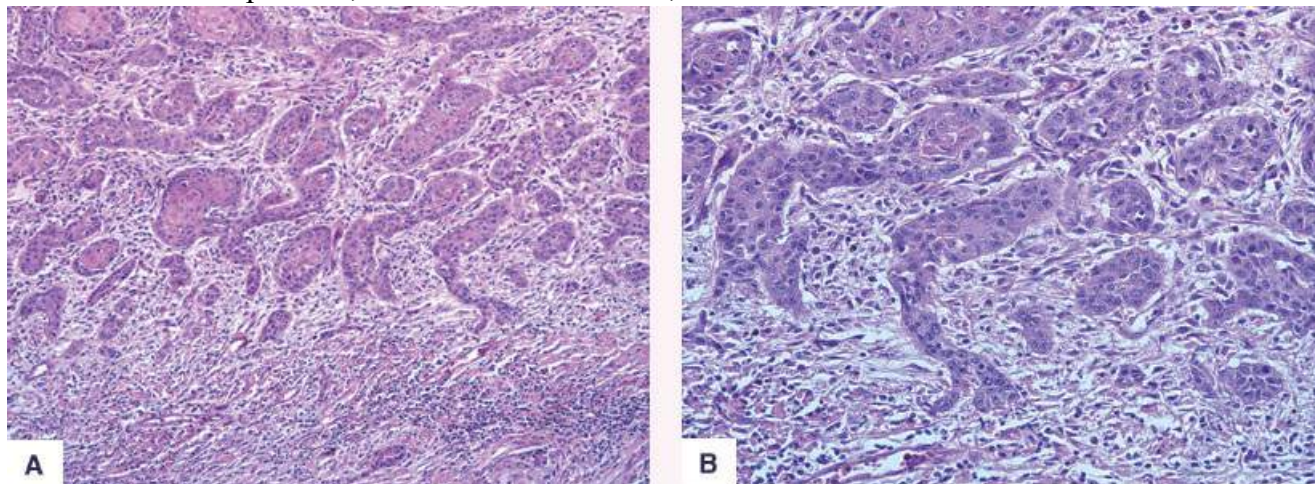



Figura 10.15 Carcinoma de células escamosas do pulmão. **A.** Aspecto panorâmico. Massas ou ninhos de células neoplásicas infiltram-se no tecido conjuntivo adjacente. **B.** Detalhe da infiltração das células cancerosas.

A quantidade e a qualidade das células no estroma nos diferentes tipos de câncer varia bastante; o que mais chama a atenção é o exsudato inflamatório, presente, mesmo que escasso, em todos os tumores. Admitiu-se inicialmente que as

células inflamatórias estariam exercendo efeito defensivo contra a neoplasia, o que levou pesquisadores a estudarem quantitativamente tais células tentando correlacionar o seu número com o prognóstico após remoção cirúrgica da lesão. Os resultados mostraram que maior número de células inflamatórias no tumor não se correlacionava sempre com melhor prognóstico, podendo inclusive indicar o oposto – ou seja, pior evolução. Com a utilização de marcadores fenotípicos de células inflamatórias, verificou-se que, quando predominam linfócitos T CD4+ produtores de IFN-γ (Th1), macrófagos ativados do tipo M1 e linfócitos citotóxicos T CD8+, há nítida correlação com melhor prognóstico. Se há predomínio de linfócitos Th2, de macrófagos alternativamente ativados (M2) ou de células mieloides supressoras, o número dessas células associa-se a pior evolução. Tais observações reforçam a suspeita de que o câncer induz o sistema imunitário a trabalhar a seu favor.

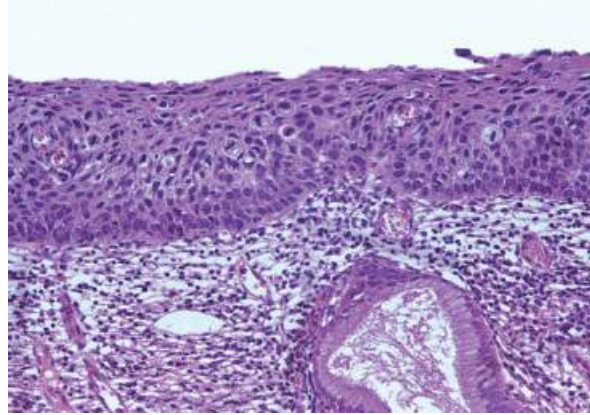



Figura 10.16 Carcinoma *in situ* do colo uterino. O epitélio escamoso é formado por células pleomórficas e atípicas, com numerosas figuras de mitose. Não há, porém, invasão do estroma subjacente (o limite entre a lesão e o tecido conjuntivo é nítido).

A quantidade e a qualidade da MEC no estroma dos cânceres também é muito variável. A quantidade de colágeno é pequena, enquanto o ácido hialurônico é abundante, o que favorece o deslocamento das células tumorais. Há tumores que induzem grande produção de MEC, especialmente de colágeno, formando tecido conjuntivo denso, pobre em células, com fibras colágenas grossas e muito acidófilas. Esses são denominados tumores desmoplásicos, não se conhecendo o significado dessa produção exagerada de MEC.

Propriedades e características das células malignas

As neoplasias malignas são formadas por células que apresentam certas propriedades cujo conhecimento é essencial para a compreensão da doença. Embora particulares nos cânceres, tais propriedades existem em células normais em diferentes fases da vida. As propriedades das células cancerosas aproximam-se, de modo variável, daquelas de células embrionárias normais, o que está de acordo com os sinais fenotípicos de perda de diferenciação. A aquisição de novas propriedades acompanha-se de modificações fenotípicas, conferindo às células cancerosas a imortalização e a capacidade de autossustentação, de invasão, de evasão do sistema imunitário e de formar colônias a distância.

As propriedades e as características fenotípicas mais importantes das células malignas são: (a) autonomia de proliferação; (b) insensibilidade aos sinais inibidores de mitose; (c) evasão da apoptose; (d) evasão da senescência replicativa; (e) autonomia de sobrevivência; (f) instabilidade genômica; (g) capacidade de recrutar células inflamatórias; (h) capacidade de evasão do sistema imunitário; (i) adaptações metabólicas, que permitem sobrevivência em ambiente menos oxigenado; (j) capacidade de invadir; (k) capacidade de metastatizar.

▸ **Autonomia de sinais de proliferação.** Resulta de:

■ Produção de fatores de crescimento pelas células tumorais e pelas do estroma ativadas pelas células neoplásicas

■ Mutações ativadoras em oncogenes que codificam fatores de crescimento ou seus receptores, gerando ligantes (fatores de crescimento) com maior afinidade ou receptores que permanecem ativados independentemente da presença do agonista: alguns carcinomas produzem PDGF, enquanto alguns carcinomas da mama e gliomas sintetizam EGFR mutado (truncado)

■ Mutação com ganho de função em oncogenes que codificam moléculas transdutoras do sinal do receptor, as quais permanecem ativadas independentemente da ativação do receptor 1 (p. ex., BRAF no carcinoma papilífero da tireoide, que fica permanentemente ativado, mantendo ativa a via das MAPK (ver Figura 10.23)

■ Hiperexpressão de genes que acionam o ciclo celular por translocação de um gene para junto de um promotor potente. Tal ocorre em: (a) cadeias pesadas das imunoglobulinas no linfoma de Burkitt, pela translocação t(8;14), que aproxima os genes *IGH* e *MYC*); (b) ciclina D1 (CDN1) no linfoma de células do manto, pela translocação t(11;14), que justapõe os genes *IGH* e *CCDN1*

■ Quebra cromossômica com inversão que gera genes de fusão que codificam proteínas ativas (receptores ou proteínas cinases do citosol), independentemente do estímulo necessário para sua ativação (receptor com atividade

cinase em tirosina originado por inversão no oncogene *RET* no carcinoma papilífero da tireoide; proteína híbrida BCR-ABL, com atividade de cinase em tirosina no citosol, na leucemia mieloide crônica).

▸ **Insensibilidade aos sinais inibidores de mitose.** Decorre de:

- Mutação inativadora em genes que codificam moléculas reguladoras da via MAPK (p. ex., mutações em *RAS* que levam a perda da atividade de GTPase, mantendo a proteína RAS permanentemente ativada; mutação com perda de função ou deleção do gene *PTEN* – ver Figura 10.23 –, cujo produto é uma proteína fosfatase que desfosforila moléculas na via de divisão celular)
- Mutação com perda de função ou deleção de genes supressores de tumor que controlam o ciclo celular (p. ex., pRB, que sequestra o fator de transcrição E2F – ver Figura 8.2 –, o qual ativa a entrada em G1; p53, que inativa complexos ciclina/CDK, bloqueando a progressão do ciclo celular nas suas diferentes fases)
- Perda de inibição por contato. Células normais em cultura multiplicam-se e locomovem-se em uma superfície até formarem uma monocamada. Quando as células atingem o estágio de confluência, cessam o seu crescimento e a sua movimentação. Esse fenômeno é chamado inibição por contato ou inibição dependente de densidade. Células malignas continuam se multiplicando mesmo após terem atingido o estado de confluência e passam a formar pilhas de células superpostas (ver Figura 10.22). Esse fenômeno depende do sistema caderina/β-catenina: quando as células estão separadas, sem adesão pela caderina, a β-catenina fica livre no citoplasma; não sendo degradada, ativa fatores de transcrição (ver Figuras 8.6 e 10.30). O gene supressor de tumor *NF-2* (deletado ou inativado na neurofibromatose) codifica uma proteína citosólica (merlina) que liga moléculas de adesão (caderinas E) com receptores de fatores de crescimento, mantendo-os inativos; células em proliferação, ao estabelecer contato e adesão com células vizinhas, têm os receptores para fatores de crescimento inibidos pela proteína merlina ligada a caderinas. O produto do gene supressor de tumor *LKB1*, cujo produto organiza a polaridade das células epiteliais, também está envolvido na perda de inibição por contato. Após o contato celular, *LKB1* é ativado e sua ação orquestra a polarização celular e inibe o *MYC*, impedindo a estimulação da divisão celular
- Modificação na atividade de fatores de crescimento inibidores da divisão celular que se tornam ativadores de proliferação celular descontrolada. O exemplo mais conhecido é o do TGF-β, que é forte inibidor de proliferação celular. Em células cancerosas, as vias de transdução de sinal que inibem a proliferação ficam inibidas, enquanto as vias que induzem a transição epiteliomesenquimal tornam-se ativas.

▸ **Evasão dos mecanismos de apoptose.** Resulta da inibição de genes pró-apoptóticos, da hiperexpressão de genes antiapoptóticos (gene *BCL-2*, pela translocação t(14;18) no linfoma folicular) ou da inativação de genes cujos produtos fazem a checagem de lesões no DNA (p. ex., *TP53*, frequentemente inativado em vários tumores).

▸ **Autofagia.** Envolvida na morte celular regulada, pode interferir na imortalização de células cancerosas. Camundongos com inativação de genes indutores de autofagia são mais suscetíveis a tumores induzidos, o que sugere que a autofagia tem algum efeito antitumorigênico associado ou não a apoptose. Curiosamente, as células cancerosas podem manipular a autofagia em seu proveito: na falta de nutrientes ou por agressão por radiação ou quimioterápicos, elas ativam a autofagia e reduzem o volume celular, originando células quiescentes, em dormência transitória, que pode ser responsável por recidivas do tumor após aparente regressão pelo tratamento.

▸ **Evasão da senescência replicativa.** Senescência replicativa ocorre em células normais após vários ciclos de proliferação, quando perdem a capacidade de proliferar, embora mantenham-se viáveis. O fenômeno deve-se a erosão dos telômeros em cada ciclo celular. Telômeros são longas sequências repetitivas da subunidade TTAGGG (sintetizadas por um complexo enzimático denominado *telomerase*) que se encurtam a cada divisão celular. Em células não transformadas, a atividade basal de telomerase é baixa ou não existe, de modo que o tamanho dos telômeros torna-se progressivamente reduzido a cada ciclo reprodutivo. Quando os telômeros são muito curtos, sensores específicos são estimulados e as células param de se multiplicar (fenômeno conhecido como senescência replicativa) ou entram em apoptose, por ação da p53. Sem telômeros, as pontas do DNA cromossômico ligam-se umas às outras, de forma anômala, gerando cromossomos dicêntricos, caos mitótico e, por fim, morte celular. A senescência replicativa é um dos mecanismos de proteção contra proliferação celular descontrolada, pois é induzida em células com ativação de oncogenes cujos produtos induzem proliferação celular, reforçando a ideia de que se trata de processo que se antepõe à proliferação neoplásica. Em células cancerosas, porém, a telomerase permanece ativa e não ocorre senescência replicativa. Em camundongos e em cultura de células, a telomerase tem outros efeitos além da regeneração dos telômeros. A subunidade TERT da telomerase (com atividade de transcritase reversa) estimula a via *WNT*, ativando a β-catenina, fator de transcrição que aciona genes favorecedores da proliferação celular; TERT também inibe a apoptose. Ativação da telomerase em células cancerosas, portanto, atua na evasão da senescência replicativa, diminui a apoptose e amplifica os mecanismos de proliferação celular.

▸ **Imortalidade.** Células normais em cultura têm vida limitada (sofrem até cerca de 60 divisões). Células malignas, ao contrário, multiplicam-se indefinidamente, por causa de autonomia de proliferação, insensibilidade a inibidores da mitose e evasão da apoptose e da senescência replicativa; tudo isso confere às células neoplásicas a propriedade de imortalidade, possibilitando sua multiplicação indefinida. A aquisição de imortalidade não confere ainda o fenótipo de malignidade, pois

células imortalizadas inoculadas em animais atímicos não invadem os tecidos, ainda que mantenham a atividade proliferativa.

▶ **Instabilidade genômica.** Resulta de defeitos em genes de reparo do DNA e de estresse oxidativo durante a duplicação do DNA, este favorecendo quebras no DNA em sítios frágeis. O genoma torna-se instável quando lesões no DNA não são reconhecidas nem reparadas. Instabilidade genômica facilita alterações na regulação genética e epigenética e associa-se a progressão neoplásica. Em células malignas, mutações com perda de função ou silenciamento de genes guardadores do genoma (cujos produtos codificam sensores de danos no DNA, processam o seu reparo e controlam sinais para parar o ciclo celular ou induzir apoptose) tornam o genoma muito mais suscetível a mutações. O incremento de mutações favorece o surgimento de clones com propriedades que aceleram a malignização. A atividade da telomerase, que garante a proliferação indefinida de células cancerosas, garante também a fixação e a estabilização das alterações cromossômicas decorrentes do encurtamento dos telômeros ocorrido nas fases iniciais da carcinogênese, quando a atividade que recompõe os telômeros não existia. A fixação ou a estabilização dessas alterações torna o genoma ainda mais instável, facilitando quebras, deleções ou translocações gênicas.

Ao longo do tempo, a instabilidade genômica confere às neoplasias malignas a capacidade de acumular novas mutações e de mudar seu fenótipo, sua agressividade e sua resistência ao tratamento. Análise por sequenciamento genômico completo (ver Capítulo 2) mostra que neoplasias em estágio avançado têm considerável heterogeneidade genômica; algumas alterações são vistas na maioria dos alelos das células tumorais, presumivelmente presentes desde o início da transformação neoplásica, enquanto outras são detectadas apenas em alguns subclones derivados do clone original. Os subclones que adquirem novas alterações podem ser mais proliferativos e mais resistentes à morte celular; pouco a pouco, podem aumentar proporcionalmente entre todas as células neoplásicas. Certos clones adquirem alterações que levam vantagem para metástases em relação ao tumor inicial; por esse motivo, a metástase pode ser genomicamente diferente do tumor original.

A resposta quimioterápica inicial pode reduzir a massa neoplásica, por ação nos subclones sensíveis aos medicamentos. Com o tempo, subclones resistentes vão se tornando cada vez mais enriquecidos no tumor, tornando-o resistente ao tratamento. As recidivas podem ser entendidas pela maior participação dos subclones resistentes (Figura 10.17). Esses elementos começam a influenciar as decisões terapêuticas: deve-se direcionar o tratamento para o clone majoritário ou levar em conta alterações moleculares que, embora em clones minoritários, são marcadores de sensibilidade/resistência a tratamentos específicos? A resposta não é simples e pode variar de uma neoplasia para outra, embora haja alterações moleculares que informem sobre sensibilidade/resistência mesmo quando presentes em pequena proporção de células neoplásicas. Quando há recorrência da doença, deve-se reavaliar os achados morfológicos, imuno-histoquímicos e moleculares presentes ao diagnóstico, o que pode contribuir na conduta terapêutica. No câncer pulmonar, o uso de inibidores do gene *EGFR* está condicionado à presença de alguma mutação que confira sensibilidade ao medicamento. Na recorrência da lesão, novo sequenciamento identifica em cerca da metade dos casos resistentes o acúmulo de uma mutação causadora de resistência ao tratamento, a *EGFR* c.2369C>T, que substitui o aminoácido treonina pela metionina na posição 790 (T790M).

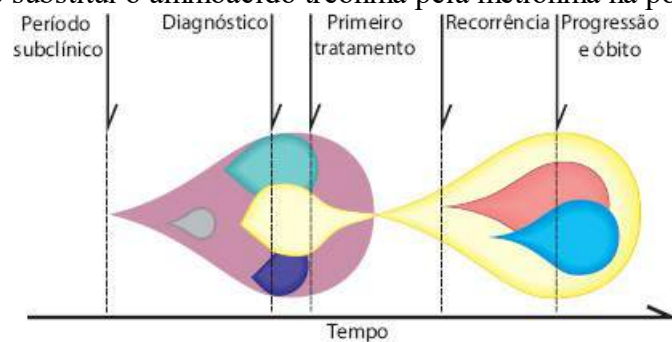



Figura 10.17 Modelo de heterogeneidade molecular das neoplasias. A partir do clone inicial que originou a neoplasia e até que seja feito o diagnóstico da lesão, surgem subclones (balões de cores diferentes) por instabilidade genômica e acúmulo de mutações. Quanto mais instável o tumor, maior a sua heterogeneidade molecular, que pode ser medida por análise genômica do tumor em qualquer momento. Um subclone pode adquirir mutações desfavoráveis (subclone cinza), outro pode proliferar mais do que os outros e ganhar representação dentro da lesão (subclone lilás). Um outro clone pode ser mais resistente à quimioterapia (subclone amarelo) e passar a predominar após o tratamento. A análise de uma neoplasia primária e suas metástases, em diferentes momentos, antes e depois do tratamento, pode mostrar diferenças expressivas no seu perfil molecular.

▶ **Angiogênese.** A autonomia de sobrevivência de clones imortalizados é possibilitada, entre outros, pela neoformação vascular (angiogênese). Para garantir o suprimento sanguíneo, as células malignas induzem a formação de novos vasos a partir de vasos vizinhos. A angiogênese em tumores faz-se por meio dos mesmos mecanismos da angiogênese que ocorre na cicatrização de feridas e em inflamações. Células tumorais, células do estroma do tumor e leucócitos liberam fatores angiogênicos, como VEGF A e B e FGFb, que atuam no endotélio de capilares vizinhos e induzem suas proliferação, migração e diferenciação em novos capilares. A angiogênese é mantida por inibição de fatores antiangiogênicos (p. ex., trombospondina-1). Hipóxia no tumor induz angiogênese, pois o HIF (*hypoxia inducible factor*) ativa a transcrição de genes

que codificam fatores angiogênicos. A angiogênese é mais intensa e mais acelerada pela produção de outros fatores de crescimento (HGF) e de quimiocinas (p. ex., CXCL 12) por células tumorais e do estroma, que atuam em receptores no endotélio, favorecendo a migração e a reorganização dessas células em novos vasos. Os fatores de crescimento e as quimiocinas também influenciam a proliferação e a capacidade de deslocamento e de invasão das células cancerosas. Em muitos tumores, existe correlação entre angiogênese e malignidade: quanto maior a atividade angiogênica, maior é a potência de metastatização do câncer e mais rápida é a sua progressão. Os vasos neoformados no tumor são irregulares, dilatados e formam redes erráticas de fluxo sanguineo, com áreas frequentes de micro-hemorragia e quantidade anormal de células endoteliais proliferadas e em apoptose. Linfangiogênese também ocorre em neoplasias, embora não se conheça o seu significado. A formação de novos vasos linfáticos faz-se por ação de VEGF C e D, induzidos por citocinas pró-inflamatórias. Vasos linfáticos não trazem nutrientes para o tumor, mas são importantes porque: (a) drenam macromoléculas extracelulares, reduzindo a pressão intersticial na lesão; (b) servem como via para disseminação de células tumorais.

▸ **Adaptação metabólica.** Adaptações no metabolismo celular, especialmente energético, são importantes para suprir a energia necessária para manutenção da alta atividade proliferativa. Tal adaptação se faz por alterações na expressão gênica durante a cancerigênese: há tendência à síntese de isoformas de enzimas predominantes na fase embrionária, as quais geralmente catalisam vias metabólicas menos complexas, oferecendo vantagens a essas células em relação às normais de origem. Por se apresentarem em um estado menos diferenciado, as células cancerosas não só recuperam algumas propriedades das células embrionárias (p. ex., deslocamento) como também, devido à proliferação rápida, têm menor adesão às células vizinhas. O metabolismo das células cancerosas tem uma propriedade considerada o fenótipo mais constante entre os vários tipos de câncer: exacerbação acentuada da glicólise anaeróbia (o chamado *efeito Warburg*), mas com pouca modificação na respiração celular. Os tumores malignos são muito ávidos por glicose, o que permite seu reconhecimento por PET (tomografia por emissão de pósitrons): os pacientes recebem fluorodesoxiglicose, que é captada preferencialmente por células malignas, permitindo seu rastreamento no indivíduo.

Este fenótipo resulta de convergência funcional, pois acontece em tumores provocados por agentes e mecanismos muito diversos. Por essa propriedade, as células neoplásicas adquirem alguns ganhos adaptativos (ver Figura 12.29): (1) aumento da produção de agentes redutores pela via do fosfogliconato (NADPH, glutationa), que auxiliam na resistência das células ao estresse oxidativo; (2) maior síntese de vários aminoácidos, incluindo serina e glicina, esta o precursor de purinas; (3) incremento na via de produção de pentoses, constituintes das cadeias dos ácidos nucleicos. A obtenção de energia (ATP) a partir da glicose pela via respiratória (fosforilação oxidativa mitocondrial) não é muito alterada. No entanto, com a glicólise há acidificação do meio pelo excesso de ácido lático gerado, o qual é excretado e pode ser utilizado por clones de células neoplásicas que realizam a oxidação aeróbia. Ainda que não ocorra em todos os cânceres, em muitos existem duas populações de células com atividade metabólica diferente: as que realizam a glicólise anaeróbia, liberando grande quantidade de ácido lático, e as que fazem oxidação mitocondrial, utilizando o ácido lático eliminado pelas células com alta atividade glicolítica. O organismo que alberga o tumor sofre algumas consequências dessas alterações metabólicas: a depleção de glicose e o acúmulo de lactato causam sobrecarga nos mecanismos de gliconeogênese hepática. Ao lado da adaptação do metabolismo oxidativo, as células malignas têm também grande aptidão para captar aminoácidos e sintetizar proteínas, exercendo de certo modo ação espoliadora sobre o hospedeiro (elas continuam multiplicando-se mesmo quando a disponibilidade de aminoácidos é pequena).

▸ **Invasão e disseminação.** A capacidade de invadir e de deslocar-se, destruindo os tecidos vizinhos, deve-se a: (1) ativação de genes que favorecem a produção de metaloproteases (MMP); (2) inibição de genes que estimulam inibidores de MMP (TIMP); (c) alterações nos mecanismos de adesão entre as células cancerosas e entre estas e a matriz extracelular (MEC). As células malignas têm menor adesão entre si, o que se deve a: (a) modificações e irregularidades na membrana citoplasmática; (b) diminuição ou ausência de estruturas juncionais; (c) redução de moléculas de adesão entre células, como caderinas; (d) diminuição de fibronectina, que fixa as células ao interstício; (e) grande eletronegatividade na face externa da membrana citoplasmática, aumentando a repulsão eletrostática entre as células; (f) diminuição de íons Ca^{++} nas células, os quais atuam neutralizando as cargas negativas e ligando caderinas entre si; (g) liberação de enzimas proteolíticas que alteram o glicocálice; (h) irregularidades em microvilosidades, que diminuem o contato entre as células; (i) aumento de ácido siálico em glicoproteínas da membrana citoplasmática, que diminui a adesividade das células ao colágeno e à fibronectina. Em células cancerosas, existem alterações em genes que codificam moléculas de adesão, com deleção de alguns e ativação de outros, de modo a facilitar que as células se destaquem da massa primitiva e se desloquem na MEC. Nesse processo, é importante o fenômeno de *transição epiteliomesenquimal*, em que células ectodérmicas adquirem o fenótipo de células mesenquimais móveis. Ativação de outros genes (p. ex., *hedgehog*, que ativa o fator de transcrição Gli, e *WNT*, que ativa a β-catenina) é também importante nesse processo. A disseminação do câncer constitui as metástases (ver adiante).

▸ **Evasão da defesa imunitária.** A capacidade de evasão dos mecanismos imunitários deve-se à interação complexa entre células transformadas, células do estroma e células do sistema imunitário, que criam um microambiente supressor da resposta imunitária citotóxica. Nesse ambiente, e ao contrário do seu papel específico, as células do sistema imunitário são forçadas a cooperar, juntamente com células do estroma, com as células transformadas, favorecendo a progressão da

neoplasia. A resposta imunitária aos tumores está descrita no fim do capítulo.

▸ **Resposta inflamatória.** A indução da resposta inflamatória recruta células da imunidade inata e adaptativa para o estroma, onde são editadas ou educadas para colaborar na carcinogênese por produzir fatores de crescimento, fatores angiogênicos e proteases que favorecem a proliferação, a sobrevivência e o deslocamento das células cancerosas. As células cancerosas liberam citocinas pró-inflamatórias que induzem resposta imunitária adaptativa do tipo Th2, em que os macrófagos são ativados para o reparo e a regeneração (macrófagos M2).

▸ **Funções celulares.** Por causa da perda da diferenciação celular, as células neoplásicas tendem a perder as funções específicas do tecido de origem. Como o grau de perda de diferenciação varia bastante em diversos tumores, também a diferenciação funcional se coloca dentro de um espectro muito amplo. De um lado, estão tumores anaplásicos, que perderam totalmente as propriedades morfofuncionais das células de origem. De outro, há tumores bem diferenciados, que produzem as mesmas substâncias sintetizadas pelos tecidos normais. No meio existem neoplasias com desvios qualitativos ou quantitativos variados.

Alguns tumores merecem comentários. Adenomas ou carcinomas da cortical da suprarrenal podem produzir hormônios esteroides. No entanto, as células neoplásicas são insensíveis aos mecanismos de controle da secreção e liberam na circulação quantidade excessiva desses hormônios, o que resulta em síndromes clínicas de hipercorticalismo. Por outro lado, células neoplásicas podem adquirir funções novas não existentes nas células normais correspondentes. A maior importância dessa situação é observada quando neoplasias de células não endócrinas passam a produzir certos hormônios, como ACTH, paratormônio, eritropoetina etc., que são responsáveis pelas chamadas síndromes paraneoplásicas (ver adiante).

Metástases

A propriedade mais importante das células malignas é a sua capacidade de invadir localmente, de ganhar uma via de disseminação, de chegar a sítios distantes e de neles originar novos tumores (metástases). Aliás, a maior gravidade do câncer depende desse fato. Apesar dos enormes progressos alcançados nos últimos anos na abordagem terapêutica do câncer, as metástases continuam sendo importante causa de morte em indivíduos com neoplasia maligna. Em termos biológicos e práticos, a capacidade de se disseminar e de formar metástases constitui a diferença fundamental entre um tumor benigno e um maligno. Metástases são, com certeza, o selo definitivo de malignidade (por definição, neoplasias benignas não originam metástases) e sinal de mau prognóstico. Em muitos pacientes, as metástases são a primeira manifestação clínica de um câncer.

O poder de disseminação das células e a capacidade de originar novas colônias estão interligados, embora nem sempre invasão de tecidos vizinhos implique metastatização. Há cânceres, como carcinoma basocelular da pele e gliomas do sistema nervoso de alto grau de malignidade, que são localmente invasivos mas não dão metástases. Os dois processos são sucessivos, ocorrendo as metástases somente depois de ter havido invasão, embora a formação delas possa começar precocemente junto com a invasão.

Evidências clínicas apontam que diferentes tumores podem ter diferentes modelos de tumorigênese e disseminação. O câncer da mama que expressa receptores hormonais, por exemplo, caracteriza-se por tumorigênese lenta, com vários anos entre as etapas de carcinoma *in situ* e carcinoma invasor. Células do carcinoma invasor atingem precocemente a corrente sanguínea e permanecem por vários anos em pequenos grupos quiescentes em certos órgãos (p. ex., medula óssea), antes de formar metástases. O câncer pulmonar tem tumorigênese rápida, frequentemente sem lesões precursoras identificáveis, disseminação rápida e colonização de sítios metastáticos como ossos, pulmão e cérebro em poucos meses. Já o câncer do cólon pode levar décadas entre o adenoma e o carcinoma invasor, mas, uma vez invasivo, o tumor dissemina-se e coloniza o fígado e os pulmões em meses. Isto acontece sobretudo em 3 contextos: (1) a neoplasia tem desde o seu início forte capacidade metastática e, mesmo com tumor primário ainda muito pequeno e sem comprometer as funções do órgão de origem, as metástases multiplicam-se em órgãos a distância e causam sinais e sintomas mais importantes nestes do que o próprio tumor primário (um bom exemplo é o carcinoma neuroendócrino de pequenas células do pulmão com metástases cerebrais); (2) embora com tamanho considerável, o tumor está em órgão profundo que não compromete as funções vitais (câncer do ovário na pós-menopausa com metástase no peritônio e formação de ascite); (3) a neoplasia não forma massa facilmente perceptível e evolui por longo tempo até a metástase ser detectada por um sintoma em órgão distante (carcinoma lobular mamário metastático no estômago).

Diante de uma biópsia de neoplasia metastática com sítio primário desconhecido, o patologista precisa usar uma combinação de dados epidemiológicos, morfológicos e moleculares para determinar o sítio de origem, sendo essa identificação essencial para o tratamento mais adequado. Para cada combinação de gênero, idade e sítio metastático, há uma lista de neoplasias que mais comumente são capazes de se manter indetectáveis no sítio primário. Nesses casos, o patologista seleciona alguns anticorpos (marcadores imuno-histoquímicos) que permitem, na maioria dos casos, reconhecer o sítio primário da neoplasia. Tal abordagem é prática diária no diagnóstico em oncologia e tem custo e logística amplamente favoráveis em relação à pesquisa do sítio primário por métodos de imagem e endoscópicos combinados. Em cerca de 5% dos casos, porém, nenhum sítio primário de uma metástase clinicamente evidente é identificado, e o tratamento quimioterápico é decidido baseado em outras informações. A existência de metástases de carcinomas sem identificação do tumor primitivo nem sempre tem explicação satisfatória. Tais metástases podem originar-se de: (1) tumor primitivo que involuiu; (2) tumor

primário muito pequeno para ser detectado; (3) células que migraram precocemente de lesões pré-cancerosas que completaram o processo de malignização no nicho em que se alojaram, enquanto a lesão pré-cancerosa sofreu involução.

Metástase(do grego *metástatis* = mudança de lugar, transferência) *é a formação de um novo tumor a partir do primeiro, mas sem continuidade entre os dois.* A formação de metástases é um processo complexo que depende de inúmeras interações entre células malignas e componentes dos tecidos normais, especialmente do estroma. A formação de metástases envolve: (1) destacamento das células da massa tumoral original; (2) deslocamento dessas células através da matriz extracelular (MEC); (3) invasão de vasos linfáticos ou sanguíneos; (4) sobrevivência das células na circulação; (5) adesão ao endotélio vascular no órgão em que as células irão se instalar; (6) saída dos vasos nesse órgão (diapedese); (7) proliferação no órgão invadido; (8) indução de vasos para o suprimento sanguíneo da nova colônia.

A princípio, pensou-se que os locais de metástases fossem aleatórios, ou seja, qualquer célula que se destacasse do tumor poderia migrar, cair na circulação e instalar-se ao acaso em qualquer órgão. No entanto, observações em necrópsias, feitas ainda no século 19 (Paget, 1889), mostraram que certas neoplasias formam metástases preferencialmente em alguns órgãos, enquanto outros, como baço, estômago e músculos esqueléticos, são sedes pouco comuns de metástases. Tal constatação levou os pesquisadores a admitirem que metastatização não é um fenômeno aleatório, tendo sido, a partir daí, formulada a teoria da *semente* e do *solo*. Estudos experimentais realizados no fim do século 20 mostraram que células malignas destacam-se do tumor e adquirem, ainda antes de caírem na circulação, as propriedades necessárias para implantar-se em um determinado órgão. Mais ainda, demonstrou-se que o tumor primário promove alterações em órgãos distantes, preparando-os para receber as células que irão implantar-se e originar metástases. É por isso que as metástases dependem de a *semente* encontrar um *solo* preparado para a sua implantação e o seu desenvolvimento. Portanto, não basta que as células cancerosas caiam na circulação para que originem metástases, mas é necessário que elas estejam preparadas para se instalar em órgãos com nicho previamente preparado (chamado, por isso mesmo, *nicho pré-metastático* – ver adiante).

Classicamente, considera-se que a metástase é um fenômeno tardio, em que células com potencial de se implantar em outros órgãos surgiriam após várias alterações genéticas e epigenéticas aleatórias que originam clones capazes de formar lesões secundárias. Segundo essa concepção, tais clones são mais agressivos, infiltram-se nos tecidos e originam metástases (as metástases seriam formadas por *células geneticamente semelhantes às do tumor primário*). Mais recentemente, considera-se que as células cancerosas adquirem as propriedades de implantar-se a distância em fase precoce do desenvolvimento de um tumor. De acordo com essa ideia, as células deixam o tumor primitivo muito precocemente, instalam-se em locais distantes e sofrem alterações genéticas e epigenéticas distintas em diferentes sítios secundários, até originar subclones capazes de formar metástases. Por essa lógica, as metástases seriam formadas por *células com perfil genético diferente daquele do tumor primitivo*. A progressão do tumor primário para tumor disseminado, com metástases, não seria um processo linear crescente que depende do aparecimento progressivo de clones cada vez mais malignos. Ao contrário, o tumor primitivo e as metástases teriam desenvolvimento paralelo; as células implantadas precocemente em diferentes órgãos sofreriam alterações constitucionais necessárias para formarem colônias secundárias. Em tumores humanos e em modelos experimentais, há evidências que sustentam as duas teorias, mesmo porque elas não são excludentes. Independentemente da via, as metástases seguem os passos descritos a seguir.

▸ **Destacamento de células tumorais do tumor primitivo.** Células normais encontram-se "aderidas" umas às outras e ao interstício por meio de estruturas e moléculas de adesão, principalmente caderinas, estas associadas à β-catenina (ver Figuras 8.6 e 10.28). O destacamento de células tumorais depende de modificações na expressão de moléculas de adesão: perda de algumas caderinas (caderina E), expressão de caderinas N e R e mudança na expressão de integrinas, com inibição das que mantêm as junções entre as células, e expressão daquelas que aumentam a ancoragem das células à matriz extracelular, favorecendo a emissão de pseudópodes para deslocamento. Em tumores epiteliais, o destacamento pode ser feito por meio de células isoladas ou em blocos celulares, que formam cordões ou faixas de células. O destacamento de células individualizadas faz-se por meio do processo chamado *transição epiteliomesenquimal* (TEM), em que células epiteliais perdem a característica de epitélio (mudança em caderinas e integrinas, inibição da expressão de ceratinas) e adquirem propriedades de células mesenquimais móveis (expressam moléculas de células mesenquimais, como vimentina, SMA-α e proteínas G monoméricas da família RHO, indispensáveis para o deslocamento). A TEM induz resistência a apoptose após perda de adesão (apoptose induzida por perda de adesão celular é conhecida como anoiquia), o que é importante para a sobrevivência das células cancerosas. Morfologicamente, as células epiteliais perdem a polarização basoapical e ganham a polarização anteroposterior, associada à emissão de pseudópodes. A indução de TEM é bastante complexa e envolve a ativação de vários fatores de transcrição, como β-catenina e SNAIL (inibidor de caderina E), controlados por sinais originados em vias de WNT, *hedgehog*, *notch* e NFκB. A ativação dessas vias depende de alterações genéticas (mutações) e epigenéticas nas células tumorais, já que estimulação de qualquer dessas vias em células normais não induz TEM facilmente. A TEM parece ser um estado dinâmico reversível, pois células com fenótipo mesenquimal readquirem diferenciação epitelial quando chegam ao nicho em que originam metástases. Morfologicamente, a TEM pode ser percebida em locais de invasão tumoral: células mais isoladas, com perda de caderina E, expressão de caderina N, com grande quantidade de β-catenina no núcleo e algumas características de células-tronco do câncer (expressão de CD44 e CD133 em alguns tumores). O achado de marcadores de

células-tronco do câncer em células que sofrem TEM sugere que desdiferenciação na TEM pode associar-se ao processo de desdiferenciação que origina células-tronco.

▸ **Deslocamento de células em bloco sem transição epiteliomesenquimal.** Em tumores epiteliais, as células podem invadir a matriz em blocos ou em faixas que se destacam e se deslocam na MEC através de vias adequadamente formadas. Tais células permanecem aderidas umas às outras, sem terem sofrido TEM. Os mecanismos desse deslocamento são menos conhecidos, mas sabe-se que depende da criação de vias na MEC (por ação de metaloproteases) e da expressão de moléculas na membrana das células que permanecem aderidas no bloco, de modo a permitir modificações no citoesqueleto de todas as células do conjunto, facilitando o deslocamento. Para migrarem através da membrana basal, do conjuntivo intersticial e da parede dos vasos, as células malignas locomovem-se ativamente, o que é favorecido pela ação de enzimas hidrolíticas do grupo de metaloproteases (MMP), que desestruturam a rede de macromoléculas presentes no caminho. Tais enzimas são produzidas pelas próprias células tumorais ou por células normais (fibroblastos, macrófagos) induzidas pelas células malignas. A atividade de MMP é modulada por ativadores e inibidores. Entre os inibidores, os mais conhecidos são TIMP (*tissue inhibitor of metalloproteases*). Em muitos estudos, há correlação inversa entre as taxas de TIMP e a capacidade invasiva de células tumorais. Ao lado disso, estudos *in vivo* mostram que muitas células neoplásicas são capazes de notável mudança de sua conformação espacial, podendo deslocar-se entre fibras da MEC sem destruí-las, por meio do chamado movimento ameboide (semelhante ao de leucócitos).

▸ **Deslocamento de células isoladas.** O deslocamento de células isoladas que sofreram TEM faz-se por *movimento ameboide*, com lançamento de pseudópodes orientados por agentes quimiotáticos que têm várias origens: (1) na própria célula cancerosa (fator autócrino de motilidade); (2) no estroma, a partir da degradação de componentes da matriz; (3) em células do estroma (fibroblastos e leucócitos que produzem quimiocinas para as quais a célula tumoral tem receptores). A expressão de receptores para quimiocinas em células cancerosas parece importante para o deslocamento e a colonização de tecidos a distância. CXCR 4 e 6 são expressos em muitos tumores e relacionam-se com a progressão tumoral. No carcinoma da próstata, por exemplo, a expressão de CXCR 4 e CXCR 6 facilita a colonização nos ossos em que os agonistas desses receptores (CXCL 12 e CXCL 16) são produzidos em grande quantidade. Integrinas expressas em células que sofreram TEM formam focos de adesão temporários, anteriores e posteriores, que ficam ligados por meio da reorganização do citoesqueleto (fibras de estresse). A ligação temporária posterior se desfaz e as fibras de estresse trazem o citoplasma para a frente, ao mesmo tempo em que se forma o pseudópode. A extremidade deste (agora anterior à célula) forma adesão temporária com a MEC, o citoesqueleto se organiza e o processo recomeça. O movimento ameboide é mais rápido do que o deslocamento com destruição de proteínas da MEC, o que explica por que eliminação/inibição de MMP (que não afeta esse movimento) nem sempre impede metástases.

▸ **Invasão vascular.** Células tumorais deslocam-se em direção aos vasos sanguíneos e linfáticos, atraídas por quimiocinas produzidas por células endoteliais (CCL 19 e CCL 21) que atuam em receptores CCR 7 expressos nas células tumorais. A penetração ocorre sobretudo em capilares e vênulas, de parede mais fina (Figura 10.18). A microscopia vital mostra que macrófagos associados ao tumor desempenham papel importante na penetração das células nos vasos, por produzirem MMP e fatores de crescimento para células tumorais; estas produzem CSF, que atua em receptores de macrófagos do tumor, ativando-os a produzir e secretar MMP. Os macrófagos acompanham as células tumorais até o início da emissão de lamelipódios que afastam as células endoteliais e permitem a entrada das células malignas na luz do vaso sanguíneo ou linfático. A entrada na circulação é também facilitada quando as células tumorais formam a parede de vasos, dela se destacando com facilidade. Células em bloco penetram principalmente em vasos linfáticos, cuja parede é fenestrada.

▸ **Sobrevivência de células tumorais na circulação.** Na circulação, a maioria das células tumorais é destruída pela força de cisalhamento imposta pela corrente sanguínea. As sobreviventes escapam dos mecanismos de defesa do organismo por meio, entre outros, da ativação da coagulação sanguínea, que resulta em ativação de plaquetas e formação de uma capa de fibrina sobre as células tumorais, protegendo-as dos efeitos lesivos da resposta imunitária. Experimentalmente, o uso de anticoagulantes reduz a formação de metástases.

▸ **Saída de células tumorais circulantes para os órgãos (extravasamento vascular) e formação de novas colônias.** Em primeiro lugar, é necessário que a célula tumoral tenha moléculas de adesão que permitam sua aderência ao endotélio do órgão em que irá extravasar. Essa etapa ocorre ainda no tumor primitivo, de onde a célula sai "endereçada" para um determinado órgão. A saída do vaso depende de fatores quimiotáticos produzidos no órgão de destino. No carcinoma colorretal, por exemplo, as células deixam o tumor primitivo expressando o receptor MET e a selectina E; esta permite adesão ao endotélio de sinusoides hepáticos, enquanto o receptor MET é ativado pelo HGF produzido por hepatócitos e induz migração das células tumorais para o lóbulo hepático.

Algumas observações indicam que as células tumorais circulantes podem dirigir-se para a medula óssea e outros órgãos, onde encontram nichos que permitem sua sobrevivência; a partir daí, migram para os órgãos em que irão localizar-se definitivamente. Admite-se que células migradas precocemente do tumor, sem terem sofrido ainda todos os eventos da transformação maligna, localizar-se-iam nesses nichos (medula óssea ou outros órgãos), onde continuariam a sofrer alterações genéticas e epigenéticas necessárias para que adquiram o fenótipo para se colonizarem em diferentes órgãos e neles formarem

metástases.

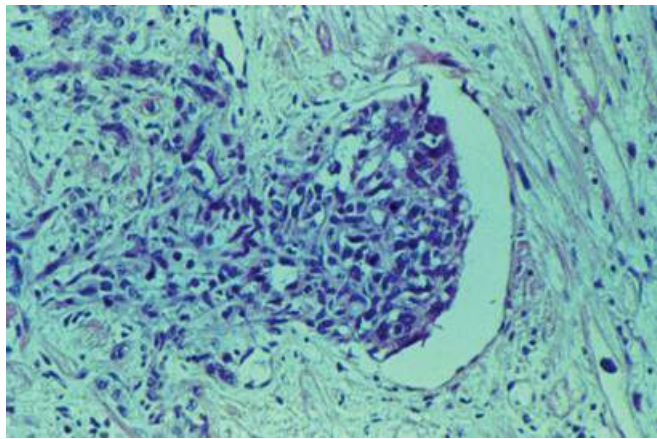



Figura 10.18 Invasão de pequeno vaso por células de carcinoma indiferenciado.

A detecção de células tumorais circulantes feitas com métodos adequados (marcadores específicos, em citometria de fluxo, ou métodos morfológicos associados a filtração do sangue e/ou imunomarcação de antígenos epiteliais) mostrou que a migração celular em neoplasias humanas é precoce em muitos casos, sendo detectados raramente mesmo em casos de carcinoma *in situ*; seu número aumenta na fase de progressão rápida do tumor ou em fases tardias com metástases já instaladas. Em carcinoma da mama, a histoquímica mostra células tumorais na medula óssea antes do aparecimento de metástases. Essa observação reforça a ideia de que células tumorais podem sofrer transformação paralela na medula óssea antes de se instalarem em outros órgãos.

Em tumores de mama, pulmões, cólon e ovários, o número de células-tronco do câncer (CTC) circulantes emerge como marcador de prognóstico ou de resposta à terapia. Nem todos os pacientes com câncer não metastático têm CTC detectadas; quando presentes, o surgimento de metástases clinicamente evidentes e óbito pela doença são mais frequentes. No câncer da mama metastático, pacientes acima e abaixo de 5 CTC/7,5 mL de sangue têm prognóstico distinto em resposta à quimioterapia. No câncer pulmonar, mutações em CTC ajudam a definir a terapia-alvo. Recentemente, foi descrito um modelo animal de tumorigênese a partir da implantação de CTC isoladas de pacientes com carcinoma de células pequenas do pulmão. Os tumores que se desenvolveram nos animais apresentavam grande similaridade morfológica e molecular com os tumores dos quais se originaram. Este modelo pode tornar-se um teste *in vivo* para avaliar a resposta a quimioterápicos.

▸ **Instalação, sobrevivência e proliferação de células tumorais em diferentes órgãos.** A maioria das células tumorais que caem na circulação morre, enquanto pequeno número extravasa para a MEC. A formação de lesões secundárias depende de a célula extravasada encontrar um nicho adequado em que possa proliferar e formar novos vasos sanguíneos – ou seja, a *semente* implantada só origina metástase se o *solo* é adequado. O sucesso da célula implantada depende do fenótipo que ela adquiriu na origem, que lhe permite chegar ao órgão expondo receptores para fatores quimiotáticos e de crescimento existentes na MEC do órgão de destino. Muitas vezes, a própria célula tumoral secreta fatores que estimulam células do órgão a produzir fatores de crescimento, quimiocinas e citocinas que favorecem o desenvolvimento da nova colônia. Células do carcinoma mamário produzem CSF-GM, IL-6 e TNF-α, que recrutam precursores da linhagem monocítica que se diferenciam em osteoclastos; estes iniciam a reabsorção óssea e a liberação de fatores de crescimento e citocinas que criam um nicho favorável para a sobrevivência e a proliferação de células tumorais que formam metástases osteolíticas.

Para instalação de um tumor em outro órgão, outras propriedades são necessárias para permitir a interação das células tumorais com as células do órgão e a criação de ambiente propício para a proliferação das células implantadas. Metástases no sistema nervoso associam-se a gliose, havendo evidências de que células do carcinoma mamário interagem com células da glia e estimulam a liberação de fatores que favorecem a colonização. Também se admite que a progressão de metástases depende do nicho metastático para diferentes subclones, que cooperariam entre si e com células do estroma de modo a criarem ambiente adequado para o desenvolvimento de metástases. Um fator essencial na formação de metástases e na sua progressão para lesões clinicamente evidenciáveis é a migração de células da medula óssea para o nicho pré-metastático (ver adiante). Células da medula óssea migram para o local de metástases antes das células tumorais; entre aquelas, existem precursores mesenquimais, precursores endoteliais e precursores da linhagem monocítica que originam, entre outros, macrófagos tumorais. Estes são alternativamente ativados e, juntamente com precursores endoteliais, contribuem para a proliferação de células tumorais e a angiogênese.

▸ **Nicho pré-metastático.** Em modelos experimentais e em alguns tumores humanos, verificou-se que o tumor primitivo induz em órgãos distantes alterações que os preparam para receber a metástase, antes de as células tumorais circulantes a eles chegarem. Em modelo de inoculação subcutânea de células do carcinoma de Lewis (que forma metástases pulmonares), observou-se que, antes da proliferação de células malignas nos pulmões, nos locais das futuras metástases existe colonização por células mieloides VEGFR1+. Em animais em que as células VEGFR1+ eram eliminadas, a formação de metástases era muito reduzida e muito mais tardia. Demonstrou-se, assim, que o tumor inoculado no subcutâneo induz a formação de um nicho

no qual a metástase irá se localizar (denominado, portanto, *nicho pré-metastático*), que pode anteceder o lançamento de células malignas na circulação. Demonstrou-se também que o sobrenadante da cultura de células do carcinoma de Lewis inoculado em camundongos induzia a migração de células mieloides para os pulmões, indicando que o tumor produz fatores necessários para a formação do nicho pré-metastático.

De acordo com essa sequência de eventos, a formação do nicho pré-metastático define a localização da metástase. Carcinoma de Lewis inoculado no subcutâneo de camundongos previamente tratados com sobrenadante de cultura de melanoma, cujas células formam metástases no fígado, na pele, nos rins, nos intestinos e nos ovidutos, dão metástases nesses órgãos, mudando assim seu padrão de localização de metástases. Inoculação de células de melanoma em camundongos que receberam sobrenadante de cultura de células do carcinoma de Lewis faz com que o melanoma forme metástases principalmente nos pulmões e não as metástases disseminadas que ele normalmente origina.

A formação do nicho pré-metastático é induzida por fatores de crescimento e citocinas produzidos no tumor (VEGF, PIGF, TNF-α, TGF-β) que mobilizam células precursoras mieloides na medula óssea e induzem a produção da proteína S100. Esta exerce efeito quimiotático sobre os precursores mieloides VEGF+, atraindo-os para os espaços peribronquiolares, onde se forma o nicho pré-metastático. Chegam também ao nicho lisil-oxidase e fibronectina, originados do tumor primitivo, que induzem modificações na MEC necessárias para facilitar a colonização das células tumorais. Os precursores mieloides produzem TNF-α e TGF-β, que estimulam os fibroblastos locais a secretar MMP e fatores de crescimento, passando a colaborar na formação de metástases. A produção de CXL 12 e CXL 16 pelas células precursoras mieloides é responsável pelo quimiotatismo de células tumorais que aderiram ao endotélio já ativado, expressando maior quantidade de selectina E. A mobilização e a ativação dos precursores mieloides que formam o nicho pré-metastático parecem depender desse conjunto de moléculas estimuladoras, que são transportadas por exossomos liberados do tumor primitivo. Estudos com melanoma humano mostram que exossomos das células neoplásicas caem na circulação e dirigem-se à medula óssea, onde se incorporam à membrana de precursores mieloides, "educando-os" para tornarem-se capazes de induzir o nicho pré-metastático.

A descrição das etapas de metastatização mostra serem numerosas as alterações genômicas que se somam para permitir a expressão do fenótipo de célula metastática, demonstrando que um tumor, embora monoclonal na origem, possui vários subclones distintos, dos quais muitos entram em apoptose, outros estacionam em G_0, alguns não completam o ciclo celular, outros adquirem a propriedade de invadir e, alguns outros, de invadir e de metastatizar. A Figura 10.19 resume os eventos que ocorrem na formação de metástases.

A expressão de certos genes – **genes para metástases** – pode favorecer o aparecimento de metástases e explicar por que dentro de um mesmo tumor há clones com potencial metastático diferente. Supressão de outros genes, por deleção, mutação inativadora ou silenciamento epigenético, também favorece as metástases, tendo esses genes sido denominados **genes supressores de metástases**. Estudo comparativo em que se utilizou *microarray* em câncer prostático ainda limitado à glândula e em câncer da próstata metastático mostrou diferenças, entre milhares de genes estudados, na expressão de 55 genes favorecedores e 480 genes supressores de metástases, o que mostra a complexidade na diferença entre uma célula do tumor ainda sem metástase e outra do mesmo tipo de tumor já com metástases.

Um dos primeiros *genes promotores de metástases* conhecido é o *H-RAS*, o qual, transfectado para células NIH, confere potencial metastático. Outro exemplo são os genes *MTA-1* e *2*, só expressos em tumores metastáticos e em linhagens de células malignas com capacidade de metastatização (o gene codifica uma proteína que faz parte do complexo de desacetilação do nucleossomo, controlando a metilação do DNA; também se associa à p53, impedindo a sua atuação).

Mais estudados, porém, são os *genes supressores de metástases*, cuja deleção ou mutação inativadora favorece metástases. Transfecção do gene *2E1a* de adenovírus, por exemplo, suprime a ação metastatizante de células malignas transformadas pelo oncogene *RAS*. Genes que codificam TIMP são também considerados supressores de metástases. Falta de expressão de genes de caderinas favorece metástases, pois redução ou ausência delas facilita o deslocamento das células cancerosas. Micro-RNA (miRNA) podem comportar-se como supressores de metástases (p. ex., carcinoma da mama).

Alguns genes, cuja deleção se associa ao fenótipo metastatizante, têm potencial antimetastático: os genes *NME* (***non-m****etastatic cells* ***e****xpressed protein*) estão entre os mais conhecidos. Em alguns tumores humanos (particularmente carcinoma da mama) ou de animais, os níveis de *NME*-23 e *NME*-1 são altos em células com baixo potencial de metastatização e vice-versa.

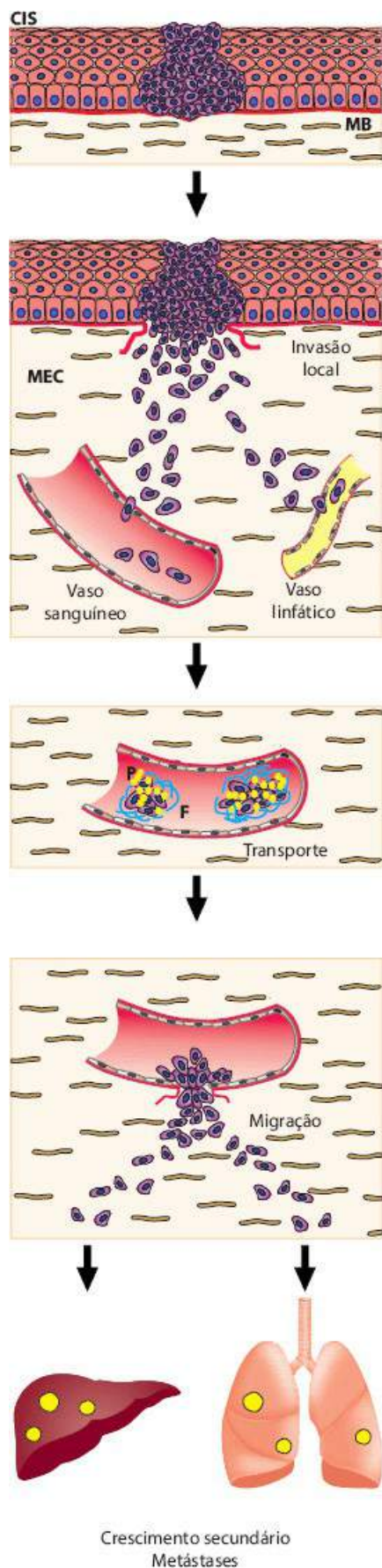



Figura 10.19 Representação esquemática da formação de metástases por via sanguínea ou linfática. MB = membrana basal; CIS = carcinoma *in situ*; MEC = matriz extracelular; P = plaquetas; F = fibrina.

Vias de disseminação de células cancerosas

Qualquer tipo de câncer pode disseminar-se por diferentes vias, descritas a seguir.

▸ **Via linfática.** É a principal via de disseminação inicial de carcinomas. Como regra, o primeiro sítio das metástases é o primeiro linfonodo na via de drenagem linfática do tumor, chamado *linfonodo sentinela.* Como este pode ser identificado com precisão por meio de contrastes ou de outros marcadores coloridos, sua retirada e seu exame histológico para pesquisa de metástases constituem hoje procedimentos importantes na conduta de muitos cânceres, sobretudo da mama. Por esse motivo, as

primeiras metástases linfonodais de um câncer do pulmão aparecem nos linfonodos do hilo pulmonar, enquanto as do câncer do quadrante superior externo da mama surgem primeiro nos linfonodos axilares. Após comprometimento da cadeia linfonodal mais próxima, outros linfonodos situados imediatamente adiante podem ser acometidos. Algumas vezes, no entanto, as metástases "saltam" o primeiro linfonodo e aparecem no seguinte ou surgem em linfonodos não relacionados topograficamente com a sede do tumor. É o caso, por exemplo, de metástases supraclaviculares de um câncer gástrico.

Os linfonodos com metástases em geral encontram-se aumentados de volume e, às vezes, tornam-se confluentes, formando massas volumosas; linfonodos ou massas podem ser palpados se estiverem localizados em cadeias superficiais ou ser detectados por exames de imagens (radiografia, ultrassonografia, tomografia etc.) quando em cadeias profundas. Nem toda linfadenomegalia próxima de um câncer significa metástase: como produtos antigênicos de tumores são levados aos linfonodos, estes reagem por meio de hiperplasia, às vezes pronunciada, que também resulta em aumento de volume do órgão. Por outro lado, um linfonodo pequeno, de tamanho normal, pode conter metástases microscópicas.

▸ **Via sanguínea.** Células cancerosas que penetram na corrente sanguínea podem ser levadas a qualquer parte do corpo. Embora a metastatização não seja aleatória nem determinada somente pela anatomia da circulação, tumores de órgãos tributários do sistema porta dão metástases inicialmente no fígado. Em cânceres localizados próximo da coluna vertebral (p. ex., tireoide), as células malignas podem ganhar o plexo venoso paravertebral e originar metástases nas vértebras. No entanto, só o critério anatômico não explica a localização preferencial de metástases, pois estas dependem de fatores ligados tanto às células malignas como ao nicho pré-metastático.

O número de células malignas que conseguem penetrar em um vaso sanguíneo é muito maior do que o número daquelas que originam metástases. Aliás, a presença de células malignas na circulação não indica obrigatoriamente a formação de metástases. Segundo estudos experimentais, a imensa maioria (> 99%) das células cancerosas na circulação é destruída pelas forças de cisalhamento da corrente sanguínea, pelo sistema do complemento, pela resposta imunitária do hospedeiro, por apoptose, pela defesa não imunitária (macrófagos, células NK) e pelo choque mecânico que sofrem com a parede vascular. A sobrevivência das células na circulação é, pois, um elemento importante no aparecimento de metástases. Experimentalmente, logo após injeção intravascular, células capazes ou incapazes de originar metástases são encontradas nos pulmões; três dias depois, porém, somente as células potencialmente metastatizantes sobrevivem, enquanto as outras são destruídas. A sobrevivência de células neoplásicas na circulação é maior quando formam agregados entre si e com plaquetas, linfócitos e fibrina. Trombocitopenia ou tratamento com heparina, por exemplo, reduzem o número de metástases experimentais.

▸ **Outras vias.** O transporte de células neoplásicas pode ser feito também por canais, ductos ou cavidades naturais; os movimentos das vísceras ou dos líquidos dessas cavidades deslocam as células para diferentes sítios, onde podem implantar-se. Quando atingem a pleura ou o peritônio, por exemplo, células neoplásicas podem originar metástases na serosa e nos órgãos subjacentes. Quando as metástases de carcinomas são difusas no peritônio, fala-se em *carcinomatose peritoneal*. Células de tumores mucossecretores dos ovários ou do apêndice cecal podem cair na cavidade peritoneal, implantar-se na serosa e produzir grande quantidade de material gelatinoso, formando o chamado *pseudomixoma peritoneal*. Outro tipo de disseminação por via peritoneal é o *tumor de Krukenberg*, no qual se formam metástases bilaterais nos ovários a partir de cânceres de órgãos abdominais. Metástases podem implantar-se no trajeto de feridas cirúrgicas ou de agulhas utilizadas para punções-biópsias. Felizmente, essa complicação de biópsias por punção com agulha fina ou grossa é pouco frequente, não invalidando seu uso como método prático e eficaz para diagnóstico de muitos tumores.

Em resumo, fica claro que componentes tanto da célula como dos diferentes órgãos são essenciais para o aparecimento e a localização de metástases. Tudo isso serve para sustentar a hipótese da *semente* e do *solo*, segundo a qual a célula maligna que tem potencial de originar metástases (a semente) só forma novo tumor quando encontra um ambiente favorável (o solo).

Aspectos clínicos

Não existe uma forma única de apresentação clínica de metástases. Os principais padrões de manifestação são: (1) o tumor primitivo é identificado e removido cirurgicamente, sem se identificarem metástases, que aparecem meses depois; (2) o tumor primitivo é diagnosticado e já existem metástases; (3) identificam-se metástases mas não se encontra o tumor primitivo; (4) o tumor primitivo é identificado e extirpado, não se identificando metástases, que aparecem anos depois (metástases dormentes); (5) o tumor primitivo é identificado já com metástases e, após sua remoção cirúrgica, as metástases regridem (casos raros de carcinoma de células renais e coriocarcinoma); (6) micrometástases. Metástases detectadas somente ao microscópio usando método morfológico ou imuno-histoquímico feito em linfonodo sentinela ressecado antes ou durante a remoção do tumor.

A explicação para esse comportamento tão variado não é simples. Existe grande interação entre tumor primitivo e metástases: fatores de crescimento, citocinas e quimiocinas produzidas no tumor caem na circulação e podem favorecer ou inibir o crescimento de metástases. O aparecimento rápido de metástases após retirada do tumor primitivo pode ser explicado pela remoção de fatores de crescimento que estariam inibindo metástases (p. ex., angiostatina). Regressão de metástases após retirada do tumor primitivo não tem explicação satisfatória. É possível que: (1) redução de fatores de crescimento, como angiopoetina, diminua a proliferação e a angiogênese; (2) redução de antígenos solúveis circulantes, com diminuição na formação de imunocomplexos, desiniba o sistema imunitário, especialmente a ativação de linfócitos T CD4+ e T CD8+, que

seriam os responsáveis pela destruição de células tumorais.

Em geral, as metástases apresentam-se macroscopicamente como nódulos múltiplos, bem delimitados, de tamanhos diversos, na superfície ou na intimidade de órgãos (Figura 10.20). Individualmente, muitas vezes o nódulo metastático tem características macroscópicas de um tumor benigno. Ao microscópio, o quadro é bem variado. As células de metástases podem ter as mesmas características do tumor primário ou até, raramente, ser mais diferenciadas; na maioria das vezes, contudo, são menos diferenciadas e mais atípicas. Por isso mesmo, ao se analisarem metástases em um órgão, nem sempre é possível determinar o tumor de origem.

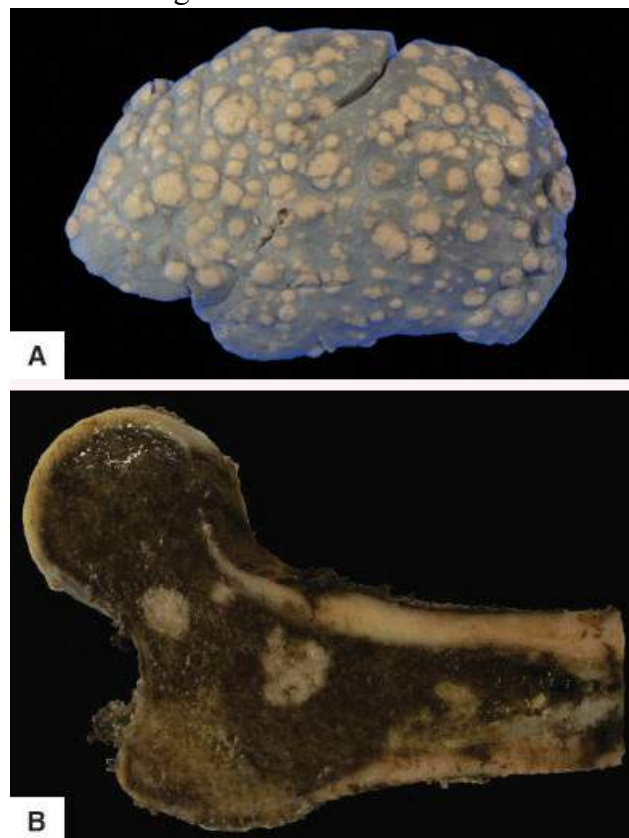



Figura 10.20 A. Metástases pulmonares. Superfície externa do órgão mostrando nódulos de tamanhos variados, bem delimitados, fazendo saliência na pleura visceral. (Cortesia da Prof[a] Virgínia Hora Rios Leite, Belo Horizonte-MG.) **B.** Metástases ósseas. Nódulos múltiplos na medular óssea.

Outro aspecto importante é o tempo de aparecimento de metástases após ressecção do tumor primitivo. Em alguns cânceres (p. ex., carcinoma colorretal), esse tempo é curto, geralmente meses. Em outros tumores (p. ex., carcinoma da mama), o intervalo é longo, geralmente de alguns anos. Não existe explicação clara para essa variação. Alguns autores admitem que metástases mais precoces dependeriam do surgimento de clones no tumor primitivo que, lançados na circulação, já estão preparados para se desenvolver em nichos em que irão alojar-se. Em metástases de aparecimento tardio, as células que deixam o tumor primitivo e se alojam em nichos metastáticos ainda não adquiriram o fenótipo que lhes permite proliferar e sobreviver; esse fenótipo é adquirido somente após alterações genéticas e epigenéticas ocorridas depois da implantação.

A situação mais intrigante, porém, é de metástases dormentes, que aparecem muitos anos após a retirada do tumor primitivo. A existência dessas metástases, principalmente em cânceres da tireoide ou do pulmão, mostra que células cancerosas que caem na circulação implantam-se em tecidos ou formam colônias que não crescem por falta de estímulo (proliferativo e/ou angiogênico) ou permanecem quiescentes, com ciclo celular inibido, como ocorre com células-tronco de muitos tecidos. Com a demonstração da existência de células-tronco do câncer, admite-se que estas possam permanecer quiescentes em nichos de órgãos para os quais migram. Em certo momento, reaparece o estímulo para retirar as células-tronco do câncer do estado de quiescência, as quais voltam a proliferar e originam metástases. A resposta imunitária celular parece ser fator importante na manutenção de micrometástases dormentes, já que muitas vezes tais metástases manifestam-se após estados de imunossupressão. É o que ocorre com micrometástases de tumores primitivos do doador em órgão transplantado que se manifestam meses após o transplante. Células do sistema imunitário podem influenciar o nicho em que estão as células-tronco do câncer, induzindo perda de quiescência. Outra explicação para a dormência seria o longo tempo que as células tumorais no nicho metastático levariam para completar as alterações genéticas e epigenéticas suficientes para adquirirem o potencial necessário para o seu desenvolvimento.

▸ **Linfonodo sentinela.** É aquele identificado como o primeiro linfonodo no trajeto do tumor até a cadeia linfonodal regional; pode ser detectado pela injeção no tumor de radioisótopos ou corantes que atingem a via linfática. O exame microscópico do linfonodo sentinela é procedimento de rotina no estadiamento de tumores da mama e melanomas e, mais recentemente, também nos tumores endometriais. O linfonodo é fatiado no seu menor eixo a cada 1 mm e cada fragmento é cortado em intervalos de 50 a 100 μm. Pelo menos três níveis consecutivos são avaliados e, nos melanomas, outros três níveis são destinados a imuno-histoquímica com anticorpos com alta sensibilidade e especificidade para células tumorais isoladas.

▸ **Micrometástases.** De acordo com a 7ª edição do TNM (*Tumor Size-Node-Metastasis*), sistema de estadiamento da International Union Against Cancer – UICC, na mama micrometástases são definidas como metástases com diâmetro entre 0,2 e 2 mm; depósitos tumorais menores que 0,2 mm são denominados submicrometástases ou células tumorais isoladas. No melanoma, micrometástases são as detectadas apenas ao exame microscópico do linfonodo sentinela (clinicamente livre) e as submicrometástases aquelas menores que 0,1 mm. As micrometástases têm valor prognóstico variável em diferentes neoplasias. No câncer da mama, as micrometástases não influenciam as taxas de recorrência e óbito pela doença. Já no melanoma o encontro de micrometástases tem implicações para a terapia e o prognóstico.

Apesar de a disseminação linfática de um tumor estar associada na maioria das vezes a pior prognóstico, existem alguns tumores em que o tratamento locorregional é bem sucedido no controle da doença linfonodal e esta não piora significativamente o prognóstico. Tumores bem diferenciados da tireoide (p. ex., carcinoma papilífero), com ou sem metástases em linfonodos cervicais, têm excelente prognóstico, desde que os linfonodos comprometidos sejam retirados cirurgicamente e o tratamento complementado com iodoterapia. No cenário de disseminação sanguínea, alguns tumores (p. ex., carcinoma colorretal) podem apresentar doença oligometastática, ou seja, uma ou poucas metástases no fígado ou pulmões, em que o tratamento da metástase por remoção cirúrgica ou radioterapia ainda é capaz de controlar a progressão da neoplasia por longa data. Curiosamente, tais metástases pulmonares do câncer colorretal podem disseminar para linfonodos do hilo pulmonar seguindo a rota linfática como se fosse um tumor primário do pulmão (metástase da metástase!); neste caso, a abordagem cirúrgica não tem benefício para os pacientes.

■ Carcinogênese | Mecanismos de formação e desenvolvimento de neoplasias

Células tumorais originam-se de células normais que sofreram alterações no DNA (fatores genéticos) ou em mecanismos que controlam a expressão gênica (fenômenos epigenéticos), em um ou mais locos envolvidos no controle da divisão e da diferenciação celulares. Nesse processo, os alvos principais dos agentes tumorigênicos são as células de reserva ou basais nos epitélios, células-tronco nos tecidos hematopoéticos e as células em G_0. O aparecimento de tumores em tecidos com células que não se renovam deve-se a alterações em células-tronco (p. ex., transformação de neuroblastos, originando neuroblastoma no cerebelo). A demonstração recente de que células diferenciadas podem originar células-tronco pelo processo de desdiferenciação levanta a possibilidade de que células já diferenciadas sofram alterações genômicas e originem células cancerosas ou células-tronco do câncer.

A carcinogênese é um processo complexo, multifásico e dependente de fenômenos genéticos e epigenéticos que culminam no surgimento de clones de células imortalizadas que adquirem a capacidade de se multiplicar autonomamente, de invadir os tecidos vizinhos e de dar metástases. Inúmeras observações sobre a patogênese das neoplasias levam a admitir que o desenvolvimento de um câncer, em qualquer órgão, é um processo evolutivo do tipo darwiniano, no qual alterações genéticas e epigenéticas originam clones celulares que, ao adquirirem vantagem de proliferar, sobreviver, destruir e invadir os tecidos, formam os tumores. Ainda que haja particularidades para cada neoplasia, algumas características do processo são comuns aos diferentes tipos de câncer. A ideia de que o câncer origina-se por um processo estocástico em que mutações ao acaso originam subclones que sofrem seleção clonal e originam clones com maior capacidade de invadir tecidos e de metastatizar é compatível com a heterogeneidade das células em um tumor.

Os tumores são monoclonais, ou seja, originados de um clone que venceu a barreira do controle da proliferação celular e tornou-se imortal; desse clone surgem descendentes (subclones) com capacidade variada de sobreviver, invadir tecidos e se implantar a distância. Existem tumores policlonais por serem multicêntricos, cada clone se originando em um foco distinto.

Células-tronco do câncer

Embora classicamente se considere que a heterogeneidade de células em neoplasias se deva a mutações aleatórias que aparecem na lesão, algumas observações levam a admitir a existência de células-tronco nos cânceres, as quais seriam responsáveis por originar as diferentes linhagens de células tumorais. Células-tronco do câncer foram documentadas em leucemias, gliomas, carcinoma da mama, carcinoma colorretal e melanoma. Tais células comportam-se de modo semelhante ao de células-tronco de tecidos normais, o que não significa que tenham sua origem nessas células. Tal como em tecidos normais, células-tronco de tumores têm capacidade de autoduplicar-se e de originar células com autoduplicação limitada (progenitoras), das quais se originam as diferentes células do tumor. A existência de células-tronco em neoplasias leva a admitir que o tumor é um organismo simplificado em que células-tronco multipotentes originam progenitores dos diferentes tipos celulares do tumor, explicando a heterogeneidade morfológica da neoplasia. Não se sabe se existe um único tipo de célula-tronco em cada tumor ou se há várias células-tronco na mesma neoplasia. Células-tronco do câncer podem permanecer

quiescentes no seu nicho, o que, em parte, pode explicar, por exemplo, sua resistência aos quimioterápicos e à radioterapia (que atuam mais em células que estão no ciclo celular) e o aparecimento de metástases tardias após retirada do tumor primitivo; metástases originar-se-iam em células-tronco que permanecem quiescentes nos órgãos para os quais migraram.

A existência de células-tronco do câncer é demonstrada também em experimentos de transplante de células de cânceres humanos para camundongos com imunodeficiência: só algumas células transplantadas conseguem originar colônias semelhantes às do tumor de origem, inclusive se implantando em outros órgãos. A caracterização de células-tronco do câncer possibilita seu isolamento, podendo permitir ensaios com métodos terapêuticos que visem sua destruição, com isso eliminando definitivamente a lesão. A ineficácia dos tratamentos atuais em muitos cânceres pode dever-se ao fato de que eles eliminam a grande maioria das células do tumor mas não destroem as células-tronco, que são as responsáveis por recidivas.

Estroma de neoplasias e carcinogênese

Além das células tumorais, as neoplasias malignas possuem estroma que exerce funções muito mais complexas do que aquelas ligadas à manutenção do tumor. O estroma tumoral é complexo, tem vários tipos celulares e apresenta algumas propriedades diferentes do estroma do tecido de origem da neoplasia. Complexa é também a interação das células cancerosas com o estroma durante a carcinogênese, pois o desenvolvimento do câncer depende não somente de alterações genéticas ou epigenéticas em células neoplásicas mas também do estroma. Apesar do individualismo das células cancerosas, elas interagem com as suas congêneres, com a matriz extracelular, com as células do estroma (fibroblastos e mastócitos) e com as células de defesa inata e adaptativa do estroma (células dendríticas, linfócitos, macrófagos, neutrófilos e eosinófilos). Essa interação tão ampla implica enviar e receber sinais: é o resultado dessa troca de sinais que torna o ambiente permissivo, ou não, para a progressão da neoplasia. Portanto, embora tenha sido dada ênfase às alterações que ocorrem nas células transformadas, o processo da carcinogênese depende muito também do estroma e das células que nele existem. Os carcinógenos induzem alterações não só na célula que origina o câncer (p. ex., epitélio) como também no estroma.

Dados experimentais mostram que, durante a carcinogênese, o estroma do tumor altera-se e facilita o processo neoplásico. Células prostáticas imortalizadas cocultivadas com fibroblastos originados de tumor proliferam e adquirem fenótipo de célula móvel e produtoras de metaloproteases, o que não ocorre se a cultura em conjunto for feita com fibroblastos obtidos de próstata normal. Essas observações *in vitro* foram confirmadas *in vivo*, mediante inoculação de células imortalizadas junto com fibroblastos obtidos de tumor ou normais; somente fibroblastos isolados de tumor induzem crescimento infiltrativo, rápido, de células imortalizadas. Em resumo, as células que sofrem transformação maligna o fazem em um ambiente em que existem estroma com células, inclusive de defesa, e matriz extracelular. No mesmo ambiente, há troca de sinais entre células tumorais e do estroma, resultando em ativação ou inibição, de cujo balanço depende o desenvolvimento da neoplasia.

Outra evidência da importância de células do estroma do tumor na progressão de neoplasias está na relação entre inflamação crônica preexistente e origem de alguns cânceres. A suspeita de relação entre câncer e inflamação é antiga, tendo Virchow admitido que os tumores surgiam em tecidos cronicamente inflamados. De fato, muitas inflamações crônicas associam-se a alguns cânceres, como colite ulcerativa (carcinoma colorretal), hepatite crônica B ou C (carcinoma hepatocelular), gastrite crônica por *Helicobacter pylori* (linfoma e adenocarcinoma gástricos) e cistite por *Schistosoma haematobium* (carcinoma da bexiga). Além de citocinas e de quimiocinas que contribuem para o crescimento do tumor, inflamação crônica favorece a carcinogênese também pelo ambiente pró-oxidante por ela criado, com excesso de radicais livres, os quais aumentam o número de mutações e favorecem instabilidade do genoma. IL-6, por exemplo, estimula a proliferação e a sobrevivência de células neoplásicas. Citocinas pró-inflamatórias, PGE_2 e radicais livres reduzem a expressão de proteínas do complexo MMR (complexo reparador de pareamento errado do DNA), favorecendo instabilidade genômica, detectada já em estágios pré-neoplásicos no carcinoma colorretal e no carcinoma gástrico associados a gastrite. Instabilidade genômica pode também ser induzida por citocinas pró-inflamatórias (IL-6, fator inibidor da migração de macrófagos), radicais livres e NO, que podem inibir parcialmente a atividade da p53 e de algumas proteínas envolvidas na checagem da formação do fuso mitótico, favorecendo o surgimento de aneuploidia. IL-6, TNF-α e IL-1 podem induzir expressão ectópica de uma citidina desaminase (AID, *activation induced deaminase*) normalmente expressa em linfócitos B, que é responsável por mutações em vários genes, inclusive *TP53*. Expressão ectópica de AID é encontrada em lesões pré-malignas de cânceres relacionados com inflamações crônicas (carcinoma hepatocelular associado a hepatite B, carcinoma gástrico associado a infecção por *Helicobacter pylori* e carcinoma colorretal associado a colite ulcerativa).

▸ Etiopatogênese das neoplasias

O notável avanço no conhecimento sobre etiologia e patogênese das neoplasias trouxe a constatação de que fatores genéticos e componentes ambientais, notadamente alguns vírus, certos agentes físicos e substâncias químicas variadas, têm papel no aparecimento de vários tumores humanos e de animais. Em outras palavras: os tumores são entendidos como o resultado de agressões ambientais em um indivíduo geneticamente suscetível.

Com base em estudos bem conduzidos no mundo todo, muitos fatores ambientais estão seguramente envolvidos na carcinogênese. Os principais são: (1) tabagismo, associado sobretudo aos cânceres dos pulmões, da boca, laringe, faringe, esôfago e bexiga; (2) dieta rica em gorduras, especialmente em relação ao carcinoma colorretal; (3) obesidade; (4) alimentos

processados. Em 2015, a OMS incluiu carnes processadas entre os produtos sabidamente carcinogênicos; (5) alcoolismo, particularmente quanto aos cânceres da laringe, faringe, esôfago e fígado (neste, também por causa da associação com cirrose); (6) infecções, em especial por alguns vírus (p. ex., HPV); (7) exposição a carcinógenos ambientais, como radiações (UV, ionizantes) e alguns compostos químicos (p. ex., asbestos).

A causa ambiental pode atuar de forma endêmica (p. ex., hábitos alimentares) ou esporádica. A influência genética pode ser forte e determinante, como no adenocarcinoma da mama em algumas cepas de camundongas, que é causado por um vírus mas que se manifesta apenas nos animais com constituição genética determinada; ou pode ser fraco, como no aparecimento de tumores por carcinógenos químicos ou físicos. Pessoas com constituição genética diferente, vivendo em regiões geográficas distintas, têm diferenças importantes no tipo e na sede do câncer. Quando mudam de um local para outro, após uma ou duas gerações, em geral adquirem o padrão predominante no novo ambiente. Mulheres com mutação do gene *BRCA1* têm 80% de chance de desenvolver câncer de mama ao longo da vida. As portadoras de mutação nascidas após 1940 apresentam risco até três vezes maior do que as nascidas antes de 1940, provavelmente por fatores hormonais, já que mulheres nascidas após 1940 apresentam idade média da menarca cerca de dois anos mais precoce e idade de primeira gravidez muitos anos mais tarde. Manutenção do índice de massa corporal e exercícios físicos também estão estatisticamente ligados a redução do risco do câncer da mama em pacientes com mutação do gene *BRCA-1*; outros estudos mostram que exercício físico é capaz de aumentar a expressão da cópia nativa do gene *BRCA-1* nessas pacientes (as células possuem um alelo mutado e outro não mutado), aproximando a função do gene daquela observada em mulheres sem mutação.

Nas últimas décadas, a proporção de indivíduos com sobrepeso tem aumentado em países desenvolvidos e em desenvolvimento. Na Europa, cerca de 50% dos homens e 35% das mulheres atingiram sobrepeso ou obesidade. Nos Estados Unidos, a obesidade aumentou 61% entre 1991 e 2000; atualmente, 35% dos adultos e 20% das crianças são obesos. Estudos brasileiros mostram índices menores de obesidade em relação aos EUA e Europa, com cerca de 6% de homens e 12,5% de mulheres na faixa de obesidade e cerca de 50% com sobrepeso (este problema tem crescido junto com a melhoria dos padrões socioeconômicos do país. Tais índices estão diretamente relacionados a dieta hipercalórica rica em carboidratos e lipídeos e ao estilo de vida urbano, que favorece o sedentarismo, com baixo gasto energético. A obesidade aumenta o risco de várias neoplasias, como adenocarcinomas do esôfago, do endométrio, do pâncreas e da mama (nesta, em pacientes na pós-menopausa), entre outros. O risco guarda relação direta com o grau de obesidade avaliado pelo índice de massa corporal.

O mecanismo pelo qual a obesidade aumenta o risco de câncer não é completamente conhecido, mas possivelmente relaciona-se a alterações no metabolismo de hormônios sexuais (andrógenos, progesterona e estrógenos), insulina e fator de crescimento insulina-símile-1 (IGF-1) (Figura 10.21). Tais hormônios estão diretamente ligados a diferenciação e proliferação celulares, apoptose e angiogênese. Aumento da gordura visceral leva a resistência periférica à insulina e hiperinsulinemia, com maior síntese de IGF-1 e menor produção hepática da *globulina transportadora de hormônios sexuais* (SHBG), deixando estes hormônios sexuais mais livres, na sua forma bioativa, na circulação. IGF-1 é o ligante que ativa o IGFR-1 da via PI3K-AKT (ver Figura 5.5), com função importante na proliferação celular; aumento dos seus níveis séricos é marcador de risco para diversos tipos de tumores. O aumento de estrógenos, especialmente associado ao aumento de progesterona, eleva o risco de câncer da mama. O risco aumenta ainda mais na pós-menopausa pela menor produção de SHBG. As alterações séricas hormonais estão diretamente associadas aos índices antropométricos e à adiposidade. Além da insulina, IGF-1 e hormônios sexuais, o soro de obesos tem níveis aumentados de adiponectina, leptina, VEGF, PAI-1 e fatores pró-inflamatórios, todos relacionados com a carcinogênese ou com a transição epiteliomesequimal no microambiente tumoral. Quanto maior o acúmulo de tecido adiposo, maior o grau de hipóxia local e a indução de angiogênese. Este *status* hipóxico pode levar a necrose de adipócitos e a um permanente estado pró-inflamatório pela constante migração de macrófagos com secreção de citocinas e TNF-α. O tecido adiposo funciona também como reservatório de carcinógenos químicos, dadas a propriedade lipofílica de grande parte desses carcinógenos, que passam a ser liberados na corrente sanguínea de forma constante (ver também Capítulo 13).

Figura 10.21 Mecanismos envolvidos no aumento do risco de câncer associado à obesidade. O balanço energético positivo por ingestão excessiva de carboidratos e pouca atividade física leva a obesidade, resistência à insulina e mudanças metabólicas em hepatócitos que, em conjunto, convergem para proliferação celular e resistência à apoptose. A obesidade também aumenta a secreção de adipocinas, morte de adipócitos por hipóxia relativa do tecido adiposo e inflamação persistente de baixa intensidade pela atividade fagocítica de macrófagos nos focos de necrose. O tecido adiposo em maior volume aumenta a conversão periférica de hormônios esteroides, como estradiol, que tem ação proliferativa em vários epitélios. A resistência periférica à insulina induz alterações no metabolismo de hepatócios, aumentando a secreção de fatores de crescimento (p. ex., IGF-1), que também estimulam a proliferação celular.

Estudo de metanálise envolvendo países com risco alto (EUA, País de Gales), risco moderado (Grécia, Brasil e a ex-Iugoslávia) e risco baixo (Japão e Taiwan) mostrou que o aumento do risco com a obesidade é mais evidente nos países com risco geral moderado ou baixo, crescendo exponencialmente com o aumento do IMC. Estima-se que 10% dos carcinomas mamários poderiam ser evitados com IMC abaixo de 25 kg/m², o que, no Brasil, significa cerca de 5.200 novos casos a cada ano. Além da carcinogênese, a obesidade influencia a progressão do câncer. Mulheres obesas têm óbito pela doença 2,5 vezes mais frequente do que mulheres com índice eutrófico de massa corpórea.

Como não existe causa única para o câncer, também não existe um modo único de ação dos agentes cancerígenos. Conforme documentado em estudos *in vitro* e *in vivo*, tanto em humanos como em animais de laboratório, o câncer é o resultado final de um processo complexo que se desenvolve em *vários estágios*. Em cada um deles, ocorrem alterações genéticas e epigenéticas em células suscetíveis, as quais acabam adquirindo crescimento seletivo e expansão clonal.

A relação entre causa e efeito é probabilística. A potência de um agente cancerígeno pode ser definida como a probabilidade que ele tem de provocar neoplasia em determinadas condições (genéticas, nutricionais etc.), em determinado período, para certa espécie animal e para determinada célula. Esse fato é muito importante não só para a análise correta dos dados experimentais e epidemiológicos como também para a prevenção de tumores.

Há agentes que são carcinogênicos para certas espécies animais mas não para outras. Tal fato coloca o problema da extrapolação para humanos de resultados obtidos em animais de laboratório. De qualquer modo, os processos gerais de transformação cancerosa não são exclusivos de uma espécie, podendo os resultados da oncogênese experimental ser considerados para a interpretação dos mecanismos patogenéticos da cancerigênese espontânea. Como medida de segurança, deve-se considerar que toda substância carcinogênica para um animal é potencialmente cancerígena também para humanos, uma vez que os mecanismos de controle de proliferação e diferenciação das células são muito semelhantes.

Todos os agentes cancerígenos químicos, físicos ou biológicos têm como alvo o DNA, o que leva a alterações em diversos genes.

Existem perfis de mutações recorrentes em neoplasias associadas a causas específicas. São conhecidos pelo menos 20 perfis de mutação, cada um deles com uma “impressão digital” de lesão no DNA. Os tumores que mais comumente se associam ao tabagismo (câncer dos pulmões, cavidade oral, laringe e esôfago) apresentam perfil de mutações com forte presença da substituição C>A (citosina por adenina) ao longo de todo o genoma, enquanto naqueles associados com radiação

(melanoma e tumores da pele e da cabeça e pescoço) predominam mutações C>T (citosina por timina). Idade, mutações no gene *BRCA*, hipermutação de genes de imunoglobulinas e alterações nas enzimas da família citidina desaminase (APOBEC) apresentam perfis de mutações recorrentes característicos. Surge assim, uma nova maneira de se agrupar as neoplasias: pelo perfil mutacional global. É possível perceber ainda a contribuição combinada de fatores causais (idade, fumo, APOBEC) no câncer de um indivíduo em comparação com o de outra pessoa. Tudo isso poderá trazer, no futuro, informações mais objetivas sobre a causa das neoplasias, um passo muito importante para propor novas maneiras de preveni-las e tratá-las.

Hoje está bem claro que os cânceres surgem por alterações em grupos de genes associados a proliferação e diferenciação das células. Dada a grande importância de inúmeros produtos gênicos para a compreensão da origem e do desenvolvimento dos tumores, antes de discutir a carcinogênese propriamente dita é interessante considerar a ação de algumas categorias de genes intimamente associados às neoplasias.

■ Genes e neoplasias

Os avanços da Genética e da Biologia Molecular permitiram expansão notável dos conhecimentos acerca da expressão e das ações de muitos genes, possibilitando hoje melhor compreensão sobre a origem e o desenvolvimento das neoplasias. A ideia atual pressupõe que o câncer se desenvolve, em última instância, em um substrato molecular das células (o DNA), sobre o qual atuam fatores ambientais. Por esse entendimento, o câncer é considerado uma *doença genômica* de células somáticas resultante de alterações na expressão de certos genes, especialmente daqueles que regulam a proliferação e a diferenciação celulares.

A proliferação e a diferenciação celulares dependem de vários genes, cujos produtos: (1) estimulam a multiplicação celular, como fatores de crescimento, seus receptores, moléculas transdutoras de sinais, fatores de transcrição e moléculas envolvidas diretamente no ciclo celular, como ciclinas e CDK. Nesse grupo estão os chamados *oncogenes*; (2) controlam a proliferação dentro dos limites fisiológicos para cada tecido, estando aqui os genes que codificam moléculas que inibem a proliferação celular. Incluem os denominados *genes supressores de tumor*; (3) regulam a *apoptose*, evento fundamental na limitação da população celular; (4) comandam o *reparo do DNA*, constituindo os genes "guardiães" do genoma. Capacidade reduzida de reparação do DNA aumenta o número de mutações, aumentando a chance de seu aparecimento em oncogenes e genes supressores de tumor; (5) estão envolvidos nos mecanismos de *silenciamento gênico*, por meio de regulação da metilação do DNA e da desacetilação da cromatina. Esses dois últimos grupos de genes são responsáveis pelo fenômeno de instabilidade genômica encontrada na maioria das neoplasias, especialmente nos seus estádios mais avançados. Uma neoplasia surge quando ocorrem anormalidades em um ou, o que é muito mais frequente, em mais de um desses genes.

Oncogenes

A ideia de que o câncer pode ser causado por alterações genômicas é antiga, e desde muito tempo se postula que a expressão de alguns genes, denominados oncogenes, pode ser responsável pelo aparecimento de neoplasias. Segundo essa concepção, os oncogenes seriam genes que, quando expressos, causariam o aparecimento de uma neoplasia.

A versão original dos oncogenes está presente em células normais, tem expressão regulada e participa no controle da proliferação e da diferenciação celulares, processos básicos para a existência das células. Por essa razão, tais genes são muito conservados na natureza, havendo grande homologia entre os encontrados em invertebrados e os correspondentes em mamíferos. Como é na vida embrionária que as células mais precisam regular a multiplicação, a diferenciação e a migração celulares, o estudo da expressão gênica em embriões em diferentes fases muito tem contribuído para a identificação de oncogenes e seus produtos.

O primeiro oncogene isolado foi o *SRC*, no vírus do sarcoma aviário (curiosamente também o primeiro vírus identificado como causador de câncer, em 1911, por Peyton Rous). Esse oncogene, denominado v-*SRC*, induz transformação celular quando transfectado para fibroblastos de embrião de galinha. O *RAS* foi o primeiro oncogene isolado de um tumor humano. Para sua identificação, DNA das células de um carcinoma da bexiga foi extraído e digerido por meio de enzimas de restrição. Os fragmentos resultantes foram separados por eletroforese de acordo com seu tamanho, e cada fração obtida foi transfectada em fibroblastos em cultura. Após certo tempo em cultura, observou-se que algumas colônias apresentavam células transformadas. Destas, foi recuperado o mesmo fragmento de DNA do carcinoma vesical, que foi caracterizado então como contendo um oncogene (Figura 10.22). Com essa e outras tecnologias, constatou-se que muitos tumores humanos ou células em cultura derivadas de cânceres diversos possuem oncogenes.

Uma vez isolado, um oncogene pode ser explorado sob vários aspectos. Em primeiro lugar, pode-se fazer sua clonagem, ou seja, obtenção de grande número de cópias da sequência específica em forma pura, que pode ser utilizada para sequenciamento, para uso como sonda ou para induzir transformação celular. Conhecendo-se a sequência do oncogene, é possível compará-la com a de outros genes ou com sequências conhecidas; com sondas de DNA, pode-se procurar oncogenes em diferentes tumores, em células intactas ou em preparações cromossômicas. Com a técnica de *microarray* (ver Capítulo 2), a expressão de oncogenes pode ser avaliada em centenas de amostras de células normais e malignas, em diferentes momentos do processo da cancerigênese.

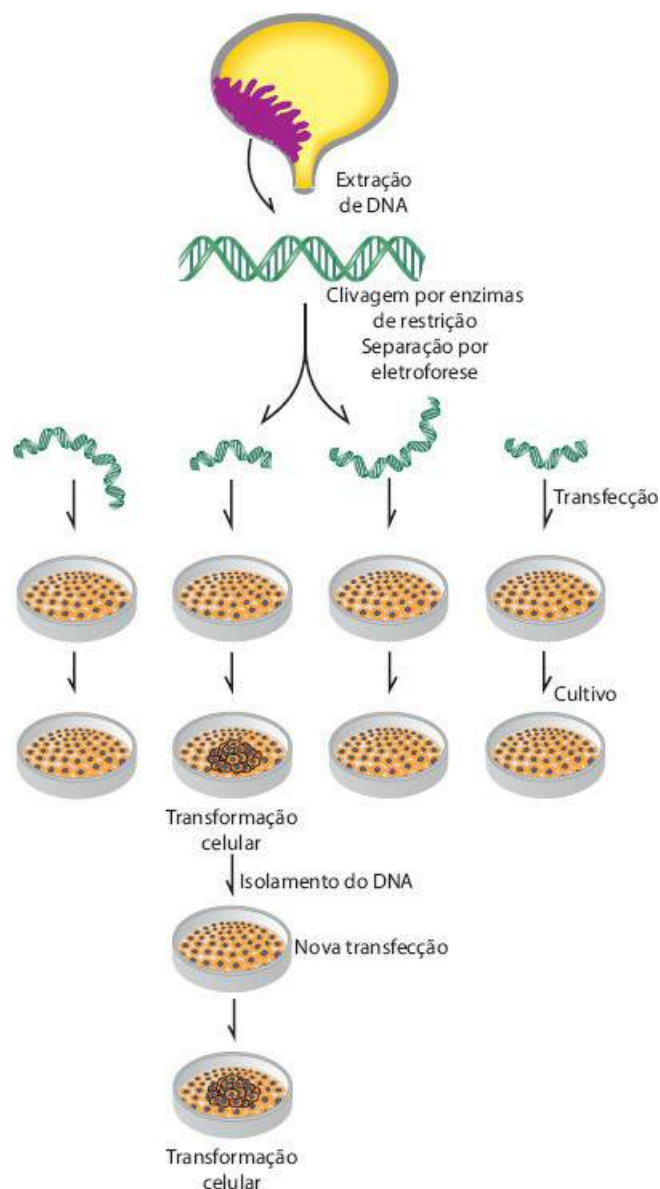



Figura 10.22 Isolamento do oncogene *RAS*. DNA obtido de um câncer da bexiga foi clivado por enzimas de restrição e os diferentes fragmentos inseridos em células em cultura (transfecção). Algumas colônias de células apresentaram características de transformação (perda da inibição por contato, formação de pilhas de células). DNA extraído dessas células transformou outras células normais.

A princípio, pensava-se que os oncogenes fossem originados em vírus e transmitidos aos eucariotos por infecção viral. Mais tarde, verificou-se que existem oncogenes virais e oncogenes celulares e que os oncogenes virais tinham grande homologia com sequências normais presentes em células de várias espécies. A partir daí, foi formulada a hipótese, mais tarde confirmada, de que, durante a evolução, ao infectarem células, os vírus delas incorporaram (capturaram) sequências genômicas. Os oncogenes virais são, portanto, componentes genômicos das células incorporados aos vírus. As sequências que deram origem aos oncogenes virais são chamadas *proto-oncogenes* (proto-*ONC*) e estão presentes em uma vasta gama de espécies animais, desde leveduras até humanos (ver adiante, Ativação de proto-oncogenes). Os oncogenes virais são designados v-*ONC*.

Essas observações tiveram enorme impacto e despertaram grande interesse sobre o papel de proto-oncogenes na biologia animal. O raciocínio é simples: sendo tão conservados na evolução, proto-oncogenes deveriam ter papel biológico relevante. Estudos com foco em diferentes aspectos da questão convergiram de fato para a ideia de que proto-oncogenes são genes essenciais para grande parte dos processos biológicos vitais, como multiplicação e diferenciação celulares. Em seu estado natural, eles comandam a divisão celular de uma maneira ordenada e fisiológica, sendo responsáveis pelo controle normal do ciclo celular. Nesse sentido, seriam chamados mais apropriadamente mitogenes ou genes de proliferação celular. Quando, porém, um proto-oncogene celular sofre mutações, rearranjos ou translocações, passa a ser um *oncogene* celular e recebe a designação c-*ONC*.

Produtos de proto-oncogenes

Os oncogenes e os proto-oncogenes codificam moléculas que regulam a proliferação e a diferenciação das células. O Quadro 10.3 resume os principais proto-oncogenes e seus produtos, alguns descritos a seguir.

▸ **Fatores de crescimento.** O proto-oncogene humano *SIS* codifica a cadeia β do PDGF. Tanto o proto-oncogene *SIS*

estimulado por um promotor como o v-SIS são capazes de transformar fibroblastos em cultura. Muitos cânceres humanos (fibrossarcomas, osteossarcomas, glioblastoma) secretam tanto o PDGF como o seu receptor, enquanto as células normais correspondentes não o fazem. Alguns sarcomas (fibrossarcomas, osteossarcomas) produzem TGF-α e seu receptor (EGFR). Nesses casos, a proliferação celular se dá por mecanismo autócrino (a célula produz o fator de crescimento e o seu receptor). Proliferação celular aumentada favorece o surgimento de mutações em outros genes.

▸ **Receptores de fatores de crescimento.** Muitos receptores de fatores de crescimento (FC) são proteínas transmembranosas que possuem um domínio externo de ligação e outro domínio citoplasmático com atividade de cinase em tirosina (ver Figura 5.5). Quando estimulados por seus agonistas (FC), a porção citosólica do receptor se autofosforila e adquire atividade de cinase em tirosina, o que promove a ligação com proteínas de adaptação envolvidas na ativação de várias proteínas, entre elas RAS e PI3K. Em condições normais, logo em seguida o receptor é internalizado como forma de evitar estimulação contínua (mecanismo de autorregulação). Mutações nos genes que codificam tais receptores podem torná-los constitutivamente ativados (ativação independente de FC). Cerca de 30% dos oncogenes codificam cinases com atividade de fosforilação no resíduo tirosina. O exemplo mais conhecido é o do *ERBB*. O *ERBB1* codifica o receptor do EGF (EGFR). Mutações no *ERBB1* podem torná-lo constitutivamente ativado (o receptor fica ativado mesmo sem ligação ao EGF), como acontece em adenocarcinomas do pulmão. O *ERBB2* codifica o HER2, também um receptor com atividade de cinase em tirosina. Amplificação do *ERBB2* é encontrada em carcinomas da mama, do ovário e do estômago. Medicamentos que bloqueiam o HER2 são utilizados com sucesso no câncer mamário.

Quadro 10.3 Alguns oncogenes listados pelas siglas com que são conhecidos, seguidas da sua localização no genoma e seus principais produtos codificados (Oncogenes virais estão indicados como v-sigla; os proto-oncogenes estão indicados apenas pelas siglas)

Nome	Localização	Produto
Oncogenes que codificam fatores de crescimento		
v-SIS	22q12.3	Cadeia β do PDGF
INT	211q13	FGF3
KS3	11q13.3	FGF4
HST	11q13.3	FGF6
Oncogenes que codificam receptores para fatores de crescimento		
v-ERBB1	7p1.1-1.3	Receptor de EGF e TGF-?
v-ERBB2		Receptor de EGF
v-FMS	5q33-34	Receptor de CSG-GM
v-KIT	4q11-21	Receptor de *stem cell factor*, que é fator de crescimento para mastócitos
MET	7p31	Receptor de PRGF (ou HGF, ou *scatter factor*)
TRK	1q32-41	Receptor com atividade cinase em tirosina só expresso no tecido nervoso
NEU	7q1.2-12	Receptor semelhante ao receptor para EGF
RET	10q11.2	Receptor com atividade cinase em tirosina que induz sinais para proliferação celular
Oncogene que codifica receptor sem atividade cinase em tirosina		
MAS	6q24-27	Receptor de 7 dobras na membrana que ativa mitose (deve ser reconhecido por peptídeo mitogênico)
Oncogenes que codificam atividade cinase em tirosina do citosol		
SRC	20p12-13	Atividade cinase em tirosina do citosol que transduz sinais que regulam o citoesqueleto (adesão celular, inibição por contato)
v-YES	18q21-3	
v-FGR	1p36.1-36.2	
v-FES	15q25-26	

ABL	9q34.1	Atividade cinase em tirosina no citosol ativadoras de rotas que induzem proliferação celular
H-*RAS*	11p15.5	
K-*RAS*	12p11.1-12.1	
N-*RAS*	1p11-13	
GSP 20		Parte de proteína G trimérica ligada a receptores de 7 dobras na membrana que têm atividade de GTPase
GIP/GNIP	3p21	Proteína inibidora da unidade α da proteína G trimérica ligada a receptores de 7 dobras na membrana
Oncogenes que codificam fatores de troca de nucleotídeos em proteínas G		
DBL	Xq27	Proteínas da família das que trocam nucleotídeos de guanina em proteínas G (GEF, de *guanyl nucleotide exchange factor*, ou GNRP, de *guanyl nucleotide releasing protein*). DBL regula proteínas G da família RHO; VAV regula a transdução de sinais de receptores com atividade de tirosina cinase
VAV	19p13.2	
Oncogenes que codificam proteínas serina-treonina cinases no citoplasma		
v-MOS	8q11	Codificam ser/tre proteínas cinases importantes na indução da rota de ativação de receptores para fatores de crescimento
v-RAF	3p25.1	
PIM 1	6p21	
Oncogenes que codificam proteínas de adaptação		
v-CRK	10q1.2	Proteína citosólica com domínios de união com outras proteínas (domínios SH2 e SH3). Interage com Abl
Oncogenes que codificam fatores de transcrição ou receptores intracelulares que regulam diretamente o DNA		
v-MYC	8q24.1	Fatores de transcrição importantes na indução de G1 e na passagem de G1 para S, por meio da ativação de genes precoces de proliferação celular
N-*MYC*	2p24	
L-*MYC*	1p32	
v-MYB	6q22-24	
v-ROS	6q22	
v-FOS	14q21-22	
v-JUN	p31-32	
v-SKI	1q22-24	Proteína que inibe rotas de ativação de TGRF1
v-REL	2p21-14	Proteína que regula NF?B
v-ETS1	11p23-q24	Proteínas que atuam como fatores de transcrição, regulando a p16
v-ETS2	21q24.3	
v-ERBA1	17p11-21	Receptores intracitoplasmáticos do tipo receptores para hormônio da tireoide; ao se ligarem ao DNA, esses receptores induzem redução na diferenciação celular
v-ERBA2	3p22-24	
Oncogenes que regulam apoptose		
BCL-2		Proteína que regula os poros de permeabilidade de mitocôndrias, inibindo apoptose
MDM2		Proteína que inibe a p53, por induzir sua degradação em proteassomos

▸ **Proteínas ligadoras de GTP.** As proteínas ligadoras de GTP são de dois tipos: proteínas G triméricas e proteínas G monoméricas (p. ex., proteína RAS). Em condições normais e quando recebem estímulo externo, as proteínas RAS são

ativadas, transmitem o sinal para um efetor e logo em seguida são inativadas por ação de uma GTPase (proteína GAP). Como indicado na Figura 5.5, uma vez ativada a proteína RAS ativa uma cascata de outras proteínas (RAF, BRAF etc.) que resulta na ativação de *cinases de proteínas ativadas por mitógenos*, conhecidas conjuntamente como MAPK. As MAPK ativam genes de mitose e de sobrevivência. Logo após a sua ação, a proteína RAS-GTP sofre ação de uma GTPase (GAP), voltando a sua forma inativa RAS-GDP. Quando o gene *RAS* sofre alteração, em geral por mutação puntiforme, a proteína RAS se modifica e não é inativada pela GAP. Com isso, a proteína RAS mantém-se ligada ao GTP e fica constitutivamente ativada, estimulando a proliferação celular de modo descontrolado (Figura 10.23). Cerca de 20% dos tumores humanos apresentam mutações puntiformes no *RAS*; os principais tumores são colangiocarcinoma e carcinomas do pâncreas, do endométrio e da tireoide.

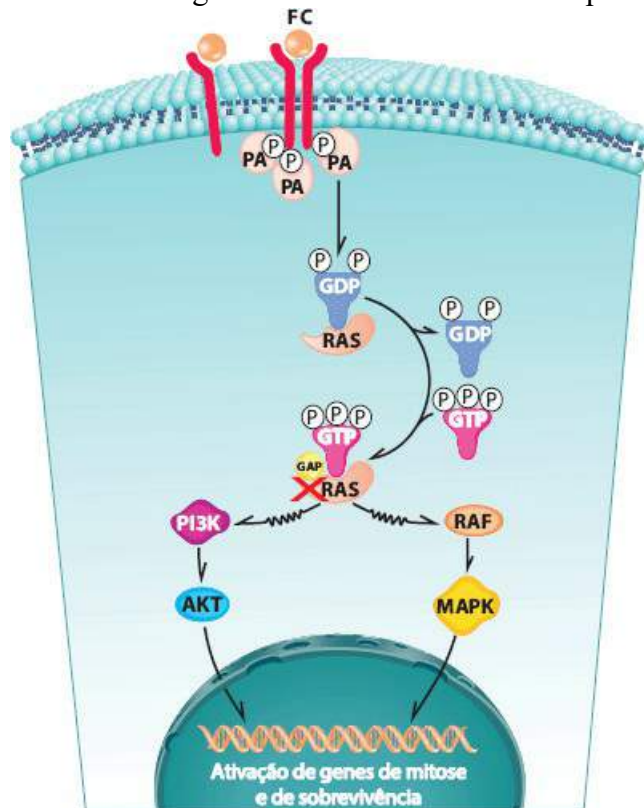



Figura 10.23 Vias de atuação da proteína RAS. A ligação de um fator de crescimento (FC) ao seu receptor celular fosforila a sua porção citosólica e aciona várias proteínas de adaptação (PA). Uma destas estimula a troca de GDP pelo GTP na molécula RAS, tornando esta ativada (RAS-GTP), o que ativa a proteína RAF e a PI3K (esta ativa a AKT). Logo após, a proteína RAS retorna à forma inativa (RAS-GDP) por ação da GAP (uma GTPase). Ativação de RAF promove ativação sequencial de várias outras proteínas, culminando na ativação de *cinases de proteínas ativadas por mitógenos*, chamadas conjuntamente MAPK. AKT e MAPK estimulam genes de proliferação e de sobrevivência celular. Quando ocorre alteração na proteína RAS, sobretudo mutação puntiforme, há perda da ação da GAP, ficando a RAS continuamente ativada, o que estimula a proliferação celular de modo descontrolado (comparar com a Figura 5.5). O produto do gene *PTEN* inativa a PI3K.

▸ **Proteínas citoplasmáticas com atividade cinásica.** A proteína ABL localiza-se na face interna da membrana citoplasmática e possui atividade cinásica; além disso, estimula a apoptose quando há lesão no DNA. A importância maior da proteína ABL reside em leucemias, nas quais o gene *ABL* é translocado e forma um híbrido com a região *BCR* (ver adiante, Translocação, Figura 10.26); esse gene de fusão perde a regulação da atividade cinásica, a qual fica ativa de forma constitutiva. Com isso, a multiplicação celular perde seu controle normal e torna-se aumentada. Medicamento dirigido contra a proteína ABL-BCR dá bons resultados no tratamento da leucemia mieloide crônica.

▸ **Ciclinas e CDK.** Ciclinas, CDK e seus inibidores (CDKI) têm papel crucial na regulação da proliferação celular (ver Figura 8.3), de modo que anormalidades na sua síntese são encontradas em muitos tumores. Ciclinas e CDK estão associadas a produtos de oncogenes e de genes supressores de tumor. Expressão aumentada de genes de ciclinas é encontrada em cânceres da mama, do fígado e alguns linfomas; amplificação do gene de CDK4 é vista em melanomas, glioblastoma e alguns sarcomas. Mutações ou perda de CDKI ocorrem em algumas neoplasias humanas. Mutações ou deleção da p16 são documentadas em cânceres do pâncreas e do esôfago, glioblastoma, leucemias e carcinoma de células pequenas do pulmão.

▸ **Fatores de transcrição.** São proteínas que interagem com o DNA e estimulam ou inibem numerosos genes. Os principais representantes dessa categoria de genes são *MYC*, *MYB, FOS* e *JUN*. Os produtos desses oncogenes têm em comum as propriedades de imortalizar células em cultura e de torná-las capazes de se dividir em baixas concentrações de soro, duas características marcantes de células transformadas. Nesse grupo, o *MYC* é o mais estudado e o mais importante.

O proto-oncogene *MYC* é expresso em praticamente todas as células. Seu produto está envolvido em grande variedade de ações, que incluem: proliferação, diferenciação, adesão e motilidade celulares; síntese proteica; apoptose. Tamanha

diversidade de funções dá ideia sobre a complexidade do gene e indica sua grande importância em condições fisiológicas e patológicas. Uma de suas ações mais importantes é a ativação de genes de proliferação celular (p. ex., ciclinas). O oncogene *MYC* está envolvido em inúmeros cânceres humanos e de animais.

O produto do oncogene *MYC* não tem alteração estrutural; o efeito oncogênico deve-se a maior produção da proteína MYC, o que pode ocorrer por translocação cromossômica (p. ex., no linfoma de Burkitt), por mutagênese por inserção (como na leucemia murina) ou por amplificação gênica (encontrada no neuroblastoma e em inúmeros carcinomas, como mamário, pulmonar e do cólon). A ação tumorigênica do *MYC*, portanto, deve-se a hiperexpressão do gene.

Após estímulo proliferativo, há rápida resposta na expressão do *MYC*. Os mecanismos de ação do *MYC* ainda não são totalmente conhecidos, sendo postuladas algumas vias. Há evidências de que o produto MYC se liga a uma outra proteína (MAX); o complexo MYC-MAX se liga a regiões particulares do DNA e estimula a expressão dos genes que promovem a multiplicação celular, especialmente de CDK. Outra possibilidade refere-se a modificações na estrutura da cromatina (metilação e acetilação de histonas). A proteína MYC aumenta a transcrição gênica, também mediante recrutamento da RNA polimerase II; outra ação dela é induzir apoptose. Postula-se que, com a desregulação do *MYC*, ocorre aumento da proliferação celular, que fica contrabalançado por aumento concomitante da apoptose; se esta sofre redução, por qualquer motivo, pode surgir uma neoplasia. Aumento de MYC ativa a p53, que por sua vez induz apoptose. Perda ou mutação de p53, como ocorre em grande número de neoplasias, torna as células menos sujeitas a apoptose e, portanto, com maior possibilidade de originar tumores. São conhecidas também outras vias de indução de apoptose pela MYC, como supressão de proteínas antiapoptóticas (BCL-2 e BCL-XL).

A Figura 10.24 ilustra alguns mecanismos de ação dos oncogenes.

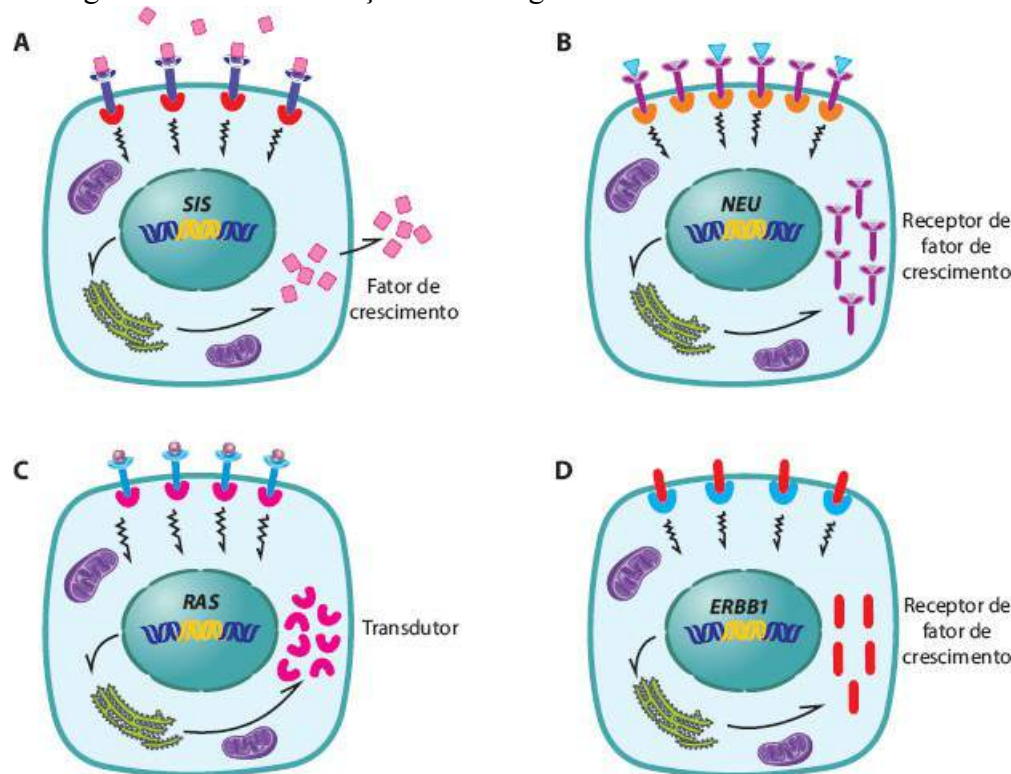



Figura 10.24 Mecanismos de ação de oncogenes na estimulação da proliferação celular. **A.** O oncogene codifica um fator de crescimento (FC), que estimula a multiplicação celular. **B.** O produto do oncogene é um receptor de FC (RFC). A maior disponibilidade de RFC torna as células potencialmente mais estimuláveis. **C.** O oncogene codifica um transdutor anormal (p. ex., proteína RAS mutada), que transduz o sinal do FC de modo constitutivo (persistente) e estimula a proliferação celular. **D.** O produto do oncogene *ERBB1* é um receptor de FC truncado, que estimula continuamente a transdução do sinal intracelular.

Ativação de proto-oncogenes

Proto-oncogenes são genes ativos e importantes para as células e, em sua forma nativa e quando regulados, atuam no controle da proliferação celular normal. Proto-oncogenes podem tornar-se oncogenes quando: (1) há alteração na estrutura do gene (mutação), resultando em produto anormal (oncoproteína); (2) ocorre aumento da expressão gênica (função exacerbada), por: (a) hiperexpressão gênica (p. ex., por inserção de um promotor próximo do proto-oncogene; (b) amplificação gênica (aumento do número de cópias do gene). Hiperexpressão do gene resulta em maior quantidade da proteína (estruturalmente normal), que estimula a proliferação celular (Figura 10.25). Os mecanismos envolvidos na ativação de proto-oncogenes estão descritos a seguir.

▸ **Mutação puntiforme.** Mutações em códons específicos do *RAS* (12, 13 e 61) são relativamente comuns em cânceres humanos e podem ser causadas por carcinógenos físicos (radiações) ou químicos (hidrocarbonetos, agentes alquilantes, nitrosaminas etc.). O *RAS* assim modificado é o oncogene mais associado a neoplasias humanas. Em algumas, tais mutações

estão presentes em até 90% dos casos (p. ex., adenocarcinoma do pâncreas), enquanto em outras são pouco comuns (p. ex., carcinoma do colo uterino). A troca de apenas um aminoácido na cadeia polipeptídica da proteína RAS produz alterações conformacionais que impedem a GAP de estimular a atividade GTPase. Como resultado, a proteína RAS fica constantemente ativada (ligada ao GTP), resultando em estimulação incontrolada dos efetores (Figura 10.23).

▸ **Mutação por inserção.** A inserção de uma sequência viral ao DNA celular é potencialmente mutagênica, pois pode inativar genes diretamente ou aumentar a expressão de genes nativos por colocá-los sob a ação de promotores da expressão gênica.

▸ **Translocação.** Consiste na mudança de posição dos genes, podendo ativar um proto-oncogene quando este passa a localizar-se próximo a um promotor potente ou quando se formam proteínas de fusão, resultantes da união de parte de um oncogene com parte de outro gene, gerando transcrição de um produto híbrido. Os exemplos mais conhecidos são os do linfoma de Burkitt e da leucemia mieloide crônica.

No linfoma de Burkitt, há translocação recíproca envolvendo as regiões distais dos braços longos dos cromossomos 8 e 14 (Figura 10.26 A). O proto-oncogene *MYC*, localizado na porção distal do cromossomo 8, é deslocado para o cromossomo 14, onde fica próximo de um promotor de genes para imunoglobulinas. Por estimulação antigênica, tanto os genes para imunoglobulinas como o *MYC* ficam ativados. Com isso, aumenta a síntese da proteína MYC, o que leva à transformação celular.

Na leucemia mieloide crônica, ocorre translocação recíproca envolvendo os braços longos dos cromossomos 9 e 22 (Figura 10.26 B). O proto-oncogene *ABL*, situado no cromossomo 9, é transferido para o cromossomo 22, na região chamada BCR (*breakpoint cluster region*), onde se torna ativado por um promotor. A proteína codificada pelo gene híbrido *ABL-BCR* tem atividade de cinase em tirosina e estimula a proliferação celular. Essa translocação constitui o *cromossomo Philadelphia*, que é definidora da neoplasia e, portanto, presente em todos os casos dessa leucemia. A translocação ocorre também na leucemia linfoide aguda, na qual o gene da subunidade alfa do receptor do ácido retinoico é translocado, fundindo-se com o *MYC*. Em outras leucemias, também se observam fenômeno semelhante e ativação de outros proto-oncogenes, como o *MOS* (leucemia aguda não linfática) e o *MYB* (leucemia linfoblástica).

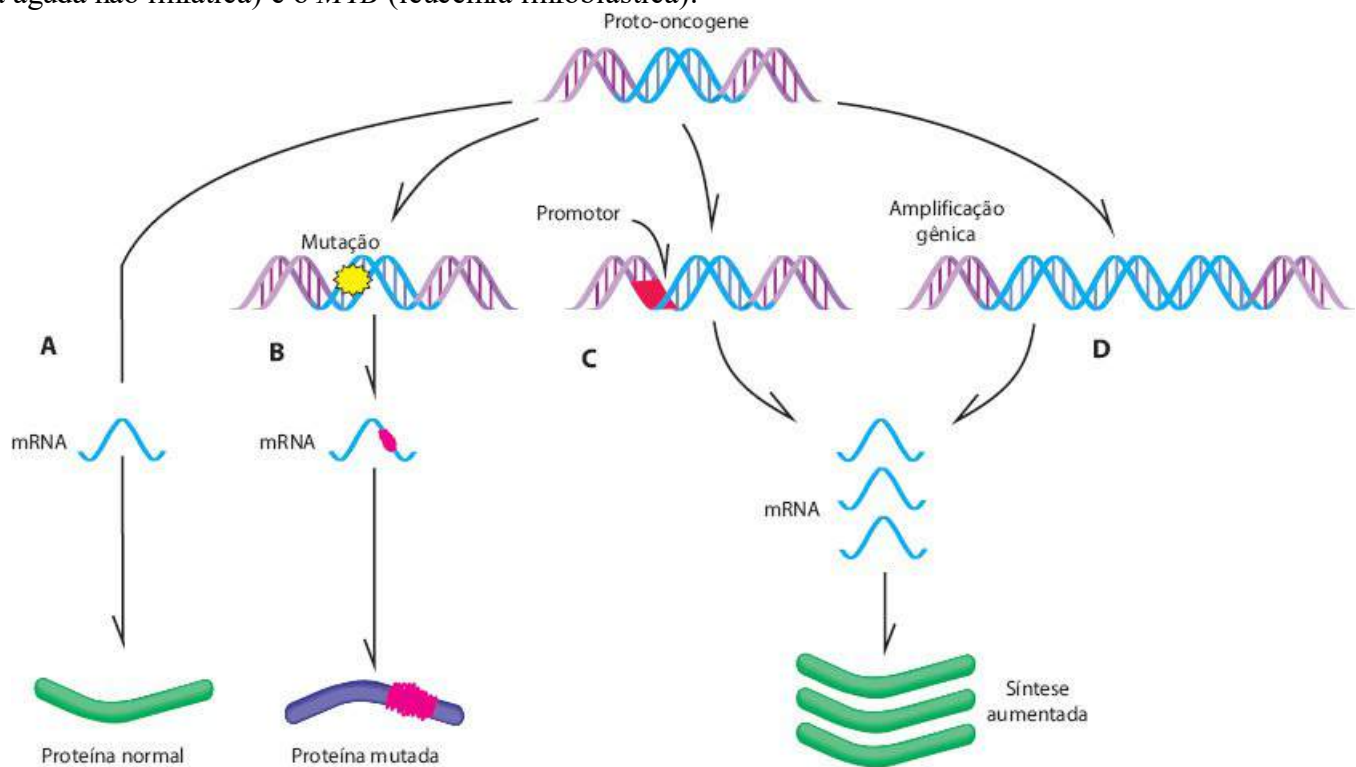



Figura 10.25 Mecanismos de aparecimento de oncogene (*ONC*) a partir de proto-*ONC*. **A.** Em condições normais, o proto-*ONC* origina mRNA que codifica uma proteína normal. **B.** Mutação no proto-*ONC* gerando produto mutado (oncoproteína). **C.** Hiperexpressão gênica (p. ex., por inserção de um promotor viral próximo do gene). **D.** Amplificação gênica (várias cópias do gene). Em **C** e **D** forma-se proteína estruturalmente normal, mas em maior quantidade.

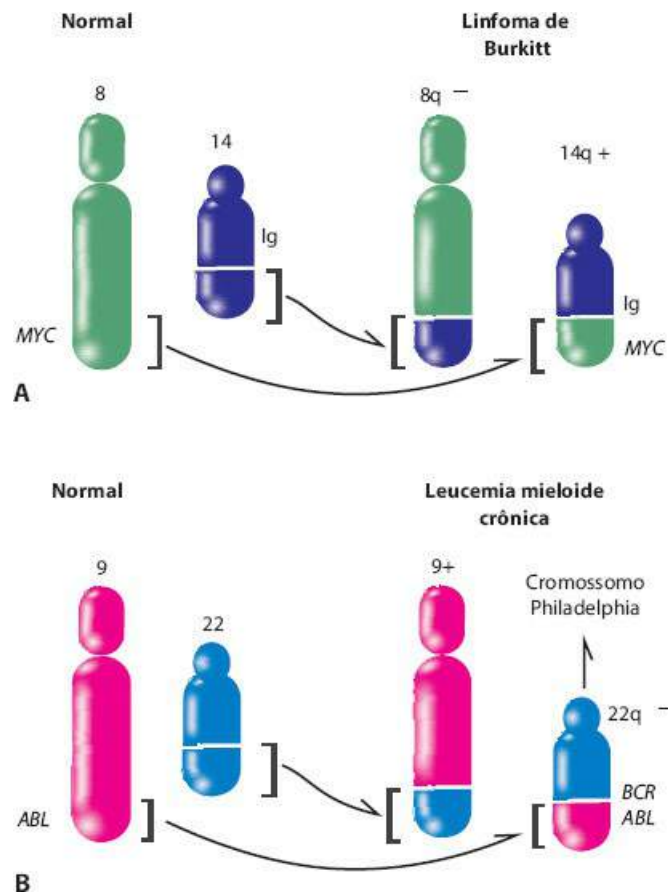



Figura 10.26 Translocações encontradas no linfoma de Burkitt e na leucemia mieloide crônica. Ig = imunoglobulina.

▸ **Amplificação gênica.** Refere-se a duplicações repetitivas de um gene, que podem ser identificadas por técnicas de biologia molecular ou por exames citogenéticos (p. ex., cromossomos diminutos duplos ou regiões homogeneamente coradas em cromossomos). Em neuroblastomas, aumento do material genético corresponde à amplificação do *MYC*. Existe relação entre o grau de amplificação do *MYC* em neuroblastomas e seu comportamento biológico, pois em tumores mais agressivos a amplificação é muito mais pronunciada. Amplificação gênica é encontrada também em cânceres da mama (*ERBB2*), broncopulmonar, retinoblastoma e certas leucemias.

▸ **Hiperexpressão gênica.** Aumento de expressão de um gene, geralmente pela justaposição de um promotor potente a um proto-oncogene, é mecanismo frequente de síntese aumentada de receptores de fatores de crescimento em muitas neoplasias. Hiperexpressão do *ERBB2*, que resulta na produção aumentada do receptor do EGF, é encontrada em carcinomas da mama, do pulmão, estômago e ovário.

Vistos desse modo, os oncogenes representam alelos "mutados" de genes nativos (proto-oncogenes). A modificação pode ser do tipo convencional (trocas de bases, translocações, inserções ou deleções em proto-oncogenes) ou resultar de expressão exagerada do proto-oncogene por amplificação gênica, por ação de promotores virais ou por fatores epigenéticos. Na hiperexpressão gênica, o proto-oncogene é estruturalmente idêntico ao oncogene. Mutações que ativam proto-oncogenes podem ser causadas por uma grande variedade de carcinógenos físicos, químicos ou biológicos.

Cooperação entre oncogenes

Embora alguns retrovírus contendo apenas um oncogene sejam capazes de induzir tumores, na maioria das vezes é necessário mais de um oncogene para provocar transformação celular. Como a célula neoplásica adquire propriedades muito diversas e ausentes nas células normais (imortalidade, crescimento autônomo, invasividade, capacidade de originar metástases etc.), é fácil entender que ativação de vários genes e inativação de outros devem ocorrer para que o fenótipo maligno se manifeste. Por esse raciocínio, nada mais lógico do que a participação de mais de um oncogene. Por outro lado, como mutações espontâneas ou induzidas ocorrem com frequência nada desprezível, ativação de um proto-oncogene não é evento muito raro. Se apenas um único oncogene fosse suficiente para a transformação maligna, o câncer seria muito mais frequente do que é.

Genes supressores de tumor

Os genes supressores de tumor estão envolvidos no controle da multiplicação e da diferenciação celulares, evitando reprodução descontrolada das células (comportam-se como "freios" da divisão celular). Em conjunto, tais genes atuam como um sistema coordenado e eficaz que impede a proliferação celular desordenada após agressões. A atuação de um oncogene em uma célula com o sistema de genes supressores de tumor íntegro não resulta em proliferação celular aumentada ou neoplasia. Alguns genes supressores de tumor controlam diretamente o ciclo celular, inibindo complexos ciclinas/CDK (p53, p27) ou fatores de crescimento estimulados por eles (pRB). Outros atuam em vias que ativam a apoptose ou que estimulam a

diferenciação e inibem a mitose (receptores do TGF-β). Há ainda os que codificam proteínas que regulam a inter-relação do citoesqueleto com a matriz extracelular, a inibição por contato (NF-1 e 2) ou a síntese de inibidores de metaloproteases (genes de TIMP). Ao contrário dos oncogenes, que dependem apenas de uma cópia ativa do gene para manifestar o fenótipo (ação dominante), os genes supressores de tumor em geral precisam ter os dois alelos afetados para induzir o câncer (comportamento recessivo). Em geral, a perda de uma cópia do gene resulta de mutação, enquanto a segunda cópia é perdida por deleção do outro alelo.

Perda ou defeito de um alelo de gene supressor de tumor pode ser herdada ou adquirida. O indivíduo *heterozigoto* para o gene (que possui apenas um alelo normal) não tem neoplasia, mas apresenta risco maior de desenvolver um câncer. A neoplasia só se forma caso ocorra perda do outro alelo, quando se fala que o gene está defeituoso em homozigose ou que houve *perda de heterozigosidade.*

Como a deleção de um gene geralmente envolve também regiões cromossômicas adjacentes, frequentemente ela se associa à perda de mini ou de microssatélites contidos na região deletada (ver Capítulo 12). Micro e minissatélites são sequências hipervariáveis (polimórficas) do genoma; na maioria das vezes, o indivíduo é heterozigoto para determinado loco (o alelo paterno do satélite é diferente do materno). Perda de heterozigosidade de mini ou de microssatélites no interior ou próximo de um gene supressor de tumor (Figura 10.27) correlaciona-se muito bem com deleção do gene. Como é um procedimento razoavelmente simples, a pesquisa de perda de heterozigosidade tem sido empregada em diversas neoplasias humanas, trazendo informações interessantes. O Quadro 10.4 lista os principais genes supressores de tumor, sua localização e seu efeito em células normais.

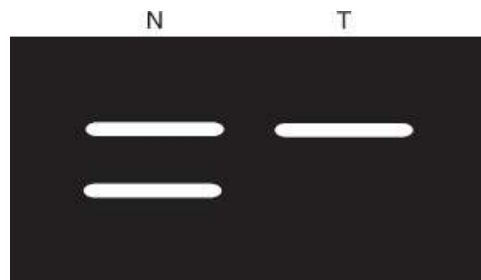



Figura 10.27 Representação esquemática de perda de heterozigosidade de um loco. Eletroforese do produto de amplificação por PCR de um segmento localizado no interior ou na proximidade de um gene supressor de tumor. N = células normais; T = células de um tumor do mesmo indivíduo. Notar que, em células normais, o indivíduo é heterozigoto para a região testada; em células tumorais, só existe uma banda, indicando perda de heterozigosidade.

Gene *RB*

O primeiro e o mais conhecido gene supressor de tumor é o gene do retinoblastoma (gene *RB*). Retinoblastoma é uma neoplasia rara que ocorre na infância e apresenta-se de duas formas: (1) hereditária (40% dos casos), com transmissão autossômica dominante e frequentemente bilateral e multifocal; (2) esporádica (60% dos casos), em que a lesão é unifocal e unilateral.

Nas duas formas do tumor, a lesão resulta de mecanismo comum, que é a inativação, por duas mutações, de ambas as cópias do gene *RB* em uma mesma célula. A diferença é que, na forma hereditária, uma cópia defeituosa do gene é herdada de um dos pais e, portanto, está presente em todas as células do organismo, inclusive nas germinativas. A segunda mutação ocorre apenas em algumas células, as quais originam tumores multifocais. Crianças que herdam dos pais o gene *RB* defeituoso têm risco de desenvolver retinoblastoma apenas durante a infância, pois, a partir dos 5 anos de idade, todos os retinoblastos sofrem diferenciação terminal para retinócitos e não mais se dividem. Na forma esporádica, ocorrem duas mutações nos dois alelos de uma mesma célula suscetível, a qual origina um tumor unifocal e unilateral.

A pRB existe nas formas hipo ou hiperfosforilada. Em células em repouso, a pRB encontra-se na forma hipofosforilada e fica ligada a fatores de transcrição da família E2F. Acoplado à pRB, o E2F não se liga ao DNA, não havendo transcrição de genes que ativam a replicação do DNA e a progressão do ciclo celular (Figuras 8.2 e 10.28). O complexo pRB/E2F recruta a enzima histona desacetilase, a qual promove a compactação da cromatina e impede a transcrição gênica (Figura 10.28 A), inclusive de genes envolvidos na codificação de proteínas importantes da fase S. Com isso, a pRB hipofosforilada (ativa) promove a parada do ciclo celular. Quando a célula recebe estímulo mitogênico, CDK fosforilam pRB, que, hiperfosforilada (inativa), dissocia-se do complexo pRB/E2F; E2F livre estimula a transcrição de genes mitogênicos. Ao mesmo tempo, a liberação da histona desacetilase permite a descompactação da cromatina e a transcrição de vários genes, inclusive mitogênicos (Figura 10.28 B). Produtos desses genes, inclusive DNA polimerase, cinases, ciclinas etc., são essenciais para a progressão do ciclo celular na fase S. Na fase M, fosfatases celulares removem radicais fosfato da pRB e esta retorna ao seu estado hipofosforilado. A pRB atua também na estabilidade da p27 (inibidora do complexo CDK/ciclina). Por tudo isso, pRB tem ação importante na progressão do ciclo celular no período G_1/S, constituindo um freio da divisão celular. Ao lado disso, a pRB estimula fatores de transcrição específicos de certas células (p. ex., células musculares, adipócitos), tendo, pois, papel também na diferenciação celular. Esse é um bom exemplo de associação de vias para comandar tanto a multiplicação como a diferenciação celulares. Outras funções atribuídas à pRB são inibição de apoptose e preservação da estabilidade

cromossômica. Além de sua associação com E2F, pRB é cofator de outros fatores de transcrição, como HIF-α (*hypoxia-induced factor* α).

Quadro 10.4 Principais genes supressores de tumor, indicados pela sigla com que são conhecidos, seguidos da localização no genoma humano e produtos codificados

Nome	Localização	Produto
RB	13q14.1-2	Proteína que se liga ao fator de transcrição E2F, inibindo-o
TP53	17p13.1	Proteína que ativa a transcrição de genes que inibem ciclina/CDK. Induz apoptose
INK4 (p16)	9p21	Proteína inibidora de CDK
p19	9p13	Proteína reguladora da proteína MDM2, induzindo degradação da p53
APC	5q21	Proteína ligada ao citoesqueleto e que se associa à ?-catenina no citosol, favorecendo sua degradação
WT-1	7p15p-11.2	Fator de transcrição
NF-1	17q11.2	Proteína ativadora da atividade de GTPase na proteína RAS
NF-2	22q12.2	Proteína que liga o citoesqueleto à MEC, atuando como inibidora de movimentos e de proliferação
PTCH	9q22.3	Proteína transmembranosa receptora do fator *sonic hedgehog* e inibidora do receptor *smoothened*
PTEN	10q23.31	Proteína com atividade de tirosina fosfatase (fosfoinositol-3-fosfatase). Inativa a PI3K
DPC4	18q21	Fator de transcrição ativado via TGF-?
E-CAD	16q22.1	Caderina E
LKB1/STK1	19p13	Proteína treonina-serina cinase
SNF5/INI1	22q11	Proteína que faz parte do complexo de remodelação da cromatina dependente de ATP
EXT1	8q24.11-13	Glicosiltransferases que atuam no alongamento do sulfato de heparano
EXT2	11p12	
TSC1	9q34	Proteínas ativadoras de GTPase que atuam em RAP e RAB, proteínas G que interferem no tráfego de vesículas no citoplasma
TSC2	16p13.3	
MSH	3p21	Proteínas do complexo reparador de erros de pareamento do DNA (MMR = *mismatching repair*)
MLH	3p21.3	
PMS	2q31-33	
BRCA1	17q21	Proteínas que fazem parte do processo de reparo do DNA induzidas por radiação. Atuam regulando proteínas da família RAD
	BRCA2	13q12.3
TGF-βRII	3p22	Proteína de membrana receptora do TGF-?
BAX	19q13.3-4	Proteína inibidora de BCL-2 e indutora de apoptose
FHIT	3p14.2	Dinucleosídeo polifosfato hidrolase
α-CAT	5q31	α-catenina, proteína que liga caderina (complexo de adesão celular) ao citoesqueleto
DCC	18q31.3	Proteína componente do receptor netrin1, que regula migração celular e apoptose
SMAD2	18q21	Fator de transcrição ativado por rotas ativadas pelo TGF-?

CDX2	13q12.3	Fator de transcrição do grupo homeobox
MKK4	17p11.2	Proteína cinase ativável por estresse (SAPK = *stress activated protein kinase*)
PP2RIB	16p12	Subunidade de uma proteína fosfatase 2A
MCC	5q21	Proteína que inibe a transformação maligna *in vitro*, mas cuja função *in vivo* ainda não se conhece

A importância da pRB no surgimento de tumores pode ser facilmente compreendida, pois toda vez que a proteína deixa de atuar pode ocorrer multiplicação celular descontrolada. A pRB perde sua função por: (1) mutações no gene, herdadas ou adquiridas. Tais mutações alteram o sítio de ligação da pRB com o E2F e, com isso, este fica disponível para se ligar ao DNA e induzir a divisão celular; (2) ligação a proteínas de vírus oncogênicos, que ocupam o sítio de ligação da RB com o E2F. A proteína E7 do HPV, a proteína E1A do adenovírus e o antígeno T do vírus SV-40 ligam-se à pRB e bloqueiam sua ligação ao E2F (Figura 10.28 C).

Vários são os elementos que sugerem o papel antioncogênico do gene *RB*: (1) pRB está ausente ou modificada no retinoblastoma, mas é encontrada em tecidos normais; (2) transfecção do gene *RB* normal em células cancerosas reverte o fenótipo maligno; (3) pacientes com retinoblastoma tratado apresentam maior risco de desenvolver osteossarcoma; (4) indivíduos com defeito congênito no gene *RB* mas que não desenvolvem retinoblastoma têm maior incidência de outros tumores, principalmente osteossarcoma; (5) perda dos dois alelos do gene *RB* é encontrada em outros cânceres, como osteossarcoma, sarcomas de tecidos moles e carcinomas da mama, do pulmão, da bexiga e da próstata.

Gene *TP53*

Defeitos no gene *TP53* são seguramente a forma mais comum de alteração genética em tumores humanos (pelo menos 50% das neoplasias humanas têm alguma alteração no gene). Além de se associarem à origem de várias neoplasias, alterações no gene *TP53* atuam também na progressão tumoral, pois são mais comuns em cânceres avançados e/ou já com metástases do que naqueles em estádio inicial. Como regra geral, o fenótipo neoplásico manifesta-se somente quando há perda dos dois alelos do gene, que pode se dar de forma herdada ou adquirida. No entanto, a p53 tem uma particularidade interessante. Algumas formas da proteína anormal são capazes de se ligar e inativar a p53 normal. Desse modo, em certos casos o fenótipo maligno manifesta-se mesmo quando há mutação de apenas um alelo do gene, já que não existe p53 normal disponível. Essa condição caracteriza o que se conhece como mutação *dominante negativa*. Na rara síndrome de Li-Fraumeni, como os indivíduos acometidos herdam dos pais mutação no gene *TP53*, todas as suas células possuem um alelo defeituoso, o que resulta em risco aumentado de desenvolver várias neoplasias, principalmente carcinoma da mama, leucemias e tumores cerebrais.

Entre todas as mutações no gene *TP53*, a mais frequente (R337H) foi descrita no Brasil no ano 2000. Esta mutação exibe baixa penetrância antes de 30 anos de idade, permitindo que os indivíduos afetados atinjam a vida reprodutiva antes de serem acometidos por tumores, tendo sido encontrada em 0,3% de indivíduos controle (n = 750), em 12% das mulheres com câncer da mama em idade jovem e em 90% dos pacientes com tumores do córtex da suprarrenal no estado do Paraná. O efeito fundador dessa mutação no Brasil é atribuido a uma rota mercantilista portuguesa nos séculos 18 e 19 entre a região Sul e o estado de São Paulo, onde o indivíduo índice portador da mutação passou o defeito genômico a sua prole. Fora do Brasil, tal mutação foi identificada apenas em imigrantes brasileiros.

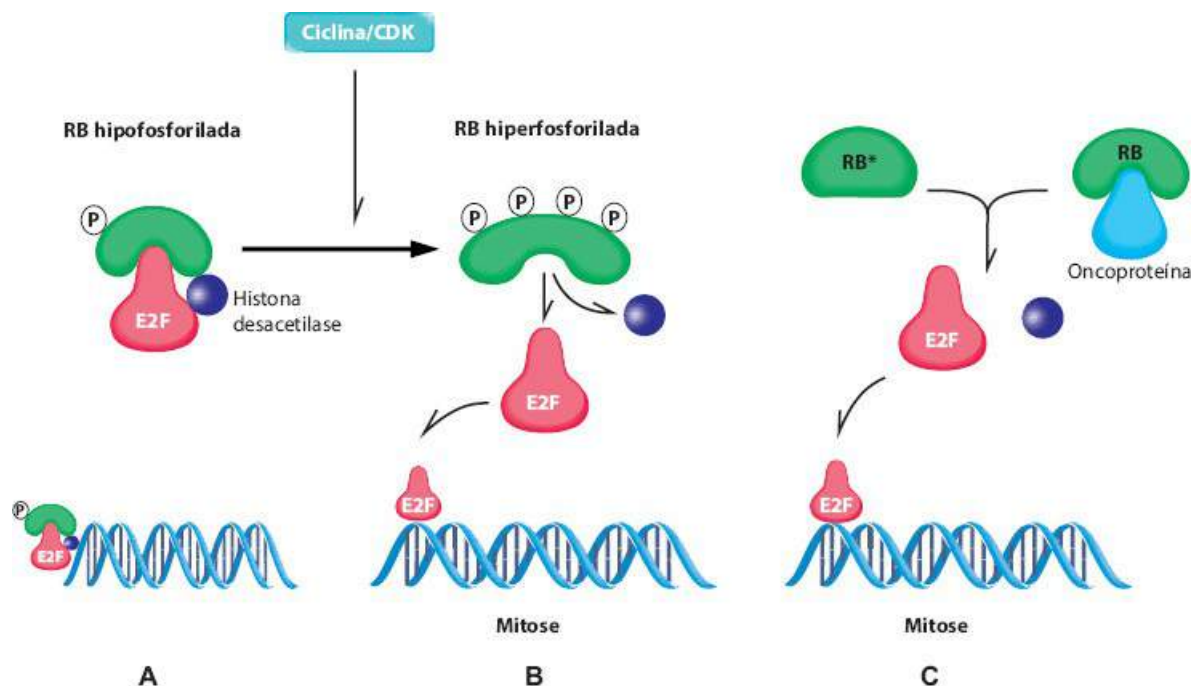



Figura 10.28 Papel da pRB na multiplicação celular. **A.** Em células em repouso, a pRB encontra-se hipofosforilada e se liga ao fator de transcrição E2F; o complexo pRB/E2F recruta a histona desacetilase, a qual promove compactação da cromatina e impede a transcrição gênica. Com isso, não são sintetizados os produtos essenciais à progressão do ciclo celular, e a célula permanece em interfase. **B.** Quando a célula recebe estímulo para se dividir, o complexo CDK-ciclina fosforila a pRB; a pRB fosforilada dissocia-se do complexo pRB/E2F e libera a histona desacetilase, permitindo a expressão de genes mediados pelo E2F, os quais promovem divisão celular. **C.** pRB mutada ou ligada a oncoproteínas virais (p. ex., proteína E7 de HPV, proteína E1A de adenovírus) não forma o complexo pRB/E2F, ficando o E2F e a histona desacetilase livres para atuar, estimulando a multiplicação celular. RB* = pRB mutada.

A p53 é uma fosfoproteína de 393 aminoácidos envolvida nos processos de proliferação celular, reparo e síntese de DNA, diferenciação celular, apoptose e senescência celular. Na sua forma nativa, a p53 tem vida média curta, da ordem de 20 a 30 min; como existe normalmente em pequena quantidade nas células, a proteína não é evidenciada por imuno-histoquímica. A p53 é expressa constitutivamente nas células; após a síntese, desloca-se para o núcleo, onde se liga à proteína MDM2; esta facilita o retorno da p53 ao citoplasma e promove a sua ubiquitinação, o que leva a degradação da p53 em proteassomos. A p16 inibe a MDM2, permitindo a atuação da p53. A MDM2 encontra-se hiperexpressa em alguns tumores humanos. Após agressões variadas ao genoma, ocorre aumento na síntese de p53, a qual se liga ao DNA e estimula vários genes cujos produtos reduzem a divisão celular (parada do ciclo celular), induzem apoptose ou levam as células à senescência. Por tudo isso, a p53 tem enorme importância na manutenção da homeostase celular; anormalidades em sua síntese ou em sua estrutura associam-se a grande número de lesões proliferativas.

A função mais conhecida da p53 é a manutenção da fidelidade da replicação do DNA. Quando as células são agredidas por agentes mutagênicos (substâncias químicas, radiações etc.) ou sofrem erros na replicação do DNA durante a divisão celular, proteínas especiais "captam" o sinal e estimulam a fosforilação de p53; p53 fosforilada desliga-se da MDM2, torna-se mais estável, permanece no núcleo, atua como fator de transcrição e estimula genes para proteínas inibidoras do ciclo celular, como p21, p27 e p57, as quais inibem CDK (ver Figura 8.3). Sem ativação de CDK, a pRB permanece hipofosforilada (ativa) e não libera os fatores de transcrição, bloqueando as células em G_1 (esse fato ilustra a interação e a cooperação entre pRB e p53). Essa "parada" de proliferação dá tempo para que os sistemas de reparo do DNA corrijam o defeito provocado, impedindo sua propagação nas gerações celulares seguintes. Caso tais defeitos no DNA não possam ser corrigidos, a p53 induz a célula a entrar senescência ou em apoptose, esta por estimulação do gene *BAX*, prevenindo que a mutação seja transmitida às novas células (Figura 10.29). Outras ações da p53 são: (1) ativação de certos micro-RNA (miRNA, ver Figura 12.5). Estes se ligam à região 3' do mRNA, impedindo a sua tradução em proteínas. Alvos de miRNA induzidos pela p53 são genes de ciclinas e genes antiapoptóticos (p. ex., BCL-2); (2) induz senescência celular; (3) reduz a expressão de CD 44. Esta, que está envolvida em várias propriedades das células transformadas, associa-se a receptores de fatores de crescimento e os coestimula. Quando a p53 deixa de cumprir seu papel, portanto, mutações que surgem são transmitidas às células descendentes; mutações adicionais vão se acumulando no genoma e, em determinado momento, tornam-se suficientes para desencadear a transformação celular. Por cumprir tão importantes funções celulares, a p53 é conhecida como "guardiã do genoma". Tal como foi descrito para o gene *RB*, transfecção do gene *TP53* nativo reverte o fenótipo maligno de células derivadas de vários cânceres (cólon, bexiga, cérebro, ossos).

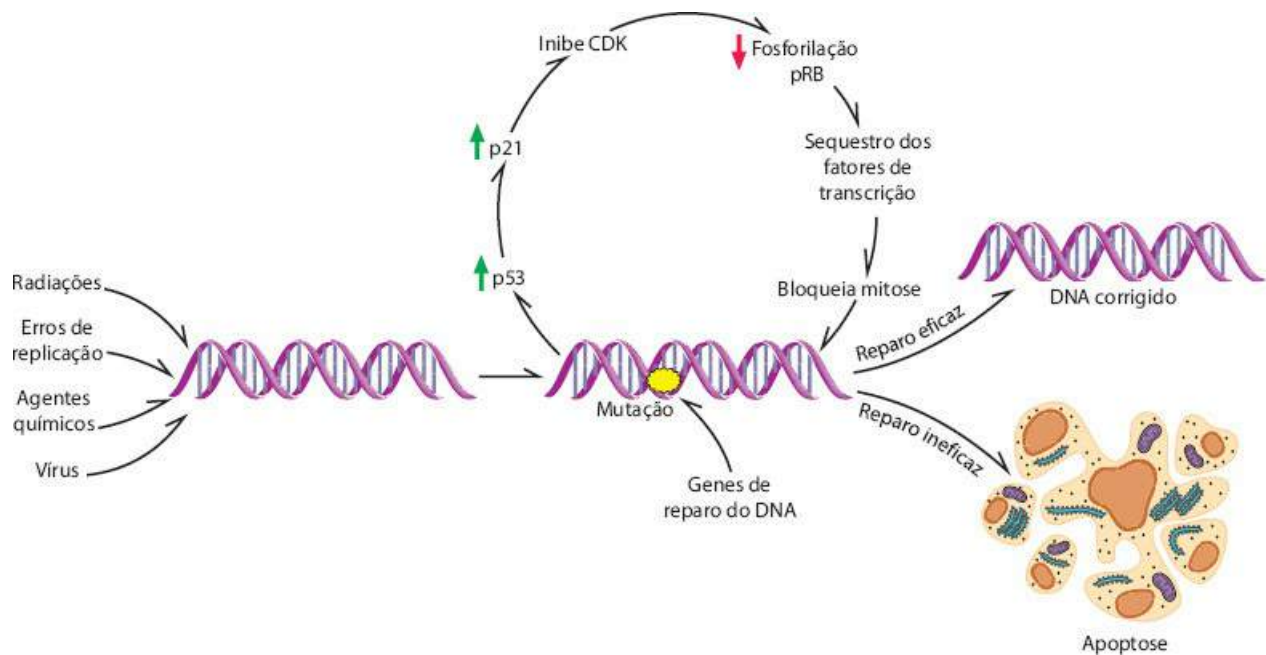



Figura 10.29 Atuação da p53 na manutenção da integridade do genoma. Quando o DNA sofre mutação, a p53 acumula-se na célula e ativa o gene *CDKN1A*, que codifica inibidores do ciclo celular (p. ex., p21), que inibem a ação de CDK sobre a pRB, mantendo-a inativa; como os fatores de transcrição ficam "sequestrados" pela pRB (ver Figura 8.2), ocorre parada na divisão celular. Durante esse tempo, entram em ação genes de reparo do DNA; se o reparo é eficaz, a célula prossegue em sua atividade normal. Caso o defeito não seja corrigido, são ativados genes pró-apoptóticos (p. ex., *BAX*), e a célula é estimulada a entrar em apoptose.

O gene *TP53* localiza-se no cromossomo 17 e possui 11 éxons. Na grande maioria dos tumores humanos, as mutações ocorrem nos éxons 5 a 10. As mutações são de dois tipos: (1) mudança de sentido (*missense*), em que há troca de um aminoácido por outro, resultando em modificação na cadeia polipeptídica, o que impede sua ligação ao DNA. É o tipo mais frequente (80% das mutações encontradas) e resulta em uma proteína anormal e mais estável, com vida média de horas; com isso, a p53 acumula-se nas células e pode ser detectada por imuno-histoquímica; (2) deleções no gene ou síntese truncada da proteína (20% das mutações), em que não há aumento da vida média nem acúmulo da proteína; a identificação desses defeitos só pode ser feita por técnicas de biologia molecular. Além de mutações gênicas, certos polimorfismos no gene conferem menor capacidade de induzir apoptose.

A exemplo do que ocorre com a pRB, perda de p53 pode dar-se por: (1) deleção do gene *TP53*; (2) mutações no gene *TP53*, congênitas ou adquiridas; (3) hiperexpressão do gene *MDM2* (aumento da proteína MDM2 induz degradação da p53); (4) ligação com oncoproteínas de vírus oncogênicos, como antígeno T do SV-40, proteína E1B do adenovírus e proteína E6 do HPV. Ligação da proteína E1B ou do antígeno T à p53 torna esta inativa; ligação da proteína E6 do HPV à p53 estimula a degradação desta pelo sistema ubiquitina-proteassomos.

Além da sua importância no desenvolvimento de neoplasias, a regulação de apoptose pela p53 tem implicações terapêuticas e prognósticas. O efeito da rádio e da quimioterapia se faz em boa parte por agressão ao DNA, resultando em apoptose. Tumores cujas células têm defeitos em p53 sofrem menos apoptose e, portanto, respondem menos a esses tratamentos. Experimentalmente, procedimentos que aumentam ou restauram a expressão de p53, inclusive com bloqueadores de MDM2, resultam em melhor resposta terapêutica.

Outros genes supressores de tumor

O produto do gene ***APC*** (*adenomatous polyposis coli*) está envolvido em adesão, migração e divisão celulares. A proteína APC associa-se à β-catenina, que forma com a caderina E um complexo de adesão celular; além disso, a β-catenina é um fator de transcrição que estimula os genes *MYC*, da ciclina D e outros ativadores da divisão celular. Em células em repouso, o complexo APC-β-catenina favorece a degradação desta. Quando mutada, a proteína APC não se liga à β-catenina, que, não sendo degradada, atua como fator de transcrição e estimula a proliferação celular (Figura 10.30). Quando há perda de APC, portanto, tem-se o mesmo efeito da estimulação prolongada pelo WNT (ver Figura 8.5). A ligação do WNT ao seu receptor também bloqueia a degradação da β-catenina. Anormalidades nos genes APC, β-catenina ou caderina E resultam em redução na adesão celular, uma das propriedades das células malignas. Mutações ou perda de caderina E estão envolvidas em muitos cânceres (p. ex., do trato digestivo, mama), além de facilitar metástases.

Alterações no gene *APC* associam-se sobretudo a tumores colônicos, tanto hereditários como esporádicos. Na *polipose familial do cólon*, o indivíduo nasce sem um alelo do gene *APC* e, a partir da segunda década de vida, desenvolve numerosos pólipos no intestino grosso. Algum tempo depois, ocorre mutação no outro alelo e os pólipos evoluem para um câncer (adenocarcinoma). A maioria dos tumores colônicos não familiares (adenomas e adenocarcinomas) também apresenta mutações no gene *APC*, que são encontradas ainda em outras neoplasias (p. ex., estômago, fígado), indicando ser o *APC* um

gene importante no controle da proliferação e da diferenciação celulares.

Em mais de 70% dos carcinomas colorretais, existe deleção de uma região específica do cromossomo 18, em que se localiza o gene conhecido como ***DCC*** (*deleted in colon carcinoma*), cujo produto é uma proteína de membrana da família de moléculas de adesão celular. Defeitos no gene *DCC* são vistos em numerosas outras neoplasias, inclusive osteossarcoma e carcinomas de mama, ovário, estômago e pâncreas.

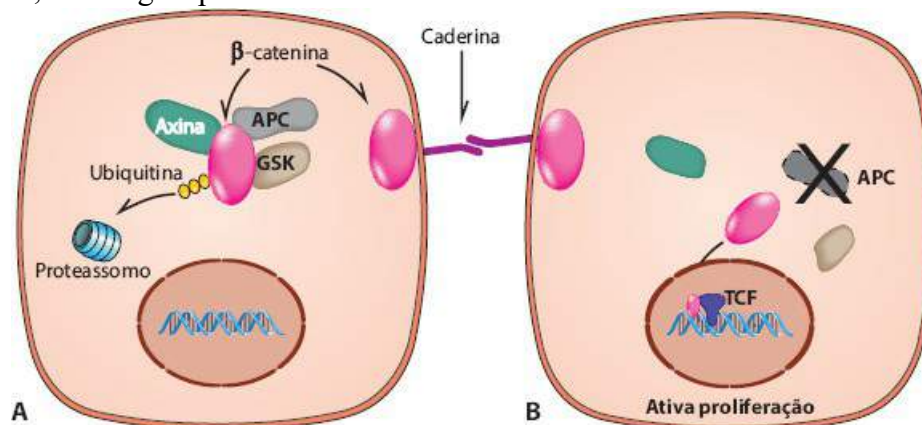



Figura 10.30 APC e β-catenina no controle da divisão celular. **A.** Em condições normais, as proteínas APC, axina e GSK formam complexo com a β-catenina, favorecendo a degradação desta em proteassomos. **B.** Quando mutada, a APC não forma tal complexo, ficando a β-catenina livre para associar-se ao fator de transcrição TCF e estimular a multiplicação celular (ver também Figura 8.6).

O loco ***INK4/ARF*** codifica duas proteínas envolvidas na senescência celular: (1) p16, que inibe o complexo CDK4/ciclina D, impedindo a fosforilação da pRB e, portanto, a progressão do ciclo celular; (2) p14/ARF, que ativa a p53 por inibir a MDM2. Mutações nesse loco estão associadas a diversas neoplasias malignas (p. ex., leucemia, carcinoma do esôfago); no carcinoma do colo uterino, há hipermetilação do gene.

O produto do gene ***PTEN*** (*phophatase and tensin homologue*) é uma fosfatase que atua sobretudo na PI3K/AKT (Figura 10.23). Defeitos no gene (deleção, mutações puntiformes ou inativação epigenética) são encontrados em alguns carcinomas (p. ex., mama, endométrio e tireoide).

Em muitos casos de *tumor de Wilms*, esporádico ou herdado, há inativação do gene ***WT-1***, localizado no cromossomo 11p13. Seu produto é um ativador da transcrição de genes envolvidos na diferenciação renal e gonádica. Introdução do cromossomo 11 normal em linhagem celular derivada dessa neoplasia suprime sua tumorigenicidade.

Pacientes com *neurofibromatose do tipo 1* têm mutação herdada de um alelo do gene ***NF-1*** e desenvolvem vários neurofibromas (tumores benignos). Se ocorre mutação na outra cópia do gene, há transformação maligna para neurofibrossarcoma. O gene *NF-1* codifica a *neurofibromina*, proteína da família GAP, que ativa a função GTPase da proteína RAS e assim promove hidrólise do GTP. Com mutação ou perda do gene *NF-1*, a proteína RAS fica ativada por mais tempo e induz proliferação celular descontrolada (Figura 10.23). Na *neurofibromatose do tipo 2*, surgem schwannomas bilaterais no nervo acústico. Mutações esporádicas no gene *NF2* associam-se a meningiomas e ependimomas. A proteína NF2 (neurofibromina 2 ou merlina) pertence à família de proteínas do citoesqueleto celular.

Genes de reparo do DNA

Genes de reparo do DNA codificam moléculas que participam do reconhecimento e do reparo de lesões no DNA (ver também Capítulo 5). Essa classe de genes ganhou maior interesse após a observação de que certos tumores familiares (em especial uma forma familial de tumor do cólon denominada câncer colônico hereditário sem polipose [*hereditary non-polyposis colon cancer* – **HNPCC**] e o câncer da mama familial) apresentam instabilidade genômica em regiões repetitivas do DNA chamadas microssatélites. A instabilidade deve-se a falhas no sistema que mantém a fidelidade genômica durante a replicação celular e manifesta-se nas células cancerosas pela presença de alelos com pequenas variações de tamanho. Entre os genes que atuam no reparo do DNA existem:

- **Família *MMR*** (*mismatch repair genes*), genes responsáveis por reparo de pareamento errado do DNA. Na espécie humana, existem pelo menos quatro genes envolvidos no reparo de pareamento defeituoso do DNA: *hMSH2, hMSH6, hMLH1* e *hPMS2*. Instabilidade genômica causada por defeitos em um deles facilita o acúmulo de mutações no DNA e favorece o aparecimento de neoplasias, em especial carcinoma colorretal
- **Família *UVDR*** (*UV damage repair*) ou *ERC* (*excision-repair complement defective in hamsters*). São genes que atuam no reparo de DNA após lesão por radiação ultravioleta. Mutações nesses genes resultam em maior risco de desenvolver vários tumores. No *xeroderma pigmentoso*, doença hereditária na qual os indivíduos são incapazes de reparar dímeros de pirimidina formados sobretudo pela ação de raios ultravioleta, os pacientes desenvolvem vários cânceres da pele, mesmo quando ainda jovens
- **Genes que atuam no reparo do DNA lesado por radiação ionizante**. Incluem grande número de genes, entre os

quais os genes *BRCA*-1 e 2, mutados no carcinoma mamário, de onde vem a sigla: ***b*** reast **c** ancer. Localizados nos cromossomos 17q21 e 13q12-13, são genes supressores de tumor associados a vários cânceres, sobretudo carcinoma da mama. Mutações nesses genes são encontradas em 80% dos carcinomas mamários hereditários, mas são pouco frequentes em cânceres da mama esporádicos.

Em outras três doenças hereditárias com instabilidade cromossômica, também existem defeitos no reparo de erros de replicação do DNA e aumento na incidência de câncer. Na ataxia-telangiectasia, há predisposição a leucemias; na anemia de Fanconi e na síndrome de Bloom, os pacientes têm maior risco de desenvolver vários tipos de câncer. Além dessas doenças, leucócitos de indivíduos com história familial de câncer ou fibroblastos de pacientes com carcinoma pulmonar têm menor capacidade de reparar danos no DNA, indicando que o poder de reparo é de fato importante na gênese de muitos tumores.

Além de mutações causadas por agentes externos (radiações, substâncias químicas etc.), modificações na molécula de DNA podem surgir durante o processo normal de sua duplicação. Considerando-se a enorme extensão do DNA humano (3 bilhões de nucleotídeos), não é surpresa que, com certa frequência, possam ocorrer falhas na replicação (copiagem dessa molécula). Quando ocorre modificação na sequência normal do DNA, produtos de numerosos genes entram em ação para reparar os defeitos produzidos. Se a "lesão" no DNA é reparada, a célula continua com seu genótipo e seu fenótipo normais. Se o sistema de reparo falha, a mutação propaga-se nas gerações seguintes e pode ser suficiente para induzir transformação neoplásica. Quando os genes de reparo estão defeituosos por qualquer motivo, tem-se o chamado *fenótipo mutador*. Nesse caso, mutações em genes cruciais para proliferação e diferenciação (oncogenes, genes supressores etc.) não são reparadas e tornam-se causa do aparecimento de uma neoplasia. Os genes que controlam os sistemas de reparo do DNA, portanto, têm papel destacado na carcinogênese.

Genes para apoptose

Um indivíduo adulto possui cerca de 10^{15} células. A reposição diária de células mortas naturalmente envolve um número também muito alto (da ordem de 10^{12}). Para que a população celular dos vários órgãos fique dentro dos limites fisiológicos, existe um balanceamento preciso entre geração de novas células e perdas que normalmente ocorrem. Nesse processo, a apoptose é essencial para regular a população celular normal. Como visto no Capítulo 5, a apoptose resulta de estímulos variados, fisiológicos ou patológicos, internos ou externos às células. Numerosos genes regulam a apoptose, cujos produtos a inibem ou a favorecem (ver Quadro 5.6).

Em uma neoplasia, o maior número de células pode ser devido a redução da apoptose. Em alguns tumores, alterações nos genes antiapoptóticos são o principal mecanismo oncogênico. O exemplo mais conhecido é o linfoma folicular de linfócitos B; cerca de 85% dos casos desse tumor possuem a translocação (14;18)(q32:q21). Genes para cadeias pesadas de imunoglobulinas estão localizados em 14q32; sua justaposição com o *BCL*-2 (em 18q21) resulta em aumento da expressão deste gene, maior produção da proteína BCL-2 e diminuição de apoptose em linfócitos B. Como esse linfoma origina-se por redução da apoptose e não por aumento do ritmo de proliferação celular, seu crescimento é menos rápido do que o de outros linfomas. Em muitos tumores humanos ocorrem modificações em genes de proteínas pró- ou antiapoptóticas, resultando em redução da apoptose. Mutações no gene *TP53* também resultam em diminuição da apoptose, por reduzirem a expressão de genes pró-apoptóticos, como o *BAX*.

■ Mecanismos epigenéticos na carcinogênese

Mecanismos epigenéticos são aqueles em que as alterações gênicas independem de modificações na sequência do DNA (mutações), embora sejam transferidas para as gerações seguintes. Os mecanismos epigenéticos têm merecido interesse crescente, pois ajudam a compreender as alterações moleculares encontradas em muitos cânceres. O mecanismo epigenético mais conhecido é silenciamento gênico por *hipermetilação* de sequências CpG em promotores gênicos; quando isso acontece, não há expressão do gene correspondente (silenciamento gênico). Metilação se faz por transferência de radicais metil por ação de uma DNA metiltransferase, que por sua vez atua sob controle de enzimas que comandam a acetilação e a desacetilação da cromatina. Os complexos proteicos de acetilação e de desacetilação estão associados aos nucleossomos e controlam a associação de histonas ao DNA; alterações na estrutura da cromatina são capazes de modificar a expressão gênica. Alguns tumores humanos apresentam metilação em genes supressores de tumor (*BRCA-1* no carcinoma da mama) e em genes de reparo do DNA (*MLH1* no câncer colorretal). Certos cânceres humanos, ao contrário, mostram *hipometilação* do DNA, fenômeno que pode levar a instabilidade cromossômica, desrepressão de genes relacionados com a divisão celular ou superexpressão de genes antiapoptóticos.

Micro-RNA e carcinogênese

Conforme discutido no Capítulo 12, os micro-RNA (miRNA, que têm cerca de 22 nucleotídeos) são elementos importantes no controle da expressão gênica. Em células normais, estão envolvidos nos processos de multiplicação, diferenciação e adesão celular, além de apoptose. São conhecidos mais de 1.000 miRNA. Um único miRNA é capaz de inibir cerca de 200 genes distintos, resultando em repressão gênica: o efeito final dos miRNA é inibição de mRNA, impedindo a tradução ou facilitando a degradação deste (silenciamento gênico – ver Figura 12.5). A importância de miRNA em cânceres está sendo progressivamente reconhecida, uma vez que em muitos tumores encontra-se expressão alterada dos mesmos. Em

neoplasias, os alvos principais de miRNA são oncogenes e genes supressores de tumor. De um lado, falta de um determinado miRNA pode resultar em menor repressão de um oncogene, permitindo sua maior expressão. De outro, miRNA em níveis mais elevados pode bloquear a expressão de genes supressores de tumor. Nos dois casos, há descontrole no processo normal de regulação da divisão celular. Numerosos estudos indicam ainda que, além de contribuírem para a formação de neoplasias, anormalidades de miRNA e/ou de enzimas a eles associadas têm importância na evolução e no prognóstico de alguns cânceres (p. ex., carcinomas pulmonar e do ovário).

O estudo de miRNA em neoplasias tem mostrado que seu perfil de expressão pode ser característico de diferentes tumores. Com isso, podem ser obtidas assinaturas de miRNA próprias de certos tumores de modo mais fácil do que a obtenção de assinaturas genômicas, já que o número de miRNA é muito menor do que o número de genes. Existe também grande interesse em explorar o potencial de miRNA no tratamento do câncer; muitos estudos estão em andamento.

Vias intracelulares que comandam a carcinogênese

O câncer pode originar-se por duas vias principais: (1) via clássica, a mais comum, associada a mutações variadas (desencadeadas por agentes conhecidos ou desconhecidos) e aditivas em oncogenes, genes supressores de tumor etc.; (2) fenótipo mutador, relacionado com defeitos no sistema de reparo do DNA (instabilidade genômica), os quais favorecem acúmulo de mutações em genes associados à transformação neoplásica. Em algumas neoplasias, os tumores associados ao fenótipo mutador têm menor atividade proliferativa e, portanto, melhor prognóstico do que os originados pela via clássica.

Embora a carcinogênese seja um processo multifásico no qual vários genes estão alterados, a sequência exata dos eventos não é totalmente conhecida. Há circuitos de sinalização que garantem a autonomia de proliferação, a sobrevivência e o deslocamento das células e os que inibem a diferenciação. Todos interagem de modo complexo, convergindo para alterações na expressão gênica que conferem as propriedades das células cancerosas. Tais circuitos podem ser entendidos segundo o modelo de "redes neurais", pelo qual alguns elementos de "entrada" no sistema se combinam de várias maneiras, em rede, para produzir alguns elementos de "saída". Essa ideia pode ser entendida de maneira muito simplificada, conforme está esquematizado na Figura 10.31. Alguns agentes (p. ex., fatores de crescimento, hormônios etc.) interagem com seus receptores celulares, a partir dos quais são ativados alguns mediadores intracelulares, geralmente enzimas, cuja ação resulta em efeitos nas células (multiplicação, diferenciação, morte celular, inclusive por apoptose etc.). Existe ampla conexão entre os intermediários do processo, no sentido de que um componente da rede influencia mais de um elemento do sistema, podendo ser ativador ou inibidor. Esse modelo ajuda a compreender também a ação interativa, e às vezes sequencial, de vários oncogenes, genes supressores de tumor e outros no aparecimento e na progressão de neoplasias. O surgimento e o desenvolvimento de um câncer são entendidos como resultado da ação de vários oncogenes e da inatividade de genes supressores de tumor, de reparo do DNA ou indutores de apoptose.

Embora a notável expansão do conhecimento sobre a patogênese das neoplasias tenha trazido informações valiosas para a abordagem terapêutica mais dirigida a diferentes tumores (existe boa resposta ao tratamento em muitos cânceres), essa mesma complexidade molecular explica por que em muitos pacientes o tratamento dirigido a uma via de sinalização defeituosa não tem sucesso justamente porque mais de um componente da "rede" pode estar alterado.

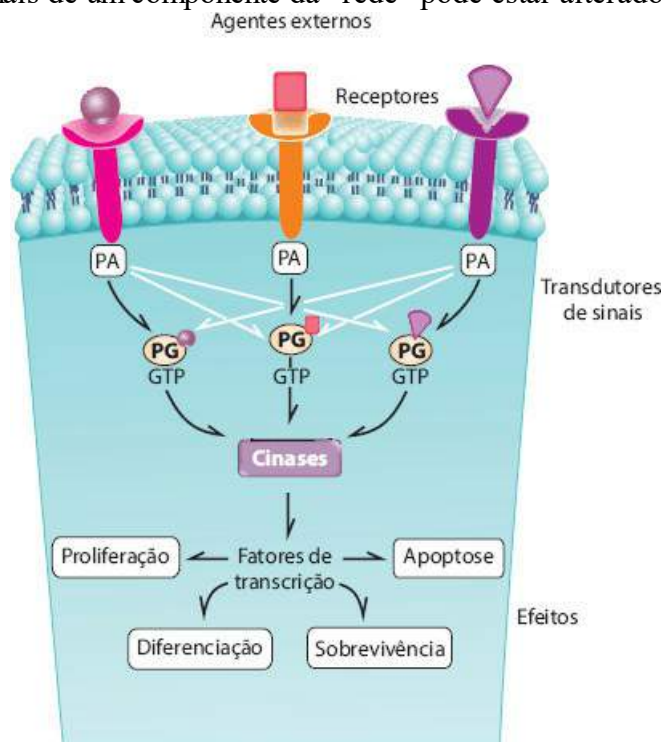



Figura 10.31 Modelo de rede para explicar a interação combinatória (não necessariamente sequencial) de vários genes e fatores externos na formação de uma neoplasia. Agentes externos estimulam seus receptores celulares, os quais atuam sobre

mediadores intracelulares que produzem efeitos variados (divisão, morte celular etc.). A ação de um componente do sistema atua em mais de um elemento da rede, podendo ter efeito estimulador ou inibidor. A ação aditiva de vários oncogenes, genes supressores de tumor etc. pode manifestar-se tal como descrito nesse modelo. PA = proteína de adaptação; PG = proteína G ligada ao GTP.

■ Carcinogênese viral

O estudo da carcinogênese viral tem grande interesse prático porque, de um lado, cânceres humanos e de muitos animais estão associados a infecções por vírus e, de outro, pelo fato de que os conhecimentos sobre os mecanismos envolvidos na carcinogênese por vírus muito ajudam na compreensão da carcinogênese em geral. Tanto vírus de RNA como de DNA podem induzir tumores.

Vírus de RNA

Os vírus oncogênicos de RNA são retrovírus. Estes são vírus de RNA de fita simples que, após penetrarem em células e por ação de uma transcritase reversa, são convertidos em DNA de fita dupla (provírus) e se integram ao genoma celular (Figura 10.32). Alguns retrovírus possuem v-*ONC*, outros não. Quando presentes, os v-*ONC* são proto-oncogenes que sofreram mutações durante sua incorporação pelos vírus ou são proto-oncogenes que se integraram próximo a promotores virais (Figura 10.25). Os retrovírus têm interesse sobretudo em estudos de oncogênese experimental e de oncogenes. Tais vírus têm ampla distribuição em várias espécies animais (répteis, peixes, aves e mamíferos), nas quais induzem neoplasias variadas.

O genoma dos retrovírus tem três genes (*GAG*, *POL* e *ENV*) e, em cada extremidade, repetições terminais longas (LTR) (Figura 10.33). O gene *GAG* codifica proteínas do cerne do vírion; o *POL*, a transcritase reversa; e o *ENV*, glicoproteínas do capsídeo viral. A região LTR é uma sequência regulatória da expressão gênica e contém pelo menos três componentes: (1) promotores; (2) aumentadores/acentuadores (sequências regulatórias de um gene que ficam tanto perto quanto longe do gene); (3) sítios de poliadenilação.

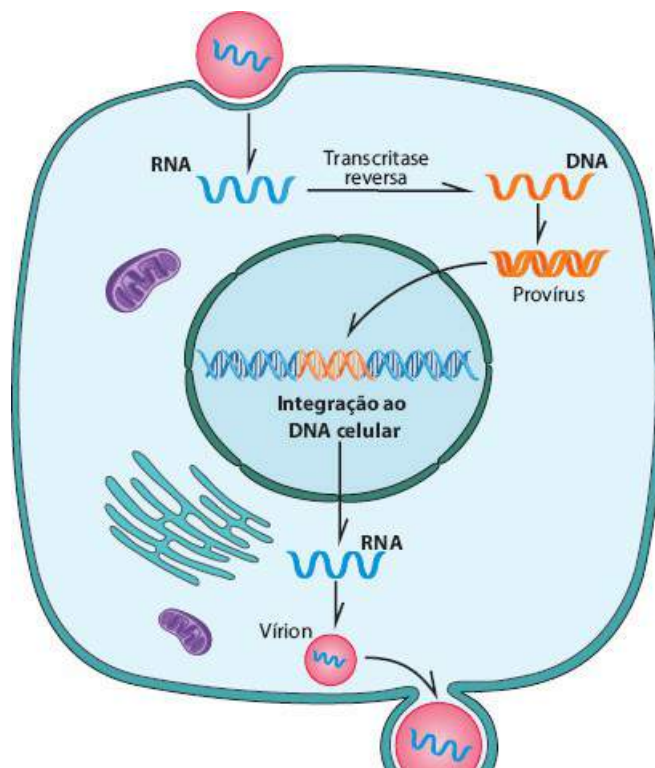



Figura 10.32 Ciclo somático de retrovírus. Os vírions são internalizados e, por meio de uma transcritase reversa, seu RNA é convertido em DNA, que depois se replica e forma DNA de fita dupla (provírus), o qual se integra ao genoma do hospedeiro. O RNA transcrito do provírus e as proteínas codificadas formam novos vírions, que são eliminados da célula.

A
Cromossomo LTR GAG POL ENV LTR
B
LTR ΔGAG v-ONC ΔENV LTR
C
LTR GAG POL ENV ONC LTR

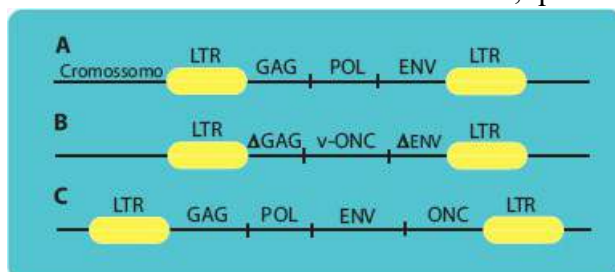



Figura 10.33 Estrutura gênica de retrovírus. **A.** Provírus completo, contendo os genes *GAG*, *POL* e *ENV*. **B.** Provírus deficiente, contendo um oncogene (v-*ONC*) no lugar do *POL* e deleções parciais (Δ) em genes de proteínas internas do vírion

(GAG) e do capsídeo (ENV). **C.** Estrutura do vírus do sarcoma de Rous. Além de genes próprios dos retrovírus, ele possui um oncogene. Nos três casos, o retrovírus contém ainda sequências regulatórias e de inserção, chamadas repetições terminais longas (LTR).

A capacidade dos vírus de RNA de transformar células está relacionada com: (a) o vírus carrega um v-*ONC*; (b) ao inserir o cDNA no DNA da célula hospedeira, o retrovírus ativa proto-oncogenes, por meio da inserção de sequências promotoras ou aumentadoras; (c) codificação de proteínas truncadas; (d) o vírus induz transativação de oncogenes por inserção de sequências que codificam proteínas capazes de ativar oncogenes distantes do sítio de integração do genoma viral.

Em humanos, são conhecidos a leucemia de células T, causada por um retrovírus (HTLV-1 e 2), e o carcinoma hepatocelular e linfomas B esplênicos associados ao vírus da hepatite C (este um vírus de RNA, mas não um retrovírus).

O HTLV-1 (*human T lymphotropic virus*) é endêmico em algumas regiões do Japão e em algumas ilhas do Caribe, onde a leucemia de células T do adulto é frequente; no Brasil, a infecção é pouco comum, sendo mais prevalente na região Nordeste, sobretudo no Maranhão, na Bahia e em Pernambuco. O vírus é de transmissão parenteral (transfusão, uso de drogas injetáveis), sexual ou vertical. Além de genes comuns aos retrovírus de animais, os HTLV possuem três outros genes na extremidade 3': (1) o gene *TAX* codifica a TAX, que é necessária para a transcrição do mRNA em proteínas estruturais do vírus; além disso, ativa outros genes associados a proliferação celular (*IL-2, CSF-GM, FOS, MYC, JUN, SIS*) e promove instabilidade genômica; (2) o gene *REX* codifica a REX, que: (a) estimula a transcrição de genes envolvidos na proliferação de linfócitos T (p. ex., IL-2); (b) ativa a ciclina D; (c) favorece instabilidade genômica; (3) o terceiro gene, *p21-REX*, tem função pouco conhecida.

O vírus da hepatite C (VHC) é um dos agentes associados ao carcinoma hepatocelular (CHC). No mundo todo, há fortes evidências epidemiológicas da associação entre infecção por VHC e CHC. O vírus não se integra ao genoma do hospedeiro. Possíveis mecanismos de carcinogênese são: (1) proteínas do vírus ligam-se à pRB e à p53 e as inibem; (2) por induzir inflamação crônica, com necrose e regeneração, o vírus atua como promotor e como indutor de alterações genômicas mediante radicais livres produzidos por células do exsudato inflamatório. Foi relatada associação de linfoma de linfócitos B da zona marginal, especialmente no baço, em indivíduos infectados pelo VHC; o tumor regride após tratamento que elimina o vírus. Pouco se conhece sobre os mecanismos de ação do VHC na indução desse linfoma.

Vírus de DNA

Muitos vírus de DNA associam-se a neoplasias diversas, benignas ou malignas, em diferentes espécies animais. A maioria dos vírus de DNA oncogênicos conhecidos é de animais de laboratório, domésticos ou selvagens. Vírus do papiloma originam tumores tanto em humanos como em outros animais. Nestes, o exemplo mais conhecido é o do papiloma cutâneo de coelho selvagem. Os tumores induzidos nesses animais são inicialmente benignos (papilomas), mas têm grande tendência a malignizar-se. Também importantes são tumores cutâneos, genitais e do trato digestivo de bovinos causados pelo vírus do papiloma bovino (BPV). Na carcinogênese humana, os vírus de DNA importantes são o vírus do papiloma humano (HPV), o vírus Epstein-Barr (EBV), o vírus da hepatite B (HBV) e o herpes-vírus humano tipo 8 (HHV 8).

Há dois modos de comportamento de uma infecção por vírus de DNA oncogênico: (1) o vírus infecta a célula, e esta permite a transcrição de seus genes precoces e tardios, além da duplicação de seu DNA; com isso, formam-se novas partículas virais, e a célula é destruída (efeito lítico). Quando ocorre essa sequência de eventos, a célula é chamada *permissiva*; (2) a célula não permite a replicação viral e é considerada *não permissiva*. Nesta, os genes tardios, responsáveis pela codificação de proteínas do capsídeo, não são expressos; todavia, os genes precoces são transcritos, a célula permanece viável e o DNA viral integra-se ao genoma da célula hospedeira. Esses dois fenômenos – expressão de genes precoces e integração do DNA viral – parecem ser os responsáveis pela transformação celular.

A expressão dos genes iniciais desses vírus resulta na síntese de algumas proteínas que atuam na transformação celular (proteínas transformantes). O modo de ação das proteínas transformantes ainda não está totalmente esclarecido, embora haja evidências de sua ligação com proteínas codificadas por genes supressores de tumor. A proteína E1A do adenovírus e a proteína E7 do vírus do papiloma humano, por exemplo, ligam-se à proteína RB, enquanto as proteínas E1B do adenovírus e E6 do vírus do papiloma humano ligam-se à p53. Inativação das proteínas RB e p53 resulta em perda do controle da proliferação celular e em aquisição do caráter transformado. Os tumores humanos induzidos por vírus de DNA estão descritos adiante.

▸ **Vírus do papiloma humano (HPV).** Os vírus do papiloma humano têm tropismo para epitélio escamoso da pele e de mucosas, nas quais provocam lesões proliferativas benignas ou malignas. São conhecidos mais de 100 tipos diferentes do vírus, cada um com sede preferencial e potencial maligno distintos. As lesões induzidas por HPV mais frequentes e importantes são verrugas cutâneas, papiloma da laringe, condiloma acuminado e tumores anogenitais.

O grande impacto do HPV em tumores humanos resulta de sua associação com lesões displásicas e malignas do colo uterino. Displasias de baixo grau (NIC I) contêm frequentemente HPV dos tipos 6 e 11 (baixo risco), enquanto em displasias de alto grau (NIC III), no carcinoma *in situ* e no invasor são encontrados predominantemente os tipos 16, 18, 31, 33, 35 e 51 (alto risco). Tipos distintos do vírus têm potencial diferente de induzir lesões de gravidade variada.

O estado físico do HPV varia de acordo com o tipo de lesão. Na maioria dos carcinomas, o genoma viral está integrado

ao da célula hospedeira, enquanto em lesões benignas o vírus encontra-se na forma epissomal. Tal fato reforça o papel da inserção de uma sequência estranha (mutação) no surgimento de uma neoplasia.

No carcinoma do colo uterino, DNA do HPV encontra-se integrado ao DNA celular, havendo bloqueio da expressão da sequência E2 do genoma viral; E2 é repressora das sequências E6 e E7 do vírus. Com baixa expressão de E2, a expressão dos genes E6 e E7 fica liberada e seus produtos (proteínas transformantes) combinam-se com proteínas celulares que interferem nos mecanismos de proliferação e sobrevivência das células. pE6 liga-se à p53, e pE7, à pRB, impedindo sua atividade ou favorecendo sua rápida degradação em proteassomos. E6 e E7 de HPV de alto risco têm maior afinidade, respectivamente, com p53 e pRB do que as dos vírus de baixo risco. Além disso, a pE6 ativa a telomerase, enquanto a pE7 inativa a p21, esta inibidora do complexo CDK4/ciclina; com isso, há estimulação da divisão celular. Por tudo isso, pE6 e pE7 bloqueiam um controle importante da proliferação celular (ver Figura 18.20). Ao se ligar à p53, pE6 bloqueia a atividade da p53 e, portanto, a apoptose. pE6 e pE7 podem também ligar-se a proteínas da família RAD, dificultando os mecanismos de reparo do DNA e favorecendo a instabilidade genômica.

▸ **Vírus Epstein-Barr (EBV).** O EBV é amplamente distribuído na natureza, estimando-se que cerca de 80% dos adultos no mundo todo já tenham sido infectados por ele. O EBV infecta linfócitos B, que possuem receptores (CD21) para o vírus. Na grande maioria dos casos, a infecção é assintomática, mas em certos indivíduos pode surgir a doença mononucleose infecciosa. *In vitro*, o EBV pode imortalizar células, embora sem conferir o fenótipo transformado ou a capacidade de formar tumores em animais atímicos.

Embora a infecção pelo EBV seja assintomática na maioria da população adulta, em alguns indivíduos o vírus associa-se a neoplasias. Em pessoas imunossuprimidas, o EBV é capaz de transformar células, enquanto em outras neoplasias de pacientes imunocompetentes o vírus pode bloquear a apoptose, facilitando a transformação. A primeira neoplasia associada a infecção por EBV foi o linfoma de Burkitt, descrito em crianças africanas em 1964. O tumor apresenta-se de duas formas: uma endêmica, que acomete crianças da África e é a neoplasia da infância mais comum nessa região, e outra esporádica, menos comum e encontrada em diversas partes do mundo. A quase totalidade dos tumores africanos contém o genoma do vírus, e 100% dos pacientes apresentam títulos elevados de anticorpos anti-EBV. Na forma esporádica, o genoma viral é encontrado em apenas 15 a 20% dos tumores. Nas duas formas, existe a translocação t(8:14), que resulta em ativação do c-*MYC* (Figura 10.26 A). Parece que o EBV é apenas um dos fatores causais do linfoma de Burkitt, mas incapaz, sozinho, de induzir tumores. Nesse sentido, é postulado que a malária (também endêmica na África) pode ser um cofator importante, pois pode estimular o sistema imunitário e induzir a proliferação de linfócitos B. Células com taxa elevada de multiplicação são mais suscetíveis a sofrer mutações, inclusive a translocação característica desse linfoma. Associação com EBV é apontada também em outros linfomas, como o linfoma de Hodgkin, o linfoma de células T/NK nasal e subgrupos de linfoma difuso de grandes células B associados a imunodeficiência.

O EBV é transmitido pela saliva. A infecção primária pode resultar na *mononucleose infecciosa*, que é sempre autolimitada. Os pacientes apresentam infecção de vias respiratórias superiores, febre, linfonodomegalia e dor. Após cura da doença, o vírus permanece nos linfócitos B de memória. Há duas possibilidades para a infecção persistente: (1) o vírus infecta linfócitos de órgãos linfoides que não foram ainda estimulados a produzir anticorpos (estágio pré-centro germinativo); tais linfócitos passam pelo centro germinativo e sofrem ativação, expansão policlonal, criação de diversidade do receptor de antígenos externos e seleção de clones com maior reatividade; (2) o vírus infecta diretamente células do centro germinativo e/ou células B de memória. No primeiro caso, o vírus modifica seu perfil de expressão gênica ao longo da progressão do linfócito no centro germinativo e gera perfis de latência associados aos genes expressos pelo vírus nos diferentes linfomas em que a infecção pelo EBV parece ter papel oncogênico (Figura 10.34). Células linfoides transformadas *in vitro* no estágio pré-centro germinativo expressam o padrão de latência III: (a) antígenos nucleares EBNA 1, 2, 3A, 3B, 3C e LP; (b) proteínas latentes de membrana (LMP-1, LMP-2A e LMP-2B); (c) dois grupos de micro-RNA virais; (d) RNA não codificadores (EBER, *Epstein-Barr encoding RNA*). Parte dos linfócitos progride para o centro germinativo e expressam o padrão de latência II, que consiste na expressão de EBNA1, LMP1 e LMP2, mas não os demais antígenos. LMP1 e LMP2 têm função análoga à do receptor de células B e transmitem sinais de sobrevivência prolongada ao linfócito, contribuindo para a sua imortalização. Nas células B de memória, o EBV modifica sua expressão para evitar o reconhecimento antigênico (latência 0). Quando as células B de memória se dividem, o vírus ativa o gene *EBNA1*, que é necessário à produção viral epissomal e transmissão às células-filhas (latência I).

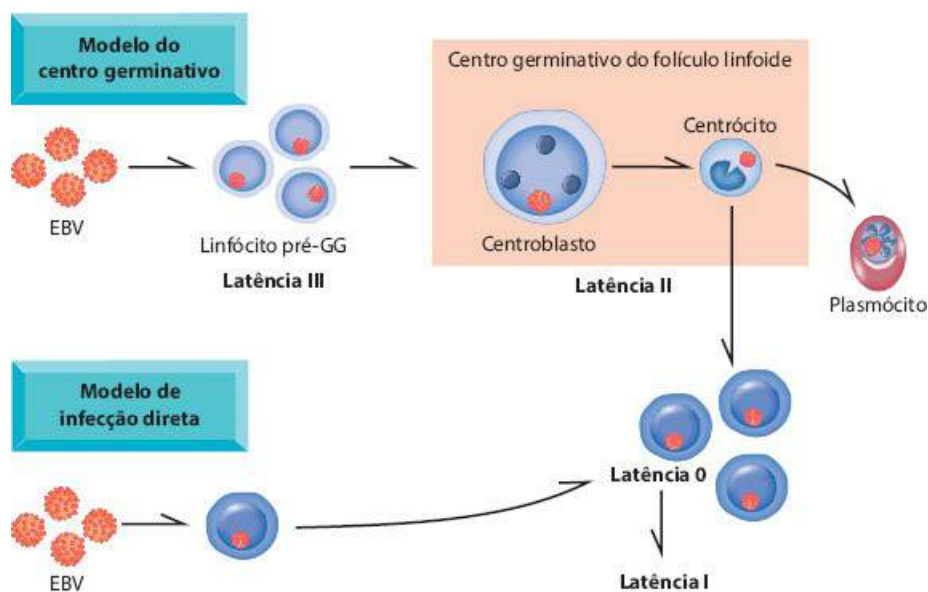



Figura 10.34 Modelos de infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) em linfócitos e transformação neoplásica. Os perfis de latência do vírus (latência 0 a III) associam-se à expressão de genes virais distintos. No modelo do centro germinativo, o vírus infecta linfócito maduro mas ainda não estimulado por antígeno; o genoma viral incorpora-se ao do linfócito e permanece durante o processo de proliferação clonal, permutação somática e seleção de clones específicos no centro germinativo (o vírus pode ser detectado nos linfócitos ativados pós-centro germinativo). No modelo de infecção direta, o vírus infecta linfócito ativado no estágio pós-centro germinativo (linfócitos ativados ou linfócitos B de memória).

Tais elementos têm aplicação prática no diagnóstico de linfomas. No linfoma de Hodgkin, neoplasia cujas células têm caraterísticas de célula do centro germinativo com defeito na apoptose, a detecção do vírus EBV faz-se pela expressão da proteína LMP1 por imuno-histoquímica (latência II). Nas demais neoplasias linfoides, como o linfoma de células T/NK (latência tipo II) e o linfoma de grandes células B (latência tipo III), a pesquisa do vírus tem importância diagnóstica e deve ser feita por hibridação *in situ* com sequências do RNA viral.

O linfoma de Burkitt tem padrão de latência I. A translocação do gene *MYC* induz grande modificação na expressão gênica de linfócitos B, com hiperexpressão de genes do ciclo celular e da apoptose. Isoladamente, a modificação no gene *MYC* não é suficiente para induzir linfoma; soma-se a isso o papel do vírus no bloqueio da apoptose induzida por esse gene. O promotor viral Qp induz a expressão de EBNA1 nesse tipo de latência, sendo este gene o responsável pelos efeitos antiapoptóticos do vírus em linfócitos.

O carcinoma nasofaríngeo, raro no Brasil mas endêmico em algumas regiões da China e da África, também associa-se ao EBV. Em 100% dos tumores de qualquer região geográfica, DNA do vírus é encontrado nas células neoplásicas; além disso, os pacientes com esse câncer têm títulos muito elevados de anticorpos anti-EBV. A pesquisa de RNA viral por hibridação *in situ* é importante no diagnóstico do tumor.

▸ **Vírus da hepatite B (VHB).** Estudos epidemiológicos mostram que infecção crônica pelo VHB associa-se a maior incidência do carcinoma hepatocelular (CHC), que é um dos cânceres humanos mais frequentes em algumas partes do mundo. Na África e no Sudeste Asiático, regiões de alta prevalência do tumor, a infecção pelo VHB também é comum e atinge parte considerável da população. De acordo com a história natural da infecção, de todos os adultos infectados pelo VHB, cerca de 5% desenvolvem infecção crônica, os quais têm risco 200 vezes maior de desenvolver CHC do que pessoas não infectadas. Esse risco é muito elevado em crianças infectadas ao nascer, as quais desenvolvem infecção persistente em 90% dos casos. Além disso, os marcadores sorológicos do VHB são encontrados mais em pacientes com CHC do que na população em geral. Outros vírus da família Hepadna induzem CHC nos seus hospedeiros: WHB (*woodchuck B virus*) na marmota-americana e DHB (*duck B virus*) no pato-de-pequim. Camundongos transgênicos com VHB ou com gene do HBsAg desenvolvem carcinoma hepatocelular depois de oito meses de vida.

O DNA de HBV integra-se ao genoma de hepatócitos. A integração é precoce, independe de replicação viral, é aleatória e parcial, mas ocorre em várias cópias do mesmo fragmento, podendo ocorrer em vários sítios. Essa integração aleatória, de vários fragmentos, parece ser responsável pela instabilidade genômica que favorece o aparecimento de CHC. Duas proteínas expressas após integração do genoma viral participam da carcinogênese: proteína X e uma proteína truncada (MHBst, de *middle HB surface truncated protein*), as quais atuam como transativadoras de genes que codificam fatores de transcrição potentes, aumentando a expressão de genes (p. ex., *TGF-α* e *IGF-II*) que favorecem a imortalização de hepatócitos. Como na infecção pelo vírus da hepatite C, inflamação crônica, com necrose e regeneração, parece ter papel na hepatocarcinogênese.

▸ **Vírus HHV 8 (vírus 8 do herpes humano).** O HHV 8, um vírus de transmissão sexual facilitada pelo HIV, associa-se ao sarcoma de Kaposi, ao linfoma difuso de grandes células B primário de efusão e à doença de Castleman. O genoma do vírus foi isolado de células endoteliais malignas e possui genes que codificam moléculas que mimetizam fatores de

crescimento: IL-6, ciclina D, BCL-2, MIP-1α e receptores para quimiocinas. A ativação desses genes favorece a proliferação endotelial, que evolui para imortalização celular. É possível que haja interação com o HIV na indução do sarcoma: a proteína TAT do HIV liga-se a células endoteliais, via integrinas, e as induz a produzirem fatores de crescimento.

Outros agentes biológicos causadores de câncer

Bactérias e parasitos podem ocasionalmente associar-se a alguns cânceres, embora sua participação na carcinogênese não esteja totalmente esclarecida. Carcinoma de células escamosas da bexiga associa-se à esquistossomose vesical causada pelo *S. haematobium*. A inflamação granulomatosa da mucosa vesical, na qual os ovos são eliminados, deve ter participação na carcinogênese diretamente ou como fator cocarcinogênico. Na Ásia, o parasitismo das vias biliares com o trematódeo *Clonorchis sinensis* associa-se a maior risco de carcinoma de vias biliares. Infecção pelo *H. pylori* associa-se a linfoma MALT (linfoma B, da zona marginal) do estômago e a adenocarcinoma gástrico. Parece que a infecção crônica pela bactéria resulte em hiperestimulação linfocitária, levando à proliferação policlonal de linfócitos B, os quais podem sofrer mutações; estas podem conferir vantagem proliferativa às células, resultando em um linfoma. Nesta fase, a proliferação celular depende de estimulação dos linfócitos B por linfócitos T, via NFκB; a erradicação da bactéria “cura” o linfoma. Com o tempo, podem surgir outras mutações que tornam o NFκB ativado constitutivamente. Agora, a neoplasia independe de estimulação antigênica pela bactéria. Estudos epidemiológicos indicam que a infecção por *H. pylori*, especialmente por cepas virulentas Cag A, aumenta também o risco de carcinoma gástrico. Tais bactérias provocam respostas inflamatória e imunitária mais vigorosas, com maior grau de lesão da mucosa gástrica. Além da regeneração que se segue, os leucócitos exsudados liberam radicais livres de O_2 e NO. Compostos nitrosos assim gerados são potencialmente lesivos para o DNA. Além disso, a proteína Cag A estimula a divisão celular.

■ Carcinogênese química

A primeira observação científica de que neoplasias podem ser causadas por agentes químicos é atribuída a Percival Pott, que, em 1775, associou o câncer do escroto em limpadores de chaminés à fuligem que se depositava sobre a pele. Mais de um século depois, outro grande marco na história da carcinogênese química foi a produção experimental de tumores cutâneos mediante pincelamento da orelha de camundongos com alcatrão de carvão mineral. Pelas facilidades de manipulação e de observação, a pele é um setor do organismo muito estudado do ponto de vista da oncogênese química experimental. O fígado é também frequentemente explorado, nele sendo induzidos tumores pela administração de diversos agentes químicos.

Substâncias químicas segura ou presumivelmente cancerígenas encontram-se amplamente distribuídas na natureza e compreendem desde alimentos naturais até compostos altamente modificados pelo homem. Algumas são muito potentes; outras são importantes por estarem em contato muito próximo e prolongado com humanos e outros animais. Dependendo dessas duas variáveis, têm maior ou menor importância prática. Muitos carcinógenos químicos têm interesse apenas na carcinogênese experimental; outros são causa de cânceres humanos.

Os cancerígenos químicos são divididos em duas grandes categorias: (1) carcinógenos diretos; (2) carcinógenos indiretos. Os primeiros são agentes alquilantes ou acilantes que possuem atividade eletrofílica intrínseca; por isso mesmo, podem provocar câncer diretamente. A maioria das substâncias cancerígenas, contudo, precisa primeiro sofrer modificações químicas no organismo antes de se tornarem eletrofílicas e ativas (carcinógenos indiretos). O metabolismo de carcinógenos é feito por grande variedade de enzimas, entre as quais as do citocromo P-450 são as mais importantes. A atividade desses sistemas enzimáticos sofre influência de numerosos fatores endógenos e exógenos, havendo variações qualitativas e quantitativas dessas enzimas em diferentes tecidos, em diferentes indivíduos e em diferentes espécies, o que pode influenciar a sede e o tipo de tumores. O fenobarbital é indutor do sistema enzimático P-450, de modo que sua administração pode aumentar a formação de tumores por carcinógenos indiretos. Pessoas que possuem tais sistemas enzimáticos constitutivamente mais ativos têm maior risco de desenvolver câncer; nesse sentido, fumantes que possuem esse sistema enzimático mais ativo têm maior risco de desenvolver carcinoma pulmonar. Por outro lado, modificações bioquímicas podem resultar também em inativação do carcinógeno. Na Figura 10.35 estão esquematizados os passos percorridos por um carcinógeno químico até provocar tumores.

Os carcinógenos químicos diretos ou indiretos atuam sobre o DNA e causam mutações. Os genes mais afetados por carcinógenos químicos são *RAS* e *TP53*. O principal mecanismo de ação dos carcinógenos químicos é a formação de compostos covalentes com o DNA (adutos de DNA), que aumentam a probabilidade de ocorrerem erros durante a replicação. No entanto, nem sempre uma mutação leva à formação de tumores, pois o organismo dispõe de sistemas eficazes de reparação do DNA (ver Genes de reparo do DNA). Existe grande variação entre os indivíduos e entre os diferentes tecidos na eficiência de reparação do DNA. Tecidos fetais, por exemplo, têm duas a cinco vezes menos potencial do que tecidos adultos. Além disso, alguns carcinógenos químicos (certos aldeídos, agentes alquilantes), além de sua ação mutagênica, podem inibir a atividade das enzimas reparadoras.

Por tudo o que foi comentado, pode-se concluir que substâncias químicas diversas são capazes de provocar tumores, dependendo de fatores tanto do indivíduo como do ambiente. Os principais carcinógenos químicos conhecidos podem ser agrupados nas categorias listadas a seguir.

▸ **Hidrocarbonetos policíclicos aromáticos.** São os carcinógenos químicos mais potentes e os mais estudados. Derivam

da combustão incompleta do carvão mineral, petróleo, tabaco etc. (são, por isso, alcatrões), sendo todos cancerígenos indiretos; portanto, dependem de ativação prévia por sistemas enzimáticos.

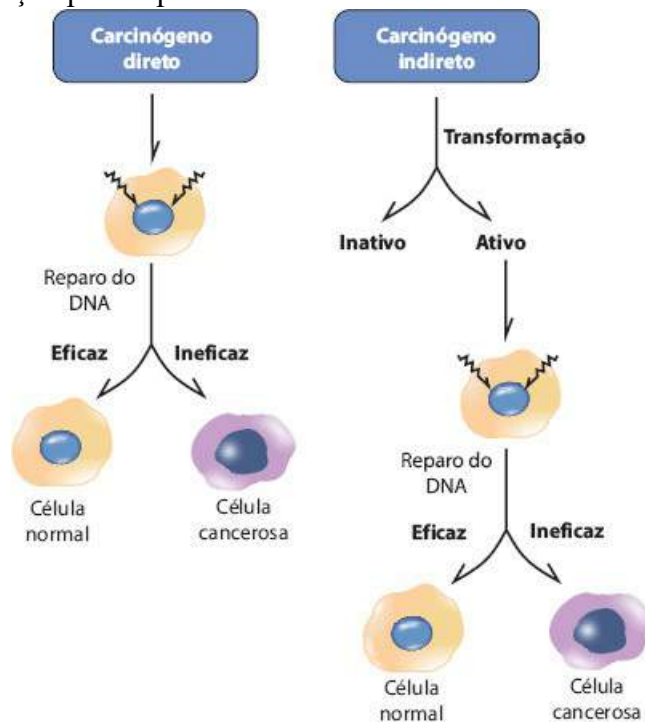



Figura 10.35 Caminhos seguidos por carcinógenos químicos. Os carcinógenos diretos induzem mutações e provocam câncer quando os sistemas reparadores do DNA falham. Os indiretos dependem de transformação metabólica no organismo. Quando se tornam ativados, comportam-se como os carcinógenos diretos na gênese do câncer.

Os principais exemplos desse grupo são 9,10-dimetil-1,2-benzantraceno (DMBA), metilcolantreno e benzopireno. O mecanismo de atuação é a formação de epóxidos que se ligam ao DNA. Exposição ao benzopireno resulta em transversão do tipo G:T; já o DMBA provoca transição A:G ou C:T. Outro modo de ação mutagênica dos compostos cíclicos é sua propriedade hidrofóbica e planar, por meio da qual se intercalam entre as bases do DNA; distorções provocadas na estrutura da dupla fita de DNA facilitam a ocorrência de inserções/deleções durante a replicação.

Como se formam pela combustão de diversos compostos que contêm carbono, são muitas as fontes de produção dessas substâncias: carvão, petróleo e seus derivados, produtos alimentícios, principalmente defumados (carnes e peixes), tabaco etc. Encontram-se, pois, muito difundidas no ambiente, sendo grande a sua importância prática como causa de câncer. Hoje, elas não representam apenas um risco profissional, como ocorria, por exemplo, com os operários de destilarias de alcatrão. Com a multiplicidade das fontes de produção desses compostos, o consumo crescente de alimentos industrializados e o hábito de fumar, grande número de pessoas fica exposto a essas substâncias cancerígenas.

▸ **Aminas aromáticas.** Incluem alguns derivados da anilina que, para causarem tumores, precisam sofrer ativação nos hepatócitos pelo sistema citocromo P-450. A β-naftilamina é hidroxilada no fígado e depois conjugada com o ácido glicurônico, que a torna inativa como cancerígeno. No entanto, por ação de uma glicuronidase urinária, libera-se o composto β-hidroxilado, que é oncogênico para o epitélio vesical. No passado, essas substâncias foram responsáveis por taxa elevada de uroteliomas, sobretudo em indivíduos que trabalhavam na indústria de corantes e derivados de anilina.

▸ **Azocompostos.** São derivados de azobenzeno, que em si não é cancerígeno. Todos os azocompostos são cancerígenos indiretos. Muitos deles têm importância na carcinogênese experimental, de modo particular a hepática. Na espécie humana, têm interesse porque muitos corantes usados na industrialização de produtos alimentícios pertencem a essa categoria.

▸ **Alquilantes.** Representam um grupo heterogêneo de substâncias que têm em comum a propriedade de doar um grupo alquila (metila ou etila) a um substrato. São carcinógenos diretos mas de baixa potência. Sua ligação ao O^6 da guanina altera a ligação com o hidrogênio, leva a erro de leitura pela DNA polimerase e resulta em transição G:A. Os agentes alquilantes são radiomiméticos (interagem com o DNA) e usados no tratamento do câncer e como imunossupressores. As substâncias mais conhecidas nessa categoria são ciclofosfamida, clorambucila e bussulfan. Pacientes cancerosos em tratamento com esses fármacos têm risco aumentado de desenvolver outros tumores, principalmente linfomas e leucemias. Agentes alquilantes podem causar mutações puntiformes no códon 12 do gene *RAS*.

▸ **Nitrosaminas.** São substâncias formadas no organismo a partir de nitritos e aminas ou amidas ingeridos com alimentos. A importância maior das nitrosaminas é sua relação com o câncer gástrico. Compostos N-nitrosos causam desaminação de ácidos nucleicos e mutações variadas. O gene *TP53* parece ser alvo desse tipo de mutação.

▸ **Aflatoxinas.** São produzidas por algumas cepas de *Aspergillus flavus*, um fungo que contamina alimentos, principalmente cereais (p. ex., arroz, milho, amendoim). A aflatoxina hepatocarcinogênica mais potente é a aflatoxina B1, que é metabolizada no retículo endoplasmático liso, originando o 8,9-epóxido de aflatoxina, que normalmente é transformado em

aflatoxicol (por ação da epóxido-hidrolase e da glutationa-S-transferase), que é eliminado na urina. O 8,9-epóxido é nucleofílico, liga-se à guanosina e induz troca desta por timina, no códon 249 do gene *TP53*, mutação que inativa a proteína p53. Em pessoas com deficiência de epóxido-hidrolase e/ou de glutationa-S-transferase, esse efeito mutagênico da aflatoxina é exacerbado, favorecendo o aparecimento de carcinoma hepatocelular. Parece haver ação sinérgica de aflatoxinas com o vírus da hepatite B, o que explicaria a baixa idade de ocorrência desse tumor na África, onde as duas condições são prevalentes.

▸ **Asbesto.** Inalação prolongada de asbesto provoca asbestose pulmonar, doença que causa distúrbios funcionais no sistema respiratório. Ao lado disso, asbesto causa também mesoteliomas (tumores de serosas) e câncer broncopulmonar, especialmente quando associado ao hábito de fumar. Indivíduos fumantes e expostos ao asbesto têm risco muito maior de desenvolver câncer pulmonar do que os só tabagistas. Assim, parece haver efeito potenciador de um agente sobre o outro. A principal forma de contato com asbesto é exposição de trabalhadores durante a extração e o processamento industrial do amianto (diversos materiais e produtos usados na construção civil, como telhas e coberturas).

▸ **Cloreto de vinil.** Experimentalmente, causa angiossarcoma hepático. Há indícios de que tem papel também na doença humana, já que trabalhadores expostos a essa substância são mais suscetíveis a esse raro tumor do fígado.

▸ **Carcinógenos inorgânicos.** O arsênico causa câncer da pele e do pulmão em indivíduos expostos. O cromo, encontrado no cimento e em outros produtos industriais, é responsável por cânceres da pele e do pulmão em trabalhadores do ramo. O níquel provoca papilomas, pólipos e câncer na mucosa nasal ou broncopulmonar quando inalado como poeira metálica ou como níquel carbonila. O ferro é apontado como responsável por câncer do pulmão em trabalhadores expostos a esse metal.

■ Carcinogênese por radiações

Tanto as radiações excitantes (ultravioleta) como as ionizantes podem provocar tumores em humanos e em animais. As formas de exposição a esses agentes físicos são muito variadas e frequentes, de modo que, em conjunto, eles têm grande interesse prático. Como na carcinogênese química, as radiações também provocam mutações e são capazes de ativar oncogenes (principalmente *RAS*) e/ou inativar genes supressores de tumor, podendo atuar sinergicamente com outros carcinógenos. Os efeitos carcinogênicos das radiações podem ocorrer muitos anos ou décadas depois da exposição.

Radiação ultravioleta

Os raios ultravioleta (UV) da luz solar são provavelmente o agente cancerígeno mais atuante na espécie humana. Os cânceres da pele, que são os mais frequentes em humanos, têm estreita relação com exposição ao sol e são encontrados predominantemente em pessoas expostas à luz solar por período prolongado. Indivíduos que trabalham ou ficam muito tempo em contato com raios solares desenvolvem diversas lesões pré-cancerosas da pele (ceratose solar), carcinomas basocelular ou de células escamosas e melanomas. O risco de aparecimento desses tumores depende da intensidade e da duração da exposição e da proteção natural de cada indivíduo. A suscetibilidade a esses tumores é inversamente proporcional à pigmentação cutânea, já que melanina é um filtro eficiente da radiação ultravioleta.

A faixa ativa das radiações UV é de 200 a 400 nm (ver Luz solar, no Capítulo 3). Os raios UVB são os mais implicados em tumores da pele. O alvo principal da radiação é o DNA, no qual podem ser produzidas várias alterações, das quais a formação de dímeros de timina é a mais importante (Figura 10.36). Trata-se da formação de uma mutação puntiforme que pode afetar oncogenes ou genes supressores de tumor; em cânceres humanos ou experimentais, encontram-se mutações nos genes *RAS* e *TP53* associadas a exposição a UVB. Como discutido no item Carcinogênese química, em condições normais essas modificações na molécula de DNA podem ser reparadas pelos sistemas enzimáticos, aparecendo tumores somente quando esses sistemas protetores falham. No xeroderma pigmentoso (doença de herança autossômica recessiva), o sistema reparador é defeituoso e os pacientes desenvolvem vários cânceres da pele já na juventude. Além disso, pelo menos em animais, radiação UV estimula linfócitos T supressores a inibir a resposta imunitária, o que também pode favorecer o aparecimento de neoplasias.

Radiação ionizante

As radiações ionizantes podem ser eletromagnéticas (raios X e gama) ou particuladas (partículas alfa e beta, prótons e nêutrons). As principais evidências da ação cancerígena dessas radiações são:

- Maior incidência de câncer cutâneo ou leucemias em radiologistas ou operadores de aparelhos de raios X que, no passado, não usavam a devida proteção
- Exposição excessiva aos raios X na infância aumenta a incidência de leucemias e câncer da tireoide
- Câncer broncopulmonar é mais comum em trabalhadores de minas que contêm compostos radioativos
- Aparecimento de osteossarcomas em operários que envernizavam mostradores luminosos e que tinham o hábito de umedecer com os lábios o pincel com material fluorescente contendo substâncias radioativas
- Aumento da incidência de leucemias e de tumores sólidos (mama, cólon etc.) em sobreviventes das explosões atômicas de Hiroshima e Nagasaki
- Aumento de câncer da tireoide em crianças que viviam nas proximidades do local do acidente de Chernobil
- Aplicação experimental de radiações induz neoplasias em diferentes animais.

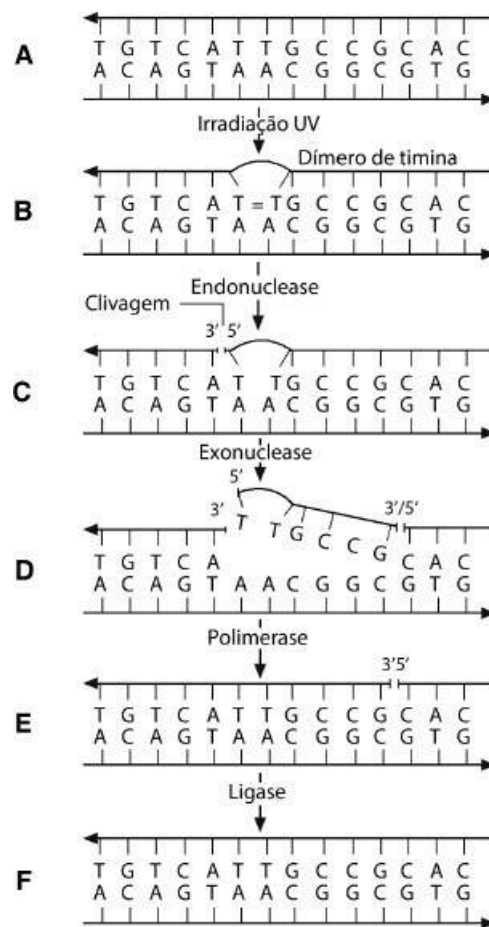



Figura 10.36 Formação de dímero de timina por radiação ultravioleta (UV) e reparo do DNA. **A.** Molécula de DNA de dupla fita. **B.** Formação de dímero de timina por radiação UV. **C.** Início de reparo por ação de uma endonuclease que cliva as ligações fosfodiéster de nucleotídeos. **D.** Remoção da sequência contendo o dímero por uma exonuclease. **E.** Preenchimento da porção removida por DNA polimerase. **F.** Ligação do segmento copiado por uma ligase.

Diante de tantos indícios do potencial oncogênico desses agentes, existe justificada preocupação em reduzir a exposição das pessoas às radiações ionizantes. Graças às precauções tomadas, atualmente essas radiações são responsáveis por poucos cânceres humanos.

O efeito carcinogênico das radiações ionizantes também deve-se ao seu potencial mutagênico, uma vez que podem provocar diversas alterações cromossômicas (translocações, quebras, mutações puntiformes e, principalmente, deleções). O poder mutagênico depende ainda dos seguintes fatores:

- Tipo de células-alvo. Diferentes tecidos têm sensibilidade distinta. Quanto maior a taxa de renovação celular e menor o grau de diferenciação das células, maior é a sensibilidade. A medula óssea, por exemplo, é muito sensível às radiações ionizantes. Essa regra geral vale também para o tratamento dos próprios tumores, ou seja, neoplasias pouco diferenciadas ou em acelerada taxa de proliferação respondem mais à radioterapia
- Idade do indivíduo. Fetos, recém-nascidos e crianças são mais vulneráveis aos efeitos de radiações do que os adultos
- Eficiência dos mecanismos de reparo do DNA: mutações herdadas nos genes *RAD* e *BRCA* tornam o indivíduo mais suscetível à ação de radiações
- A resposta imunitária e o estado hormonal também influem na ação cancerígena de radiações.

Síndromes hereditárias associadas a tumores

O câncer é uma doença genômica, uma vez que o crescimento neoplásico resulta de alterações gênicas que se transmitem de uma célula para suas descendentes. Em muitos casos, as mutações formam-se em células somáticas, que se transformam e originam o tumor. Em outros, ocorrem mutações em células germinativas, as quais as transmitem a todas as células do novo organismo gerado e tornam o seu portador mais suscetível a desenvolver neoplasia. Nesse caso, trata-se de neoplasias familiares, já que a mutação pode manifestar-se em vários membros da mesma família, com penetrância variável.

As neoplasias familiares têm três características epidemiológicas importantes: (1) história do mesmo ou dos mesmos tumores em vários membros, parentes próximos, de uma mesma família; (2) em geral, os tumores aparecem em idade mais precoce do que os tumores esporádicos correspondentes; (3) não é raro aparecer mais de um tumor no mesmo indivíduo.

Muitas das síndromes associadas a alto risco para o desenvolvimento de tumores são autossômicas dominantes, sendo de 50% a probabilidade de aparecimento da mutação nos descendentes; o surgimento de neoplasia no portador da mutação é variável, já que varia bastante a penetrância do efeito.

O Quadro 10.5 mostra as principais síndromes hereditárias associadas a risco aumentado para tumores, indicando o gene mutado. Em todos os casos, existem mutações em oncogenes ou em genes supressores de tumor. A localização da mutação pode variar em cada gene, embora em alguns genes haja códons em que elas são mais comuns. A variação em códons mutados explica em parte a variação que a síndrome pode apresentar, inclusive em relação ao risco aumentado de desenvolver tumor.

Como nessas síndromes a mutação é germinativa, ela aparece em todas as células do indivíduo. No entanto, como a regulação gênica varia nas células com diferentes tipos de diferenciação, o potencial cancerígeno da mutação não é o mesmo em todos os tecidos; em geral, os tumores surgem preferencialmente em um tecido ou em alguns tecidos, como indicado no Quadro 10.5.

Etapas da carcinogênese

A formação e o desenvolvimento de neoplasias são um processo complexo que ocorre em várias etapas. Em modelos de carcinogênese química experimental, é fácil evidenciar as fases de *iniciação* (o agente carcinogênico induz alterações genéticas permanentes nas células), *promoção* (a célula iniciada é estimulada a proliferar, amplificando o clone transformado) e *progressão* (o clone transformado prolifera, o tumor cresce, surgem células com potencial metastatizante e a neoplasia se desenvolve em sítios distantes da sua origem). A iniciação pode ser induzida por uma única aplicação de um agente cancerígeno, mesmo que em dose baixa. A promoção depende de contato mais prolongado com o agente promotor, que precisa ser aplicado após o iniciador. Os resultados clássicos sobre esse tipo de carcinogênese estão resumidos na Figura 10.37. Os elementos nela contidos permitem as seguintes observações:

Quadro 10.5 Principais síndromes hereditárias associadas a risco aumentado de câncer

Síndrome	Gene afetado	Tumores associados
Retinoblastoma	*RB-1*	Retinoblastoma. Osteossarcoma
Síndrome de Lynch	*MSH 2* e *6* *MLH 1, PMS 2*	Carcinoma colorretal. Adenocarcinoma do endométrio. Carcinoma gástrico. Câncer do ovário
Carcinoma mamário familial	*BRCA 1* e *2*	Carcinoma da mama na mulher e no homem. Carcinoma do ovário
Neoplasias endócrinas múltiplas	*MEN1*	Hiperplasia da paratireoide. Tumores endócrinos do pâncreas. Tumores da hipófise
	RET	Carcinoma medular da tireoide. Feocromocitoma
Síndrome de Li-Fraumeni	*p53* e *hCHK2*	Sarcomas de tecidos moles. Carcinoma da mama. Tumores do sistema nervoso. Carcinoma da cortical da suprarrenal
Síndrome da polipose familial	*APC*	Câncer colorretal. Tumores desmoides. Osteomas. Carcinoma do duodeno
Polipose juvenil	*SMAD4*	Pólipos intestinais. Carcinoma colorretal
Câncer gástrico familial	*E-CAD*	Carcinoma gástrico difuso
Tumor de Wilms	*WT-1*	Tumor de Wilms
Síndrome de von Hippel-Lindau	*VHL*	Carcinoma de células renais. Hemangioblastoma. Angioma da retina. Feocromocitoma
Síndrome de Gorlin	*PATCH*	Carcinoma basocelular. Meduloblastoma. Fibroma do ovário
Síndrome Cowden	*PTEN1*	Carcinoma da mama. Hamartomas em vários locais
Esclerose tuberosa	*TSC1* e *2*	Angiomiolipoma renal. Rabdomioma
Neurofibromatose	*NF-1* e *2*	Neurofibroma (*NF-1*). Neurinoma do acústico. Meningioma. Schwannoma (*NF-2*)

Síndrome do nevo displásico	*CDKN2*	Melanoma. Carcinoma do pâncreas

Estão listados as síndromes, os genes que apresentam mutação em células germinativas (hereditária) e os tumores mais frequentemente associados. Para a função dos produtos dos genes mutados, ver Quadros 10.3 e 10.4.

- A iniciação isoladamente não é tumorigênica (grupo 1), mas, quando seguida de promoção, resulta em tumores (grupos 2 e 3)
- A iniciação promove alteração irreversível no DNA (mutação). Uma célula iniciada pode transformar-se em tumor mesmo quando o promotor é aplicado certo tempo depois (grupo 3)
- A promoção sozinha ou aplicada antes da iniciação não causa tumores (grupos 4 e 5)
- A promoção é reversível (pois não provoca alterações permanentes no DNA), já que o espaçamento na aplicação do promotor não produz tumores (grupo 6).

Grupos de animais	Delineamento experimental	Formação de tumores
1	X	NÃO
2	X ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓	SIM
3	X ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓	SIM
4	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓	NÃO
5	↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ X	NÃO
6	X ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓ ↓	NÃO

X = aplicação do iniciador   ↓ = aplicação do promotor

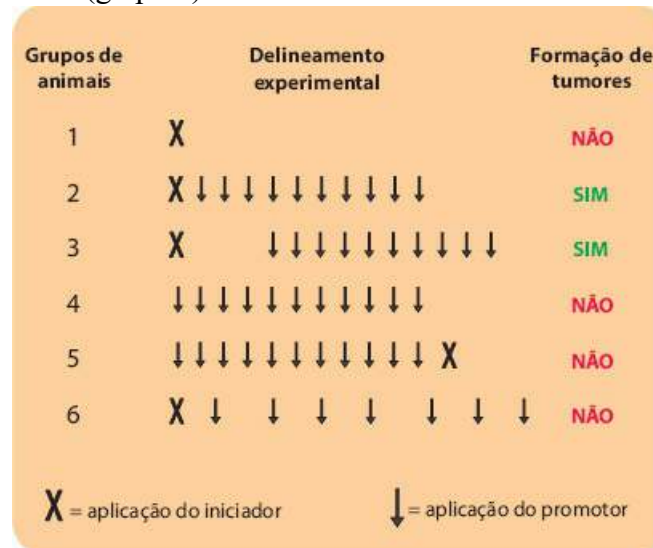



Figura 10.37 Representação esquemática das etapas de iniciação e promoção na gênese de tumores experimentais.

Estudos posteriores mostraram que essas mesmas observações são válidas para muitos tumores de vários órgãos. Mais ainda, há evidências de que tumores humanos seguem a mesma sequência evolutiva, indicando que iniciação e promoção são fenômenos comuns tanto na carcinogênese experimental como na espontânea. Dada a importância do assunto, serão discutidas a seguir as principais características de cada um desses eventos.

Iniciação

A iniciação corresponde à transformação celular, ou seja, as modificações genômicas que alteram as respostas das células ao ambiente, tornando-as capazes de multiplicar-se de modo autônomo. Uma célula iniciada torna-se menos responsiva a fatores que inibem a proliferação celular, a indutores de diferenciação celular ou a apoptose. No entanto, uma célula apenas iniciada não origina tumor.

Por terem ação irreversível, os agentes iniciadores têm efeito quando administrados de uma única vez ou em doses fracionadas (efeitos cumulativo e somatório). O iniciador é sempre uma substância mutagênica. Todos os iniciadores são substâncias eletrofílicas, ou seja, têm afinidade com compostos nucleofílicos, como proteínas, RNA e DNA. Existe boa correlação entre mutagenicidade e oncogenicidade, embora nem todo agente capaz de induzir mutações *in vitro* produza tumores *in vivo*.

Agentes químicos são capazes de ativar proto-oncogenes ou inativar genes supressores de tumor, como acontece com o *RAS*, que sofre mutações puntiformes em códons específicos. Tudo indica que a iniciação corresponde a uma alteração genômica em célula de baixa replicação que mantém essa alteração nas gerações seguintes. Nem toda agressão ao DNA leva a transformação celular, pois os genes de reparo podem corrigir os defeitos ocorridos. A célula atingida pelo iniciador e cujo defeito no DNA não é corrigido precisa sofrer pelo menos uma divisão para que a iniciação ocorra.

Mutações espontâneas ou *erros de replicação do DNA* durante a divisão celular ocorrem com certa frequência e são suficientes para explicar boa parte dos eventos genéticos encontrados em neoplasias. Por isso mesmo, em muitos casos não se consegue identificar um fator externo como causador de mutação.

Promoção

A promoção consiste em proliferação ou expansão das células iniciadas. A multiplicação das células iniciadas é fenômeno indispensável para a “fixação” da alteração genômica e para o aparecimento da neoplasia. Ao lado disso, a multiplicação celular aumenta a probabilidade de novas mutações.

A promoção é um processo demorado. A ação do promotor é reversível, pois, caso sua aplicação seja interrompida antes de completada a promoção, o efeito não se manifesta. Os promotores são substâncias que têm em comum as propriedades de

irritar tecidos e de provocar reações inflamatória e proliferativa. Todo agente que produz hiperplasia pode comportar-se como promotor. Por isso mesmo, agentes ou fatores muito variados podem ser promotores: ésteres de forbol, fenóis, hormônios, medicamentos, calor, traumatismos etc. Ao contrário do iniciador, o promotor não se liga ao DNA nem provoca mutações.

O agente promotor mais conhecido é o 12-O-tetradecanoilforbol-13-acetato (TPA), que tem a propriedade de modular a expressão gênica, a proliferação e a diferenciação celulares. Entre suas ações, uma das mais importantes é ativar a proteína cinase C (PKC), enzima de distribuição universal que catalisa a fosforilação de várias proteínas envolvidas na proliferação celular.

Progressão

Após seu surgimento, um câncer sofre, com frequência, modificações biológicas que o tornam, em geral, cada vez mais agressivo e mais maligno, fenômeno chamado *progressão tumoral*. Entre outros fatores, a progressão tumoral também depende de mutações sucessivas nas células, as quais resultam na aquisição de propriedades mais agressivas. Tais mutações são facilitadas pela instabilidade genômica, uma das marcas das células cancerosas.

O câncer é formado por células heterogêneas. Com o tempo, vão surgindo novas populações celulares diferentes dentro da massa neoplásica (Figura 10.38). Muitos dos novos clones celulares não sobrevivem; os que adquirem propriedades mais vantajosas para seu crescimento expandem-se e passam a ser a população predominante. A partir do clone original, surgem outros mais ou menos adaptados, que são diferentes sob os aspectos citogenéticos, de imunogenicidade, de velocidade de crescimento, de exigência de fatores de crescimento, de receptores de superfície, do poder de invasão e metastatização e de resistência a medicamentos. Em geral, à medida que o tempo passa, vão sendo selecionados clones mais agressivos e mais malignos.

A progressão tumoral está relacionada com sucessivas modificações na expressão gênica das células neoplásicas, o que se deve a mutações sucessivas. Células malignas são geneticamente mais instáveis do que as correspondentes normais (instabilidade genômica), o que pode explicar novas mutações que resultam no caráter mais agressivo da lesão.

Além da aquisição de novas características intrínsecas das células tumorais, a progressão dos tumores depende também de fatores do hospedeiro. A resposta imunitária, por exemplo, tem papel de destaque. Se os novos clones celulares adquirem forte antigenicidade, provavelmente são eliminados. O estado hormonal é outro elemento na evolução das neoplasias dependentes de hormônios, como se verifica em alguns tumores da mama e da próstata. Esses dois são exemplos de que a progressão dos tumores, assim como a carcinogênese como um todo, é um processo de seleção natural (darwiniano) em que há predomínio de clones e subclones que adquirem propriedades que oferecem vantagens às células neoplásicas na proliferação e na invasão.

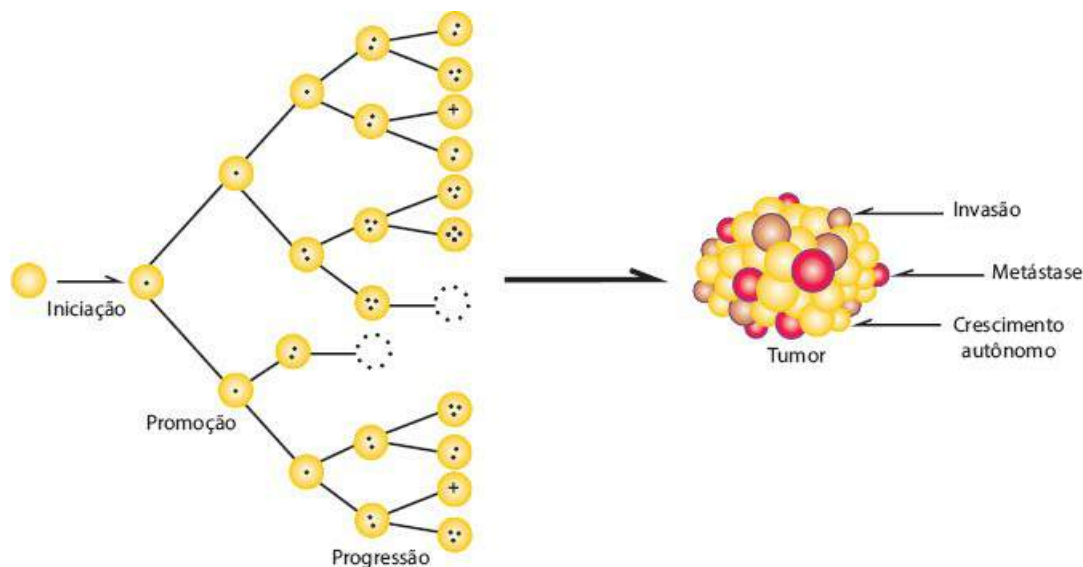



Figura 10.38 Evolução clonal e heterogeneidade de neoplasias. Uma célula iniciada contém pelo menos uma mutação (cada mutação é representada por um ponto). Mutações sucessivas e cumulativas originam células heterogêneas. Algumas células morrem por apoptose ( ), deficiência de irrigação etc.; outras adquirem antigenicidade (+) e são eliminadas pelo sistema imunitário. As que sobrevivem ganham propriedades variadas, de modo que o tumor resultante é formado por populações celulares heterogêneas quanto à capacidade de crescimento, perda de inibição por contato, resistência a medicamentos, invasividade, formação de metástases etc.

A progressão tumoral tem enorme interesse prático. As alterações genômicas que condicionam a variabilidade no comportamento biológico das neoplasias são adquiridas, e, portanto, quanto mais prolongado é o período entre o surgimento de um tumor e sua detecção clínica, maior a probabilidade de já terem ocorrido várias mudanças genômicas. Com o passar do tempo, o comportamento do tumor tende a se tornar mais agressivo, a velocidade de crescimento aumenta, a resposta ao tratamento diminui e surgem clones com alto potencial de disseminação e metastatização.

A progressão tumoral foi mostrada como um fenômeno em que o câncer evolui para um estágio mais agressivo. Nem

sempre é assim. Existem exemplos, infelizmente raros, de involução espontânea de tumores. Nesses casos, provavelmente surgem clones menos adaptados ao crescimento tumoral ou que podem ser eliminados pelo hospedeiro, pois sua resposta defensiva sobrepuja a capacidade de escape das células tumorais. Outra possibilidade é que células malignas sofrem diferenciação, perdendo a capacidade de proliferação. Pelo princípio da instabilidade genômica, durante a evolução de uma neoplasia é possível restabelecer-se a expressão de genes que condicionam a diferenciação celular normal. Um bom exemplo é a diferenciação espontânea que acontece no ganglioneuroblastoma, que pode transformar-se em ganglioneuroma e perder seu caráter maligno. Esse fenômeno abre a possibilidade de uma outra modalidade terapêutica do câncer por meio de agentes indutores de diferenciação celular. Em algumas leucemias, foram obtidos resultados promissores.

A disseminação das neoplasias já foi discutida a propósito das metástases. A Figura 10.39 resume as principais etapas da origem e evolução das neoplasias.

Nicho tumoral

Como já comentado, o estroma tem papel importante nas neoplasias, por facilitar a proliferação e a sobrevivências das células cancerosas e a angiogênese. Observações sobre a inter-relação entre células tumorais e estroma levantaram a hipótese de que as células transformadas necessitam de um nicho para a instalação e o desenvolvimento de uma neoplasia: a carcinogênese só se efetiva se ocorre a formação de um nicho, que se apresenta em 3 fases: (1) iniciação. O nicho inicia-se por alterações nas células e na matriz extracelular do órgão envolvido. Em tumores epiteliais, as células transformadas (ainda na fase pré-cancerosa) induzem alterações no estroma que iniciam a formação do nicho. Citocinas e quimiocinas produzidas por células de displasias ou neoplasias intraepiteliais atraem células da medula óssea, inicialmente células mieloides, que se diferenciam em células dendríticas que desviam a resposta Th1 (citotóxica) para Th2. Por ação de CSF-GM, quimiocinas (CXCL1 e CXCL8) e IL-6 liberadas pelas células transformadas, fibroblastos diferenciam-se em miofibroblastos produtores de fatores de crescimento e fatores angiogênicos, criando o ambiente para a sobrevivência e o desenvolvimento das células transformadas; (2) expansão. O nicho instalado expande-se com a chegada de células derivadas da medula óssea, cuja produção é estimulada por exossomos liberados pelas células da neoplasia em progressão. O aumento das células derivadas da medula óssea enriquece o estroma com células supressoras mieloides, fibroblastos associados ao tumor e células dendríticas, que tornam o microambiente rico em fatores de crescimento e fatores angiogênicos favorecedores da proliferação das células neoplásicas e da resposta Th2, possibilitando a sobrevivência e a progressão da neoplasia; (3) maturação. O nicho expandido sofre maturação quando as células neoplásicas liberam produtos que "educam" tais células do estroma a produzir maior quantidade de fatores facilitadores da proliferação celular, inibidores da apoptose e inibidores da resposta imunitária, favorecendo a progressão do câncer e a sua disseminação.

No processo multifásico da carcinogênese, portanto, as etapas de iniciação, promoção e progressão ocorrem não somente nas células que originam a neoplasia como também, paralelamente, no estroma do local de origem da lesão. A formação do nicho pré-metastático, descrito anteriormente, pode ser considerada a continuidade dessa evolução das células e do estroma em neoplasias: a formação do nicho pré-metastático em órgãos distantes garante a sobrevivência e a proliferação das células que para ele migram e originam as metástases.

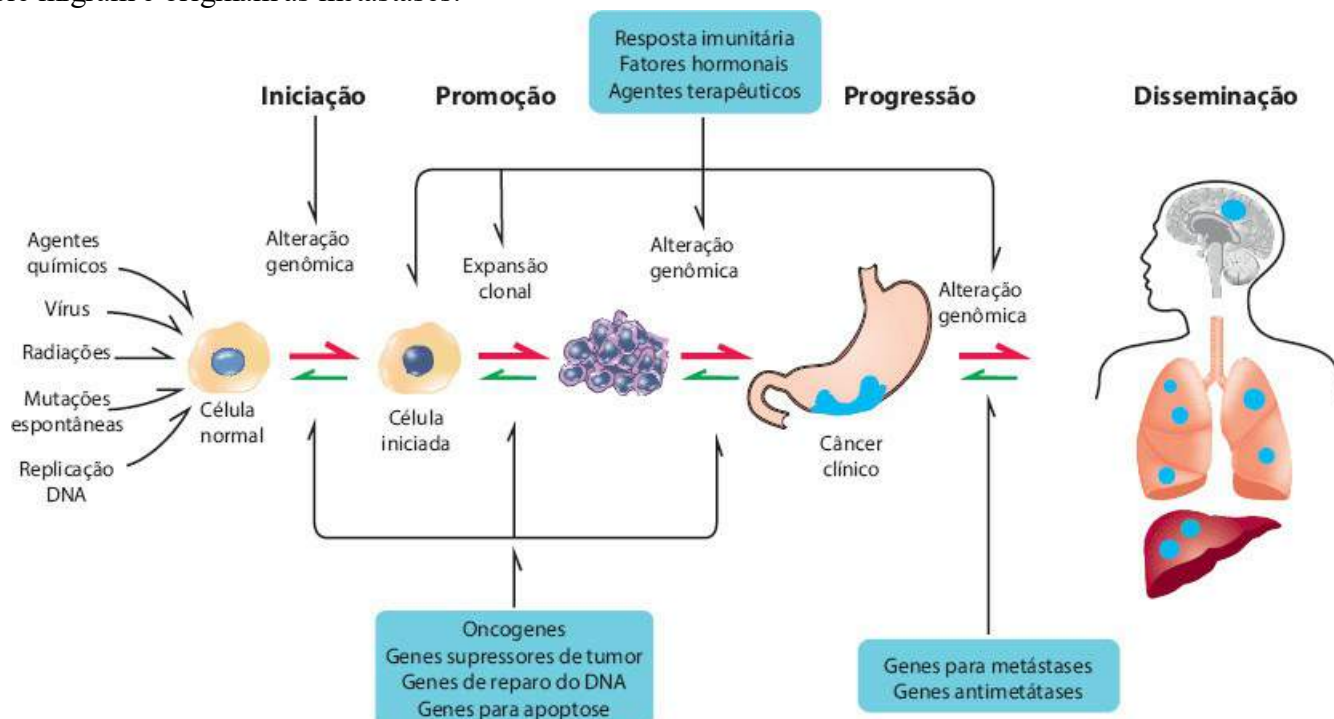



Figura 10.39 Modelo de carcinogênese em vários estádios. Nas diferentes fases, ocorrem eventos genéticos e epigenéticos. A progressão tumoral se faz nos dois sentidos, embora predominando no sentido de maior malignidade.

Crescimento tumoral

Se um tumor é formado por aumento localizado do número de células, é lógico imaginar que as células neoplásicas crescem mais rapidamente do que as normais. Estudos cinéticos, porém, nem sempre confirmam essa suposição. Antes de analisar as possíveis explicações para o fenômeno, é útil que se definam alguns termos essenciais para a compreensão do assunto.

- **Fração de crescimento.** Refere-se à população de células neoplásicas dentro do tumor que está se multiplicando em determinado período. Pode ser avaliada com precisão pelo índice de marcação e pela citometria de fluxo.
- **Índice de marcação.** É a porcentagem de células que incorporam timidina marcada com ^{3}H e que corresponde ao compartimento S do ciclo celular. É determinado por autorradiografia ou por citometria de fluxo após tratamento com brometo de etídio.
- **Tempo de duplicação.** Consiste no tempo necessário para que o tumor duplique seu volume se não há destruição celular. Como em qualquer parte do organismo, o número de células existentes em um tumor depende do número de células que são formadas e da quantidade de perdas (morte celular) por unidade de tempo.

A duração do ciclo celular nos tumores em geral não é menor do que em tecidos normais; em células leucêmicas, é até um pouco maior do que nas células hematopoéticas normais. As células-filhas originadas de células tumorais proliferantes podem seguir vários caminhos: (1) continuam fazendo parte da fração de crescimento, ou seja, em proliferação contínua; (2) deixam temporariamente o ciclo proliferativo e entram no compartimento G_0; (3) sofrem diferenciação e perdem a capacidade de multiplicação; (4) parcela considerável pode ser destruída por apoptose ou por fatores imunitários, vasculares, metabólicos etc. Nas fases iniciais de formação de uma neoplasia, a maioria de suas células está em multiplicação (na fração de crescimento). Com o evoluir do processo, o número de células que se dividem diminui progressivamente, de modo que, nos cânceres clínicos (diagnosticados clinicamente porque atingiram certo volume e deram manifestações), a maioria das células está no compartimento não replicativo. Como os dados disponíveis mostram que a maioria das células do câncer clínico não pertence ao compartimento proliferativo nem se multiplica mais rapidamente do que o normal, admite-se que o crescimento tumoral, nessa fase, deve resultar de menor perda de células.

Como regra geral, neoplasias com grande fração de crescimento têm evolução clínica rápida. Para o patologista, a maneira mais simples de avaliar a taxa de crescimento de um tumor é por meio da contagem do número de mitoses, que é um indicador muito bom do seu ritmo de crescimento. A imuno-histoquímica é importante, pois detecta certos marcadores de proliferação celular (PCNA, Ki-67 etc.), os quais muitas vezes têm boa correlação com o índice de crescimento de um tumor. O conhecimento da fração de crescimento tem interesse também para a conduta terapêutica. Tumores com grande fração de crescimento (p. ex., alguns linfomas e leucemias, carcinoma de células pequenas do pulmão) respondem bem ao tratamento com medicamentos ativos contra células proliferantes (fármacos citostáticos), enquanto neoplasias que crescem mais lentamente (p. ex., neoplasias do cólon) não são muito suscetíveis aos efeitos desse tipo de tratamento.

Além do índice mitótico, pode-se determinar também o índice apoptótico; a proporção de células que estão sendo destruídas tem naturalmente importância na dinâmica do crescimento tumoral. Para alguns tumores, a relação entre o índice mitótico e o índice apoptótico fornece informações prognósticas valiosas.

Do que foi discutido, conclui-se que os estudos do modo de ação dos genes associados a neoplasias (oncogenes, genes supressores de tumor etc.) indicam que a célula neoplásica é regulada positivamente para proliferação, o que acontece nas fases iniciais do tumor. Durante a evolução de um tumor ocorrem modificações na cinética do crescimento, passando a predominar a redução da perda de células. Em geral, o ritmo de crescimento é inversamente proporcional à diferenciação das células. Neoplasias pouco diferenciadas crescem mais rapidamente do que tumores bem diferenciados. Também como regra geral, as neoplasias malignas crescem mais depressa do que as benignas. Além disso, o ritmo de crescimento de uma neoplasia não é constante. Por ação de vários fatores (p. ex., estimulação hormonal, suprimento sanguíneo etc.), o crescimento tumoral varia ao longo da sua evolução.

Aspectos epidemiológicos associados à carcinogênese

Alguns cânceres são comuns em certos países e raros em outros; alguns tumores acometem mais crianças, ao passo que muitos outros têm preferência pela idade avançada. Contato prolongado com determinados agentes (exposição ao sol ou a substâncias químicas diversas) associa-se a maior risco de aparecimento de muitos tumores. Tudo isso indica que fatores tanto individuais como do ambiente são de real importância na gênese dos tumores e que dados epidemiológicos têm enorme valor na identificação de agentes causadores de câncer. A observação clássica de que limpadores de chaminés tinham mais câncer do escroto foi a primeira demonstração de que componentes ambientais são importantes no aparecimento de tumores. Outros exemplos notórios se seguiram (como a constatação de que a principal causa do câncer do pulmão é o hábito de fumar) e atestam a importância da análise epidemiológica como instrumento valioso no estudo da carcinogênese. Observações cuidadosas dos epidemiologistas, por sua vez, estimularam estudos de laboratório que terminaram por isolar, identificar e documentar a ação cancerígena de muitos produtos ambientais. A cooperação exemplar entre essas duas modalidades de investigação resultou em formidável progresso e muito contribuiu para melhor conhecimento das causas do câncer.

A epidemiologia clássica procura identificar populações de alto risco para câncer, como fumantes, indivíduos com certos

hábitos alimentares ou pessoas que trabalham em determinados ambientes; a epidemiologia molecular preocupa-se em reconhecer, dentro das populações mais afetadas, os indivíduos com maior risco de desenvolver câncer.

Com os avanços tecnológicos hoje disponíveis, é possível avaliar com boa precisão os efeitos de agentes carcinogênicos nos níveis celular e molecular. Sabendo-se que os genes *RAS* e *TP53* são alvos frequentes de muitos carcinógenos, a procura de mutações nesses genes é uma maneira de saber se indivíduos expostos a determinado agente têm risco maior de desenvolver uma neoplasia. Em alguns cânceres, há estreita associação entre determinada mutação e o agente etiológico implicado. Como já comentado, a maioria dos hepatocarcinomas associados a aflatoxinas possui mutação no códon 249 da p53. No futuro, é possível que testes moleculares (em amostras de sangue, urina etc.) possam indicar o risco que um indivíduo tem de desenvolver câncer. Para as pessoas sabidamente sob maior risco, medidas preventivas adquirem relevância ainda maior.

Até produzir seu efeito, um agente cancerígeno interage com diversos sistemas enzimáticos do organismo. Sua potência depende da ação de enzimas ativadoras, desintoxicadoras e de reparo do DNA. Como há variações individuais marcantes na capacidade de metabolização de carcinógenos, a identificação de pessoas com grande capacidade de ativar carcinógenos e/ou com pouca atividade protetora é de fundamental importância dentro de uma população que está exposta a determinado carcinógeno. De acordo com esse princípio, exposição ao sol ou a tabagismo é mais perigosa em uma pessoa que comprovadamente tenha deficiência nos seus sistemas de reparo do DNA ou maior atividade das enzimas ativadoras de carcinógenos.

Até alguns anos atrás, admitia-se que o câncer seria uma consequência inevitável do envelhecimento, pois durante a vida forçosamente se formam células cancerosas. O raciocínio é de que, como a divisão celular implica duplicação do DNA e esta produz mutações, mesmo que a uma taxa muito baixa, em idade adulta ou avançada é maior a probabilidade de surgirem mutações suficientes para provocar algum tipo de câncer. Embora esse raciocínio seja correto, grande parte dos cânceres humanos é passível de prevenção porque há causas externas que podem, pelo menos em princípio, ser evitadas. Com o aprimoramento dos meios de detecção e de quantificação do poder cancerígeno de inúmeros fatores ambientais, é possível haver prevenção. Se esta será de fato capaz de baixar a incidência do câncer só o tempo dirá.

Tumores prevalentes em humanos

A Figura 10.40 mostra as localizações dos tumores mais frequentes em homens e mulheres, conforme estimativas do Instituto Nacional de Câncer do Brasil. Infelizmente, são escassos os estudos sobre incidência de câncer em nosso país. Os dados sobre câncer no Brasil baseiam-se em grande parte na prevalência nos centros de diagnóstico e tratamento e, em parte, em registros sobre mortalidade. A Figura 10.41 mostra as diferenças nos tipos de tumores mais comuns em crianças e em adultos. A Figura 10.42 indica a incidência do câncer com o avançar da idade.

■ Efeitos locais e sistêmicos das neoplasias

As neoplasias benignas e malignas causam transtornos variados, que vão desde um simples problema estético por um tumor benigno da pele ou subcutâneo até a morte do hospedeiro. Entre esses dois extremos, existem muitas outras repercussões para o paciente cujo conhecimento é importante para a compreensão global da doença. As principais consequências das neoplasias benignas devem-se ao seu tamanho, à sua localização ou à sua capacidade de produzir substâncias biologicamente ativas. As dos cânceres decorrem dos vários efeitos devastadores provocados na sua sede e em órgãos distantes. Os principais efeitos das neoplasias estão descritos a seguir.

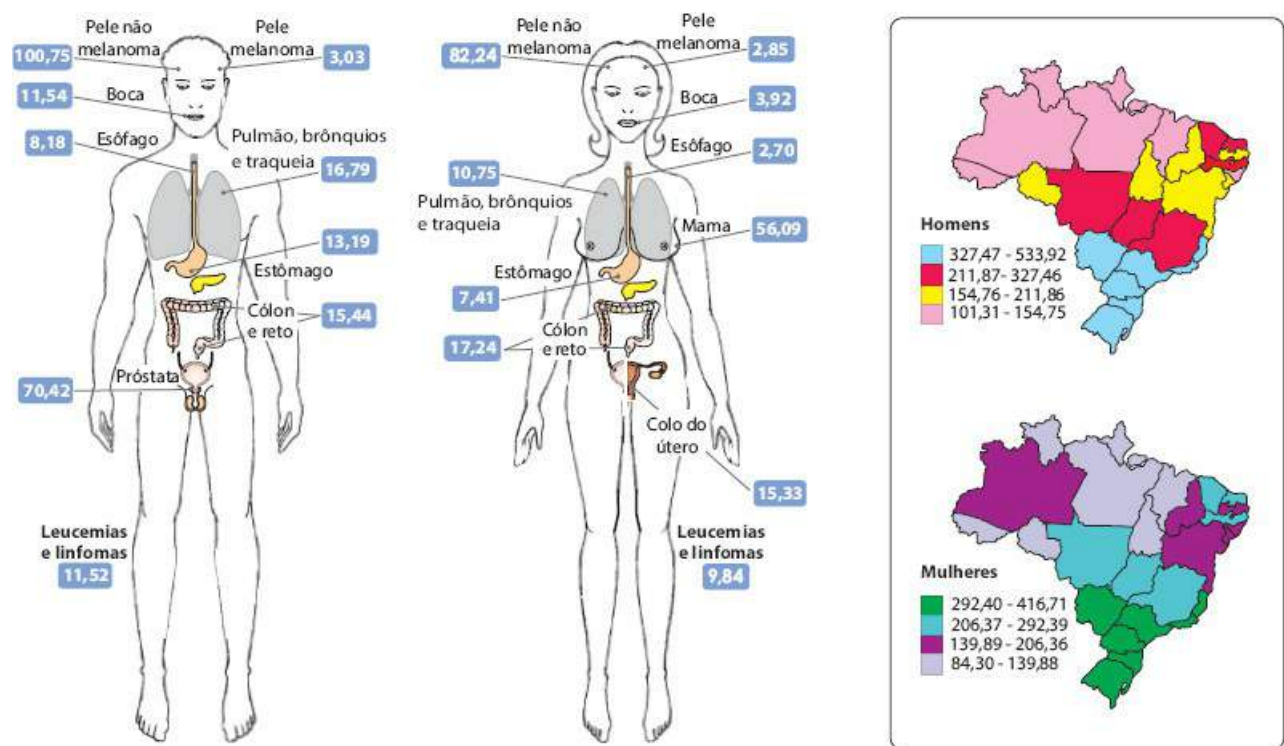



Figura 10.40 Estimativa de taxa bruta de incidência de câncer no Brasil. À esquerda, estimativa da incidência de tumores mais prevalentes em homens e mulheres. Os números nos retângulos representam o número de casos novos por 100.000 pessoas. À direita, representação espacial das taxas brutas de incidência por 100.000 pessoas, estimadas para o ano de 2014, em cada Estado do País (todas as neoplasias, exceto as de pele não melanoma). Cores diferentes representam a faixa de variação das estimativas. (*Fonte*: Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil, Instituto Nacional de Câncer, http:/www.inca.gov.br.)

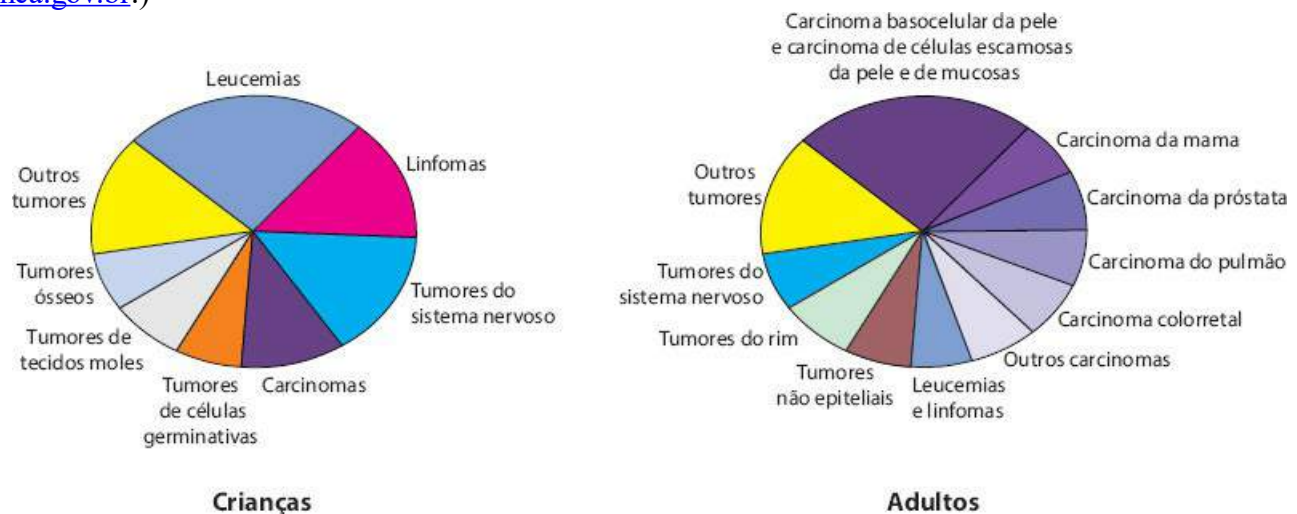



Figura 10.41 Distribuição dos tumores em crianças e adultos. Notar a grande diferença na prevalência dos tumores nessas duas faixas etárias. Em adultos, predominam carcinomas, enquanto em crianças as neoplasias mais comuns são leucemias e linfomas.

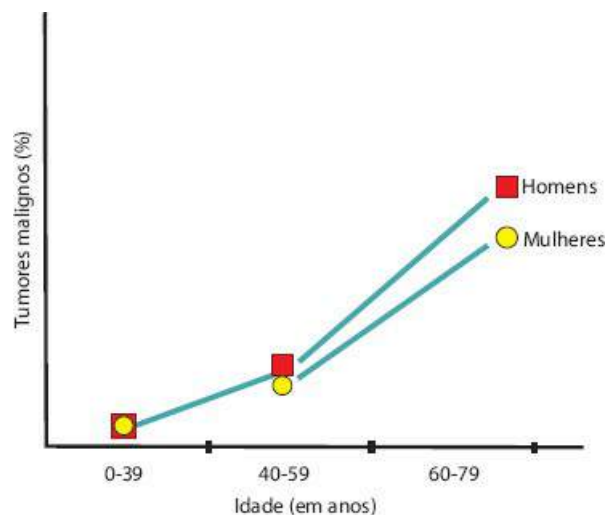



Figura 10.42 Incidência do câncer em relação à idade. Observar o grande aumento na incidência de neoplasias a partir de 60 anos de idade, tanto em homens como em mulheres.

Efeitos locais

Efeitos locais de neoplasias dependem em grande parte da sede e das dimensões do tumor. Quando dentro ou nas proximidades de canais ou de estruturas tubulares, as neoplasias benignas ou malignas podem causar *obstruções*; as mais frequentes e importantes são: (1) do fluxo do liquor por tumores intraventriculares ou na região do aqueduto cerebral – resulta em hidrocefalia; (2) do trato digestivo, por neoplasias de esôfago, estômago ou intestinos – determina estenose *esofágica* ou *pilórica* ou obstrução intestinal; (3) da urina por tumores situados nas vias urinárias – provoca hidronefrose; (4) da bile, por tumores das vias biliares ou do pâncreas – causa icterícia.

Os tumores podem causar também *compressão* e deslocamentos de órgãos ou estruturas. Os mais importantes são os tumores intracranianos, cujo crescimento progressivo comprime o tecido nervoso adjacente e pode levar a hipertensão intracraniana e suas graves consequências. Por compressão ou infiltração em nervos sensitivos, os tumores provocam dor. Aliás, alguns tipos de câncer, especialmente na sua fase terminal, provocam dores lancinantes.

Outras consequências locais dos tumores são ulcerações, hemorragias e infecções secundárias, principalmente quando localizados no trato digestivo ou na pele. Hemorragia digestiva é manifestação comum em neoplasias benignas ou malignas do trato gastrointestinal, podendo às vezes ser muito volumosa e grave; pode ser também de pequena intensidade mas persistente, causando anemia por deficiência de ferro. Tumores de órgãos móveis (p. ex., ovário) podem sofrer *torção do pedículo* e, com isso, interrupção do fluxo sanguíneo e infarto.

Efeitos sistêmicos

Efeitos sistêmicos estão relacionados com distúrbios metabólicos devidos à produção de substâncias tóxicas ou de ação fisiológica. Os principais estão descritos a seguir.

Produção de hormônios

Tumores benignos ou malignos de glândulas endócrinas podem causar tanto redução como aumento de hormônios. De um lado, os tumores podem comprimir e/ou destruir o parênquima glandular, levando à sua hipofunção, como acontece em tumores suprasselares (craniofaringioma, certos gliomas etc.), que acabam comprimindo a hipófise e resultando em hipopituitarismo. De outro, se as células neoplásicas produzem hormônios, surge hiperfunção glandular.

Certos tumores de glândulas endócrinas produzem os hormônios correspondentes e causam síndromes de hiperfunção, às vezes graves e potencialmente fatais. É o que ocorre com adenomas de células β das ilhotas pancreáticas, que produzem insulina e podem resultar em hipoglicemia grave. Adenomas da tireoide e adenomas ou carcinomas da suprarrenal às vezes produzem os hormônios correspondentes e levam a síndromes de hiperfunção dessas glândulas. Outro exemplo é o feocromocitoma (medular da suprarrenal), que sintetiza catecolaminas em excesso e provoca hipertensão arterial.

Caquexia

Uma das consequências mais dramáticas do câncer é o estado de consunção progressiva, fraqueza generalizada, anemia e emagrecimento acentuado que caracterizam o estado de *caquexia*, cujas causas não são completamente esclarecidas (ver também Capítulo 13). Fatores locais podem contribuir para a caquexia. Tumores do trato digestivo, por exemplo, provocam obstruções, hemorragias, náuseas, vômitos e anorexia. Por outro lado, pacientes cancerosos desenvolvem hipercatabolismo. TNF-α, IFN-γ e IL-6 liberados por macrófagos ou pelas próprias células tumorais têm papel importante no aumento do catabolismo nos tecidos muscular e adiposo. O TNF-α aumenta o catabolismo proteico nas células, mobiliza gorduras dos tecidos e causa redução do apetite. Aliás, anorexia relacionada com alterações no centro do apetite, desconforto causado por certos tumores, estado emocional e efeitos colaterais do tratamento antineoplásico também contribui para os distúrbios nutricionais do paciente canceroso. Além de citocinas, algumas substâncias produzidas pelos tumores, como fator mobilizador de lipídeos (LMP) e fator de indução de proteólise (PIF), causam perda progressiva de gorduras e da massa muscular. Caquexia é uma das causas frequentes de óbito em pacientes com câncer.

Síndromes paraneoplásicas

Constituem manifestações clínicas que não podem ser explicadas apenas pela existência de um tumor em determinado local (tumor primário ou metástase) ou por substâncias produzidas no órgão de origem da neoplasia. As síndromes paraneoplásicas não são raras; às vezes são a primeira manifestação de um câncer e podem ser até as responsáveis pela morte do paciente. As principais estão descritas a seguir.

▸ **Manifestações endócrinas.** Por desrepressão de certos genes, células tumorais passam a produzir hormônios não sintetizados no órgão de origem do tumor. Por esse motivo, fala-se em produção ectópica de hormônios. Os exemplos mais conhecidos são:

- Síndrome de Cushing. Aparece em alguns tipos de câncer, principalmente carcinoma de pequenas células do pulmão. Nesses casos, as células tumorais produzem ACTH ou peptídeos com atividade biológica semelhante, o que resulta em estimulação excessiva da cortical da suprarrenal
- Hipercalcemia. Como manifestação paraneoplásica, é devida à produção de substâncias químicas com ação biológica semelhante à do paratormônio. Com isso, há reabsorção óssea excessiva e aumento do cálcio na

circulação. O TGF-α, produzido por certos tumores, também é implicado na hipercalcemia, pois *in vitro* é capaz de estimular osteoclastos. O carcinoma de células escamosas do pulmão é o câncer mais associado a hipercalcemia. Por outro lado, metástases ósseas podem resultar em hipercalcemia por causa da osteólise que provocam.

▸ **Manifestações hematológicas.** Alguns tumores (hepatocarcinoma, hemangioblastoma do cerebelo, leiomioma uterino etc.) podem produzir eritropoetina e, consequentemente, eritrocitose. Mais importante, porém, é a anemia que acompanha muitos cânceres. Algumas vezes, há causas aparentes (destruição medular por infiltração neoplásica, carência nutricional relacionada com caquexia, perdas sanguíneas por hemorragias etc.), mas em muitos casos não se consegue estabelecer um fator causal para a anemia. Nestes últimos, anemia constitui manifestação paraneoplásica. Outra alteração hematológica é o estado de hipercoagulabilidade encontrado em pessoas com câncer. Células neoplásicas ou produtos de sua destruição contêm fatores pró-coagulantes que favorecem a formação de trombos. Aliás, trombose associada a câncer é manifestação clínica frequente e pode apresentar-se em forma de coagulação intravascular disseminada, endocardite trombótica abacteriana (ou marasmática, pelo estado de deficiência nutricional grave do paciente) ou tromboflebite migratória. Esta última é conhecida como *síndrome de Trousseau* e manifesta-se principalmente em pacientes com carcinoma pancreático ou pulmonar.

▸ **Manifestações neuromusculares.** Podem surgir sinais e sintomas de degeneração cerebelar, demência, neuropatia periférica e manifestações semelhantes às da polimiosite e miastenia *gravis*. Os mecanismos responsáveis por esses quadros são desconhecidos.

▸ **Outras manifestações.** Dedos em baqueta de tambor e osteoartropatia hipertrófica aparecem em alguns cânceres, principalmente broncopulmonar. Acantose nigricante é lesão caracterizada por hiperceratose e hiperpigmentação cutânea; pode apresentar-se como doença genética, que é rara, ou, mais frequentemente, como manifestação paraneoplásica; algumas vezes, manifesta-se antes mesmo do diagnóstico da neoplasia.

Graduação de malignidade de tumores

Feito o diagnóstico de uma neoplasia, a preocupação maior é conhecer as repercussões do tumor para o paciente. O aspecto mais importante é saber se a lesão é benigna ou maligna, pelas implicações óbvias. Quando se trata de um câncer, é essencial estabelecer o estádio evolutivo em que ele se encontra para orientar o tratamento e fazer a previsão de sobrevida. Quanto mais precoce o diagnóstico, maior a chance de cura. Para a interpretação correta dos dados sobre eficácia das várias formas de tratamento das neoplasias, é indispensável padronizar as informações a fim de que os resultados possam ser comparados. Para satisfazer tudo isso, foram estabelecidos alguns parâmetros para avaliação do grau de malignidade das neoplasias. Os mais utilizados estão descritos a seguir.

▸ **Aspectos morfológicos.** Existe boa correlação entre diferenciação citológica e histológica de uma neoplasia e seu prognóstico. É fácil entender que neoplasias com alto grau de diferenciação, portanto com boa reprodução do tecido de origem, tenham comportamento menos agressivo. Também é intuitivo que neoplasias com índice mitótico elevado tenham crescimento mais acelerado e, por isso, pior prognóstico. Esses dois elementos (diferenciação e índice mitótico) podem ser avaliados com certa segurança pelo patologista e servem de base para a classificação das neoplasias malignas em graus diferentes de malignidade, muitas vezes com boa correlação com a evolução clínica.

Cada grupo de neoplasias apresenta aspectos particulares para a graduação. Os sarcomas são graduados em baixo grau e alto grau com base na celularidade, atipia nuclear, mitose e presença ou não de necrose. Nos carcinomas mamários, os critérios consideram a percentagem de células com capacidade de formar estruturas glandulares, o nível de atipia nuclear e o número de mitoses em 10 campos de grande aumento. Outros adenocarcinomas, como o colorretal e do endométrio, dependem mais da percentagem de estruturas glandulares. Os carcinomas de células escamosas dependem do grau de ceratinização das suas células, individual ou com formação de pérolas córneas, enquanto atividade mitótica não participa da graduação.

▸ **Outros parâmetros.** O grau de *invasão local* é bom indicador prognóstico. Quanto mais o tumor se infiltra nos tecidos do órgão em que se originou, maior é a probabilidade de atingir um vaso ou uma outra via de disseminação. Nos cânceres do estômago e do intestino grosso, o grau de invasão na parede correlaciona-se muito bem com a sobrevida dos doentes: tumores limitados à mucosa, por exemplo, têm prognóstico muito melhor do que aqueles que se infiltram até a camada muscular ou serosa. O mesmo princípio se aplica aos melanomas cutâneos, pois quanto mais profunda a penetração na pele, pior o prognóstico.

Para alguns tumores, o *teor de DNA* das células guarda relação com sua agressividade. Usando diversas formas de determinação da ploidia celular, mas principalmente a citometria de fluxo, muitos estudos mostram que o grau de aneuploidia de uma neoplasia correlaciona-se com seu prognóstico. Produtos de oncogenes ou de genes supressores de tumor têm papel prognóstico em alguns tumores.

Estadiamento clínico

Em sua evolução natural, o câncer tende a invadir primeiro o órgão em que se originou, depois as estruturas adjacentes e, finalmente, sítios a distância. O estadiamento clínico visa estabelecer o grau de desenvolvimento e disseminação de um câncer no indivíduo, a fim de sobretudo orientar as medidas terapêuticas e estabelecer seu prognóstico. O estadiamento clínico tem grande importância prática, sendo a informação mais importante para a definição do prognóstico e do tratamento em muitas neoplasias. O estadiamento resume a agressividade biológica do tumor, que resulta do conjunto das alterações moleculares e

da capacidade do sistema imunitário em combatê-lo. É natural, portanto, que tenha valor prognóstico maior do que a pesquisa de um gene ou proteína isoladamente. O estadiamento pode também contraindicar um tratamento: tumores em estádio avançado podem ter prognóstico tão ruim que a abordagem cirúrgica seja mais maléfica do que benéfica para a sobrevida do paciente. Dependendo das condições do paciente, a quimioterapia pode prolongar a vida dos pacientes. Nesse cenário é que a pesquisa de alterações em genes específicos, apesar de não suplantar o estadiamento quanto a informação prognóstica, pode indicar um alvo terapêutico benéfico ao paciente.

Existem alguns procedimentos para se fazer o estadiamento de uma neoplasia. O sistema mais empregado é o TNM, no qual T indica o tamanho do tumor (p. ex., em centímetros), N significa a existência de metástases em linfonodos e M refere-se à presença de metástases em outros órgãos. T0 é usado para carcinoma *in situ*; T1 a T3 significam tumores com dimensões e grau de invasão local crescentes. T4 significa invasão além dos limites do órgão, com comprometimento de estruturas adjacentes. Em cada tumor, o tamanho e o grau de invasão definidor das categorias T1, T2, T3 e T4 pode ser diferente e é estabelecida por Comitês de especialistas baseados em estudos epidemiológicos capazes de indicar o comportamento específico dos tumores em cada topografia. N0 indica ausência de metástases em linfonodos; quando presentes e de acordo com as cadeias comprometidas, são representadas por N1 a N3. Mais uma vez, o número de linfonodos comprometidos que define N1, N2 e N3 varia em cada local do tumor. Quando não há metástases em outros órgãos, fala-se em M0; quando presentes, indica-se por M1. A avaliação desses parâmetros baseia-se em dados clínicos, em achados de exames por imagens (radiografia, tomografia etc.) e em exploração cirúrgica. A combinação desses critérios forma a base para o estadiamento clínico do câncer. Para muitas neoplasias (tumor de Wilms, linfomas, câncer do útero etc.), existem critérios particulares para se estabelecer o estadiamento clínico.

Aspectos imunitários das neoplasias

Antígenos tumorais

Apesar das controvérsias sobre a exata dimensão da imunogenicidade das neoplasias, células de tumores possuem antígenos próprios. Tais antígenos podem ser: (a) antígenos normais das células de origem, incluindo os de diferenciação celular; (b) antígenos normais expressos na vida embrionária (antígenos embrionários ou oncofetais); (c) antígenos de vírus relacionado com o tumor; (d) antígenos próprios do tumor; (e) antígenos expressos em células germinativas (antígenos *cancer-testis*).

Os antígenos próprios das células de origem do tumor podem apresentar modificações após a tradução (p. ex., antígenos do sistema ABO podem ter epítopos alterados, de modo que um indivíduo do grupo A pode ter adenocarcinoma do estômago com antígeno O).

Antígenos embrionários ou oncofetais são codificados por genes reprimidos após o nascimento e que voltam a se expressar quando ocorre a transformação neoplásica. Em geral, são também antígenos fracos, mas em alguns casos são úteis como marcadores tumorais. Seus principais representantes são o antígeno carcinoembrionário (CEA) e a α-fetoproteína (AFP). O CEA (glicoproteína do glicocálice do epitélio de revestimento do intestino embrionário) encontra-se aumentado no soro de pacientes com alguns cânceres do sistema digestivo (cólon, pâncreas, estômago). Mesmo assim, não serve como indicador seguro da presença dessas neoplasias, pois níveis sanguíneos elevados de CEA são encontrados também em outros tumores e em várias doenças benignas (cirrose hepática, doença de Crohn etc.). Contudo, é importante no monitoramento dos pacientes e como marcador prognóstico: elevação dos níveis de CEA após tratamento cirúrgico de câncer do cólon, por exemplo, indica neoplasia residual ou recorrência da lesão.

A AFP é produzida no fígado e no saco vitelino, sendo a principal proteína sérica existente no período fetal. Pacientes com câncer hepático ou tumores germinativos do testículo apresentam níveis sanguíneos elevados de AFP. Novamente, esse achado não é exclusivo dessas neoplasias, pois pode estar presente em pacientes com outros tumores ou mesmo com doenças benignas. Após tratamento cirúrgico de hepatocarcinoma ou de tumores de células germinativas, em geral há redução rápida de AFP; dosagens sucessivas podem ser utilizadas como indicadores de resposta ao tratamento.

O PSA (*prostate specific antigen*), expresso em células prostáticas normais e neoplásicas, encontra-se aumentado no soro de pacientes com câncer da próstata; seus níveis podem auxiliar no rastreamento do carcinoma prostático (câncer incipiente) e na avaliação do surgimento de metástases (ver Capítulo 19). No entanto, não é exclusivo de neoplasias, pois pode elevar-se também na hiperplasia prostática.

O CA-19.9 é bom marcador de adenocarcinoma do pâncreas, sendo utilizado como auxílio no diagnóstico.

Antígenos virais, que são codificados pelo vírus relacionado ao tumor, podem ser encontrados na membrana, no citoplasma e no núcleo, não têm grande imunogenicidade e parecem pouco importantes na resposta ao tumor. Por outro lado, podem ser importantes na identificação da etiologia da neoplasia, como discutido anteriormente sobre o EBV.

Os antígenos expressos em células germinativas denominados *cancer-testis antigens* (CTA) são moléculas expressas em muitos tumores, especialmente melanomas, em células germinativas normais (espermatogônias e espermatócitos, daí a denominação CTA), e na placenta, com expressão muito baixa no baço, no pâncreas e no fígado. CTA são muito expressos em melanomas, carcinoma da bexiga, carcinoma de células não pequenas do pulmão, moderadamente expressos em carcinomas da mama e da próstata e pouco expressos em carcinomas colorretal e renal. São conhecidas várias famílias (p. ex., MAGE, NY-

ESO, GAGE, BAGE, RAGE), com 170 membros identificados. Trata-se de bons imunógenos, que possuem epítopos indutores de ativação de linfócitos T citotóxicos, razão pela qual têm sido muito investigados para utilização em vacinas terapêuticas. O papel dos CTA na carcinogênese (e nas células germinativas) ainda é pouco conhecido. Estudos *in vitro* mostram que podem ativar vias intracelulares de fatores de crescimento e vias de inibição da diferenciação celular.

Os antígenos específicos de tumor resultam de mutações que geram moléculas com perfil de neoantígenos. Muitos destes são imunógenos fracos, mas alguns são capazes de induzir rejeição do tumor em experimentos de transplantação (daí serem denominados de antígenos específicos de transplantação tumoral, TSTA). Juntamente com os CTA, alguns são alvos em estudos de vacinas terapêuticas.

Mecanismos de defesa contra neoplasias | Vigilância imunológica

As células tumorais possuem antígenos (muitos deles de baixo poder imunogênico), contra os quais o hospedeiro monta uma resposta imunitária. A descoberta de que linfócitos do timo participam ativamente da rejeição de enxertos e de que, em modelos experimentais, tumores transplantados são rejeitados levou à proposição da *teoria da vigilância imunológica* contra o câncer (proposta, separadamente, por Burnet e Thomas em 1957). A teoria teve como base o fato de que em vertebrados o processo de multiplicação celular favorece o aparecimento de mutações, aumentando a chance de surgirem cânceres. Nesse contexto, linfócitos originados no timo (responsáveis pela imunidade celular, a mais importante na rejeição de enxertos) teriam a função de identificar e de eliminar clones mutantes, impedindo o aparecimento de neoplasias nos diversos tecidos. Segundo essa ideia, o surgimento de um câncer estaria na dependência de mutações somáticas que provocam transformação maligna e da incapacidade do sistema imunitário de eliminar os clones transformados.

Os modelos experimentais inicialmente estudados não sustentaram a teoria da vigilância imunológica. Inúmeras investigações sobre o efeito da supressão da resposta imunitária e o desenvolvimento de câncer (espontâneo ou induzido por agentes químicos) mostraram resultados conflitantes. Imunossupressão favorecia o aparecimento mais precoce e a progressão mais rápida de linfomas espontâneos e de tumores causados por vírus. Admitia-se que a imunossupressão facilitaria a instalação de infecções, aumentando a chance de ocorrência de tumores por vírus, e que estimulação do sistema imunitário favoreceria o aparecimento de linfomas. Experimentos com camundongos atímicos (camundongos atríquicos, *nude mice*, nu+/+), no entanto, sepultaram por certo tempo a hipótese do policiamento imunológico no câncer: a incidência de tumores espontâneos e o tempo de incubação e progressão de tumores induzidos por agentes químicos nesses camundongos não diferiam daqueles dos animais de controle. Além disso, em aparente paradoxo, alguns experimentos sobre o efeito de timectomia neonatal sobre surgimento e evolução de tumores espontâneos em camundongos mostraram que ausência do timo relacionava-se com menor incidência desses tumores, levando alguns pesquisadores a admitir que o sistema imunitário, ao contrário do que se pensava, poderia atuar até mesmo como estimulador de neoplasias.

A partir de 1990, alguns modelos experimentais em que se utilizou a eliminação (nocauteamento) de genes importantes na resposta imunitária fizeram ressurgir a ideia de que esses mecanismos atuam de fato na origem de tumores. Sarcomas induzidos por metilcolantreno cresceram em maior número em camundongos nocauteados para IFN-γ, para perfurinas ou para genes *RAG* (responsáveis pela recombinação de genes que codificam receptores em linfócitos T e anticorpos em linfócitos B). Observações feitas por meio dessa metodologia mostraram que o desenvolvimento de tumores era controlado tanto pela imunidade inata quanto pela adaptativa, mostrando que o policiamento imunitário é um processo heterogêneo e complexo que atua de modo distinto em diferentes tecidos.

A importância da vigilância imunitária em cânceres humanos é reforçada pelo aumento do risco para câncer em indivíduos que recebem transplantes e em pacientes infectados pelo HIV. Nos estudos iniciais, os tumores com risco aumentado eram geralmente linfomas e neoplasias induzidas por vírus. A alta prevalência de infecções por vírus oncogênicos, como EBV, dificulta a avaliação do impacto da imunossupressão sobre tumores espontâneos, geralmente de evolução mais lenta. Contudo, estudos de longa duração realizados em grande número de pacientes receptores de transplantes, crianças ou adultos, em diferentes regiões do mundo, mostraram aumento do risco também para câncer de pulmão, cólon, bexiga, rim e melanomas, todos tumores aparentemente não relacionados com vírus. Tais observações são indicação indireta de que, também em humanos, o sistema imunitário influencia o desenvolvimento de neoplasias. Essa ideia é reforçada pela observação de que, em pacientes com melanoma acompanhados durante cinco a 10 anos, existe correlação inversa entre a presença de linfócitos se infiltrando no tumor e o tempo de sobrevida.

Mecanismos imunitários e resistência ao câncer

Além da resposta inata, o sistema imunitário atua por meio da resposta adaptativa para eliminar células tumorais. A reação imunitária mediada por células é mais eficaz contra tumores sólidos do que a resposta humoral. As células e os mecanismos envolvidos no processo efetuador da defesa estão resumidos na Figura 10.43 e descritos a seguir.

- **Linfócitos Th1.** Liberam IFN-γ, que ativa macrófagos e linfócitos T CD8+ (citotóxicos).
- **Linfócitos T citotóxicos.** São as células mais eficazes na destruição de células tumorais. Linfócitos T citotóxicos reconhecem antígenos na membrana de células neoplásicas e são capazes de lisá-las por meio da liberação de perfurinas. Linfócitos T citotóxicos só reconhecem um alvo quando este se associa a antígenos da classe I de MHC. Células neoplásicas, no entanto, muitas vezes não expressam MHC I.

▸ **Macrófagos.** Dados *in vitro* e *in vivo* mostram que macrófagos ativados lisam células cancerosas por meio da produção do fator de necrose tumoral (TNF-α), pela liberação de radicais livres de O_2 ou por citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC). Vários fatores aumentam o poder tumoricida dos macrófagos, como IFN-γ (derivado de linfócitos T), componentes do BCG e do *C. parvum*, polímeros artificiais, endotoxinas de bactérias gram-negativas ou produtos de alguns protozoários (*T. cruzi*, *T. gondii*).

▸ **Células NK.** As células NK (*natural killer*), um tipo particular de linfócito, constituem importante mecanismo de defesa do organismo, pois são capazes de reconhecer e de matar células neoplásicas por meio de lise direta ou de ADCC (citotoxicidade celular dependente de anticorpo), sem necessidade de sensibilização prévia. Ao contrário de LT citotóxicos, células NK não dependem de moléculas MHC. Fatores ativadores de macrófagos, particularmente IFN-γ, ativam também células NK.

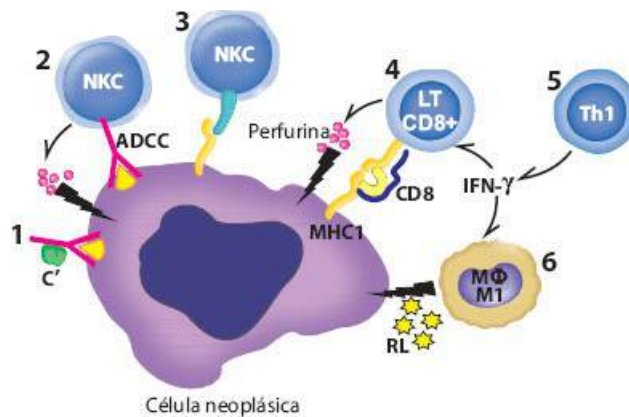



Figura 10.43 Destruição de célula neoplásica pelo sistema imunitário. **1.** Anticorpos citotóxicos matam a CN por meio da ativação do sistema complemento (C'). Células NKC (*natural killer cell*) matam a CN pela liberação de perfurinas ou ADCC (via receptor de Fc de IgG (**2**) ou por reconhecimento direto de MHC I alterado (**3**). **4.** Linfócitos T citotóxicos ativados reconhecem epítopos na CN, matando-a por ação de perfurinas. **5.** Linfócitos Th1 ativados liberam IFN-γ, que ativa linfócitos T CD8+ e macrófagos; estes (**6**) matam a CN mediante a liberação de radicais livres (RL).

▸ **Resposta humoral.** Anticorpos são produzidos em quantidades variadas em diferentes fases da evolução de um tumor. Anticorpos podem lisar células neoplásicas por meio da ativação do complemento (efeito citolítico) ou mediante efeito citotóxico (ADCC) exercido por macrófagos, células NK, linfócitos ou eosinófilos. A resposta humoral é pouco eficaz na destruição de células de tumores sólidos, embora pareça ter ação em leucemias. Observações em melanomas mostram, com a progressão do tumor, aumento na síntese de anticorpos paralelamente à redução da imunidade celular (desvio da resposta Th1 para a Th2).

Paradoxalmente, algumas vezes a resposta imunitária humoral ou celular favorece o crescimento de tumores, o que constitui o fenômeno da chamada *facilitação imunitária* (ou policiamento imunitário inverso). Possivelmente, anticorpos ligam-se a epítopos em receptores de fatores de crescimento mutados e estimulam tais receptores. Também linfócitos T CD4+ ativados podem ativar células neoplásicas. Isso é observado em linfomas B de camundongos, nos quais a ausência dessas células impede o desenvolvimento do tumor. No linfoma MALT humano associado ao *H. pylori*, esse mecanismo parece importante: a manutenção de clones imortalizados de células B depende da persistência de linfócitos T CD4+ estimulados por antígenos da bactéria.

Mecanismos de evasão das células cancerosas

Admitida a ideia de que as respostas imunitárias inata e adaptativa são competentes para eliminar células cancerosas, inclusive no início do seu desenvolvimento, é importante conhecer como as células neoplásicas conseguem se evadir dos mecanismos imunitários de defesa.

A teoria da vigilância imunitária admite que, se no início da formação de um tumor os clones neoplásicos são reconhecidos, eles podem ser eliminados, abortando o aparecimento do câncer. No local em que está ocorrendo a transformação maligna, surgem sinais denunciadores da existência de perigo que induzem a produção de mediadores para iniciar a resposta imediata (inflamação), que faz o reconhecimento e a eliminação do clone transformado. Não se conhecem esses sinais, mas admite-se que, em epitélios, o aparecimento de moléculas mutadas nas células transformadas pode estimular linfócitos Tδγ residentes, os quais iniciam a produção de citocinas e quimiocinas que atraem células NKC, NKT e células dendríticas que fazem o reconhecimento das células transformadas e montam uma resposta adequada para sua eliminação, mediante ativação de linfócitos T CD4+ e CD8+. A resposta inata, imediata, por meio de células NK e NKT, inibe o tumor nascente. IFN-γ e quimiocinas induzidas por células NK e NKT (CXCL 9, 10 e 11, que recrutam linfócitos T) não só favorecem a apoptose das células transformadas como também inibem a angiogênese, indispensável para a sobrevivência do tumor. No entanto e mesmo com a atuação desses vários mecanismos, grande número de neoplasias aparece ao longo da vida.

A instalação e a progressão do câncer dependem da sua capacidade de superar a resistência imposta pelo sistema imunitário, o que pode ser feito por meio de: (1) modulação antigênica, criando um estado de ignorância por parte do sistema

imunitário (mediante seleção pelo próprio sistema imunitário); (2) instalação de tolerância induzida pelo tumor nas fases iniciais do seu desenvolvimento; (3) atuação de mecanismos de escape da resposta imunitária já montada; (4) alterações nos pontos de checagem da resposta imunitária.

■ Modulação antigênica. A ideia dominante é de que a resposta imunitária exerceria uma pressão seletiva sobre as células cancerosas, induzindo a seleção de clones menos antigênicos, com capacidade de escapar do reconhecimento e dos efeitos do sistema de defesa. Tumores experimentalmente induzidos em animais imunossuprimidos (RAGE–/–), quando transplantados para receptores singênicos normais, são rejeitados mais rapidamente do que tumores idênticos originados em animais imunocompetentes, o que demonstra haver seleção de clones com imunogenicidade mais fraca nos animais imunocompetentes.

Por outro lado, com a progressão do tumor, são gerados clones antigenicamente mais fracos. À medida que o tumor progride, surgem nas células tumorais antígenos com epítopos diferentes das moléculas próprias das células de origem, por causa de mutações, mais frequentes à medida que o tumor progride. A resposta imunitária montada contra os antígenos mais fortes leva à seleção de clones com antígenos mais fracos, cada vez menos imunogênicos

■ Indução de tolerância. O microambiente do tumor torna-se progressivamente mais tolerante. As células tumorais induzem nas células imunitárias a expressão de moléculas que facilitam a não ativação ou a desativação (quando já ativados) de linfócitos citotóxicos (CD8+) e CD4+ produtores de IFN-γ, que passam a expressar moléculas receptoras CTLA-4, PD-L1, BTLA, TIM-3, ICOS (ver Capítulo 11); tais linfócitos ligam-se também a moléculas inibidoras liberadas por células dendríticas imaturas e pelas próprias células tumorais. As células dendríticas permanecem imaturas, passam a produzir menos IL-12, expressam menos B7 e reduzem a ativação de linfócitos Th1; ao contrário, passam a expressar moléculas B7H1 e PDL-1 (ligantes de CTLA-4 e PD-1) e B7H4 (ligante de BTLA), que inibem a ativação de linfócitos CD8+ com fenótipo citotóxico e de linfócitos CD4+ produtores de IFN-γ. No entanto, tornam-se competentes para ativar linfócitos T CD4+ com fenótipo Th2 e LT reguladores (L Treg, CD4+ CD25+ FOXP3+ ou CD8+; ver Capítulo 11). Os linfócitos Treg inibem a montagem da resposta efetuadora citotóxica e da resposta Th1 mediante: (a) produção de citocinas imunossupressoras, como IL-35, IL-10 e TGF-β; (b) síntese de moléculas coinibidoras (p. ex., CTLA-4, PD-1, PD-L1); (c) consumo de IL-2, citocina crítica na manutenção da função citotóxica de linfócitos. Além disso, a resposta Th2 e as próprias células tumorais passam a atrair macrófagos que se diferenciam em macrófagos M2, que expressam fatores de crescimento e angiogênicos que favorecem o crescimento do tumor. O fato de células dendríticas mieloides passarem a expressar indoleamina desaminase, que consome triptofano, molécula indispensável para ativação de linfócitos T CD4+, reforça o efeito supressor das células Treg. Todo esse efeito sobre as células imunitárias no tumor, tornando-as inibidoras de efeitos citotóxicos, deve-se à existência, no estroma tumoral, de grande quantidade de VEGF, PGE_2 e gangliosídeos de membrana produzidos pelas células tumorais, além de CSF-M e IL-6, que reduzem a maturação das células dendríticas, aceleram a diferenciação de precursores mieloides para macrófagos M2 e atraem células dendríticas plasmocitoides, estas produtoras de IL-10 e ativadoras de linfócitos T CD8+ com fenótipo supressor. Células supressoras mieloides têm papel importante na inibição da resposta T citotóxica ao câncer, pois produzem moléculas semelhantes ao PD-L1, aumentando a ativação de PD-1 expresso nos linfócitos T CD4+ e CD8+

■ Escape da resposta imunitária montada. O tumor desenvolve ainda mecanismos de resistência à resposta imunitária já montada. Um deles relaciona-se com a apresentação de antígenos tumorais no momento da efetuação da resposta citotóxica por linfócitos T CD8+, que reconhecem epítopos apresentados junto com moléculas MHC I. Em alguns tumores, como o carcinoma do colo uterino, a expressão de MHC I correlaciona-se inversamente com a agressividade; tal correlação não é observada em vários outros tumores. Outro fator que pode interferir na apresentação de antígenos é a inibição da expressão de proteínas TAP (*transporter associated to antigen presentation*), indispensáveis para dirigir os peptídeos originados de antígenos tumorais no citosol para dentro do retículo endoplasmático, ou de proteínas necessárias para ativação de proteassomos que clivam antígenos das células tumorais. Por outro lado, redução na expressão de MHC I pode tornar as células cancerosas alvo mais fácil para NKC, razão pela qual a menor apresentação de epítopos por essa via deve estar mais relacionada com alterações nos mecanismos de processamento de antígenos dentro da célula tumoral. Expressão de FasL na membrana das células tumorais e grande produção de TGF-β no microambiente tumoral são outros mecanismos na desativação dos mecanismos efetores da resposta inflamatória (tipo Th1) dirigida contra as células cencerosas. O ambiente do tumor favorece a ativação de linfócitos T reguladores, especialmente os induzidos por ativação de linfócitos T CD4+ CD25– (iTreg e Treg1).

Além de induzirem um ambiente predominantemente imunossupressor na neoplasia, as células tumorais estimulam as células do sistema imunitário a trabalharem a seu favor. Macrófagos M2, por exemplo, são estimulados por CSF produzido por células de carcinoma ductal da mama e sintetizam EGF, que estimula a proliferação dessas células. Durante a invasão, as células cancerosas utilizam metaloproteases produzidas por macrófagos, que são atraídos e acompanham essas células até a sua penetração na parede vascular. Essa cooptação de células de defesa

representa fator fundamental na progressão do câncer

- Alteração em pontos de checagem da resposta imunitária. Existem vários pontos de checagem (*checkpoints*) na resposta imunitária, a fim de suprimir respostas inapropriadas contra autoantígenos e evitar dano aos tecidos normais. Os dois principais receptores envolvidos nos pontos de checagem são CTLA-4 e PD-1. O CTLA-4 regula a amplitude da ativação precoce de linfócitos T *naive* e de memória, atuando como regulador negativo; sua importância como modulador de linfócitos T é demonstrada pelo fenótipo autoimune/hiperimune rapidamente fatal de ratos depletados de CTLA-4. O principal papel do PD-1 (*programmed cell death* 1) é limitar a atividade de linfócitos T na periferia durante a resposta inflamatória a infecções e a autoantígenos. PD-1 é expresso na superfície de linfócitos T ativados; a ligação de PD-1 com PD-L1 (*PD ligant*) gera sinal inibitório que reduz a produção de citocinas e a proliferação de linfócitos T. Com isso, a expressão de PD-L1 protege contra o ataque de linfócitos T citotóxicos, representando um mecanismo regulador que, potencialmente, desenvolve-se para diminuir a resposta imunitária crônica durante uma infecção viral. Como uma doença crônica e frequentemente inflamatória, o câncer ativa essa via de regulação para evadir da vigilância imunitária por meio da superexpressão de PD-L1. PD-L1 é expresso em várias células, incluindo linfócitos T e B, células dendríticas e macrófagos. A expressão de PD-L1 está aumentada em vários tumores humanos por ação do IFN-γ ou da mesma via de ativação da oncogênese (p. ex., PI3K e MAPK). Como alguns tumores utilizam esses mesmos pontos de checagem para escapar da resposta antitumoral, bloqueio desses *checkpoints* é uma possibilidade terapêutica.

A Figura 10.44 resume os principais mecanismos usados pelas células tumorais para escapar da resposta imunitária.

Imunoterapia das neoplasias

O conhecimento de que o sistema imunitário tem papel na defesa do hospedeiro contra neoplasias forneceu a base para que uma outra modalidade de tratamento das neoplasias – a imunoterapia – pudesse ser tentada. Há várias maneiras de atuação nessa área. As principais abordagens experimentais, em animais de laboratório ou em ensaios clínicos, são as seguintes:

▸ **Manipulação da resposta imunitária inata.** Tal abordagem por ser feita mediante: (a) potencialização dos mecanismos inespecíficos de defesa, especialmente por meio da ativação de macrófagos por produtos bacterianos (BCG, *Corynebacterium parvum*) ou citocinas ativadoras, como IFN-γ e TNF; (b) inativação de receptores KIR, inibidores do efeito citotóxico de leucócitos, incluindo os vários tipos de linfócitos NK.

▸ **Manipulação da resposta imunitária adaptativa.** Esta possibilidade tem sido tentada por meio de:

- Ataque direto às células cancerosas utilizando anticorpos monoclonais associados ou não a quimio ou radioterapia (p. ex., anti-CD20 em linfomas não Hodgkin; anti-ERBB2 em carcinoma da mama; anti-EGFR e anti-VEGFR no carcinoma colorretal)
- Transferência passiva de células ativadas *in vitro*: células mononucleadas do sangue periférico do portador do tumor ou células mononucleadas isoladas do tumor são cultivadas na presença de estimuladores (IFN-γ, IL-2, anti-CD3) e reintroduzidas no paciente (denominadas células citotóxicas ativadas por linfocinas, ou LAK, de *lymphokine activated killer*)
- Transferência passiva de linfócitos geneticamente modificados *in vitro* para expressar receptores específicos para epítopos mais imunogênicos de antígenos do tumor
- Utilização de anticorpos monoclonais capazes de eliminar células supressoras ou inativar moléculas efetuadoras da supressão (ainda experimentais, como o uso de anti-GR1, que elimina células mieloides supressoras)
- Vacinas terapêuticas com antígenos tumorais associados a adjuvantes ativadores de TLR (*toll-like receptors*), associados a células dendríticas diferenciadas ou vacinas de DNA com sequências que codificam epítopos imunogênicos de antígenos tumorais. Tais vacinas visam quebrar os mecanismos de tolerância instalados no tumor (várias tentativas têm sido feitas com antígenos MAGE e outros *cancer testis antigens* no melanoma e no carcinoma do pulmão, com resultados ainda pouco relevantes)
- Imunoterapia cujos alvos são pontos de checagem da resposta imunitária. Medicamentos anti-PD-L1 e anti-PD-1 mostram aumento da atividade citotóxica de linfócitos em algumas neoplasias (melanoma e carcinomas pulmonar, ovariano e da mama). Tal atividade é mais evidente em neoplasias em que o infiltrado de linfócitos T é mais intenso (os medicamentos retiram o efeito supressor que a neoplasia exerce sobre os linfócitos). A grande vantagem desse tratamento é o fato de a resposta imunitária alcançar as células tumorais em qualquer local do corpo, com agressão mínima a células não neoplásicas. O tratamento com anti-CTLA-4 reduz a ativação de linfócitos T, estimulando a resposta inflamatória em tumores em que o infiltrado inflamatório não é intenso. No entanto, como estimula todo o sistema imunitário, tem efeitos adversos mais intensos do que os inibidores de PD-1 e PD-L1. Estão em andamento estudos que avaliam o efeito combinado dessa forma de imunoterapia com agentes quimioterápicos e antiangiogênicos no tratamento de neoplasias antes consideradas incuráveis
- Anticorpos. Ao lado do uso terapêutico, anticorpos anticélulas tumorais acoplados a radioisótopos têm sido utilizados para localização de tumores ou suas metástases, por meio de cintigrafia ou de ressonância magnética.

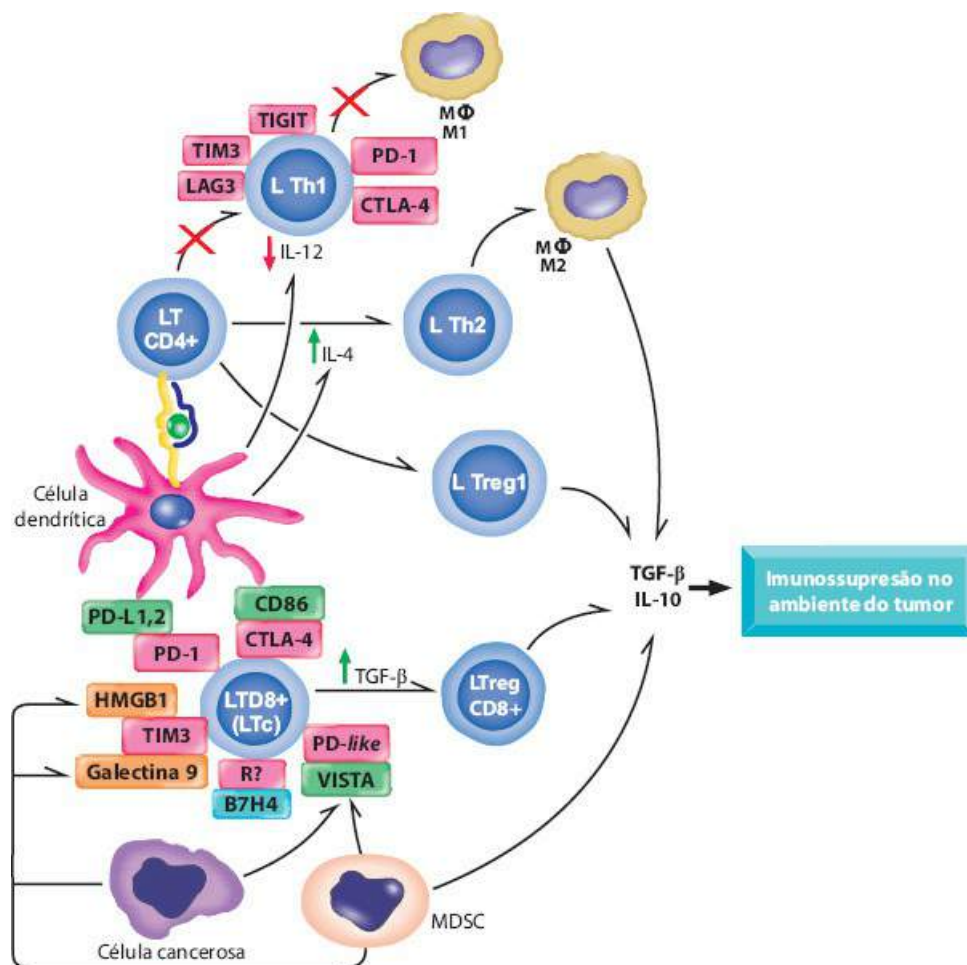



Figura 10.44 Mecanismos de evasão da resposta imunitária pelas células tumorais. No microambiente do tumor, as células dendríticas e os linfócitos T sofrem ação de produtos liberados pelas células tumorais e por células do estroma tumoral. As células dendríticas permanecem imaturas e expressam moléculas coinibidoras das respostas Th1 e citotóxica, além de produzirem citocinas que favorecem a ativação de linfócitos T reguladores (LTreg) CD4+ e CD8+. Linfócitos T CD4+ e CD8+ ativados expressam receptores para moléculas coinibidoras, que os desativam. As células tumorais e as células supressoras derivadas da medula óssea (MDSC) liberam moléculas moduladoras (galectina 9, VISTA, B7H4, HMGB1). Com isso, ocorre desativação de linfócitos ativados e ativação de linfócitos T reguladores, que criam um ambiente predominantemente imunossupressor no estroma do tumor. Os retângulos rosa indicam os correceptores inibidores e os verdes, os seus ligantes. Correceptores ativadores não estão indicados. LAG3 = *lymphocyte activation gene* 3; PD-1,2 = *programmed cell death* 1 ou 2; TIGIT = *T cell ITIM (immunoreceptor tyrosine-based motif domain)*; TIM3 = *T cell immunoglobulin and mucin* 3; VISTA = *V domain Ig-containing supressor of T cell*.

▸ Leitura complementar

ACHATZ, MI, HAINAUT, P, ASHTON-PROLLA, P. Highly prevalent TP53 mutation predisposing to many cancers in the Brazilian population: a case for newborn screening? *Lancet Oncol, 10(9)*:920-5, 2009. doi: 10.1016/S1470-2045(09)70089-0.

ALISON, MR, ISLAM, S, WRIGHT, NA. Stem cells in cancer: instigators and propagators? *J Cell Sci., 123*:2357-68, 2010.

BARBELLOS-HOFF, MH, LYDEN, D, WANG,TC. The evolution of the cancer niche during multistage carcinogenesis. *Nature Reviews Cancer: 13*:511-8, 2013.

BEDARD, PL, HANSEN, AR, RATAIN, MJ et al. Tumour heterogeneity in the clinic. *Nature*, 2013. doi:10.1038/nature12627.

BRUIN, EC, McGRANAHAN, N, MITTER, R *et al*. Spatial and temporal diversity in genomic instability processes defines lung cancer evolution. *Science, 346(6206)*:251-6, 2014. doi: 10.1126/science.1253462.

CHIANG, AC, MASSAGUÉ, J. Molecular basis of metastasis. *N Engl J Med., 359*:2814-23, 2008.

COGHLIN, C, MURRAY, GI. Current and emerging concepts in tumour metastasis. *J Pathol., 222*:1-15, 2010.

COLOTTA, F *et al*. Cancer-related inflammation, the seventh hallmark of cancer: links to genetic instability. *Carcinogenesis, 30(7)*:1073-81, 2009.

COMOGLIO, PM (ed.). Perspectives series: invasive growth. *J Clin Invest*., *109*(7):863; (8):987-999, 2002.

COUSSENS, LM, WERB, Z. Inflammation and cancer. *Nature*, *420*:860-7, 2002.

Critical Reviews in Oncology Hematology, *44*(3), 2002 (Vírus Epstein-Barr e câncer); *42*(1), 2002 (Carcinogênese por metais pesados).

CROCE, CM. Molecular origins of cancer: oncogenes and cancer. *N Engl J Med., 358*:502-11, 2008.

CROKER, AK, ALLAN, AL. Cancer stem cells: implications for the progression and treatment of metastatic disease. *J Cell Mol Med.*, *12*:374-90, 2008.
DALERBA, P, CHO, RW, CLARKE, MF. Cancer stem cells: models and concepts. *Annu Rev Med., 58*:267-84, 2007.
DEPINHO, RA. The age of cancer. *Nature*, *408*:248-54, 2000.
FARAZI, TA *et al.* miRNAs in human cancer. *J Pathol., 223(2)*:102-15, 2011.
FINKEL, T, BOLLI, R (eds.). Thematic series; stem cells. *Circ Res*., *92*, 2003.
FINN, OJ. Cancer immunology. *N Engl J Med., 358*:2704-15, 2008.
GEIGER, TR, PEEPER, DS. Metastasis mechanisms. *Biochim Biophys Acta, 1796:*293-30, 2009.
GERLINGER, M, ROWAN, AJ, HORSWELL, S *et al.* Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. *N Engl J Med,. 366(10)*:883-92, 2012. doi: 10.1056/NEJMoa1113205.
GHAJAR, CM. Metastasis prevention by targeting the dormant niche. *Nat Rev Cancer,15(4)*:238-47, 2015. doi: 10.1038/nrc3910.
GJERSTORFF, MF, ANDERSEN, MH, DITZEL, HJ. Oncogenic cancer/testis antigens: prime candidates for immunotherapy. *Oncotarget*. *6*:15772-87. 2015.
GUISE, T. Examining the metastatic niche: targeting the microenvironment. *Semin Oncol*., *37 (Suppl 2)*:S2-14, 2010.
HAHN, WC *et al.* Modelling the molecular circuit of cancer. *Nat Rev Cancer*, *2*:331-41, 2002.
HANAHAN, D, WIENBERG, RA. The hallmarks of cancer. *Cell*, *100*:57-70, 2000.
HAO, N *et al.* Macrophages in tumor microenvironments and the progression of tumors. *Clin Dev Immunol.,*volume 2012 (2012), article ID948098, 11 pages.
HENG, HH *et al.* The evolutionary mechanism of cancer. *J Cell Biochem., 109*:1072-84, 2010.
HOEIJMAKERS, JAJ. DNA damage, aging, and cancer. *N Engl J Med., 361(15)*: 1475-85, 2009.
HUNTER, T. Oncoproteins networks. *Cell*, *88*:333-46, 1997. *Immunology Review*, 222:5-368, 2008. (Várias revisões sobre imunologia do câncer.)
JOYCE, JA, POLLARD, JW. Microenvironmental regulation of metastasis. *Nat Rev Cancer, 9*:239-52, 2009.
KAPLAN, RN, RAFII, S, LYDEN, D. Preparing the "soil": the premetastatic niche. *Cancer Res.*, *66(23)*:11089-93, 2006.
KUMAR, V, ABBAS, AK, ASTER, JC. *Robbins Basic Pathology*. 9. ed. Philadelphia: Elsevier/Saunders, 2015.
MEACHAM, CE, MORRISON, SJ. Tumor heterogeneity and cancer cell plasticity. *Nature, 501(7467)*: 328-337, 2013. doi: 10.1038/nature12624.
NGUYEN, DX, BOS, PD, MASSAGUÉ, J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer, 9*:274-84, 2009.
OTT, PA, HODI, FS, ROBERT, C. CTLA-4 and PD-1/PD-L1 blockade: new immunotherapeutic modalities with durable clinical benefit in melanoma patients. *Clin Cancer Res, 19(19)*:5300-9, 2013. doi: 10.1158/1078-0432.CCR-13-0143
PATEL, M, YANG, S. Advances in reprogramming somatic cells to induced pluripotent stem cells. *Stem Cell Rev., 6*:367-80, 2010.
PECOT, CV, CALIN, GA, COLEMAN, RL, LOPEZ-BERESTEIN, G, SOOD, AK. RNA interference in the clinic: challenges and future directions. *Nature Reviews Cancer, 11*:59-67, 2011.
PEINADO, H *et al.* Melanoma exosomes educate bone marrow progenitor cells toward a pro-metastatic phenotype through MET. *Nature Medicine*, *18(7)*:883-91, 2012.
PHILIPS, GK, ATKINS, M. Therapeutic uses of anti-PD-1 and anti-PD-L1 antibodies. *Int Immunol., 27(1)*:39-46, 2015. doi: 10.1093/intimm/dxu095.
PIETRAS, K, OSTMAN, A. Hallmarks of cancer: interactions with the tumor stroma. *Exp Cell Res., 316*:1324-31, 2010.
ROBEY, PG (ed.). Perspectives series: on stem cell biology. *J Clin Invest*., *105*:1489-99, 2000; *106*:3-8, 2000.
SCHETTER, AJ, HEEGAARD, NH, HARRIS, CC. Inflammation and cancer: interweaving microRNA, free radical, cytokine and p53 pathways. *Carcinogenesis, 31*:37-49, 2010.

Seminars in Cancer Biology, *12*(2) (Aspectos gerais da transformação maligna); *12*(3), 2002 (Matriz extracelular e neoplasias); *12*(1), 2002 e *12*(4), 2002 (Imunologia dos tumores); *12*(5), 2002 (Mecanismos epigenéticos no câncer); *11*(6), 2001 e *12*(6), 2002 (Vírus e câncer); *13*(2), 2003 (Apoptose e câncer).

SHARMA, S *et al.* Epigenetics in cancer. *Carcinogenesis, 31:*27-36, 2010.
Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature* 013 doi:10.1038/nature12477.
SOLINAS, G, MARCHESI, F *et al.* Inflammation-mediated promotion of invasion and metastasis. *Cancer Metastasis Rev., 29*:243-8, 2010.
SOSA, MS, BRAGADO, P, AGUIRRE-GHISO, JA.Mechanisms of disseminated cancer cell dormancy: an awakening field. *Nat Rev Cancer, 14(9)*:611-22, 2014. doi: 10.1038/nrc3793.
TABASSUM, DP, POLYAK, K Tumorigenesis: it takes a village. *Nat Rev Cancer, 15(8)*:473-83, 2015. doi: 10.1038/nrc3971.

The Oncologist, *5*(Suppl 1):11-54, 2000 e *6*(Suppl 5):24-39, 2001. (Angiogênese nos tumores.)

TISDALE, MJ. Cachexia in cancer patients. *Nat Rev Cancer*, *2*:862-71, 2002.

VERMEULEN, L, SPRICK, MR, KEMPER, K, STASSI, G, MEDEMA, JP. Cancer stem cells – old concepts, new insights. *Cell Death Differ., 15*:947-58,2008.
VINEIS, P SCHATZKIN, A, POTTER, JD. Models of carcinogenesis: an overview. *Carcinogenesis, 31*:1703-9, 2010.
VOUSEN, KH. Activation of the p53 tumor suppressor protein. *Biochem Biophys. Acta*, *1602*:47-59, 2002.
YANG, YM, CHANG, JW. Current status and issues in cancer stem cell study. Cancer Invest., *26*:741-55, 2008.
ZHOU, Y, BIAN, B, YUAN, X *et al*. Prognostic value of circulating tumor cells in ovarian cancer: a meta-analysis. *PLoS One, 10(6)*:e0130873, 2015. doi: 10.1371/journal.pone.0130873. eCollection 2015.

11

Imunopatologia

Fausto Edmundo Lima Pereira

A reação imunitária é uma resposta complexa que o organismo monta para reconhecer e tentar eliminar do organismo agentes agressores que o atingem. Tal resposta é realizada pelo **sistema imunitário**, o qual é formado por órgãos constituídos por células capazes de reconhecer os mais diferentes tipos de agressão e de montar respostas destinadas a eliminar ou conter o agressor e reparar as lesões produzidas. A resposta imunitária representa importante mecanismo de defesa do organismo, e seu desenvolvimento, especialmente da resposta imunitária adaptativa, foi crucial para a evolução dos vertebrados, cuja existência sempre esteve ameaçada de invasão por microrganismos.

Antes de tudo, é necessário lembrar que o sistema imunitário reconhece e responde não só àquilo que é estranho ao indivíduo como também reconhece e responde a moléculas próprias do organismo, já que são constituídas pelos mesmos componentes que existem no ambiente externo. Trata-se, portanto, de um sistema cujas células devem trabalhar em um alto nível de regulação para que suas respostas resultem na eliminação daquilo que não pertence ao organismo (invasores) e em não agressão àquilo que faz parte do próprio indivíduo. Para o sistema imunitário, não existem coisas novas ou estranhas, já que ele é formado e se desenvolve em um ambiente em que existem os mesmos elementos presentes no meio externo (existem as mesmas moléculas e, portanto, os mesmos epítopos). Prova disso é o fato de os linfócitos produzirem anticorpos antes mesmo de entrarem em contato com aquilo que se chama *antígenos estranhos*, já que os receptores que reconhecem antígenos são anticorpos localizados na superfície de linfócitos B ou moléculas parecidas com anticorpos localizadas na membrana de linfócitos T. Por essa razão, não é surpresa que, em certas circunstâncias, a resposta imunitária possa ser lesiva ao organismo, seja porque os mecanismos de ataque a um invasor podem agredir o hospedeiro, seja porque às vezes o sistema reconhece e reage anormalmente a constituintes do próprio indivíduo.

O sistema imunitário é formado por medula óssea, linfonodos, baço, timo, tecido linfoide associado a mucosas (MALT, de *mucosal associated lymphoid tissue*; chamado, às vezes, de GALT ou BALT, quando se refere apenas ao intestino [*gut ALT*] ou brônquios) e tecido linfoide associado à pele (SALT, *skinALT*). Nesses órgãos, as células principais são macrófagos (células do sistema fagocitário mononuclear, SFM), linfócitos e células dendríticas. Polimorfonucleares neutrófilos (PMN), eosinófilos, basófilos, mastócitos e plaquetas são células imunitárias circulantes muito importantes, juntamente com as células endoteliais e células dendríticas residentes, especialmente nos mecanismos efetuadores da resposta imunitária (aconselha-se o leitor a recapitular em um texto de Histologia os aspectos microscópicos e ultraestruturais dos órgãos e células do sistema, para melhor compreensão do conteúdo descrito a seguir).

A resposta imunitária tem dois ramos básicos, aparentemente distintos mas intimamente interligados: resposta imunitária inata e resposta imunitária adaptativa. A **resposta inata** inclui mecanismos defensivos que atuam imediatamente após uma agressão, respondendo de modo inespecífico a diferentes agressores. Tal resposta foi discutida no Capítulo 4, no qual estão descritos os seus componentes, os receptores por ela utilizados, os mecanismos pelos quais reconhece as agressões e a sua efetuação pela reação inflamatória. A **resposta adaptativa** constitui reação a uma agressão com montagem de uma resposta particular, no sentido de que ela é mais eficiente contra o agente que a evocou. A característica fundamental da resposta adaptativa é o reconhecimento específico da agressão através de receptores com amplo espectro de reconhecimento, o que favorece a montagem de resposta mais eficaz contra a agressão que a induziu.

Como é classicamente conhecida, a resposta imunitária adaptativa resulta do contato do sistema imunitário com um antígeno. Dessa interação surge uma reação que pode se efetuar por: (1) produção de anticorpos (Ac; *resposta imunitária humoral* ou anticorpal; RIH); (2) produção de células T sensibilizadas, capazes de atuar diretamente sobre o antígeno (se ele for uma célula ou estiver sobre uma célula) ou de recrutar e ativar outras células que procuram eliminar o antígeno que evocou a resposta (*resposta imunitária celular* ou RIC); (3) incapacidade de produzir anticorpos e/ou células efetoras, por mecanismos ativos ou não, denominada *tolerância imunitária.* A tolerância pode ser relacionada com a RIH, a RIC ou com ambas. A efetuação da resposta imunitária adaptativa, da mesma forma que a da resposta inata, é feita pela saída de plasma e de leucócitos para a matriz extracelular, constituindo uma inflamação. Nos estados de tolerância esse processo está inibido.

A resposta imunitária adaptativa tem três propriedades ou características básicas: especificidade, memória e complexidade. *Especificidade* pressupõe que, em geral, a resposta é dirigida especificamente ao antígeno que a induziu. *Memória* significa que o sistema responde mais rapidamente e com maior eficiência aos antígenos com os quais entrou previamente em contato. *Complexidade* diz respeito ao fato de que qualquer das respostas dadas pelo sistema envolve sempre interação de duas ou mais células (cooperação celular), com necessidade de contato direto entre elas e troca de sinais por meio de inúmeras moléculas excretadas ou localizadas na membrana. Nas próximas páginas, esses aspectos serão mais explorados, e, conforme se verá, a especificidade não é tão específica quanto se pensa, a memória não tem as características típicas da memória cerebral e a complexidade é muito maior do que se pode imaginar. De qualquer modo, essa concepção está

consagrada pelo uso e esses termos são ainda úteis quando usados com as restrições apontadas.

Para facilidade de compreensão, a resposta imunitária adaptativa pode ser entendida a partir de algumas etapas fundamentais: (1) captura e processamento do antígeno; (2) apresentação do antígeno aos linfócitos; (3) reconhecimento do antígeno por linfócitos; (4) ativação de linfócitos e montagem da resposta; (5) efetuação da resposta; (6) regulação da resposta. Antes de discutir cada etapa, será feita breve recordação sobre antígenos e as moléculas envolvidas no reconhecimento deles, que pertencem a três categorias: moléculas de histocompatibilidade, imunoglobulinas ou anticorpos em linfócitos B e receptores de linfócitos T. Moléculas acessórias (moléculas de adesão, moléculas coestimuladoras) são indispensáveis para ativação de células T após reconhecimento de antígenos e serão descritas em seguida.

Antígenos | Epítopos

A reação imunitária adaptativa é conhecida como uma resposta a *antígenos*, sendo conveniente uma introdução conceitual básica acerca destes. A palavra antígeno foi cunhada inicialmente para indicar aquilo que faz gerar anticorpos (conceito clássico, do fim do século 19). Posteriormente, antígeno passou a ser considerado a molécula que é reconhecida por anticorpo (conceito mais recente e mais adequado, pois uma molécula pode não induzir anticorpo em um animal e o fazer em outro e nem por isso deixa de ser antígeno). Há quem prefira denominar *imunógeno* a molécula que induz anticorpo em determinado animal. Um antígeno X pode ser imunógeno para a espécie A e não o ser para a espécie B. Essa conceituação é útil para que os imunologistas possam falar a mesma linguagem, mas é menos importante quando se considera que a resposta imunitária não se resume à produção de anticorpos ou à resposta celular, podendo manifestar-se também como tolerância. O antígeno que induz tolerância é imunógeno, pois também induz uma resposta imunitária.

Os antígenos são moléculas de natureza variada, mas em geral correspondem a moléculas grandes (macromoléculas) ou moléculas pequenas presas a moléculas grandes. Quase sempre, os antígenos são macromoléculas de proteínas, lipídeos, ácidos nucleicos ou carboidratos, mas podem ser moléculas menores como autacoides, hormônios ou produtos do metabolismo intermediário; moléculas muito pequenas podem ser antigênicas desde que ligadas a moléculas maiores. Nesse caso, a molécula pequena é denominada *hapteno*, e a outra, *carreador.*

O sistema imunitário não reconhece o antígeno como um todo, mas apenas partes da molécula, denominadas *epítopos* ou *determinantes antigênicos.* Em um mesmo antígeno, podem existir vários determinantes antigênicos distintos; ao contrário, antígenos diferentes podem conter epítopos comuns. Em uma proteína, os determinantes antigênicos podem ser representados por uma sequência de aminoácidos (epítopos sequenciais ou lineares) ou ser constituídos por uma conformação espacial condicionada por mais de uma sequência de aminoácidos (epítopos conformacionais). Às vezes, um epítopo de uma proteína só se forma ou aparece após a proteína ter sofrido proteólise parcial, o que libera sequências que estavam escondidas, ou origina novos aspectos conformacionais (são os epítopos crípticos e os neoepítopos, respectivamente).

O reconhecimento de antígenos por linfócitos T e B tem algumas particularidades. Linfócitos T auxiliares só reconhecem epítopos proteicos do tipo linear, enquanto linfócitos B reconhecem epítopos em qualquer macromolécula, lineares ou conformacionais. É possível que uma categoria especial de linfócitos T (Tγδ) reconheça epítopos não proteicos localizados na superfície de células, enquanto linfócitos Tαβ parecem reconhecer epítopos em lipídeos e carboidratos quando apresentados com moléculas apresentadoras que não MHC I ou II (apresentados via CD1; ver adiante).

Alguns antígenos têm a capacidade de se combinar com o receptor de linfócitos T fora do sítio de reconhecimento e associados a moléculas de histocompatibilidade, sem necessidade de processamento, induzindo forte ativação de linfócitos. Tais antígenos, denominados *superantígenos*, dos quais enterotoxinas de estafilococos e algumas proteínas virais são exemplos bem conhecidos, são responsáveis por quadros de intensa ativação imunitária inespecífica.

Moléculas de histocompatibilidade

Moléculas de histocompatibilidade são glicoproteínas existentes na superfície de células que foram identificadas inicialmente com a rejeição de enxertos, vindo daí a denominação moléculas de histocompatibilidade. Hoje, sabe-se que são moléculas acessórias de reconhecimento de epítopos por terem a capacidade de se ligar a peptídeos e de apresentá-los a linfócitos T. São codificadas por vários genes, cada loco podendo albergar um entre diferentes genes para determinada glicoproteína, possibilitando grande variação na sua expressão (polimorfismo). Os locos responsáveis pela codificação dessas glicoproteínas são conhecidos pela expressão *complexo principal de histocompatibilidade* (MHC, de *major histocompatibility complex*), e seus produtos são denominados genericamente moléculas de histocompatibilidade ou moléculas MHC. As MHC são espécie-específicas, e na mesma espécie os indivíduos se diferenciam devido ao grande polimorfismo existente no complexo, sendo difícil haver pessoas iguais quanto às MHC, exceto gêmeos idênticos.

Do ponto de vista estrutural, as MHC são semelhantes em diferentes espécies: são glicoproteínas transmembranosas com domínios extracelular, membranoso e intracitoplasmático. Um ou mais domínios extracitoplasmáticos são muito semelhantes aos domínios de imunoglobulinas (domínios Ig-símile).

As MHC são separadas em dois grupos: (1) MHC I, presentes em todas as células do organismo, exceto em eritrócitos anucleados, embora em quantidade variável de acordo com o tipo e o estágio de diferenciação da célula ou tecido; (2) MHC II, com distribuição constitutiva restrita a macrófagos, células dendríticas, linfócitos B e alguns tipos de linfócitos T.

As *MHC I* são formadas por uma cadeia peptídea com três domínios extracelulares, α1, α2 e α3 (o último Ig-símile),

associada a uma cadeia menor de uma β_2-microglobulina, codificada em loco não relacionado com os locos MHC I. O polimorfismo das moléculas está restrito aos domínios α1 e α2, nos quais existem regiões variáveis. São esses dois domínios que formam, em conjunto, o sulco no qual se aloja o peptídeo (epítopo) para ser apresentado aos linfócitos T; o sulco pode albergar peptídeos com 7 a 14 aminoácidos de extensão. Cada molécula MHC é capaz de associar-se a um grande número de peptídeos (epítopos) diferentes, não havendo especificidade absoluta nessa combinação. As margens do sulco são formadas por α-hélices (α1 e α2), nas quais se encontram as regiões variáveis da molécula; o assoalho é constituído por faixas β dos mesmos domínios. O domínio α3 (Ig-símile) associa-se à β_2-microglobulina, contribuindo para a formação da estrutura espacial que resulta no sulco de associação com o peptídeo (antígeno). É no domínio α3 que se encontra o sítio de interação com CD8, uma das moléculas acessórias do reconhecimento (a Figura 11.1 mostra as principais características das MHC I e II).

As *MHC II* são formadas por duas cadeias polipeptídeas (α e β), sem ligação covalente entre elas. As cadeias α e β possuem, cada qual, dois domínios extracitoplasmáticos (α1, α2 e β1, β2). Os domínios α1 e β1 apresentam polimorfismo e, com sua justaposição, formam o sulco de associação com o peptídeo para apresentação aos linfócitos T. Os domínios α2 e β2 (Ig-símiles) possuem sítios para ligação à CD4, outra molécula auxiliar no processo de reconhecimento de antígenos. A estrutura básica do sulco de ligação com o peptídeo (antígeno) é semelhante à da MHC I.

Em humanos, o MHC localiza-se no braço curto do cromossomo 6, estando o gene da β_2-microglobulina situado no cromossomo 15. A Figura 11.2 ilustra a disposição dos locos do grupo I (HLA-A, HLA-B e HLA-C) e do grupo II (HLA-DP, HLA-DQ e HLA-DR). Os locos receberam a denominação HLA (*human leukocyte antigens*) por terem os MHC sido reconhecidos em humanos pela primeira vez em leucócitos. O número de genes que podem ocupar cada loco ainda não é completamente conhecido; alguns deles estão relacionados no Quadro 11.1. Os genes e seus produtos recebem a denominação HLA seguida da letra indicativa do loco e de um número, ou uma letra minúscula e um número (HLA-A 12, HLA-B27, HLA-Dw3 etc.).

Os locos do MHC humano têm extensão de cerca de 3.500 kb (aproximadamente 4 centimorgans). Os locos DP, DQ e DR possuem dois sublocos, um para a cadeia α e outro para a cadeia β (DPα, DPβ, DQα, DQβ etc.). Assim, enquanto no grupo I cada loco expressa uma molécula completa, no grupo II pode haver expressão da cadeia α em um loco e da cadeia β em outro. Essa possibilidade de se formarem moléculas com cadeia α codificada em um loco e cadeia β em outro aumenta muito a possibilidade de variação no sulco que alberga o antígeno (sítio de reconhecimento).

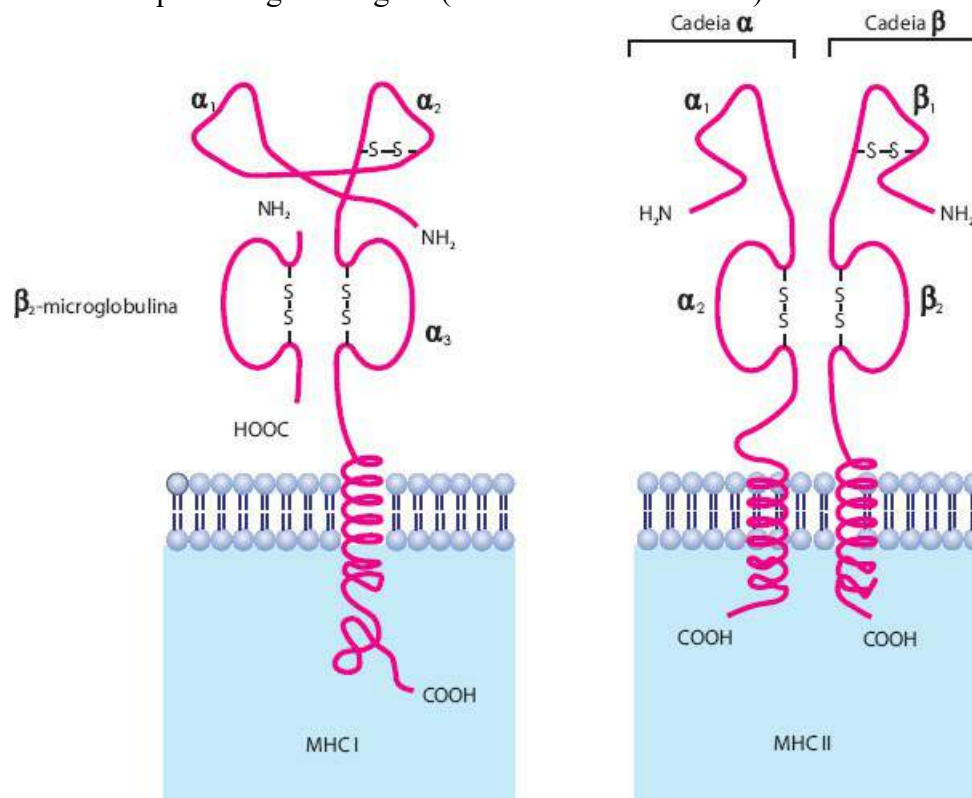



Figura 11.1 Conformação das moléculas MHC I e MHC II.

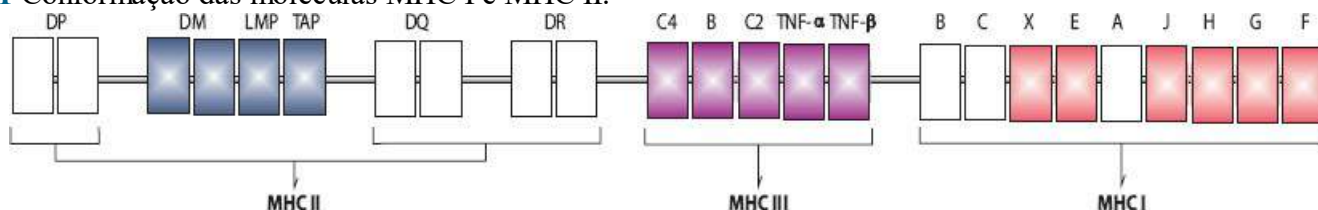



Figura 11.2 Distribuição dos locos MHC no cromossomo 6 humano.

Quadro 11.1 Número de genes de histocompatibilidade em humanos	
MHC I	**Nº**
HLA-A	59
HLA-B	111
HLA-C	37
MHC II	**Nº**
HLA-DPβ	62
HLA-DPα	6
HLA-DQβ	25
HLA-DQα	16
HLA-DRβ	122
HLA-DRα	1

Um indivíduo possui na membrana plasmática de suas células um mínimo de três moléculas do grupo I (se for homozigoto para todas elas) e um máximo de seis (se for heterozigoto para todos os locos). Já em relação aos locos DP, DQ e DR, a variação é muito maior, pois podem ser expressas moléculas com a cadeia α de um loco e a β de outro, podendo um indivíduo expressar 10 a 20 produtos gênicos da classe II do MHC, de acordo com os genes herdados e com o processo de regulação de sua expressão.

Em camundongos, o MHC localiza-se no cromossomo 17, o mesmo em que existem os locos do complexo H-2 (*histocompatibility 2*, pois foi o segundo a ser descoberto, embora seja o principal). Os locos K e D codificam MHC I, e os locos I-A, I-E e I-C, MHC II.

A expressão de MHC I e de MHC II é influenciada por diversas citocinas e pelos interferons alfa, beta e gama. Em infecções virais, por exemplo, a expressão de genes MHC I é aumentada por influência de interferons α e β; após sensibilização de linfócitos T, essa expressão é ainda maior por ação de IFN-γ, IL-1 e TNF-α. A expressão constitutiva de MHC II é baixa em macrófagos e linfócitos, mas é muito aumentada após estímulo por IFN-γ. Células endoteliais, monócitos MHC II negativos e células de Langerhans expressam MHC II rapidamente após estímulo de IFN-γ; já as células foliculares dendríticas não respondem ao IFN-γ com aumento de MHC II. Células não linfoides podem expressar MHC II por influência de IFN-γ, sendo necessária estimulação muito potente para que isso ocorra, o que geralmente exige a participação de outras citocinas como coindutoras.

Como a distância entre os genes de MHC é relativamente pequena, e o fenômeno de permutação é pouco frequente, os genes MHC são transmitidos em blocos nos cromossomos paternos e maternos, constituindo o que se denomina *haplótipos*. A distribuição destes na população humana não é a teoricamente esperada por combinações aleatórias dos genes. Na verdade, há predomínio de alguns haplótipos, provavelmente mais prevalentes pelo fenômeno de seleção natural, por terem conferido alguma vantagem adaptativa (possivelmente relacionada com a resposta imunitária). Por outro lado, e por estarem intimamente associados à resposta imunitária, as MHC têm vinculação com suscetibilidade a muitas doenças, especialmente de natureza imunitária (Quadro 11.2).

Quadro 11.2 Associação entre doenças e genes de histocompatibilidade em humanos

Doença	**HLA**	**Risco relativo**
Espondilite anquilosante	B27	81,8
Síndrome de Reiter	B27	40,4
Uveíte anterior aguda	B27	7,8
Artrite reumatoide	DR4	6,4
	Dw4	25,5
	Dw4/Dw14	116,0
	Dw14	47,0
Lúpus eritematoso sistêmico	DR3	2,7

Doença de Behçet	B5	3,3
Síndrome de Sjögren	DR3	5,6
Doença de Graves	DR3	5,6
Diabetes melito dependente de insulina	DR3	3,0
Pênfigo vulgar	DR4	21,4
Dermatite herpetiforme	DR3	18,4
Narcolepsia	DR2	129,0

Junto ao MHC e, às vezes, intimamente a ele relacionados, existem locos que albergam genes que codificam produtos importantes na montagem e na execução da resposta imunitária. O loco HLA-DM (H2M em camundongos) contém genes que codificam cadeias alfa e beta semelhantes às moléculas da classe II, mas que se associam sem a necessidade da presença do peptídeo, formando complexos estáveis encontrados em maior quantidade em vesículas intracitoplasmáticas. Parece que uma das funções de HLA-DM é auxiliar a associação do peptídeo com MHC II (papel semelhante ao de moléculas TAP para MHC I).

Os genes *TAP* e *LMP* localizam-se próximo ao loco D e codificam proteínas que transportam o peptídeo (epítopo) do citosol para dentro das vesículas do retículo endoplasmático, onde se associa à MHC I. O gene *TAP* codifica a proteína TAP (*transport associated to antigen presentation*), e os genes *LMP* (*large multifunctional protease*) codificam proteínas que formam subunidades de proteassomos. Os genes que codificam algumas moléculas do complemento (fator B, C2, C4BP) e TNF-α e β situam-se entre os locos MHC I e MHC II.

Receptores para epítopos

Em *linfócitos B*, os receptores para epítopos são imunoglobulinas (Ig) localizadas na membrana citoplasmática e, por isso, denominadas mIg (*membrane Ig*). Essas Ig diferenciam-se das que são excretadas e encontradas na circulação, porque apresentam um domínio intramembranoso, hidrofóbico, que as prende à membrana celular, e um pequeno segmento intracitoplasmático com função ainda não conhecida. Associados à mIg receptora existem heterodímeros formados por cadeias alfa e beta (semelhantes às moléculas do complexo CD3 em linfócitos T) indispensáveis para transduzir os sinais de ativação para o citoplasma após reconhecimento do epítopo pelo receptor (de cada lado da mIg existe um heterodímero α-β).

Os receptores de antígenos em *linfócitos T* (TCR, de *T cell receptor*) são formados por duas cadeias polipeptídicas glicosiladas ligadas entre si por pontes S-S e associadas não covalentemente a outras proteínas não polimórficas, conhecidas em conjunto como CD3. O TCR pode ser formado por cadeias alfa e beta ou por cadeias gama e delta (respectivamente, TCRαβ e TCRγδ).

Tanto as imunoglobulinas (receptores em linfócitos B) como os TCR têm amplo espectro de variação, condicionado pelo fato de que as porções variáveis de suas moléculas são codificadas por genes localizados em três lócus distintos (V, D e J), por meio de um processo de recombinação em que um entre uma centena de genes V associa-se a um gene D (entre uma dezena) e um gene J (entre cinco existentes). As recombinações possíveis são numerosas e possibilitam a formação de receptores capazes de reconhecer todos os epítopos existentes na natureza.

Na superfície de linfócitos e de células apresentadoras de antígenos, existem outras moléculas que interagem e atuam como auxiliares no reconhecimento e na geração de estímulos para ativação dessas células. As moléculas de adesão, muito numerosas, facilitam a adesividade de linfócitos à célula apresentadora e podem transmitir sinais coestimuladores (as moléculas coestimuladoras são assim chamadas porque geram sinais indispensáveis para estimular linfócitos). A expressão de moléculas coestimuladoras é crucial para definir o tipo de diferenciação do linfócito que reconheceu o epítopo e é regulada por citocinas secretadas por células apresentadoras de antígenos ou por outra célula acessória do sistema imunitário.

A molécula **CD4** é uma glicoproteína monomérica com domínios Ig-símile que se liga à MHC II, na sua parte não polimórfica (o domínio Ig-símile da cadeia β). **CD8** é um homo ou heterodímero, contém domínios Ig-símile e liga-se à MHC I no domínio Ig-símile (α3) da cadeia α. Tanto CD4 como CD8 são correceptores e contribuem não só para o reconhecimento de MHC como também com sinais que auxiliam na estimulação de funções efetoras.

Entre as moléculas acessórias, algumas atuam como coestimuladoras da diferenciação de linfócitos CD4+ ou CD8+ ou para tolerância. A família de moléculas **B7** inclui as moléculas B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), ICOSL (*induced CO-stimulator ligand*), PDL-1, PDL-2 (*programmed death ligand*), B7H3 e B7H4. O efeito da coestimulação depende do receptor encontrado em linfócitos T. B7-1 ou 2 liga-se à CD28 e exerce efeito estimulador; ligado à CTLA-4 (*cytotoxic T lymphocyte antigen*), induz anergia ou deleção (tolerância); B7H3 ou H4 interagindo com CD28 ou CTLA-4 induz tolerância; PDL-1 e PDL-2, ligantes de receptores PD-1 (*programmed cell death*), são importantes na indução e manutenção de tolerância; ICOSL, reconhecido na molécula ICOS expressa em linfócitos T, ativa células T reguladoras e inibe linfócitos T citotóxicos.

Outro grupo importante de moléculas acessórias coestimuladoras pertence à família TNF e inclui: CD40L, OX40L,

4IBBL e seus respectivos receptores (CD40, OX40 e 4IBB), que são expressos em células dendríticas, linfócitos T e linfócitos B. CD40/CDL é indispensável para sinalizar a diferenciação de linfócitos B induzida por LT CD4+; OX40/OX40 L é importante na diferenciação de linfócitos Th2 e inibição de linfócitos T reguladores; 4IBB/4IBBL é necessária na ativação de linfócitos T citotóxicos.

CD45, conhecida como antígeno leucocitário comum, apresenta-se em formas variadas de acordo com o processamento do mRNA. Trata-se de uma fosfatase em tirosina, importante na geração de sinais intracitoplasmáticos para ativação de linfócitos B e T. As formas CD45 RO (sem éxons A, B ou C), CD45 RA (com o éxon A) e CD45 RB (com o éxon B) são encontradas em linfócitos T e B e em monócitos.

Além dessas moléculas, existem numerosas outras na superfície de linfócitos e de células apresentadoras de antígenos que desempenham papel importante não só na aderência entre elas como também na indução de sinais regulatórios de diferenciação celular. No momento da apresentação do antígeno, forma-se entre a célula apresentadora e o linfócito um complexo sistema de moléculas em interação conhecido como *sinapse imunológica* (ver adiante).

Captura, processamento e apresentação de antígenos | Montagem da resposta imunitária

A montagem da resposta imunitária inicia-se pelo contato do antígeno com o receptor em linfócitos, o que pode ser feito diretamente, no caso de linfócitos B, ou indiretamente, através de uma célula apresentadora, no caso de linfócitos T. Qualquer que seja o local de sua entrada no organismo, um antígeno encontra linfócitos B ou células capazes de capturá-lo, processá-lo e, se for antígeno proteico, quebrá-lo em peptídeos; estes associam-se a MHC I ou II, indo o complexo localizar-se na superfície da célula apresentadora, pronto para ser apresentado aos linfócitos T. Após apresentação, três respostas são possíveis: (1) ativação de linfócitos T CD4+, que se diferenciam em linfócitos auxiliares do tipo Th1, Th2 ou Th17, ou de linfócitos T CD8+, que adquirem o fenótipo de linfócitos citotóxicos (resposta imunitária celular); (2) estimulação de linfócitos T CD4+ que regulam a síntese de anticorpos por linfócitos B (resposta imunitária humoral); (3) tolerância adaptativa ou adquirida, pela qual o clone estimulado é deletado ou fica inibido para produzir resposta celular ou humoral. A Figura 11.3 ilustra as principais formas de resposta do organismo após penetração de um antígeno.

▸ **Captura de antígenos.** Se penetra na circulação sanguínea, o antígeno é endocitado no baço por macrófagos dos cordões de Billroth, por células dendríticas localizadas na bainha periarterial e nos folículos linfoides e/ou por linfócitos B (estes com receptores para o antígeno). Se na corrente linfática, é endocitado em linfonodos por macrófagos dos seios linfáticos, por células dendríticas da área paracortical ou dos folículos e/ou por linfócitos B. Antígenos que atravessam o epitélio das mucosas ou da pele podem cair na corrente sanguínea ou linfática ou ser capturados por células dendríticas localizadas na lâmina própria ou na intimidade do epitélio. Em todos os tecidos, existem células dendríticas residentes; em inflamações, precursores de células dendríticas migram do sangue para o local inflamado. Um antígeno, portanto, é sempre endocitado por uma célula dendrítica (nos seus diferentes tipos), por uma célula do sistema fagocitário mononuclear ou por um linfócito B.

Antígenos originados na própria célula ou antígenos proteicos (p. ex., de parasitos) que são introduzidos no citoplasma são processados em proteassomos para serem apresentados, como descrito a seguir.

▸ **Processamento e apresentação de antígenos.** Antígenos já no citoplasma ou endocitados pela célula são processados para serem apresentados com MHC I ou MHC II. Apresentação com MHC I depende de processamento do peptídeo no citosol antes de ser transportado até o retículo endoplasmático, onde está a molécula MHC I. Apresentação com MHC II depende de fusão do fagolisossomo que processou o antígeno com a vesícula do retículo endoplasmático contendo a MHC II.

Na *apresentação com MHC II*, após captura o antígeno é endocitado por célula dendrítica ou por linfócito B, nos quais são produzidos fatores que ativam a transcrição de MHC II. O endossomo formado funde-se com o lisossomo, o antígeno é quebrado em peptídeos, e o fagolisossomo desloca-se e funde-se com vesículas do retículo endoplasmático, em cujas membranas estão MHC II recém-sintetizadas. As MHC II ficam associadas a uma cadeia invariante que sofre ação de hidrolases do fagolisossomo, deixando apenas um peptídeo (CLIP, *class II associated invariant chain peptide*), que ocupa o sulco de combinação dessas moléculas. Uma molécula acessória associa-se ao MHC II/CLIP, favorecendo o deslocamento do CLIP e a associação dos peptídeos com MHC II, agora estabilizadas. A vesícula é transportada para a periferia do citoplasma e funde-se com a membrana, sendo os complexos MHC/peptídeos expostos na superfície.

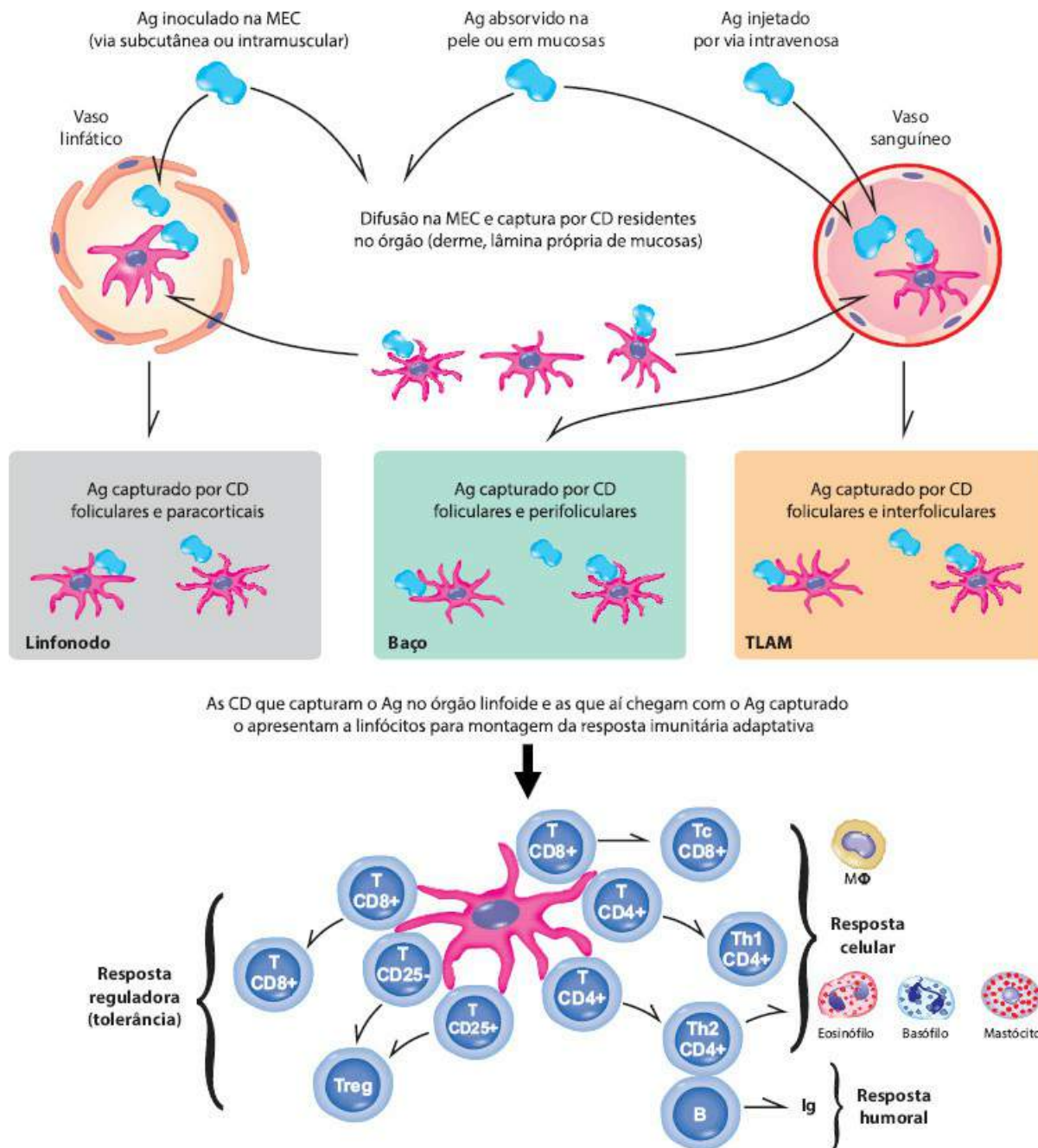



Figura 11.3 Respostas a um antígeno introduzido no organismo. Qualquer que seja a via de introdução (cutânea, mucosa ou intravenosa), o antígeno encontra células dendríticas que o capturam e o processam. O antígeno que se difunde na matriz extracelular (MEC) encontra células dendríticas (CD) na derme ou na lâmina própria de mucosas que o capturam e migram para um vaso sanguíneo ou linfático, indo localizar-se em um órgão linfoide (linfonodo, baço ou TLAM). O antígeno pode ainda difundir-se na MEC, cair na corrente sanguínea ou linfática e chegar aos órgãos linfoides, onde é capturado por CD residentes. Nos órgãos linfoides, as CD residentes e aquelas que ali chegam apresentam os antígenos a linfócitos T CD4+ e T CD8+, originando respostas imunitárias celular e humoral e resposta reguladora; esta modula aquelas e é responsável por indução de tolerância. CD = célula dendrítica; MEC = matriz extracelular; Ag = antígeno; TLAM = tecido linfoide associado a mucosas; Treg = linfócito T regulador.

A *apresentação junto com MHC I* exige que o antígeno seja processado em proteassomos ou que venha do fagolisossomo para o citosol. O primeiro processo é mais frequente e ocorre quando o antígeno faz parte de um agente infeccioso que penetra em célula dendrítica ou em macrófago, como ocorre com vírus. Os peptídeos originados da proteólise no citosol são transportados por proteínas da família ABC (denominadas TAP I e II, de *transporter associated with antigen presentation*) para dentro de vesículas do retículo endoplasmático que contém MHC I recém-sintetizadas. Estas estão associadas a chaperonas (calnexina e calreticulina), das quais se soltam após associar-se a β_2-microglobulina, ficando associadas à TAP I ou II. Os peptídeos sofrem ainda ação de uma peptidase associada ao retículo endoplasmático (ERAAP, de *endoplasmic reticulum associated with antigen presentation*), após o que se associam à MHC I, que se desprende da TAP, sendo a vesícula transportada para a superfície da célula.

Interferons alfa, beta e gama aumentam a expressão de MHC I e II, além da de outros genes relacionados com a apresentação de antígenos via MHC I (genes *LAMP*, que codificam proteases relacionadas com proteassomos e genes *TAP* I e

II). Os antígenos apresentados junto com MHC I em células dendríticas ativam linfócitos T CD8+, enquanto os apresentados por outras células induzem efeito citotóxico de linfócitos T CD8+, que matam a célula com o complexo MHC/peptídeo na membrana.

▸ **Apresentação de antígenos a linfócitos T CD4+.** Nos tecidos periféricos e após endocitar e processar o antígeno (via MHC I ou MHC II), as células dendríticas são ativadas, expõem o receptor CCR7 e deslocam-se para os vasos linfáticos atraídas pelas CCL19 e CCL22 produzidas constitutivamente pelo endotélio desses vasos. Algumas células dendríticas podem penetrar na circulação sanguínea, atraídas pela quimiocina CCL22 sintetizada no endotélio venular. Em linfonodos, células dendríticas ativadas param na região paracortical por ação das quimiocinas CCL19 e CCL22 aí produzidas por células do estroma (por via sanguínea, dirigem-se à bainha periarterial no baço e à região interfolicular no tecido linfoide associado a mucosas). Nos linfonodos, os linfócitos T CD4+ ou CD8+ que possuem o receptor CCR7 saem da circulação nas veias de endotélio alto atraídos por CCL19 e CCL22 produzidas por células do estroma na área paracortical e encontram as células dendríticas. As membranas das células dendríticas e de linfócitos fazem contato direto por meio de um complexo de moléculas que inclui: (1) receptor de linfócito T, molécula CD4 e moléculas coestimuladoras em LT; (2) complexo MHC II/peptídeo em células dendríticas; (3) várias outras moléculas acessórias nas duas células. O complexo molecular que se forma recebe a denominação *sinapse imunológica*, esquematizada na Figura 11.4. A ativação ou não de linfócito T CD4+ ou T CD8+ depende de: (1) citocinas produzidas pela célula apresentadora ou existentes no microambiente; (2) moléculas acessórias trazidas por células dendríticas ou linfócitos T.

▸ **Apresentação de antígenos a linfócitos T CD8+.** Ocorre por meio de uma sinapse semelhante, mas as moléculas coestimuladoras são 4-1BB (CD137) no linfócito T CD8+ e seu ligante 4-1BBL na célula dendrítica. Essa interação aumenta a sobrevivência desses linfócitos, possibilita a expansão do clone e impede que o linfócito mate a célula apresentadora. IL-12 ativa a capacidade citotóxica, e IL-2 favorece a proliferação de linfócitos T CD8+. IL-4 e, especialmente, TGF-β mudam a diferenciação de linfócitos T CD8+, que passam a ter fenótipo de células supressoras, produtoras de TGF-β. A ausência de molécula coestimuladora ativa o efeito citotóxico de linfócitos T CD8+, o que ocorre quando a apresentação é feita por célula que não seja apresentadora profissional.

▸ **Ativação de linfócitos T CD4+ e CD8+.** Se moléculas coestimuladoras B6 ou B7 de células dendríticas encontrarem na sinapse imunológica CD28 no linfócito T e houver IL-12 no microambiente (produzida geralmente por células apresentadoras), o linfócito T CD4+ é ativado e diferencia-se em **linfócito Th1**, produtor de IL-2 e IFN-γ, indutores de proliferação de outros linfócitos T CD4+ e CD8+ e de atração e ativação de macrófagos, iniciando uma *resposta imunitária celular*. Quando no microambiente predomina IL-4, o linfócito T CD4+ é ativado e diferencia-se em **linfócito Th2**, produtor de IL-3, IL-4, IL-5, IL-9, IL-10 e IL-13, capazes de recrutar e ativar linfócitos B para a síntese e a excreção de IgG, IgA e IgE, além de mobilizar mastócitos, basófilos e eosinófilos. Linfócitos Th2 podem, portanto, induzir *resposta imunitária humoral* (produção de anticorpos) e *celular*, esta com envolvimento de linfócitos, macrófagos (geralmente M2), eosinófilos, mastócitos e basófilos. Se a célula dendrítica produz IL-23 (da família de IL-12) e se no microambiente há IL-6 e TGF-β, linfócitos T CD4+ diferenciam-se em **linfócitos Th17**, potentes produtores de IL-17, que induz forte ativação endotelial e de leucócitos, potencializando a resposta inflamatória local. Linfócitos Th17 são os mais importantes potencializadores da resposta inflamatória crônica, sendo responsáveis pela atividade inflamatória intensa e persistente em inflamações crônicas, especialmente de natureza autoimunitária. IFN-γ inibe a ativação de linfócitos Th2 e IL-10 inibe linfócitos Th1. Por outro lado, a síntese de alguns isótipos de IgG depende da ação de IFN-γ (Figura 11.5). Desse modo, maior ativação de linfócitos CD4+ para o fenótipo Th1 reduz a ativação para o fenótipo Th2, e vice-versa.

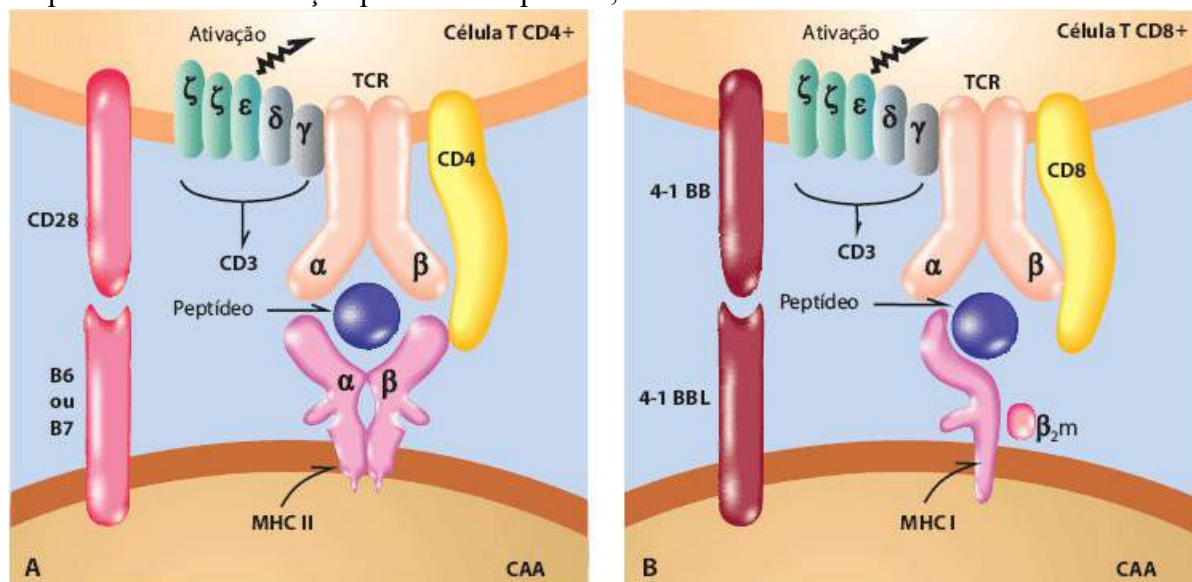



Figura 11.4 A. Apresentação de antígenos a linfócito T CD4+. O peptídeo é reconhecido pelo receptor TCR, enquanto a

molécula CD4 reconhece a molécula MHC II; como isso, ocorre ativação de TCR, a qual é transferida para o complexo CD3, via o componente gama, que transduz o sinal para o citoplasma. Tal ativação se dá após o contato de CD28 no linfócito com B6 ou B7 na CAA. **B.** Apresentação de antígeno a linfócito T CD8+. O processo é semelhante ao anterior, estando a diferença nas moléculas acessórias de ativação: a molécula 4-1 BBL na CAA é reconhecida pela molécula 4-1 BB no linfócito, ativando o complexo CD3. CAA = célula apresentadora de antígenos; TCR = receptor de antígenos em linfócitos T.

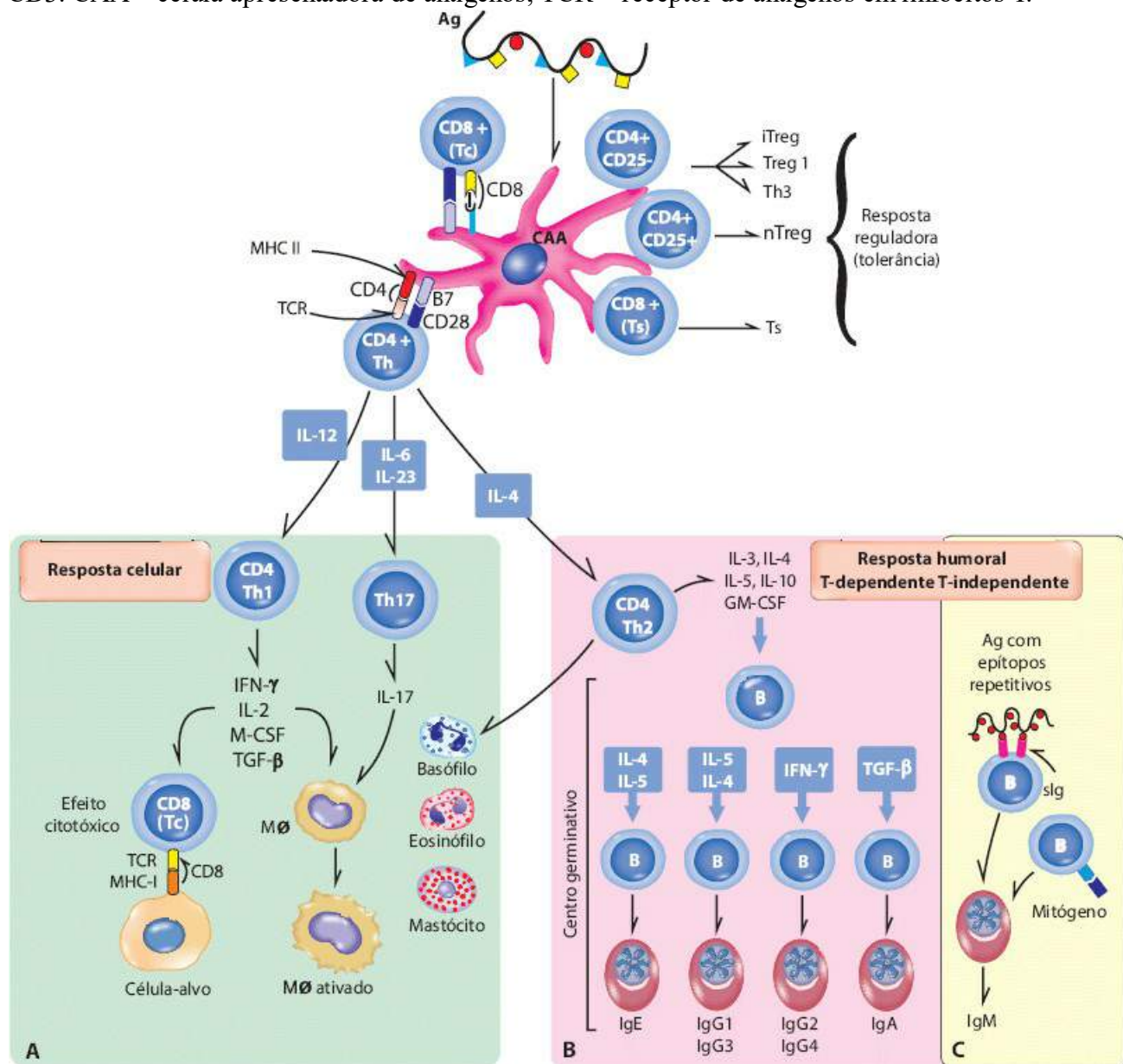



Figura 11.5 Montagem da resposta imunitária. Na parte superior da figura, está representada a apresentação de antígeno a linfócitos T, com ativação daqueles que realizam a resposta e dos que a regulam (que podem, inclusive, induzir tolerância). **A.** Resposta celular dependente de linfócitos Th1, Th2 ou Th17. **B.** Citocinas que regulam a produção de anticorpos T-dependentes. **C.** Síntese de anticorpos IgM, que são os primeiros a ser produzidos em uma resposta primária. A produção de IgM depende dois estímulos: (1) o antígeno tem epítopos repetitivos e cruza os receptores do linfócito B, estimulando-o; (2) o linfócito B com receptor para um determinado epitopo é estimulado por um mitógeno de qualquer natureza, inclusive citocinas. Com isso, o linfócito B produz e excreta IgM com a especificidade do receptor existente na membrana. Ag = antígeno; CAA = célula apresentadora de antígenos; TCR = receptor de antígenos em linfócitos T; Tc = linfócito T citotóxico; sIg = imunoglobulina de superfície.

▸ **Ativação de linfócitos B para produção de anticorpos T-dependentes.** Linfócitos B originados na medula óssea chegam aos folículos linfoides e saem através de vênulas dos folículos atraídos pelas quimiocinas CXCL12 e CXCL13, produzidas por células do estroma. Linfócitos Th2 ativados na área paracortical de linfonodos (ou em área correspondente em outra estrutura linfoide) perdem o receptor CCR7 e expressam CXCR3, sendo agora atraídos pelas quimiocinas CXCL12 e 13, produzidas por células do estroma de folículos linfoides, enquanto linfócitos B de folículos perdem o receptor CXCR3 e expressam CCR7, que são dirigidos à área paracortical por ação das quimiocinas CCL19 e 22 aí sintetizadas. Desse modo, as duas células, deslocando-se em sentido contrário, tendem a encontrar-se na periferia do folículo. No folículo linfático em atividade, são abundantes os linfócitos T na parte mais periférica. A sinapse imunológica formada entre linfócito Th2 e linfócito B inclui, além de receptores para o antígeno e a molécula CD4 em LT e o complexo MHC II/peptídeo em linfócitos

B, moléculas acessórias coestimuladoras, como CD40 em linfócito B e CD40L em linfócito T. A cooperação é influenciada ainda por citocinas como TGF-β, IFN-γ, IL-4 e IL-5, isoladas ou associadas, direcionando a síntese de determinado isótipo de imunoglobulina.

Linfócitos B podem ser estimulados a produzir anticorpos da classe IgM sem auxílio de linfócitos T, o que ocorre quando o antígeno cruza o receptor ou quando o linfócito recebe um estímulo para proliferar (ver Figura 11.5).

▸ **Indução de tolerância.** Após reconhecimento do antígeno por linfócitos T CD4+, pode surgir um estado de tolerância no qual não há produção de resposta celular nem humoral, passando o organismo a tolerar o antígeno. Isso ocorre por anergia ou por deleção do clone que reconheceu o peptídeo, se o antígeno é apresentado sem moléculas acessórias ou, se com moléculas B6 ou B7, estas são reconhecidas em moléculas CTLA4, cuja expressão é mais tardia do que a de CD28+. Existem algumas variantes das moléculas B7 (B7-H3 e B7-H4) que, reconhecidas por CD28 ou CTLA4, sempre induzem anergia ou deleção do clone reconhecedor. Como será detalhado adiante, a tolerância pode ser instalada pela estimulação preferencial e mais precoce de células reguladoras que inibem a estimulação dos linfócitos que produzem anticorpos e as citocinas indutoras da imunidade celular.

A Figura 11.5 B mostra a ação de citocinas na síntese de diferentes anticorpos. A Figura 11.6 resume a montagem da resposta imunitária a um patógeno.

▸ **Memória imunológica.** Ao serem ativados, linfócitos T e B originam clones que permanecem quiescentes, mas com todo o processo de ativação montado. Ao reconhecerem novamente o antígeno, são imediatamente ativados e passam a produzir citocinas ou anticorpos, conforme a informação que receberam no primeiro contato com o antígeno. Existem linfócitos T de memória, CD4+ e CD8+, e linfócitos B de memória. Os mecanismos básicos envolvidos na geração e na manutenção da memória ainda não são bem conhecidos. Há dúvidas se as células de memória são de vida longa ou se os clones de memória são periodicamente ativados por contato com antígenos de reação cruzada.

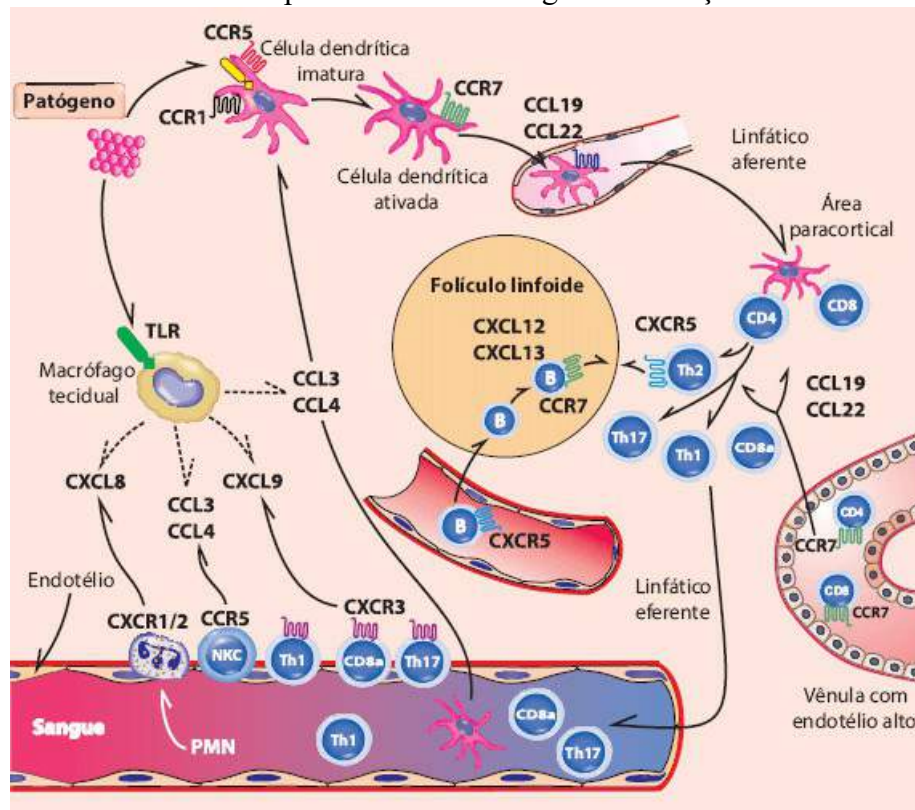



Figura 11.6 Indução da resposta imunitária a um patógeno. O patógeno, reconhecido por macrófagos ou por outras células (epitélio, fibroblasto etc.), induz a produção das quimiocinas que dirigem o tráfego das células no local. O recrutamento das células dendríticas imaturas é feito pelas CCL 3 e 4, que atuam em receptores CCR 1 e CCR 5 dessas células. Após reconhecer o antígeno do patógeno, a célula dendrítica, então ativada, expressa o receptor CCR 7, o que permite seu deslocamento para o vaso linfático atraída pelas quimiocinas CCL 19 e 22 produzidas pelo endotélio do vaso linfático. Os linfócitos T circulantes saem das vênulas de endotélio alto da área paracortical do linfonodo atraídos pelas quimiocinas CCL 19 e 22, que atuam nos receptores CCR 7. Os linfócitos B com receptores CXCR5 saem das vênulas dos folículos atraídos pelas quimiocinas CXCL 12 e 13 produzidas pelas células do estroma. Os linfócitos Th2 ativados adquirem o receptor CXCR 5, que lhes permite responder ao estímulo quimiotático das quimiocinas CXCL 2 e 13, o que os faz deslocarem-se em direção ao folículo. Os linfócitos B, que passam a expressar CCR 7, deslocam-se para a periferia do folículo atraídos pelas CCL 19 e 22 produzidas na área paracortical. Desse modo, encontram linfócitos Th2 com os quais cooperam. Os linfócitos Th1 e CD8+ ativados expressam o receptor CXCR 3, o que permite sua saída da circulação atraídos pela quimiocina CXCL 9. As células NK (NKC) possuem o receptor CCR 5 e saem do vaso atraídas pelas quimiocinas CCR 3 e 4. Os neutrófilos (PMN), que têm

receptor CXCR 1/2, saem atraídos pela quimiocina CXCL 8 (IL-8). Notar que o patógeno é reconhecido pelo receptor *toll-like* (TLR – *toll-like receptor*) em macrófagos teciduais (ou epitélio, fibroblasto etc.), os quais produzem as quimiocinas que dirigem o tráfego das células no local.

▸ **Outras formas de apresentação de antígenos.** Nos últimos anos, foi demonstrado que dois outros grupos de moléculas também podem apresentar antígenos a linfócitos T: (1) moléculas CD1; (2) moléculas semelhantes às da classe I (moléculas MHC I-símile).

Moléculas CD1 expressas em células apresentadoras de antígeno não são polimórficas e têm estrutura semelhante à da MHC I: três domínios α1, α2 e α3 extracitoplasmáticos associados a uma β_2-microglobulina. A sequência de aminoácidos é semelhante à da molécula MHC I apenas no domínio α1; os domínios α2 e α3 têm alguma homologia com os domínios β2 das moléculas MHC II. O processamento e a associação com CD1a, b, c ou d se fazem por mecanismos ainda não muito bem conhecidos, mas diferentes da associação com MHC I ou MHC II. Até o momento, foi demonstrado que as moléculas CD1a apresentam antígenos de natureza lipídica ou glicolipídica existentes em bactérias, não se conhecendo ainda os linfócitos T que reconhecem tais antígenos; possivelmente, são células Tγδ. As moléculas CD1d são encontradas em quantidade apreciável apenas no intestino, existindo em níveis muito baixos em outros órgãos.

As *moléculas MHC I-símile* são estrutural e funcionalmente semelhantes às MHC I, porém menos polimórficas e expressas em menor quantidade. Em camundongos, existem as moléculas Qa-1 e H2-M3; em humanos, são conhecidas as moléculas HLA-E, F e G. HLA-G tem distribuição peculiar e é encontrada no citotrofoblasto e em membranas coriônicas, na interface materno-fetal, razão pela qual se admite sua participação nas relações imunitárias entre o feto e a mãe (indução de tolerância materna a antígenos fetais). Estudos em camundongos mostram que moléculas MHC I-símile apresentam peptídeos endógenos e exógenos de modo semelhante ao de MHC I, mas seu papel na regulação da resposta imunitária ainda não é bem conhecido.

Regulação da resposta imunitária

A regulação da resposta imunitária começa já no início de sua montagem: quantidade do antígeno, sua natureza (solúvel ou particulado), resposta imediata (resposta imunitária inata) no local de penetração e estado imunobiológico do organismo no momento da imunização são fatores que sabidamente influem na qualidade e na intensidade da resposta. Grande quantidade ou quantidade muito pequena de antígeno induz tolerância; quantidades intermediárias, menores, estimulam a imunidade celular (resposta Th1), enquanto quantidades maiores promovem a resposta humoral (Th2). Antígenos solúveis, em baixas doses, induzem resposta Th2; antígenos particulados tendem a estimular resposta Th1. A via digestiva é boa para induzir tolerância. Quando ocorre ativação de macrófagos no momento da imunização, pode haver efeito adjuvante para uma resposta Th1; se a ativação é muito intensa, pode ocorrer supressão. Toda essa variação está relacionada com a produção de diferentes citocinas e quimiocinas no local em que o antígeno é apresentado, o que influi em sua captura, seu processamento e sua apresentação. É o ambiente gerado pelo exsudato inflamatório da resposta inata que determina, em grande parte, a qualidade e a intensidade da resposta adaptativa. Há de se considerar ainda a condição genética do indivíduo, especialmente em relação às MHC e à expressão de genes para citocinas e quimiocinas, moléculas que regem quase todos os aspectos da qualidade e da intensidade da resposta imunitária.

A regulação da resposta começa com a própria célula apresentadora de antígenos, que pode variar a apresentação (com diferentes MHC), e com as moléculas acessórias, fato importante para definir se a resposta será humoral ou celular ou se haverá tolerância. As citocinas existentes no microambiente em que estão as células dendríticas influenciam a sua maturação, determinando quais moléculas coestimuladoras estarão expressas na membrana no momento da apresentação.

Outro componente regulador importante são **linfócitos T reguladores (Treg)**, antes denominados linfócitos T supressores. São reconhecidos três grupos de linfócitos T reguladores: (1) linfócitos T CD4+ CD25+ Foxp3+ (conhecidos como *Treg naturais*), gerados no timo, autorreatores, responsáveis por manter os linfócitos autorreatores com potencial de se tornarem efetores (CD25 negativos) em estado de linfócitos virgens (ver adiante, Manutenção da tolerância natural a autoantígenos); (2) linfócitos *Treg induzíveis*, que se originam de linfócitos T CD4+ Foxp3-, antígeno-específicos. Se estimulados por TGF-β (LTreg i) ou por IL-10 (LTreg 1), tais linfócitos expressam Foxp3 e CTLA4 e produzem IL-10 e TGF-β, sendo responsáveis por inibir linfócitos Th1 e Th2 e células apresentadoras de antígenos. Um terceiro tipo de linfócito regulador (LTh3), gerado em mucosas, produz IL-4, IL-10 e TGF-β, que são importantes na geração de LTreg i e Treg 1. A formação de LTreg induzíveis na periferia é facilitada por coestimuladores, como ICOSL (*inducible T-cell costimulator ligand*) no momento do reconhecimento do antígeno; (3) linfócitos T CD8+ que produzem IL-10 e TGF-β, diferenciados a partir de linfócitos T CD8+ quando reconhecem epítopos em ambiente rico em TGF-β. Estes foram os primeiros linfócitos supressores descritos há décadas, mas, pelo fato de não serem estimulados a proliferar em cultura, sua existência foi questionada durante muito tempo. Recentemente, demonstrou-se que linfócitos NKT (linfócitos T com marcadores de NKC, com receptor que reconhece glicolipídeos apresentados por CD1d) também podem atuar como células supressoras.

Recentemente, demonstrou-se a existência de **linfócitos B reguladores**, com efeito modulador importante, antígeno específico, em modelos experimentais de doenças por hipersensibilidade e doenças autoimunitárias. Esses são linfócitos B CD5+, responsáveis pela produção de anticorpos naturais, tendo sido identificados no sangue circulante, na medula óssea, no

baço e na cavidade peritoneal de camundongos. Estudos experimentais mostram a existência de três populações semelhantes de linfócitos B reguladores: uma, produtora de IL-10, outra, produtora de TGF-β e a terceira expressa Foxp-3.

Os linfócitos T reguladores, especialmente CD4+, têm ação direta e específica, inibindo linfócitos CD4+ no momento do reconhecimento; podem, também, inibi-los por efeito parácrino de IL-10 e de TGF-β. Por esse motivo, ativação excessiva de linfócitos T reguladores por um antígeno pode induzir supressão da resposta a outros antígenos (é o que se conhece como *bystander supression*, ou seja, supressão que ocorre porque um linfócito que estava como espectador em local onde estava sendo executada a supressão sofreu efeito parácrino de citocinas produzidas por linfócitos supressores).

As respostas Th1 e Th2 têm efeitos inibidores cruzados: IFN-γ é inibidor potente da diferenciação de linfócitos Th2, enquanto IL-4 e IL-10 inibem linfócitos Th1. Por essa razão, quando um antígeno estimula forte resposta Th1, a resposta Th2 é fraca, e vice-versa. Esse fato é importante para a compreensão dos mecanismos patogenéticos de doenças infecciosas, nas quais os padrões de resposta inflamatória dependem da capacidade do organismo de montar respostas Th1 e Th2.

Idiótipos de anticorpos e de receptores T podem ser alvo de regulação via anticorpos e/ou células anti-idiotípicas. Os anticorpos e os receptores de linfócitos T possuem, na porção variável de suas moléculas, epítopos que variam de acordo com a especificidade do anticorpo ou do receptor. Recombinações gênicas que geram a diversidade das porções variáveis dessas moléculas possibilitam um imenso repertório de anticorpos e receptores capazes de reconhecer todos os epítopos existentes na natureza; cada anticorpo ou receptor possui epítopos que lhe são particulares, denominados *idiótipos.* Assim, todo anticorpo tem o seu idiótipo reconhecido por linfócitos B, que podem produzir anticorpos anti-idiótipo, os quais, por sua vez, têm idiótipos que induzem anticorpos antianti-idiótipos, e assim sucessivamente. Forma-se, portanto, uma rede de anti-idiótipos, os quais regulariam o sistema imunitário, já que esses anticorpos anti-idiótipos, ao reagirem com o idiótipo do anticorpo que funciona como receptor, podem estimulá-lo ou inibi-lo. A vacinação com imunoglobulina anti-Rh de uma mãe Rh^- que gerou um filho Rh^+ ilustra bem essa situação. O linfócito responsável por reconhecer o fator Rh tem como receptor um anticorpo anti-Rh, e o anticorpo da vacina possui o mesmo idiótipo desse receptor. O anticorpo anti-idiótipo gerado pela vacina reconhece o idiótipo no receptor e inativa ou mata o clone de linfócitos com esse receptor para reconhecer o antígeno Rh, ficando a mulher incapaz de produzir anticorpos anti-Rh quando entra em contato, em uma gestação seguinte, com eritrócitos que contenham esse antígeno.

▸ Imunopatologia

Imunopatologia é o estudo de lesões e doenças produzidas pela resposta imunitária. Neste capítulo, serão discutidos os aspectos gerais sobre a etiologia e a patogênese das doenças cuja natureza primária é um distúrbio na resposta imunitária, as quais podem ser agrupadas em quatro categorias: (1) doenças por hipersensibilidade; (2) doenças autoimunes; (3) imunodeficiências; (4) rejeição de transplantes.

Os mecanismos pelos quais a reação imunitária produz lesões são absolutamente os mesmos que ela utiliza para responder a um invasor e proteger o organismo. Assim, *anticorpos* exercem efeitos lesivos no hospedeiro porque podem: (1) inibir ou neutralizar a ação de moléculas biologicamente importantes (p. ex., anticorpos anti-insulina no diabetes); (2) reconhecer epítopos em receptores celulares, levando à sua estimulação ou inibição (p. ex., anticorpos inibidores de espermatozoides, anticorpos antirreceptor de TSH que estimulam a tireoide no hipertireoidismo idiopático); (3) reconhecer epítopos em células ou no interstício, lesando-os por ativação do complemento (p. ex., anticorpos antieritrócitos em anemias hemolíticas autoimunes); (4) localizar-se sobre mastócitos e basófilos (anticorpos citotrópicos) e induzir liberação de mediadores responsáveis por alterações funcionais e morfológicas (mecanismo básico das doenças alérgicas mediadas por IgE). Por outro lado, *resposta celular* causa lesões por ação de linfócitos T inflamatórios e T citotóxicos; os primeiros atraem e ativam macrófagos, e os últimos matam células por reconhecerem nas suas membranas epítopos associados a moléculas MHC I.

▸ Doenças por hipersensibilidade

O termo hipersensibilidade é muito utilizado na prática, mas muitas vezes de modo inadequado. A rigor, *hipersensibilidade* significa uma alteração para mais (hiper) na indução e na efetuação da resposta imunitária. No entanto, muitos autores se referem a hipersensibilidade à tuberculina para descrever a resposta normal ao teste tuberculínico. Só se pode falar em hipersensibilidade se houver uma resposta exagerada à tuberculina (p. ex., reação de 3 cm ou mais com necrose). Também se referem a mecanismos de hipersensibilidade para explicar a anemia hemolítica de recém-nascidos, quando na verdade a mãe apresenta uma resposta normal aos antígenos Rh do feto. No entanto, está sedimentada na literatura a interpretação de que os mecanismos básicos de agressão imunitária aos tecidos se dão por hipersensibilidade; tais mecanismos foram classificados por Gell e Coombs em quatro tipos ou grupos: (1) hipersensibilidade do tipo I, decorrente de anticorpos citotrópicos (IgE); (2) tipo II, mediada por anticorpos que ativam o complemento; (3) tipo III, envolvida na deposição de imunocomplexos; (4) tipo IV, associada à imunidade celular (Figura 11.7).

Neste texto, o termo hipersensibilidade será usado apenas no seu sentido exato, mas sempre fazendo-se correspondência com a classificação de Gell e Coombs, em razão da sua ampla difusão. Na verdade, muitas doenças por hipersensibilidade resultam de uma resposta exagerada a antígenos exógenos e geralmente inócuos, justificando-se plenamente o uso do termo

hipersensibilidade. Quase sempre, há participação também de um componente genético do indivíduo ou de uma particularidade nas propriedades do antígeno ou interferência de adjuvantes. É fácil compreender que, no desencadeamento dessa forma de resposta, os indivíduos chamados hipersensíveis ou alérgicos têm facilidade de desenvolver tais doenças; as pessoas normossensíveis tornam-se hipersensibilizadas por efeito de circunstâncias ligadas ao antígeno ou às condições imunobiológicas no momento de sua introdução. A palavra *alergia* (*alos* = diferente; *ergos* = trabalho) refere-se exatamente a um "trabalho" diferente da resposta imunitária esperada; o termo foi introduzido por Clemens von Pirquet, em 1906, para indicar estados de relativa imunidade (resistência aumentada, em se tratando de agentes infecciosos) e de aumento da sensibilidade (resposta mais intensa a antígenos do agente infectante). Desde então, a palavra alergia vem sendo largamente usada como sinônimo de hipersensibilidade, embora a definição exata de hipersensibilidade não tenha sido ainda bem estabelecida. As reações ou doenças por hipersensibilidade são divididas nas categorias descritas a seguir.

Doenças por hiperprodução de IgE (hipersensibilidade do tipo I)

Doenças por hipersensibilidade por síntese aumentada de IgE são conhecidas genericamente como alergias ou doenças anafiláticas, podendo ser localizada (anafilaxia localizada) ou sistêmica (choque anafilático). Asma brônquica, rinite alérgica, dermatite atópica (urticária) e alergia alimentar são os exemplos mais comuns de anafilaxias localizadas.

Todos os estados anafiláticos, localizados ou sistêmicos, dependem de: (1) contato com um antígeno exógeno em dose e via adequadas para ativar linfócitos Th2, os quais produzem: (a) IL-4, que induz diferenciação de linfócitos B para a produção de IgE; (b) IL-3 e IL-5, que promovem proliferação e ativação de eosinófilos, com eosinofilia. IL-3 induz também diferenciação de basófilos e mastócitos. Uma vez sintetizada, a IgE localiza-se em receptores para Fcε (FcεI) em mastócitos e basófilos. Nessas circunstâncias, fala-se que o organismo está sensibilizado; (2) contato desencadeante com o antígeno sensibilizador, denominado alérgeno, que se difunde e encontra IgE na superfície de mastócitos; (3) ativação de mastócitos e/ou basófilos por ligação do alérgeno a duas moléculas de IgE, cruzando-as, o que provoca liberação dos produtos dos grânulos dessas células e síntese de mediadores lipídicos (especialmente PAF, prostaglandinas D_2 e leucotrienos [cisteinil leucotrienos], estes antigamente denominados SRS-A, de *slow reaction substance of anafilaxis*), IL-1, TNF-α, fator quimiotático para eosinófilos e quimiocinas do grupo CC, como eotaxinas (CCL11 e 26), RANTES (CCL5) e MCP (CCL7, 8 e 13). Os produtos dos grânulos dessas células (histamina, cimases, triptases etc.) induzem manifestações imediatas da doença (as que ocorrem nas primeiras duas horas – fase imediata). Mais tardiamente, há maior influxo de linfócitos e aumento da produção de quimiocinas, com atração de maior número de eosinófilos, macrófagos e polimorfonucleares, instalando-se uma reação inflamatória tardia, responsável pela manutenção das manifestações anafiláticas e pelo estado de hipersensibilidade aos mediadores nos receptores teciduais (fase tardia).

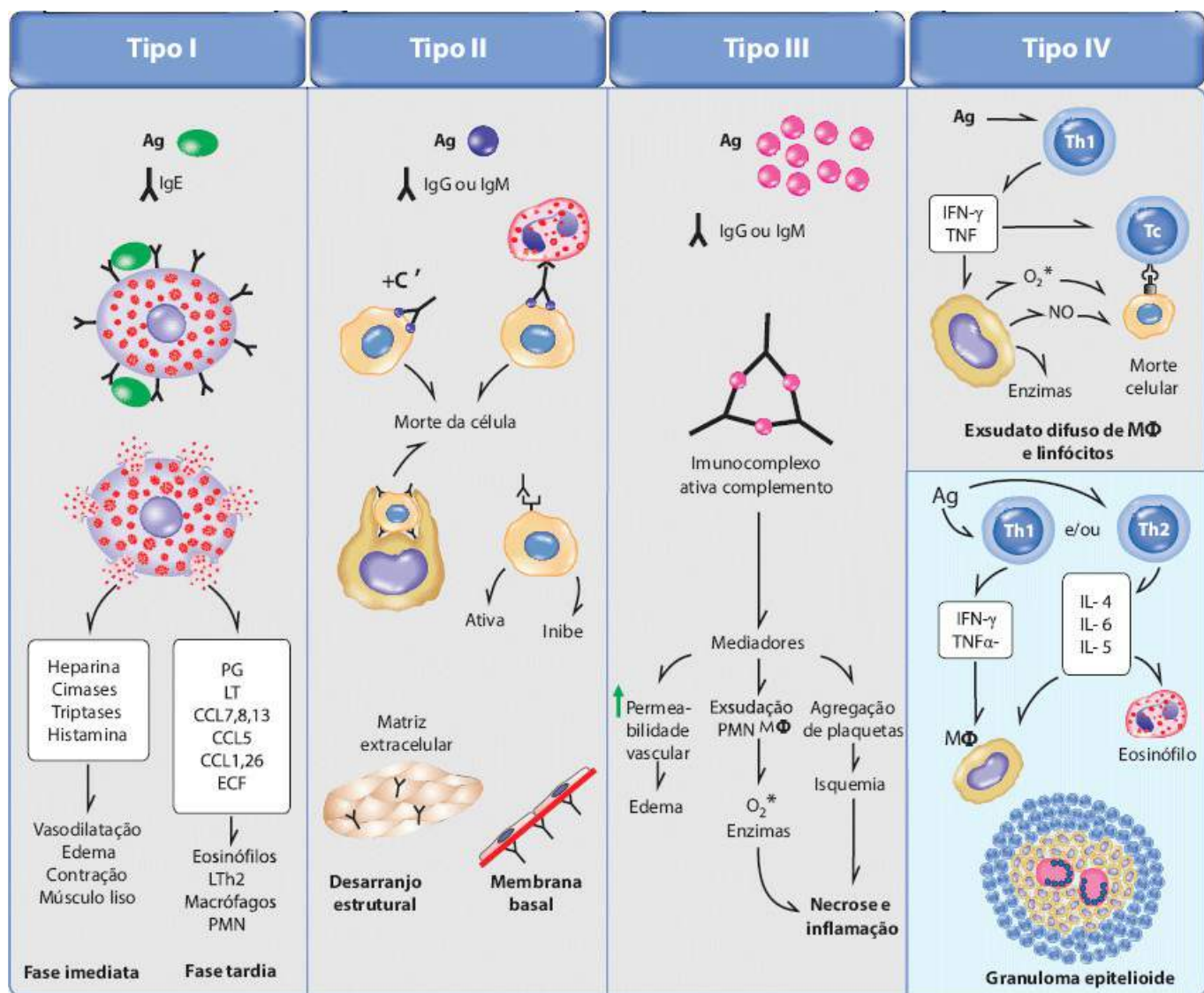



Figura 11.7 Principais mecanismos imunitários de agressão, segundo a classificação de Gell e Coombs.

A capacidade de produzir IgE e de se sensibilizar para reações anafiláticas é geneticamente determinada. Há indivíduos que produzem IgE em baixas quantidades (67% têm IgE sérica < 0,15 μg/mL e 20% têm 0,15 a 0,5 μg/mL) e os que a sintetizam em grandes quantidades (9% têm 0,5 a 1 μg/mL de IgE e 3% têm acima de 1 μg/mL); os alérgicos são a maioria entre os 12% da população que são grandes produtores de IgE. Embora os fatores genéticos que controlam a produção de IgE não sejam ainda bem conhecidos, a ocorrência familiar de alergias reforça a ideia da existência deles e da sua importância. A herança genética que interfere na suscetibilidade às alergias parece ser multigênica, já que a produção de IgE depende de genes que regulam a síntese de IL-4 (cromossomo 5) e seus receptores, receptores para Fcε (cromossomo 11), moléculas apresentadoras de antígeno (MHC) e moléculas coestimuladoras necessárias para induzir a síntese de IgE por linfócitos B.

As MHC II têm influência na produção de IgE, pois as de maior afinidade aos antígenos podem reconhecer mais facilmente os peptídeos dos alérgenos e apresentá-los a linfócitos Th2. Estes os reconhecem com facilidade porque os alérgenos penetram no organismo em pequenas doses, e as concentrações do complexo MHC II-peptídeos do alérgeno na superfície de células apresentadoras são baixas. Quando em baixa densidade, complexos MHC II-peptídeo na superfície de células apresentadoras estimulam os linfócitos Th2 e, consecutivamente, a produção de IgE. Indivíduos com haplótipos MHC II com alta afinidade para algum alérgeno (ou, mais raramente, alguns poucos alérgenos) desenvolvem alergia por excesso de produção de IgE quando expostos a baixas concentrações do alérgeno desencadeante. No entanto, são pessoas que respondem bem ao tratamento com vacinas dessensibilizantes com doses crescentes do alérgeno, porque, tendo MHC II de alta afinidade para esse alérgeno, as células apresentadoras, na presença de doses progressivamente maiores do alérgeno, aumentam a concentração do complexo MHC II-peptídeo na superfície, o que estimula linfócitos Th1 (T inflamatórios). Estes produzem IFN-γ, o qual não só inibe a síntese de IgE (por bloqueio na ativação de linfócitos Th2) como também aumenta a produção de IgG_2 e IgG_4, que podem bloquear o alérgeno antes de ele chegar aos mastócitos. Essas observações explicam por que somente algumas pessoas alérgicas, que possuem MHC II de alta afinidade para o alérgeno, respondem ao tratamento com vacinas dessensibilizantes.

Há pessoas que produzem IL-4 em excesso diante de qualquer estímulo antigênico e, portanto, sintetizam grande quantidade de IgE em resposta a esses antígenos. Esses são os chamados indivíduos atópicos ou geneticamente alérgicos, os quais com grande facilidade desenvolvem alergia a uma gama variada de alérgenos e que geralmente não se beneficiam da

terapêutica com vacinas dessensibilizantes.

Existe, ainda, um terceiro grupo de indivíduos que respondem de modo exacerbado a qualquer antígeno, ou seja, apresentam um defeito no controle da resposta imunitária, especialmente nos mecanismos supressores. Essas pessoas não só desenvolvem doenças alérgicas com facilidade como também são mais propensas a doenças por autoagressão.

Fatores ligados ao antígeno e ao ambiente também influenciam a produção de IgE. Ao lado do perfil genético, a síntese de IgE depende muito da qualidade e da quantidade do antígeno. Antígenos solúveis e em baixas doses podem comportar-se como alérgenos. É o que acontece com poeiras domésticas, por exemplo, que são alérgenos para muitas pessoas; tais poeiras contêm material orgânico de ácaros que é inalado em pequena quantidade, solubilizado e absorvido pela mucosa respiratória. O acesso do alérgeno pela via respiratória parece muito importante na indução de alergia respiratória (rinite alérgica ou asma brônquica). No entanto, pouco se sabe sobre a via de acesso de alérgenos que induzem dermatite atópica (para a maioria dos estudiosos, não é a via cutânea, que geralmente induz dermatite de contato, doença que depende da imunidade celular). Indivíduos com alergia alimentar possuem linfócitos T CLA+ e, com frequência, apresentam dermatite atópica.

Infecções parasitárias, especialmente com helmintos que invadem os tecidos, desviam a resposta para o lado de linfócitos Th2 e podem favorecer a produção de IgE diante de antígenos não relacionados com o parasito. Isso explicaria a observação de alguns autores, não confirmada por outros, de maior frequência de manifestações de alergia respiratória em crianças com helmintíases intestinais. No entanto, quando se avalia a prevalência de asma brônquica em jovens e adultos, verifica-se ser muito maior em países desenvolvidos (onde verminoses são incomuns) do que em países subdesenvolvidos (onde helmintíases são frequentes). Parece que a controvérsia estaria relacionada com o fato de que, em infecções helmínticas primárias, o efeito adjuvante é maior, mas, em infecções repetidas, esse efeito é menor, provavelmente por exaustão parcial do sistema Th2 ou por produção excessiva de reguladores dessa resposta.

Pessoas alérgicas que produzem muita IgE geralmente têm facilidade de sofrer infecções no órgão de choque da alergia. Isso é muito evidente na dermatite atópica, na qual infecções virais (herpes), micóticas (*Trichophyton rubrum*) e bacterianas (estafilococos) são comuns. A maior sensibilidade local a infecções se explicaria pela síntese de IL-10 e IL-4, que inibem a produção de IFN-γ e, portanto, a ativação de linfócitos Th1, importantes na imunidade contra vírus e bactérias. Alguns autores admitem que estafilococos podem constituir fator de amplificação da reação alérgica por meio de enterotoxinas, que funcionam como superantígenos estimuladores de linfócitos Th2, aumentando a síntese de IgE. Por outro lado, a produção de IgE antiestafilococo induziria liberação de histamina, e esta atuaria diminuindo o poder microbicida dos fagócitos no local. É possível, portanto, que estados alérgicos com hiperprodução de IgE se associem a algum defeito em outros mecanismos microbicidas, especialmente de fagócitos, como foi descrito na síndrome de hipergamaglobulinemia E idiopática ou síndrome de Jó.

Reação anafilática localizada

Reação anafilática localizada surge em locais determinados do organismo (pele, mucosas, intestinos, brônquios etc.) e tem duas fases. A *fase imediata* ou aguda da reação anafilática depende de produtos liberados por mastócitos e basófilos: (1) histamina, que atua em receptores: (a) H_1 de vasos sanguíneos (músculo liso e endotélio), induzindo vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular, responsáveis por hiperemia e edema nos locais em que se deu a penetração do antígeno; (b) H_1 da musculatura lisa não vascular, causando contração (broncoconstrição, aumento da motilidade intestinal) ou relaxamento (musculatura lisa de esfíncteres); (c) H_2 de glândulas exócrinas, aumentando a secreção, especialmente de muco, também estimulada por cimases liberadas por mastócitos; triptases produzidas por mastócitos não só induzem liberação de cininas, como também tornam as estruturas teciduais mais sensíveis aos diversos mediadores liberados, pois são peptidases que inativam peptídeos broncodilatadores; (2) leucotrienos, que têm ação sinérgica com a histamina em vasos e musculatura lisa não vascular; (3) PAF (fator ativador de plaquetas), que aumenta a permeabilidade vascular e produz contração da musculatura lisa dos brônquios e do intestino. Ao lado disso, terminações nervosas aferentes levam estímulos ao sistema nervoso central, desencadeando reflexo parassimpático que, por via vagal, libera acetilcolina nos brônquios, agravando a broncoconstrição e aumentando a secreção de muco.

A *fase tardia* depende de: (1) IL-1, que é produzida por mastócitos e células do órgão afetado (epitélios da epiderme, dos brônquios ou do intestino, conforme o caso). IL-1 também ativa o endotélio, que expõe moléculas de adesão para eosinófilos, neutrófilos e linfócitos T CD4+ (Th2). A localização específica de células Th2 no local da reação alérgica está ligada à expressão de moléculas de adesão na superfície de linfócitos quando estes são estimulados pelo alérgeno no linfonodo e por receptores para quimiocinas liberadas na área da reação anafilática. Esse fato é bem evidente na dermatite atópica, na qual os linfócitos dominantes no exsudato expressam a molécula CLA (*cutaneous lymphocyte antigen*). No entanto, não se sabe qual molécula de adesão é expressa nos linfócitos Th2 que se acumulam na mucosa brônquica de pacientes asmáticos (haveria uma molécula brônquio-específica?), mas sabe-se que eotaxinas (CCL11 e 26), RANTES (CCL5) e MCP (CCL7, 8 e 13) são fundamentais e atuam em receptores CXCR3 desses linfócitos; (2) fator eosinotático da anafilaxia liberado por mastócitos, que atrai os primeiros eosinófilos; (3) fator quimiotático de alto peso molecular produzido por mastócitos, que atrai neutrófilos, os quais, juntamente com eosinófilos, formam o exsudato inflamatório inicial no processo. A presença de eosinófilos exsudados leva à formação de cristais de Charcot-Leyden no interstício ou na luz de

cavidades naturais, onde se acumulam. Na asma brônquica, a proteína básica principal de eosinófilos lesa o epitélio respiratório e aumenta a reatividade da musculatura brônquica aos mediadores; (4) mais tardiamente, mastócitos, basófilos e células residentes do órgão (ceratinócitos em alergias cutâneas, epitélio brônquico em alergias respiratórias etc.) ativados liberam IL-4, IL-5, CSF e quimiocinas, especialmente CCL11 e 24 (eotaxinas), CCL (RANTES), CCL2-4 e CXCL9 e 10, o que atrai grande número de linfócitos T CD4+ (Th2), monócitos e novos eosinófilos, mastócitos e basófilos. A participação de basófilos no local de uma reação anafilática é bem evidente na rinite alérgica, na qual essas células podem ser facilmente pesquisadas em raspados da mucosa nasal. Nessa doença, a participação de basófilos na fase tardia da reação é muito mais importante do que a de mastócitos. A pesquisa de mediadores típicos de mastócitos, como a cimase, é negativa na fase tardia da rinite alérgica, quando se demonstra ser grande a exsudação de basófilos. A IL-4 aumenta a expressão de receptores para Fcε (Fcε III, de baixa afinidade) em macrófagos e células dendríticas, fazendo com que essas células sejam ativadas na presença do alérgeno, liberando citocinas inflamatórias (IL-1 e TNF-α). Essa inflamação amplifica e sustenta as manifestações da doença alérgica, por ação de citocinas liberadas por células do exsudato. A intensidade da reação inflamatória tardia nos processos anafiláticos localizados é muito intensa na dermatite atópica, mas existe também nos brônquios de asmáticos e no intestino de pessoas com alergia alimentar. As citocinas são responsáveis por hiperatividade dos tecidos em que ocorreu a reação anafilática, tornando-os hipersensíveis a inúmeros estímulos, mesmo que diferentes dos alérgenos. Isso explica por que a pele de atópicos é mais sensível a irritações, os brônquios de asmáticos são mais irritáveis por agentes diversos e obstrução e corrimento nasais são mais comuns em pacientes com rinite alérgica na presença de qualquer fator irritativo, mesmo que não alergênico. A Figura 11.8 mostra os principais eventos nas fases imediata e tardia da asma brônquica.

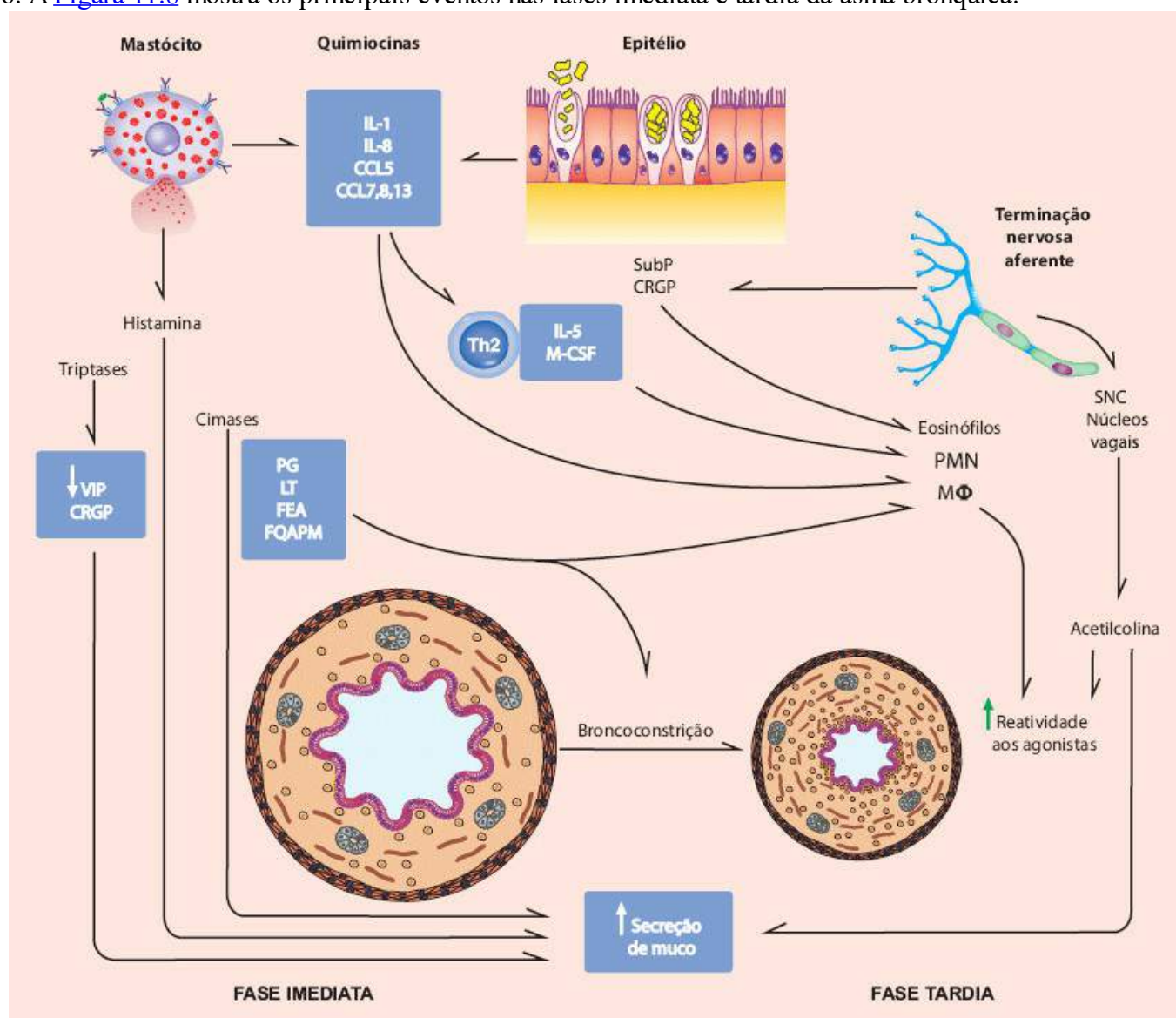



Figura 11.8 Principais eventos nas fases imediata e tardia (ou inflamatória) da asma brônquica. VIP = peptídeo intestinal vasoativo; CRGP = peptídeo relacionado com o gene da calcitonina; SubP = substância P; PG = prostaglandina; LT = leucotrieno; FEA = fator eosinotático da anafilaxia; FQAPM = fator quimiotático de alto peso molecular.

Nas anafilaxias localizadas, as lesões teciduais na fase imediata são representadas por hiperemia, edema e aumento da secreção de muco, com escasso exsudato inflamatório (eosinófilos e neutrófilos). Após as primeiras horas, o quadro se modifica pela instalação progressiva de reação inflamatória, com aumento do exsudato celular (eosinófilos, neutrófilos, linfócitos e macrófagos), mas com escassos fenômenos degenerativos e necróticos.

Indivíduos que não produzem grande quantidade de IgE podem apresentar reação alérgica intensa. Tais casos se explicam porque: (1) os receptores para os mediadores liberados são mais numerosos; (2) ocorre inibição parcial de seus antagonistas; (3) há exaltação de receptores agonistas. Existem casos de asma brônquica não alérgica e não acompanhada de hiperprodução de IgE, em indivíduos que apresentam distúrbio primário em receptores da musculatura brônquica. Irritantes da mucosa brônquica agravam o quadro de asma porque produzem estímulos colinérgicos, potencializando os efeitos dos receptores para histamina e outros mediadores liberados por mastócitos. Na coqueluche, a toxina da *Bordetella pertussis* inibe parcialmente os receptores beta da árvore respiratória, diminuindo, assim, os efeitos antagônicos aos receptores de histamina, o que desencadeia crises de broncoconstrição mesmo quando a liberação desse mediador é pequena.

Reação anafilática sistêmica

Choque anafilático ocorre quando o alérgeno induz sensibilização de mastócitos de forma sistêmica; o contato subsequente com dose desencadeante promove ativação e desgranulação sistêmica dessas células e liberação de grande quantidade de mediadores, o que resulta em queda da pressão arterial, broncoconstrição, relaxamento de esfíncteres, prurido generalizado e edema de glote, orelhas e lábios; se não tratado rapidamente, o paciente morre por insuficiência circulatória.

Modelos experimentais de reações anafiláticas

Sensibilização de animais de laboratório pode ser obtida com vários alérgenos capazes de levar à hiperprodução de IgE, sendo facilmente conseguidos modelos de anafilaxia localizada e sistêmica.

Choque anafilático experimental pode ser induzido em cobaios, ratos, camundongos e cães. Quando imunizados com ovalbumina (dose sensibilizante) e recebem injeção intravenosa de solução diluída dessa mesma substância (dose desencadeante), cobaios apresentam, alguns minutos depois, dificuldade respiratória, prurido no focinho, tosse, eliminação de urina e fezes, vômitos e queda da pressão arterial, podendo chegar à morte por choque e insuficiência respiratória grave, manifestações que podem ser prevenidas pelo uso de anti-histamínicos antes da dose desencadeante. Cobaias são particularmente sensíveis aos efeitos da histamina, especialmente na musculatura lisa, razão pela qual apresentam manifestações de choque anafilático semelhantes às observadas em humanos. Se o soro de uma cobaia imunizada for transferido por inoculação intradérmica para outra cobaia, e se esta receber dose desencadeante de ovalbumina por via venosa, a IgE do soro localiza-se em mastócitos da derme, provocando eritema e edema locais. Essa reação anafilática localizada passiva (anafilaxia cutânea passiva) pode ser facilmente demonstrada se juntamente com a dose desencadeante do antígeno for introduzido azul de Evans, o qual extravasa na área em que foi feita injeção intradérmica de soro.

A anafilaxia cutânea passiva foi utilizada no passado em humanos para demonstração de anticorpos IgE séricos. Soro de paciente que se admitia estar sensibilizado era injetado na derme de uma pessoa não sensibilizada, a qual recebia, no mesmo local e pelo menos 12 h depois, outra injeção intradérmica do antígeno que se suspeitava ser o sensibilizante (alérgeno): o aparecimento de pápula eritematosa indicava a presença de IgE no soro transferido, que se fixava em mastócitos da derme do receptor, os quais liberavam histamina após injeção do antígeno desencadeante. Esse procedimento é conhecido como reação de Paunsnitz-Kustner, mas não é mais utilizado devido ao risco de transmissão de doenças virais por meio da injeção de soro.

Reações anafiláticas experimentais variam em diferentes espécies, e seu aparecimento depende muito do animal e do adjuvante utilizados. Em camundongos e ratos, anafilaxia sistêmica com ovalbumina pode ser induzida pela injeção desta juntamente com *B. pertussis*, mas não é alcançada quando se usa adjuvante de Freund. Há linhagens de camundongos geneticamente mais suscetíveis a produzir IgE, o que confirma a importância de fatores genéticos em doenças alérgicas. Manifestações de choque anafilático nessas espécies se dão mais no trato digestivo, com intensa congestão e hemorragia na mucosa e na submucosa, mas com escassas manifestações respiratórias. Em cães, reação anafilática sistêmica acompanha-se de insuficiência circulatória grave devido a intensa dilatação e congestão dos vasos hepáticos. Em camundongos existe uma anafilaxia dependente de IgG, reconhecida em receptores FcγII de macrófagos, que, ativados, produzem grande quantidade de PAF, responsável pelas manifestações anafiláticas. Não se sabe se esse tipo de anafilaxia também ocorre em humanos.

Anafilaxias localizadas, como alergia cutânea ou respiratória, podem ser induzidas em alguns animais de laboratório. Modelos experimentais de hiper-reatividade brônquica são conseguidos em cobaias, coelhos e macacos quando se faz sensibilização por inalação.

Estudos de sensibilização com alérgenos do ambiente humano e relacionados com asma brônquica mostram que existem linhagens de camundongos fortemente reativas e linhagens fracamente reatoras, demonstrando mais uma vez a importância do fator genético na hiperprodução de IgE. A reatividade não é genérica nem inespecífica: uma linhagem pode ser fracamente reatora a um alérgeno e dar boa resposta para outro. Para alérgenos extraídos do ácaro *Dermatophagoides pteronyssinus* e inoculados em alúmen de potássio, camundongos C57B1/6 e CBA são bons reatores, enquanto os BALB/c reagem pouco (estes, no entanto, são bons reatores à ovalbumina).

Utilizando-se modelos murinos de hiperprodução de IgE, verificou-se que certos alérgenos estimulam determinados clones de linfócitos Th2 que usam preferencialmente o gene β (Vβ8.1/8.2); transferência de linfócitos T CD4+ com esse genótipo aumenta a produção de IgE no receptor, enquanto transferência de linfócitos T CD8+ não induz IgE e pode, ainda, inibir a produção de IgE já iniciada. Admite-se que IFN-γ produzido por linfócitos T CD8+ seja o mediador dessa inibição.

Em camundongos *knock-out* para IL-4, demonstrou-se que essa citocina é indispensável para a síntese de IgE. Já os

níveis de IgG_1 reduzem-se apenas em cerca de um terço, mostrando que outras citocinas são importantes na síntese desse isótipo (IL-6 em camundongos e IL-13 em humanos).

Camundongos sensibilizados com o alérgeno em alúmen têm resposta cutânea imediata, com eritema e edema imediatamente após injeção intradérmica da substância, de modo semelhante ao que ocorre em humanos, reação mediada por IgE e IgG_1, que se prendem aos mastócitos nos receptores FcεRI e FcεRIII. Essa reação cutânea correlaciona-se com produção elevada de IgE/IgG_1 e com ativação de linfócitos Th2 pelo alérgeno.

Pode-se, também, estudar a resposta da musculatura traqueal de camundongos sensibilizados mediante estímulos elétricos. O estímulo médio necessário para desencadear contração em animais sensibilizados está em nível semelhante ao de animais não sensibilizados; no entanto, após inalação do alérgeno, que induz reação local, os animais sensibilizados passam a responder a estímulos significativamente menores do que os não sensibilizados. Essa hiper-reatividade é transitória e só se mantém se persistir a estimulação com o alérgeno.

Nesses modelos murinos, o exsudato inflamatório na mucosa brônquica, 24 h após a reação alérgica, é muito escasso e formado por mononucleares, sem eosinófilos. Portanto, nesses modelos não se consegue a fase tardia da reação alérgica típica da asma humana, o que explica o fato de a hiper-reatividade da musculatura traqueal ser transitória e não persistente.

Apesar de não apresentarem resposta tardia, camundongos tratados localmente com IL-5 por via intranasal ou intratraqueal desenvolvem eosinofilia na mucosa brônquica e estado de hiper-reatividade da musculatura lisa para estímulos elétrico e químico, mostrando que o exsudato de eosinófilos é importante nessa hiper-reatividade.

Doenças produzidas pela ação citopática de anticorpos (hipersensibilidade do tipo II)

Estão incluídas nesse grupo entidades consideradas em muitos textos doenças por hipersensibilidade, mas que, na verdade, nem sempre o são, embora reatividade anormal possa estar presente em algumas delas. A anemia hemolítica por transfusão de sangue incompatível é um bom exemplo dessa condição. Na doença, a hemólise é causada por anticorpos antiantígenos de eritrócitos trazidos no plasma do doador e inexistentes no receptor do sangue. Trata-se, portanto, de uma resposta absolutamente normal do sistema imunitário, não havendo aqui nenhum indício de hipersensibilidade. O mesmo acontece com a doença hemolítica do recém-nascido, na qual a mãe Rh^- entra em contato com o fator Rh do feto e produz anticorpos contra esse antígeno.

Em doenças hemolíticas induzidas por medicamentos, estes funcionam como haptenos presos a proteínas na membrana de células circulantes; a capacidade de produzir anticorpos contra eles depende da existência, no indivíduo, de MHC II para reconhecer o peptídeo com o hapteno associado. As pessoas portadoras dessa condição (geneticamente determinada) são mais suscetíveis a ter hemólise, o que leva a que sejam consideradas hipersensíveis aos medicamentos que induzem o fenômeno hemolítico.

Em doenças hemolíticas, a citopenia circulante é provocada por: (1) efeito citolítico do anticorpo, que ativa o complemento sobre a célula-alvo; (2) ação opsonizadora do anticorpo, favorecendo a fagocitose da célula opsonizada, especialmente no baço.

Anticorpos citotóxicos dirigidos contra estruturas teciduais podem ser induzidos por contato com antígenos de microrganismos que dão reação cruzada com antígenos teciduais. Nesses casos, a produção de altos títulos desses anticorpos depende do perfil genético do indivíduo, o que pode ser considerado um estado especial de reatividade ou de hipersensibilidade. É o que ocorre na glomerulonefrite com hemorragia pulmonar (síndrome de Goodpasture), que é causada por anticorpos antimembrana basal de glomérulos e capilares pulmonares induzidos por antígenos estreptocócicos que possuem epítopos semelhantes a glicoproteínas da membrana basal. As lesões glomerular e pulmonar resultam de ativação do complemento na membrana basal dos capilares desses órgãos. De modo semelhante, anticorpos induzidos por epítopos de estreptococos beta-hemolíticos do grupo A são responsáveis pelas lesões da doença reumática no tecido conjuntivo, no miocárdio e em neurônios do sistema nervoso central.

Anticorpos podem ainda estimular ou inibir células quando reconhecem epítopos em receptores de membrana. Anticorpos estimuladores da tireoide (ver doença de Basedow-Graves, Capítulo 29) e anticorpos inibidores de espermatozoides são bons exemplos dessa situação.

Modelos experimentais de doenças produzidas por efeito citopático de anticorpos

O mais conhecido é o da glomerulonefrite por soro nefrotóxico, bastante superponível à glomerulonefrite que ocorre na síndrome de Goodpasture. Essa afecção pode ser obtida em ratos mediante inoculação de soro de coelho, pato ou cabra, animais previamente imunizados com extrato de rim de rato em adjuvante completo de Freund (modelo original introduzido por Masugi). Posteriormente, demonstrou-se que lesões semelhantes podem ser produzidas pela transferência passiva de soro de coelho ou cabra imunizados com membrana basal (MB) glomerular em adjuvante de Freund. Os efeitos da injeção de soro anti-MB (ou antirrim) manifestam-se de modo bifásico: (1) agressão imediata à membrana basal glomerular, com proteinúria expressiva; (2) lesão tardia decorrente da produção de anticorpos em ratos contra os anticorpos heterólogos inoculados, agora presos à membrana basal glomerular. Se os anticorpos fixam complemento, instala-se uma glomerulonefrite do tipo proliferativo, com exsudato de neutrófilos; quando não há ativação do complemento, a glomerulonefrite caracteriza-se por proliferação epitelial. A imunofluorescência mostra depósitos lineares de imunoglobulinas nos glomérulos na primeira e

segunda fases, podendo ser demonstrada também deposição de complemento.

Em animais utilizados para imunização com membrana basal, especialmente carneiro, pode-se desenvolver glomerulonefrite com depósitos lineares de imunoglobulinas dois a três meses após imunização. Esses animais possuem anticorpos anti-MB circulantes que produzem glomerulonefrite quando transferidos para outros cordeiros.

Citopenia pode ser provocada em animais de laboratório pela injeção de soro heterólogo de um animal previamente imunizado com a célula (ou seus antígenos) que se quer depletar. Assim, são obtidos soros antiplaquetário, antineutrófilos, antilinfócitos, antieritrócitos ou, ainda, soros mais específicos contra determinadas populações celulares, como soros anti-CD4 e anti-CD8, utilizados para depletar especificamente linfócitos T auxiliares ou citotóxicos.

Doenças produzidas por imunocomplexos (hipersensibilidade do tipo III)

O destino natural de complexos antígeno-anticorpo (imunocomplexos, IC) são a sua fagocitose e eliminação. Se IC depositam-se em tecidos, podem produzir lesões por ativação do complemento e/ou por desestruturação de componentes da matriz extracelular.

Receptores para Fc de IgG ou para C3b exercem papel importante na remoção de IC e na resposta após essa remoção. Os receptores FcRγII induzem endocitose de IC sem provocar resposta inflamatória, por possuírem uma sequência ITIM (*immunoreceptor tyrosine based inhibition motif*), a qual induz vias inibidoras da liberação, por fagócitos, de mediadores da inflamação. Ao contrário, FcRγIII possui um motivo ITAM (A, de *activator*), que, após ligação de IC com FcR, ativa vias de liberação de citocinas e de outros mediadores pró-inflamatórios. IC com C3b ligados a Fc de IgG ficam impedidos de se ligar a receptores FcRγ, exercendo o complemento papel protetor contra possíveis efeitos lesivos de imunocomplexos, mediados por sua endocitose por meio de FcRγIII. Os IC endocitados por CR3 (CD18/CD11b) não induzem resposta inflamatória. Por outro lado, C5a é a molécula do complemento mais envolvida em lesões por IC, pois reduz a expressão de FcRγII e aumenta a expressão de FcRγIII, elevando o potencial inflamatório de IC.

Imunocomplexos podem depositar-se em tecidos em duas condições: (1) quando são circulantes, pequenos e solúveis, deixam a circulação e depositam-se na parede de vasos e tecidos perivasculares; (2) quando são formados e se precipitam no próprio tecido. Como em geral são grandes e precipitáveis, imunocomplexos que se formam na circulação são transportados margeando a corrente sanguínea, colocando-os em contato com a superfície de fagócitos do fígado e do baço, que os removem rapidamente (a remoção é facilitada por ativação de moléculas de C3 em IC ainda na circulação). IC formados com pouco excesso de antígeno são pequenos e solúveis e, por essa razão, circulam por algum tempo antes de serem fagocitados, podendo depositar-se em tecidos.

As lesões e doenças provocadas por imunocomplexos são muito frequentes. Serão estudadas a seguir as lesões por IC induzidas por contato com antígenos exógenos; as lesões por IC com autoantígenos serão abordadas com as doenças por autoagressão.

Lesões por imunocomplexos depositados onde se formam (fenômeno de Arthus)

A injeção de um antígeno na pele de um animal previamente imunizado e que produziu IgG ou IgM é seguida da formação de IC que se depositam no interstício, ativam o complemento e desencadeiam uma reação inflamatória local. Esta é a *reação de Arthus*, que se caracteriza por edema e hiperemia e, ao microscópio, mostra exsudato de neutrófilos e macrófagos, transformação fibrinoide do interstício e, muitas vezes, vasculite e trombose de pequenos vasos. Tais alterações resultam da formação de IC e da ativação do complemento, que libera peptídeos vasoativos responsáveis por hiperemia e aumento da permeabilidade vascular (C2a, C3a e C5a induzem liberação de histamina e quimiocinas por mastócitos) e por quimiotaxia de neutrófilos e macrófagos (C5a, C4a, quimiocinas). Ao fagocitarem IC, os fagócitos liberam enzimas (metaloproteases, como colagenases, elastases e catepsinas) que digerem os componentes do interstício e a fibrina, formando o material fibrinoide. A trombose resulta de lesões da parede vascular provocadas por imunocomplexos nela depositados.

Em *alveolites alérgicas*, a sensibilização faz-se pela via respiratória. Em exposições subsequentes, o antígeno, inalado em grande quantidade, deposita-se nos alvéolos, encontra anticorpos na parede alveolar e com eles forma IC, desencadeando um processo inflamatório (alveolite) acompanhado de manifestações asmatiformes decorrentes da ação broncoconstritora de complemento, histamina e eicosanoides liberados por mastócitos e células inflamatórias. As alveolites alérgicas são, em geral, doenças ambientais e profissionais, e estão relacionadas com a exposição do indivíduo a ambientes em que o antígeno existe disperso no ar: fungos do feno (pulmão do fazendeiro), proteína nas fezes de aves (pulmão dos tratadores de aves) etc.

Lesões por imuncomplexos circulantes

O exemplo típico de lesões por IC circulantes é a *doença do soro*. Quando um indivíduo recebe soro heterólogo para tratamento ou prevenção de uma doença (p. ex., soro antidiftérico), pode apresentar, 1 semana depois, febre, dores articulares, urticária e proteinúria; tais manifestações desaparecem em geral em poucos dias, e o paciente se recupera. Os mecanismos patogenéticos da doença do soro envolvem a formação de IC entre a imunoglobulina heteróloga e anticorpos IgM e IgG formados contra essa imunoglobulina; como a quantidade de soro injetada é grande, a proteína heteróloga ainda está em altos níveis na circulação quando os primeiros anticorpos aparecem, o que favorece a formação de IC com excesso de antígeno, portanto pequenos e solúveis (Figura 11.9). Os IC circulam, atravessam a parede de vasos, depositam-se nos espaços perivasculares e ativam o complemento, produzindo reação inflamatória com características semelhantes às descritas para o

fenômeno de Arthus. A febre deve-se à liberação de pirógenos por leucócitos que fagocitam IC; a artralgia decorre de depósitos de IC na membrana sinovial, produzindo artrite e liberação de IL-1 e TNF-α; a proteinúria deve-se a depósitos de IC nos glomérulos e, consequentemente, a glomerulonefrite. As manifestações desaparecem, porque, com aumento da concentração plasmática de anticorpos, formam-se IC mais facilmente fagocitáveis, e a proteína heteróloga é rapidamente retirada da circulação.

Imunocomplexos circulantes solúveis despositam-se em glomérulos (Figura 11.10) por causa de peculiaridades dos capilares glomerulares: são fenestrados e permitem a passagem de IC, que ficam presos entre o endotélio e a membrana basal, formando depósitos granulares facilmente identificados por imunofluorescência ou imunoperoxidase. As lesões glomerulares podem corresponder a uma glomerulonefrite clássica com exsudato de neutrófilos e macrófagos, com ou sem material fibrinoide, ou podem ser representadas por espessamento irregular da membrana basal, que fica desarranjada por depósitos de IC no seu interior e na sua superfície. Pouco se sabe sobre os mecanismos que levam ao predomínio de lesões tipicamente inflamatórias ou de lesões membranosas com proliferação epitelial.

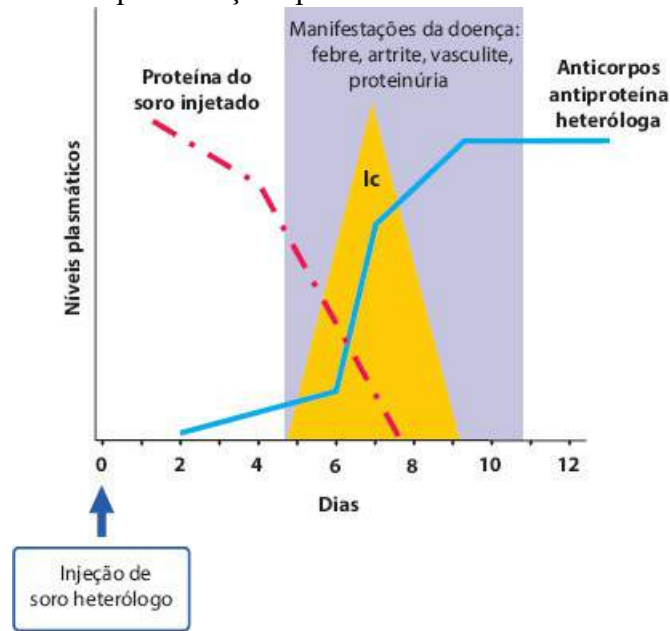



Figura 11.9 Doença do soro por injeção de soro heterólogo. As manifestações da doença iniciam-se quando começam a aparecer os imunocomplexos (IC) e duram aproximadamente 1 semana.

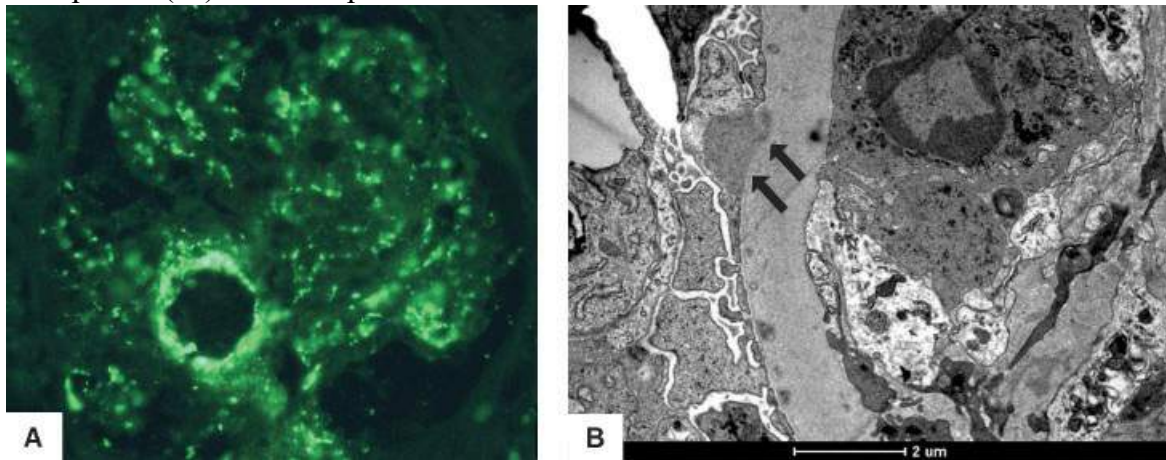



Figura 11.10 Depósitos de imunocomplexos em glomérulos. **A.** Depósitos granulares na parede de capilares glomerulares e em arteríola renal (imunofluorescência). **B.** Depósitos granulares subepitelial e intramembranosos (*setas*) em glomérulo renal (microscopia eletrônica de transmissão). (Cortesia do Dr. Stanley de Almeida Araújo, Belo Horizonte-MG.)

Vasculites em vários setores do organismo são outra consequência comum de imunocomplexos circulantes; são muito frequentes em pequenos vasos da derme, mas podem aparecer em qualquer outro órgão. Embora a maioria das vasculites cutâneas se origine pela deposição de IC, não se conhece o antígeno (ou antígenos) desencadeante(s), e muito menos se sabe o motivo da preferência pela localização das lesões na microvasculatura da pele. A *poliarterite nodosa*, também causada por IC, acompanha-se de lesões inflamatórias e necrose fibrinoide na parede de artérias de pequeno e médio calibres, típica de lesão por IC (ver Capítulo 16), embora não se tenha ideia do agente etiológico. Admite-se que o vírus da hepatite B seja um dos desencadeantes por meio do antígeno de superfície (AgHBs).

Fatores genéticos são importantes em doenças causadas por IC induzidas por agentes exógenos, pois nem todos os indivíduos expostos apresentam manifestações. Em geral, as pessoas que desenvolvem doença do soro ou alveolite alérgica apresentam certa desregulação da reação imunitária manifestada por maior tendência a produzir IgE aos antígenos

sensibilizantes e menor capacidade de sintetizar isótipos de anticorpos Th1 (IFN-γ)-dependentes.

Em doenças infecciosas e parasitárias com antigenemia circulante persistente, é comum a formação de IC com excesso de antígeno, portanto solúveis e capazes de depositar-se em tecidos. Não é raro, por exemplo, o aparecimento de glomerulonefrite na esquistossomose mansônica, em portadores crônicos do vírus da hepatite B etc.

Em viroses com viremia, pode haver formação de IC grandes na circulação, ativação do complemento e liberação de anafilatoxinas (C3a e C5a), podendo instalar-se uma reação anafilactoide decorrente da liberação de histamina (é o que se denomina anafilaxia por agregados, condição que se suspeita ocorrer em certas formas de dengue hemorrágica).

Modelos experimentais de doenças por imunocomplexos

A doença do soro é facilmente induzida em coelhos pela injeção de grandes doses de proteína heteróloga. Caso se injete a proteína marcada com ^{131}I, pode-se acompanhar a cinética de seu desaparecimento no soro e correlacioná-lo com o aparecimento de anticorpos e IC. Exatamente quando começa a formação de IC com excesso de antígeno, iniciam-se as manifestações clínicas: febre, proteinúria, leucocitose e artropatia, que desaparecem em 5 a 7 dias. Se o animal é descomplementado com CVF (*cobra venom factor*), não aparecem as manifestações clínicas; se é previamente tratado com soro antineutrófilos, que induz intensa granulocitopenia, as manifestações clínicas são parcialmente abortadas, e as lesões inflamatórias não se desenvolvem. Essas observações demonstram a inquestionável participação de neutrófilos e complemento na patogênese das lesões por IC.

Doenças produzidas pela resposta imunitária celular (hipersensibilidade retardada ou reação do tipo IV)

A resposta imunitária celular sempre se faz com exsudação de células nos tecidos em que se localiza o antígeno indutor. Do ponto de vista morfológico, portanto, a imunidade celular se expressa como uma reação inflamatória com características diversas, conforme foi discutido no Capítulo 4. Por essa razão, lesões decorrentes da imunidade celular são comuns em doenças causadas por vírus, bactérias, protozoários e alguns helmintos. Nesses casos, na maioria das vezes não se pode falar em hipersensibilidade, já que a resposta imunitária celular é normal. Na tuberculose, por exemplo, as lesões básicas da doença (granulomas, com ou sem necrose) resultam da imunidade celular. A progressão da doença não significa hipersensibilidade *stricto sensu*, mas reflete a incapacidade da resposta de eliminar o invasor. É curioso que o *hospedeiro reage com uma resposta celular incapaz de eliminar o bacilo mas suficiente para provocar lesões teciduais*. De modo semelhante, as lesões na hepatite B refletem a resposta imunitária celular ao vírus: se eficiente, as lesões são seguidas de eliminação do agente; caso contrário, instala-se uma infecção crônica (com inúmeras possibilidades evolutivas), significando não hipersensibilidade, mas imunidade celular deficiente para erradicar o vírus.

Em certas circunstâncias, o indivíduo entra em contato com antígenos exógenos inócuos e monta uma resposta celular capaz de induzir lesões nos locais em que o antígeno penetra. Nesses casos, é válida a expressão doença por hipersensibilidade, inclusive porque, frequentemente, só algumas pessoas se sensibilizam. Há, portanto, um fator genético que torna o indivíduo suscetível a reconhecer epítopos no antígeno e a montar uma resposta celular. Como em alergias, há fatores circunstanciais, ligados ao antígeno sensibilizante, que podem facilitar a sensibilização: o modo de apresentar o antígeno, seu estado físico e solventes que o acompanham podem favorecer sua penetração no organismo, induzindo sensibilização, mesmo em pessoas geneticamente não predispostas. Duas condições são bem conhecidas entre as doenças por hipersensibilidade retardada induzida por antígenos exógenos: dermatite de contato e enteropatia por glúten.

Na *dermatite de contato*, o indivíduo sensibiliza-se com haptenos que se ligam a proteínas da pele e são capturados por células dendríticas (células de Langerhans), as quais se deslocam para os linfonodos regionais, onde apresentam o hapteno-peptídeo a linfócitos T CD4+ e T CD8+. As células de Langerhans podem apresentar o hapteno-peptídeo juntamente com MHC I ou MHC II, razão pela qual ativam linfócitos tanto CD8+ como CD4+. Linfócitos sensibilizados migram para o local de contato com o agente sensibilizante, porque aí foram liberados, por células residentes “irritadas” pelo agente sensibilizante, IL-1, TNF-α e quimiocinas responsáveis pela expressão de moléculas de adesão em células endoteliais e por quimiotatismo de linfócitos T sensibilizados. Desse modo, linfócitos CD4+ (células T inflamatórias) ativados, expressando moléculas de adesão (integrinas), chegam ao local, saem dos vasos, acumulam-se nos espaços perivasculares e produzem citocinas (IL-2 e IFN-γ) que atraem e ativam macrófagos e outros linfócitos, estabelecendo-se uma reação inflamatória perivascular na derme superficial; produtos liberados por macrófagos (radicais livres de O_2, enzimas e possivelmente óxido nítrico) contribuem para o aparecimento de lesões degenerativas em células epidérmicas. Linfócitos T CD8+ ativados por linfócitos T CD4+ infiltram-se no epitélio e reconhecem o agente sensibilizante apresentado em ceratinócitos junto a MHC I, matando as células epiteliais. O aumento da permeabilidade vascular induzido pela reação inflamatória e o efeito citotóxico de linfócitos T CD8+ são responsáveis por edema local e por pequenas bolhas intraepidérmicas ou dermoepidérmicas muito características da dermatite de contato. A regeneração do epitélio leva à sua hiperplasia, provavelmente pela abundância de fatores de crescimento liberados por linfócitos acumulados na derme. A participação de células citotóxicas na dermatite de contato é explicada porque os agentes sensibilizantes, com frequência, são moléculas lipossolúveis que penetram no citoplasma e modificam proteínas do citosol, onde são processadas; os peptídeos resultantes associam-se a MHC I e são expostos na superfície de células, tornando-as alvos de linfócitos T CD8+ sensibilizados, ativados por IFN-γ e IL-2

produzidos por linfócitos T CD4+.

Substâncias muito diversas podem comportar-se como agentes sensibilizantes capazes de produzir dermatite de contato: dinitroclorobenzeno, penta e decacatecol (em folhas de hera, um tipo de planta trepadeira), compostos usados em produtos de limpeza, metais como níquel e cromo, todos capazes de formar complexos estáveis com proteínas de células.

Na *enteropatia por glúten*, o agente sensibilizante é a gliadina contida em alimentos ricos em glúten (trigo, aveia, centeio e cevada). A lesão caracteriza-se por infiltrado de linfócitos e macrófagos na lâmina própria da mucosa do intestino delgado, aumento do número de linfócitos intraepiteliais e hipotrofia das vilosidades. Consequentemente, os pacientes apresentam má absorção intestinal, diarreia e desnutrição. A retirada desses alimentos da dieta – removendo-se, portanto, o agente sensibilizante – acompanha-se do desaparecimento dessas lesões e de nítida melhora clínica dos pacientes. A patogênese da doença é em parte obscura, admitindo-se que uma transglutaminase produz desaminação do glúten, facilitando a sua apresentação por células dendríticas, o que favorece a ativação de LTCD4+ sensibilizados à gliadina (ver Capítulo 22).

Picada de insetos pode provocar lesões por hipersensibilidade retardada, embora a reação seja provavelmente mista: (1) reação imediata devida à ação de mediadores liberados por ação direta do veneno e pela ação de IgE contra componentes do veneno (saliva) do inseto, que libera histamina; (2) reação tardia, com edema, exsudato de linfócitos, macrófagos e basófilos. Da reação tardia participam linfócitos T CD4+ sensibilizados com proteínas do veneno, os quais produzem citocinas quimiotáticas e ativadoras de basófilos. Às vezes, os basófilos representam 50% do exsudato, constituindo o que se chama hipersensibilidade a basófilos ou reação de Jones-Motte.

▸ Doenças autoimunes

Doenças autoimunes ou doenças por autoagressão surgem quando a resposta imunitária é efetuada contra alvos existentes no próprio indivíduo, persistindo por tempo indeterminado. Como o sistema imunitário tem a capacidade de reagir a todos os possíveis epítopos, inclusive os existentes no próprio corpo, não é surpresa que possa responder também a constituintes do próprio organismo. Autoagressão imunitária pode originar-se da resposta imunitária inata ou adaptativa. Classicamente, o que se denomina doenças autoimunes ou por autoagressão inclui apenas as enfermidades originadas de autoagressão pela resposta imunitária adaptativa. No entanto, o conhecimento mais recente de receptores em células da resposta imunitária inata que reconhecem as agressões de modo menos específico possibilitou a identificação de doenças que se originam de desregulação dessa resposta, sendo também doenças por autoagressão imunitária. Essas doenças são chamadas *doenças autoinflamatórias*, para separá-las das classicamente conhecidas como doenças autoimunes. Sendo as duas respostas (inata e adaptativa) intimamente relacionadas, existem doenças autoimnunes em que, além da participação de clones de linfócitos autorreatores, há também participação da resposta inata, favorecendo o efeito autoagressor desses clones.

■ Doenças por autoagressão originadas da resposta imunitária inata | Doenças autoinflamatórias

As doenças autoinflamatórias são definidas como um conjunto de inflamações em que não se detecta o agente inflamatório, a produção de autoanticorpos ou a formação de clones de linfócitos T autorreatores. Tais doenças não são, portanto, incluídas entre as doenças autoimunes clássicas, mas associadas a desregulação da resposta imunitária inata; por isso mesmo, são consideradas doenças por autoagressão imunitária em que a agressão é feita pela resposta inata.

Doenças autoinflamatórias caracterizam-se pela ação excessiva de citocinas pró-inflamatórias (por hiperprodução, por deficiência na inativação ou por excesso na transdução de sinais), em geral por mutações em genes que codificam moléculas envolvidas na resposta imunitária inata. Embora muitas tenham base genética, a interação com fatores ambientais é importante no seu desencadeamento. Por outro lado, algumas delas estão relacionadas com estímulo inflamatório endógeno excessivo, como acontece na gota e na pseudogota, nas quais alterações metabólicas induzem a síntese excessiva de cristais de monourato de sódio e de di-hidropirofosfato. Mesmo nessas, no entanto, há participação também da resposta imunitária inata, uma vez que camundongos deficientes em NALP3 ou outras proteínas de inflamassomos apresentam pouca resposta imunitária aos cristais de ácido úrico.

Como existe inter-relação muito grande entre a imunidade inata e a adaptativa, com uma região em que as duas se confundem, o conceito de doença autoinflamatória baseado em alterações exclusivas da imunidade inata só pode ser aplicado às doenças autoinflamatórias monogênicas, em que a alteração genômica envolve isoladamente a imunidade inata. Tais condições correspondem a um polo das doenças autoinflamatórias em que a agressão pela imunidade inata é o principal mecanismo envolvido no início e na manutenção da doença. Há doenças com componente autoimunitário da imunidade inata associado à autoimunidade adaptativa e aquelas em que o componente da imunidade adaptativa é o predominante.

A nomenclatura e a classificação das doenças autoinflamatórias é muito recente (a expressão doença autoinflamatória foi cunhada em 1999) e deverá sofrer modificações nos próximos anos, à medida que os conhecimentos sobre imunidade inata e possibilidades de identificação de anormalidades genômicas se ampliarem. O Quadro 11.3 resume as principais doenças autoinflamatórias conhecidas, que são desencadeadas por anormalidades na regulação de vários componentes da resposta inflamatória.

Muitas doenças autoinflamatórias são denominadas em conjunto de *inflamassomopatias*, por se originarem de alterações

em moléculas que participam da formação dos inflamassomos, ativadoras da caspase 1 (ver Capítulo 4). Como mostrado no Quadro 11.3, as mais típicas são doenças autossômicas, muitas dominantes, geralmente com mutação em um único gene (doenças monogênicas). Grande parte delas resulta na hiperprodução de IL-1 ou deficiência nos seus mecanismos de inibição, razão pela qual respondem bem ao tratamento com os inibidores dessa citocina. Trata-se de doenças inflamatórias tipicamente endógenas, não estando relacionadas com um agente inflamatório desencadeante. Outras são mais complexas, com alterações genéticas muitas vezes mal conhecidas (provavelmente multigênicas) e envolvem a ação de agentes desencadeantes, exógenos ou endógenos. Neste grupo estão a gota, a asbestose e a doença inflamatória intestinal, nas quais a participação de agente inflamatórios conhecidos (ácido úrico, asbesto e microbiota intestinal) é bem evidente mas as alterações no desencadeamento da resposta inflamatória excessiva não estão totalmente esclarecidas. Os mecanismos envolvidos nas doenças autoinflamatórias são muitos:

- Defeitos no pregueamento normal de proteínas. Resultam em receptores anormais, cuja ativação é responsável pelas alterações inflamatórias. Na síndrome febril periódica associada ao receptor de TNF, o receptor sofre alteração conformacional no domínio externo que leva a estímulo sustentado pelo agonista e redução na clivagem desses ectodomínios, diminuindo os mecanismos naturais de inibição do receptor. Na espondilite anquilosante, pregueamento anormal de HLA-B27 dispara estresse do retículo endoplasmático, com aumento de citocinas pró-inflamatórias, especialmente IL-1 e IL-23
- Ação excessiva do complemento. Resulta de mutações gênicas que levam a perda da função em moléculas inibidoras ou que resultem em ganho de função em moléculas ativadoras do sistema, facilitando o desencadeamento de inflamações
- Alteração na sinalização por citocinas. Surge por mutação em proteínas inibidoras da transdução de sinais. Mutação na proteína ligadora de SH3 (SH3-BP) em osteoclastos da mandíbula e da maxila leva a resposta excessiva ao TNF e aumento da reabsorção óssea, gerando a alteração no crescimento desses ossos conhecida como *querubismo*
- Ativação excessiva de macrófagos. Incluem várias síndromes em que alterações genéticas comprometem as respostas inata e adaptativa, causam hiperativação de macrófagos e favorecem resposta inflamatória sistêmica grave; nesses casos, as mutações mais frequentes estão em células NK e comprometem a produção de perfurinas e a sua eliminação
- Outros mecanismos. Algumas doenças inflamatórias crônicas de etiologia desconhecida, como doença de Behçet, artrite reumatoide juvenil com manifestações sistêmicas e síndrome de febre periódica, estomatite aftosa, faringite e adenite cervical (PFAPA), provavelmente estão também relacionadas com autogressão pela imunidade inata, embora não se conheçam quais componentes moleculares estão envolvidos.

Quadro 11.3 Doenças autoinflamatórias

Nome e algumas características	Herança*	Proteína mutada
Febres recorrentes de curta duração (< 7 dias)		
Febre familiar do Mediterrâneo	AR	Pirina (NLRP)
Deficiência de mevalonato cinase (FP com hipergamaglobulinemia D (HIDS)	AR	Mevalonato cinase
Febres recorrentes prolongadas (> 7 dias)		
Febre periódica associada ao receptor do TNF (TRAPS)	AD	TNFRSF1
Síndrome de Muckle-Wells (MWS)	AD	Criopirina (NLRP)
Síndrome autoinflamatória familiar associada ao frio (FCAS)	AD	Criopirina (NLRP)
Febres contínuas de baixa intensidade		
Doença inflamatória multissistêmica de início neonatal (NOMID ou CINCA)	ES, AD	NLRP
Doença autoinflamatória associada ao NLRP12 (febre periódica de Guadalupe)	AD	NLRP12
Síndromes com lesões cutâneas granulomatosas e poucos episódios febris		
Síndrome de Blau	AD	NOD2

Sarcoidose de início precoce	ES	NOD2
Síndromes com lesoões pustulosas e osteomielite, com episódios febris variáveis		
Deficiência do antagonita da IL-1 (DIRA)	AR	Antagonista da IL-1
Síndrome de Majeed	ES, AR	Lipin2
Artrite piogênica estéril, pioderma gangrenoso e acne (PAPA)	AD	CD2 BP
Psoríase pustular generalizada	AD	Receptor de IL-36
Psoríase mediada por CARD 14	AD	CARD
Síndromes com dermatose neutrofílica e infiltrardo semelhante a histiocitose		
Doenças autoinflamatórias associadas a defeitos em proteassomos	AR	Proteínas de proteassomos
Síndrome associada a deficiência de PLCg2	AD	PLCg
Doenças autoinflamatórias associadas a hiperatividade do complemento		
Síndrome hemolítico-urêmica	–	Fator H ou CFHR
Degeneração muscular associada à idade	–	Fator H ou CFHR
Doenças autoinflamatórias associadas a alteração na transmissão de sinais de citocinas		
Querubismo	–	Sh3 BP
Doenças autoinflamatórias induzidas por agentes inflamatórios definidos		
Gota e pseudogota	–	NALP
Silicose e asbestose	–	NALP
Doença inflamatória intestinal crônica	–	NOD, via do NF?B

*AD = autossômica dominante; AR = autossômica recessiva; ES = esporádica.

■ Doenças autoimunes por autoagressão pela resposta imunitária adaptativa

Como o sistema imunitário é capaz de reconhecer e responder a constituintes do próprio corpo, o organismo dispõe de inúmeros mecanismos para tolerar autoantígenos, conforme descrito a seguir.

Indução e manutenção de tolerância natural a autoantígenos

O sistema imunitário reconhece epítopos por meio de receptores em linfócitos B (BCR) e em linfócitos T (TCR), cuja diversidade, gerada por recombinações nos segmentos V(D)J das suas partes variáveis, torna o sistema capaz de reconhecer todos os epítopos existentes na natureza, inclusive os existentes no próprio corpo. Cerca de 20 a 50% de BCR e TCR reconhecem autoantígenos, mas apenas 3 a 5% das pessoas desenvolvem doenças por autoagressão, o que indica a existência de mecanismos bastante precisos de regulação de clones de linfócitos autorreatores. Cada linfócito (cada clone de linfócitos) só produz um tipo (especificidade) de receptor, e, se o receptor gerado for autorreativo, existem quatro mecanismos para controlá-lo. Ao encontrar um autoantígeno, o linfócito autorreator: (1) morre por apoptose (deleção clonal); (2) reedita o receptor e muda a sua especificidade; (3) sofre reexpressão de genes e de receptores e torna-se incapaz de montar a resposta ao autoantígeno (fenômeno denominado anergia); (4) se não ocorre deleção do clone, edição do receptor ou anergia, atuam mecanismos extrínsecos que controlam os clones autorreatores, impedindo-os de ser ativados, o que é feito pela supressão de linfócitos T ou B reguladores.

▸ **Mecanismos centrais de tolerância natural em linfócitos B.** Quando um linfócito B imaturo expressa um receptor autorreator e este encontra o autoantígeno, dois eventos podem ocorrer: (1) se a afinidade é alta: (a) o receptor é endocitado e o linfócito fica com sua diferenciação paralisada, surgindo sinais para inibir a expressão de CD62-L, necessário para sua localização em órgãos linfáticos; (b) não ocorre expressão do receptor para BAFF (*B cell activating factor*, produzido por células do estroma e presente na circulação), necessário para manter a diferenciação; (c) fica mantida a atividade de *RAG* 1 e 2 (genes que induzem recombinação), o que permite reedição do receptor e mudança de especificidade; (2) se a afinidade é baixa, o BCR ativa BIM, e os poucos receptores BAFF não inibem suficientemente BAD, o que favorece a apoptose (ver Capítulo 5), ocorrendo deleção (Figura 11.11). Linfócitos B com receptores que não reconhecem autoantígenos expressam grande quantidade de receptores para BAFF e CD62-L, o que permite a ativação de NFκB e indução de genes para

diferenciação e sobrevivência.

▸ **Mecanismos centrais de tolerância natural em linfócitos T.** No timo, a seleção de linfócitos T começa na cortical e completa-se na medular. Na cortical, as células epiteliais expressam alguns autoantígenos que são apresentados sem moléculas coestimuladoras a linfócitos T. Linfócitos que possuem TCR com alta afinidade para MHC-epítopo entram em apoptose por mecanismo que envolve Fas e FasL e ativação de BAD e BIM (ver apoptose, Capítulo 5); linfócitos que têm receptores com baixa afinidade inibem a recombinação e ativam rotas de sobrevivência. Ao chegarem à medular, os linfócitos autorreatores que não foram deletados na cortical encontram autoepítopos apresentados com MHC por células epiteliais e células dendríticas da medular. De modo semelhante ao que ocorre na cortical, linfócitos com TCR de alta afinidade para autoantígenos entram em apoptose, possivelmente com participação de Fas, FasL, BIM e BAD. A capacidade das células epiteliais medulares de produzir autoepítopos e de apresentá-los junto com MHC está ligada à atividade do produto do gene *AIRE* (*autoimmune regulator gene*); mutações nesse gene causam inúmeras doenças autoimunes, com autoagressão em diversos órgãos.

▸ **Mecanismos intrínsecos de manutenção de anergia em clones autorreatores.** Linfócitos B autorreatores não deletados na medula óssea muitas vezes permanecem anérgicos, porque reduzem a expressão de BCR na membrana e alteram a sinalização por ele induzida. Além disso, tais linfócitos estimulam poucos fatores de transcrição que ativam genes de sobrevivência e bloqueiam a expressão de TLR9, necessário para a diferenciação em células secretoras de anticorpos (plasmócitos); há também indução de certas moléculas, como CD22, PD1 e CD5, que recrutam fosfatases em tirosina para junto do BCR, desfazendo sua fosforilação ativadora.

Os mecanismos intrínsecos de regulação de linfócitos T autorreatores que escapam de deleção clonal no timo são semelhantes, mas redução na expressão de receptores na membrana é menos comum e a expressão de CD5 é muito maior do que em linfócitos B. Além disso, há expressão de CTLA-4, molécula que inibe a ativação por competir com CD28 na ligação com as moléculas coativadoras B7-1 ou B7-2; também aumenta a expressão de ubiquitina ligases (CBL-B, Grail e ITCH), que favorecem a ubiquitinação de moléculas ligadas à transdução de sinais por TCR/CD28 e citocinas, impedindo a ativação.

▸ **Controle externo de linfócitos autorreatores por fatores de crescimento.** A disponibilidade de fatores de crescimento produzidos por células do estroma do tecido linfoide é importante para a sobrevivência de linfócitos B e T. Competição por fatores de crescimento é importante na manutenção da tolerância natural. Linfócitos B autorreatores são controlados pela disponibilidade de BAFF e de seu receptor; em geral, possuem menos receptores para BAFF, que é menos disponível porque é capturado por clones não autorreatores, que se expandem rapidamente. De modo semelhante, linfócitos T dependem de IL-7 para manter-se em condições de serem ativados. Linfócitos T autorreatores dispõem de poucos receptores para IL-7, que é consumida pelos demais clones. Linfopenia acentuada (que aumenta a disponibilidade de BAFF ou de IL-7) pode ser fator facilitador de autoagressão imunitária.

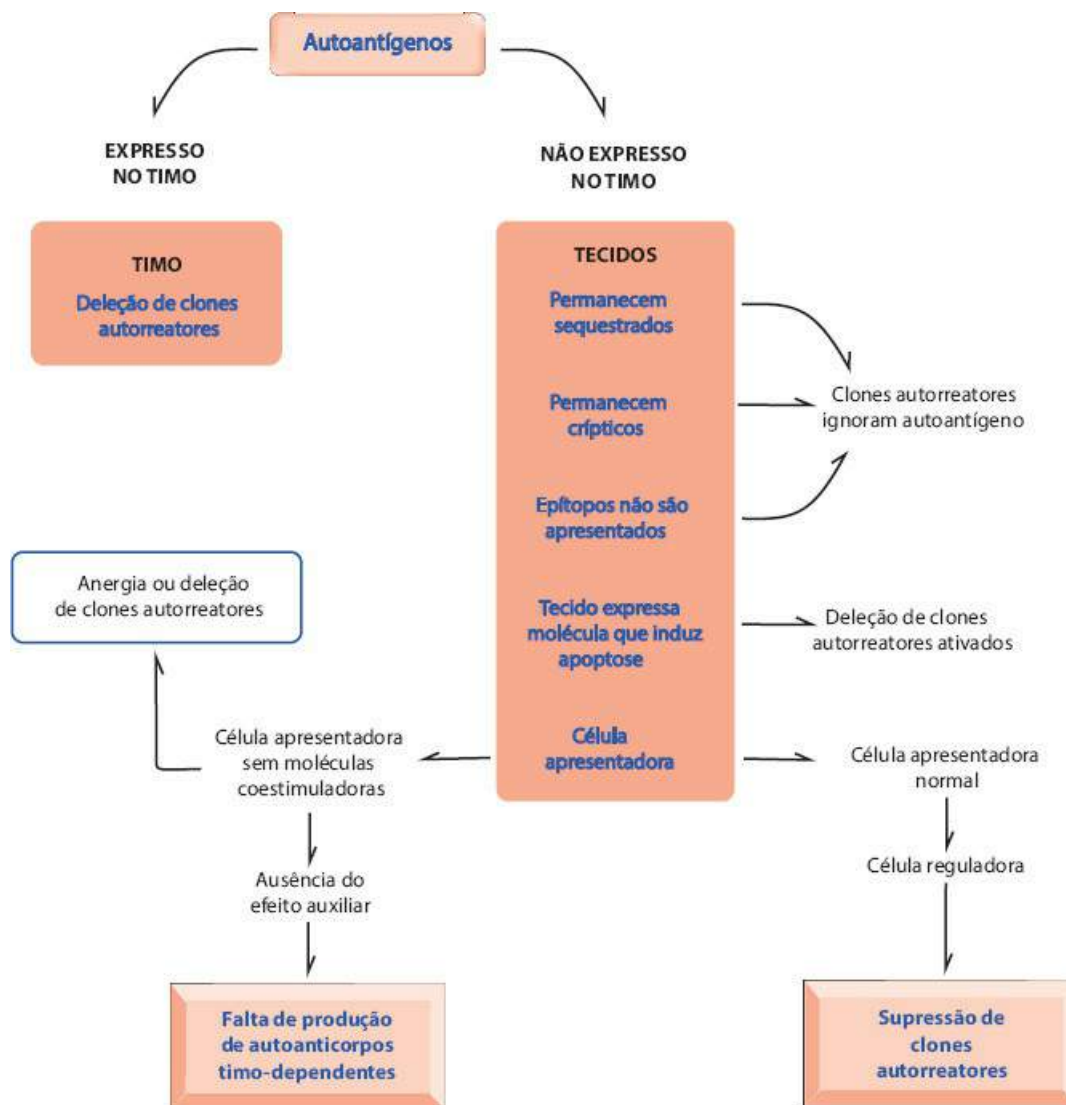



Figura 11.11 Mecanismos básicos de tolerância a autoantígenos. Os autoantígenos expressos no timo induzem deleção dos clones autorreatores, os quais não aparecem na circulação. Para os que não são expressos no timo ou aí não chegam, surgem clones autorreatores que caem na circulação e localizam-se nos órgãos linfáticos periféricos. A tolerância desses clones aos autoantígenos é explicada, porque os clones autorreatores: (a) ignoram os autoantígenos; (b) reconhecem os autoantígenos e são sensibilizados, mas os clones efetuadores são deletados por apoptose iniciada por molécula produzida nos tecidos; (c) reconhecem os autoantígenos por meio de células apresentadoras sem moléculas coestimuladoras, o que leva à deleção por apoptose ou à diferenciação de clones anérgicos, que não têm efeito auxiliar; (d) reconhecem os autoantígenos por meio de células apresentadoras normais, mas em condições que induzem o desenvolvimento do fenótipo regulador, com geração de citocinas (p. ex., IL-10 e TGF-β) que impedem o desenvolvimento de clones efetuadores da imunidade celular.

▸ **Controle externo de linfócitos autorreatores por limitação de moléculas coestimuladoras.** A produção de anticorpos depende de um segundo sinal induzido por linfócitos T CD4+ (CD40 L), produzido em baixa quantidade por linfócitos T autorreatores. Outro sinal para a produção de anticorpos provém de TLR, especialmente TLR9 e TLR7, que têm baixa expressão em linfócitos B autorreatores. Por outro lado, estes expressam pouco B7-1 e B7-2, importantes para estimular linfócitos T CD4+ no momento da apresentação do antígeno.

▸ **Controle de linfócitos autorreatores gerados por hipermutação somática em folículos linfoides.** Hipermutações somáticas de BCR em folículos linfoides podem gerar clones autorreatores com grande afinidade para autoantígenos. Não são conhecidos os mecanismos precisos de controle desses clones autorreatores, que deve ser feito pela falta de disponibilidade de BAFF (competição) e de linfócitos auxiliares autorreatores CD4+.

▸ **Linfócitos T reguladores CD4+CD25+FOXP-3+ (linfócitos T reguladores).** Linfócitos T reguladores Foxp-3+ (LTreg) são gerados no timo, expressam receptores TCR para autoantígenos e são lançados na circulação, onde representam o mais importante controle de linfócitos T CD4+ autorreatores. Tais células são denominadas *linfócitos Treg naturais*, já que seu efeito regulador não depende de ativação, mas somente de reconhecimento de autoepítopos, sem necessidade de coestimulação, como acontece na geração de outros linfócitos Treg CD25+ antígeno-específicos, denominados Treg i, Treg 1 e Th3.

Em condições normais, LTreg naturais mantêm os clones autorreatores CD4+ em estado de linfócitos virgens, não estimulados, embora sem deletá-los ou torná-los definitivamente anérgicos. São evidências de controle funcional, sem deleção

ou anergia permanente: (1) mutação que inativa o gene *Foxp-3+* em humanos causa a síndrome IPEX (*immune dysregulation, poliendocrinopathies, enteropatahy, X linked*), que se caracteriza por autoagressão iniciada precocemente e óbito por diabetes melito do tipo 1 em 90% dos casos. Nesses pacientes, faltam LTreg por impossibilidade de expressão de Foxp-3+, deixando os linfócitos T autorreatores livres. *In vitro,* depleção de LTreg permite documentar a existência de clones autorreatores à mielina e à GAD-65 (*glutamic acid decarboxylase*); na presença de LTreg, tais clones autorreatores comportam-se como células virgens (não estimuladas). Isso mostra que esses clones autorreatores não estão anérgicos, pois respondem a estímulo antigênico (mielina ou GAD-65) na ausência de LTreg (se não respondem na presença de LTreg é porque estes estão impedindo a resposta). Linfócitos autorreatores a GAD-65 em diabéticos do tipo 1 e em pessoas saudáveis são semelhantes, mas os de diabéticos têm fenótipo de células de memória, ao passo que os de indivíduos saudáveis apresentam fenótipo de células virgens. Tais elementos mostram que LTreg mantêm os clones autorreatores em estado de células virgens (*naive cells*), não estimuladas.

Outras evidências da importância de LTreg FOXP-3+ no controle de clones autorreatores vêm de observações experimentais em roedores com doenças autoimunes órgão-específicas. Tais doenças podem ser induzidas pela injeção de autoantígenos emulsificados em adjuvante completo de Freund ou em associação com lipopolissacarídeo. Trata-se de doenças autoimunitárias transitórias em que os animais sobreviventes geralmente tornam-se refratários a uma nova indução da mesma autoagressão. Existe predisposição genética a autoagressão em diferentes modelos, havendo linhagens suscetíveis e linhagens resistentes. Em linhagens suscetíveis, os sobreviventes à indução de autoagressão apresentam expansão de linfócitos T FOXP-3+ (Treg) específicos para o autoantígeno empregado. Depleção de LT FOXP-3+ antes da imunização aumenta a autoagressão, ficando os sobreviventes suscetíveis a nova indução de autoagressão. Depleção de LTreg em linhagens resistentes também as torna suscetíveis a autoagressão por imunização com autoantígenos em adjuvante de Freund.

Os mecanismos pelos quais LTreg FOXP-3+ exercem efeito supressor são múltiplos e ainda não totalmente esclarecidos. Alguns dependem de contato celular entre as células dendríticas e outros linfócitos T CD4+ autorreatores com potencial de se tornarem efetuadores. Desse contato pode haver modulação da célula dendrítica ou de linfócitos T CD4+ (T auxiliares). Por mecanismo ainda pouco claro, contato entre LTreg e T CD4+ torna estes incapazes de responder a estímulos, mantendo seu estado de célula virgem (não há deleção nem anergia). Há também ação mediada por fatores solúveis, como IL-10, IL-35 e TGF-β, ou por privação de citocinas indispensáveis para ativação de linfócitos T auxiliares. Esses inúmeros mecanismos podem ter efeito sinérgico, mas não são indispensáveis para manter os linfócitos CD4+ em estado de linfócitos virgens. Ao lado desses vários mecanismos supressores, que podem ser mais ou menos ativados, dependendo do ambiente, existe um mecanismo supressor diretamente dependente da expressão de FOXP-3, que é executado por todos os LTreg: é o mecanismo executado via CTLA-4, molécula com grande expressão em todos os LTreg. Bloqueio dessa molécula por meio de anticorpo monoclonal induz autoagressão órgão-específica e doença inflamatória intestinal em camundongos saudáveis. CTLA-4 interage com CD80 e CD86 em células apresentadoras de antígeno e reduz a expressão dessas moléculas e de citocinas (IL-6 e TNF-α), importantes na maturação dessas células; induz ainda a indolamina dioxigenase, que gera quinureína a partir do triptofano, com forte efeito imunossupressor.

A importância de LTreg no fenômeno de autoagressão é demonstrada pelo fato de que polimorfismos em vários genes controlados pelo FOXP-3 estão associados a risco de doenças autoimunes em humanos e em roedores. Medicamentos imunossupressores que favorecem a tolerância a transplantes por atuarem em LTreg, potencializando-os, estão sendo testados em doenças autoimunes, já que podem interferir na tolerância a autoantígenos. A rapamicina, inibidora de mTOR, induz proliferação de LTreg, aumentando a tolerância a autoantígenos. Tricostatina, inibidora da histona desacetilase, aumenta a função e a expressão de FOXP-3, aumentando a população de linfócitos Treg.

▸ **Quebra de tolerância natural e indução de autoimunidade nos mecanismos de defesa.** Respostas autoimunitárias são comuns, porém transitórias e reguladas. A produção de autoanticorpos é um fenômeno natural: na população em geral, autoanticorpos IgM contra diferentes autoantígenos formam-se desde o nascimento e aumentam com a idade. Tais autoanticorpos são produzidos por linfócitos B CD5+, estimulados possivelmente por interações entre os idiótipos da linhagem germinativa, que aumentam após o desenvolvimento da microbiota e pelo contato com numerosos epítopos externos, mediante reações cruzadas ou novas interações idiotípicas. Estes são os chamados *autoanticorpos naturais*, de baixa afinidade, que podem atuar como mascaradores de autoantígenos, impedindo seu reconhecimento, ou como fatores de regulação idiotípica de clones autorreatores.

Quando ocorre lesão tecidual, autoantígenos são liberados, processados por células apresentadoras e apresentados em quantidade adequada e com sinais coestimuladores para ativar linfócitos T, gerando linfócitos B produtores de anticorpos de maior afinidade e de linfócitos T efetores inflamatórios e citotóxicos. É o que se observa em indivíduo que sofre cardiotomia (durante a qual miocardiócitos são mecanicamente mortos) ou após um pequeno infarto do miocárdio, quando surgem anticorpos IgG antimiocárdio e linfócitos T autorreatores; no entanto, essa resposta é transitória, desaparecendo pela ação supressora natural.

Etiopatogênese de doenças autoimunes

As doenças autoimunes têm etiopatogênese complexa e multifatorial. Teoricamente, admite-se que autoimunidade resulta

da quebra da tolerância natural, por falha na deleção clonal, na inativação clonal, nos mecanismos de imunossupressão ou por alteração em autoantígenos que, modificados, passam a expor epítopos crípticos, antes ignorados por linfócitos. No entanto, falha primária desses mecanismos é pouco provável por causa da alta eficiência do sistema. O que se admite é que as doenças autoimunes, com autoagressão persistente, resultam de numerosos fatores que interferem desde a maturação dos linfócitos até os mecanismos imunorreguladores responsáveis pela tolerância. Entre os últimos, fatores genéticos e ambientais têm papel destacado.

Considerando-se os fatores genéticos e ambientais, as doenças autoimunes são divididas em dois grandes grupos: (1) doenças que dependem de fator genético para se desenvolver, sendo independentes de sinais da resposta inata para serem desencadeadas (ainda que possam ser por eles influenciadas); (2) doenças que se associam a um fator genético mas que dependem da resposta inata para serem iniciadas. No primeiro grupo está, por exemplo, a IPEX por mutação no FOXP-3, que retira a inibição de LTreg sobre linfócitos T autorreatores (a síndrome é precoce e independe de fatores ambientais). No segundo grupo, encontra-se a doença reumática, que surge em pessoas geneticamente predispostas após infecção estreptocócica. Entre os dois grupos polares existe uma gama enorme de doenças autoimunes em que os fatores genéticos e ambientais (principalmente infecções) são importantes, em proporções diferentes, no desencadeamento de autoagressão. Isso se explica porque existem vários mecanismos periféricos de controle de clones autorreatores, os quais podem ser alterados por um agente infeccioso, como será discutido adiante.

▸ **Sítios e tecidos privilegiados.** A autoagressão pode ser explicada, de um lado, pela existência de antígenos que normalmente permanecem fora de contato com o sistema imunitário, nos chamados *sítios privilegiados*. O que se admite é que antígenos localizados em compartimentos isolados do sistema imunitário não induziriam tolerância natural e, ao entrarem em contato com esse sistema, por motivos variados, desencadeariam uma resposta como a um antígeno externo. Esses sítios incluem olho, cérebro, útero grávido, testículo e ovário; são locais aparentemente sem drenagem linfática e nos quais existem barreiras tecido/sangue, de modo que as moléculas neles existentes permaneceriam sequestradas e não entrariam em contato com o sistema imunitário. Essa ideia (proposta por Medawar na década de 1940), no entanto, não é válida porque demonstrou-se que existe uma pequena drenagem linfática no olho (via uveoescleral) e que linfáticos eferentes existem no encéfalo e são abundantes nos testículos. Demonstrou-se também que antígenos desses sítios podem ser detectados na circulação, portanto em contato com o sistema imunitário (quantidades mínimas de antígenos de espermatozoides, de proteínas do cristalino e de tireoglobulina podem ser encontradas na circulação). É até possível que a quantidade deles não seja suficiente para induzir anergia, permanecendo como antígenos ignorados ou indutores de forte resposta supressora. Ao lado de sítios privilegiados, existem os chamados *tecidos privilegiados*, que não são rejeitados quando transplantados para receptores alogênicos: córnea, cristalino, cartilagem, testículo, ovário, placenta e tecidos fetais. Sítios e tecidos privilegiados são capazes, também, de induzir imunossupressão. Os mecanismos de “privilégio imunológico” (de não rejeitar ou de ser indefinidamente aceito) podem estar relacionados com a indução de deleção, de anergia ou de supressão ativa da resposta, ou ainda com um desvio da resposta Th1 (inflamatória) para uma resposta Th2, incapaz de lesar tecidos.

A expressão de moléculas FasL no tecido privilegiado pode impedir uma resposta T inflamatória local. Testículo de camundongo C57BL/6 transplantado sob a cápsula renal de camundongos BALB/c sobrevive indefinidamente sem rejeição. No entanto, testículos de camundongo C57BL/6 com a mutação *gld* no gene para a molécula FasL, que impede a expressão desta, são rejeitados. A presença de FasL no testículo faz com que células T CD4+, ao chegarem ao enxerto e serem ativadas, expressem Fas na membrana e entrem em apoptose pela interação Fas/FasL (ver Capítulo 5). A não rejeição nesse caso se dá por deleção de clones autorreatores já sensibilizados que chegam ao enxerto. Existe expressão de FasL no epitélio da córnea, na íris e no corpo ciliar.

Imunossupressão ativa desenvolve-se após inoculação de antígenos em sítios privilegiados, com geração de linfócitos T supressores, especialmente CD8+, que bloqueiam a resposta T inflamatória. Camundongos inoculados com albumina de ovo na câmara anterior do olho tornam-se tolerantes a essa proteína; nesse caso, os animais não montam resposta T inflamatória nem produzem anticorpos antiovalbumina fixadores do complemento, mas sintetizam anticorpos dirigidos a outros antígenos. Nesses animais, os órgãos linfoides contêm precursores de linfócitos T CD4+ e grande número de linfócitos T CD8+ sensibilizados, com forte atividade supressora (produtores de TGF-β) quando estimulados com ovalbumina.

Os sítios privilegiados possuem substâncias que modulam a resposta imunitária. O humor aquoso contém TGF-β, α-MSH (hormônio estimulador de melanócitos) e VIP (peptídeo intestinal vasoativo). TGF-β e VIP inibem linfócitos T inflamatórios, enquanto α-MSH é capaz de desviar o programa de linfócitos T inflamatórios (Th1), que deixam de produzir IFN-γ e passam a sintetizar IL-4 e IL-10, modificando o padrão de Th1 para Th2.

Alguns tecidos com privilégio imunológico são capazes de alterar o fenótipo de células potencialmente histotóxicas. Durante a gravidez, fêmeas de camundongos C57B1/6 gestando filhotes transgênicos para o aloantígeno K^b possuem linfócitos T com TCR para K^b duplo-negativas, ou seja, CD8 e CD4-negativas. Nesse período, as fêmeas não rejeitam enxerto de células que expressam K^b, mas voltam a rejeitar essas células logo após o parto, quando linfócitos T com TCR para K^b, CD8+, reaparecem na circulação. Antígenos fetais, portanto, induzem uma modificação fenotípica transitória em células Tc maternas, criando uma tolerância temporária.

Embora o privilégio imunológico não seja considerado hoje um fator importante associado a autoagressão, seu estudo tem mostrado pistas interessantes para melhor entendimento dos mecanismos de indução de tolerância periférica, o que poderá orientar intervenções que venham a aumentar a aceitação de transplantes alogênicos em humanos.

▸ **Mimetismo molecular.** Um antígeno estranho contendo epítopos semelhantes a moléculas dos tecidos normais pode desencadear resposta autoimunitária cruzada, como acontece na doença reumática. Muitos microrganismos possuem epítopos semelhantes a moléculas do hospedeiro; anticorpos contra eles podem reagir com alvos existentes no organismo invadido, fenômeno que ocorre em muitas infecções, embora nesses casos a autoagressão seja em geral passageira e desapareça com a eliminação do agente infeccioso.

Uma forma de mimetismo molecular que parece importante é a semelhança de epítopos de microrganismos com sequências existentes em MHC do hospedeiro. Essa semelhança molecular pode desencadear uma resposta aos epítopos de MHC, provocando uma resposta autoimune.

▸ **Fatores genéticos.** Fatores genéticos são muito importantes no desencadeamento de doenças autoimunes. Agregação familiar de casos da mesma doença, maior frequência de autoanticorpos em familiares de pacientes com doença autoimune e concordância de aparecimento da mesma doença em gêmeos univitelinos (até 50%) são dados que reforçam a participação de um fator hereditário na autoimunidade. O marcador genético mais importante de autoimunidade em humanos é a vinculação de muitas doenças autoimunes à existência de alguns haplótipos de HLA (ver Quadro 11.2).

Doenças autoimunes são encontradas também em certos animais, nos quais tanto nas espontâneas como nas induzidas o componente genético é muito evidente. Anemia hemolítica autoimune ocorre em camundongos NZB (camundongos negros da Nova Zelândia); o híbrido NZB × NZW (cruzamento de camundongo negro com a variante branca) desenvolve autoanticorpos antinucleoproteínas e apresenta doença progressiva semelhante ao lúpus eritematoso humano, doença que aparece também em camundongos BXSB e LPR. Pintos obesos apresentam tireoidite autoimune espontânea, enquanto camundongos NOD (*non obese diabetic*) desenvolvem diabetes dependente de insulina. Portanto, doenças autoimunes espontâneas aparecem em linhagens de animais que transmitem a seus descendentes predisposição a autoimunidade.

A suscetibilidade de animais de laboratório a doenças autoimunes induzidas experimentalmente depende da linhagem do animal. Doenças autoimunes órgão-específicas podem ser induzidas pela injeção de autoantígenos (ou isoantígenos) associados a um adjuvante (geralmente adjuvante de Freund). Dentro de uma mesma espécie, existem linhagens suscetíveis e linhagens resistentes a autoagressão. Assim, encefalite alérgica experimental é induzida em ratos Lewis, altamente suscetíveis; miocardite autoimune por injeção de miosina em adjuvante só se desenvolve em determinadas linhagens de camundongos e ratos (ratos Lewis e camundongos A/J).

O estudo de doenças autoimunes espontâneas de animais de laboratório mostra que a herança é poligênica. Em pintos obesos, por exemplo, há participação de genes MHC, de genes que regulam a reatividade de linfócitos T e de genes que controlam a capacidade de captar iodo (muito grande em pintos obesos, mas já presente na linhagem de pintos não propensa a tireoidite, da qual se originam).

▸ **Fatores ambientais.** Além de fatores genéticos, componentes do ambiente são também muito importantes. Concordância de doença autoimune em gêmeos univitelinos está no máximo em 60%. Isso se explica porque, embora tenham os mesmos genes para comandar a diferenciação de linfócitos B e T, rearranjos gênicos para a formação da diversidade de receptores para epítopos se fazem ao acaso e podem gerar repertórios diferentes em dois indivíduos geneticamente iguais (o que pode levar ao aparecimento de idiótipos e anti-idiótipos diferentes, formando redes reguladoras diversas que respondem de modo diferente aos fatores ambientais). Mesmo em linhagens suscetíveis a autoagressão espontânea, doença não aparece em todos os animais. A prevalência de diabetes na idade de 20 semanas, em diferentes colônias de camundongos NOD, em diferentes partes do mundo, varia bastante, oscilando de 4 a 95%, tanto em machos como em fêmeas.

Alguns fatores ambientais podem interferir na autoimunidade: luz solar desencadeia lúpus eritematoso sistêmico em indivíduos predispostos; solventes orgânicos podem lesar membranas basais e induzir síndrome de Goodpasture em indivíduos DR2+ que trabalham em lavanderias de lavagem a seco etc. Experimentalmente, pode-se induzir autoanticorpos antinucleoproteínas em ratos Brown Norway pela injeção de pequenas doses de cloreto de mercúrio.

Os fatores ambientais mais ligados ao desencadeamento de autoimunidade são agentes infecciosos. De vírus a metazoários, vários parasitos, comensais ou simbiontes, podem desencadear autoagressão por possuírem antígenos com epítopos semelhantes a moléculas do hospedeiro ou por conterem produtos com efeito adjuvante, o qual desregula a tolerância natural a autoantígenos (Figura 11.12). Reação cruzada de anticorpos antimicrobianos com componentes teciduais é frequente em muitas infecções, embora produza lesões autoimunitárias limitadas que desaparecem com a resolução do processo infeccioso; em pessoas geneticamente suscetíveis, no entanto, pode causar autoagressão persistente. Exemplo dessa situação é a resposta à infecção por estreptococos β-hemolíticos que induz a formação de anticorpos que reagem com componentes do tecido conjuntivo no coração, provocando a doença reumática.

Estudos de doenças autoimunes em animais isentos de germes mostram a importância de microrganismos na indução de autoagressão. Algumas doenças não sofrem influência nenhuma, desenvolvendo-se da mesma maneira em animais isentos de germes ou convencionais (p. ex., camundongos deficientes em AIRE ou com ablação de linfócitos Treg). Outras afecções,

poligênicas, independem de microrganismos para se desenvolver, mas são influenciadas por eles: camundongos NOD têm maior incidência de diabetes do tipo 1 quando tornados isentos de germes, mostrando que microrganismos são dispensáveis para a indução de autoagressão mas influenciam sua progressão. Mesmo em entidades monogênicas, como lúpus eritematoso sistêmico em camundongos *lpr* (mutação no gene *FAS*), nos quais a doença desenvolve-se em animais tornados isentos de germes, o quadro é mais grave em animais isentos de germes alimentados com dieta não filtrada para reter produtos microbianos. A presença desses produtos, que alteram a resposta inata, modifica a evolução da doença.

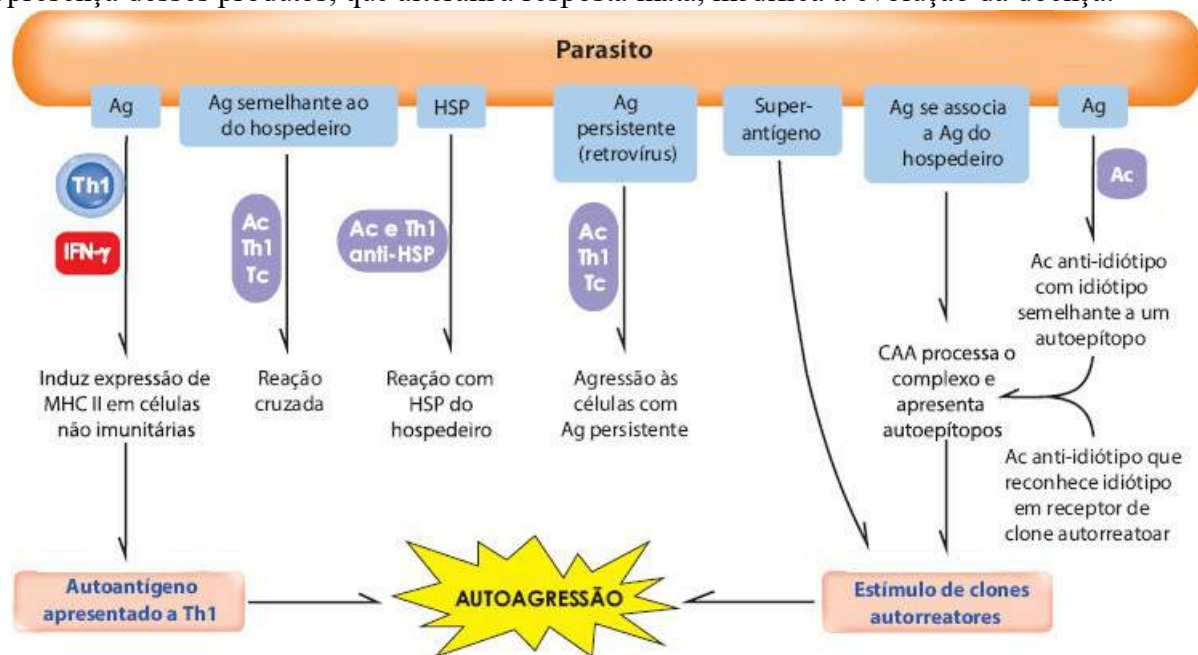



Figura 11.12 Possíveis mecanismos de autoagressão a partir de infecção por microrganismo de qualquer natureza. HSP = *heat shock protein*; CAA = célula apresentadora de antígenos; Ag = antígeno; Ac = anticorpo; Tc = linfócito T citotóxico.

Epítopos de parasitos semelhantes a moléculas do hospedeiro são importantes no desencadeamento de autoimunidade porque podem estimular clones autorreatores, principalmente de linfócitos T, que existem naturalmente mas que ficam sob controle de linfócitos Treg. Epítopos do parasito semelhantes a moléculas do hospedeiro podem ainda ser processados e apresentados junto a MHC em células hospedeiras, servindo de alvo para linfócitos autorreatores, agora ativados.

Outro mecanismo possível seria a estimulação de clones de linfócitos por epítopos do parasito, cujos receptores reconheceriam esses epítopos em forma de idiótipos existentes em clones autorreatores, ativando-os (os epítopos perturbariam a rede idiótipo-anti-idiótipo, levando a autoagressão). Da mesma forma, anticorpos antimicrorganismos invasores podem ter idiótipos que estimulariam células autorreatoras.

O microrganismo implicado em autoagressão pode ainda ter efeito adjuvante, estimulando macrófagos e outras células na produção de citocinas que regulam clones autorreatores no sentido de autoagressão. Citocinas induzidas por microrganismos (p. ex., IFN-γ) podem levar as células a expressar MHC II, facilitando a exposição de autoantígenos a linfócitos T. É o que se admite ocorrer em infecções virais que provocam lesão tecidual e induzem a expressão de autoantígenos associados a MHC I e II, desencadeando autoagressão persistente.

Ativação policlonal de linfócitos pode ser induzida por produtos de microrganismos, podendo haver ativação de clones autorreatores T e B. Nesse processo, os superantígenos teriam papel especial porque podem ativar clones de linfócitos T que usam determinado gene Vβ; células autorreatoras encontradas em alguns modelos de doenças autoimunes experimentais utilizam particularmente alguns genes Vβ, os mesmos que favorecem ativação do receptor por superantígenos.

Mecanismos de autoimunidade

O desencadeamento de autoimunidade deve-se à quebra da tolerância natural, que pode ser iniciada pelo lado do estímulo antigênico (alterações de autoantígenos, endógenas ou exógenas) ou pelo lado da regulação da resposta (modificações nos mecanismos de apresentação, de produção de citocinas ou de regulação de linfócitos).

Alterações nos mecanismos centrais de regulação imunitária

A possibilidade de um autoantígeno primariamente alterado estimular células auxiliares que ativariam clones autorreatores é pouco provável: em pintos obesos, nos quais a tireoglobulina é anormal, tireoidectomia ao nascimento não impede a formação de autoanticorpos antitireoglobulina mesmo após injeção de tireoglobulina homóloga normal. Portanto, indução de autoanticorpos parece não ter relação com a síntese de uma tireoglobulina anormal nesses animais.

A hipótese de que modificações em autoantígenos por agentes externos ou associados a outros antígenos (p. ex., de microrganismos) possam favorecer a apresentação deles às células auxiliares tem sido admitida em vários estudos. Se um autoantígeno A associa-se a um antígeno externo E, o complexo AE pode ser endocitado por células apresentadoras, e, após processamento, os peptídeos podem ser expostos junto com MHC II (ou I) em quantidade suficiente para seu reconhecimento,

surgindo assim o efeito auxiliar para os epítopos de A, antes impossível por ignorância ou anergia. No caso, o antígeno E induziria a célula apresentadora a produzir moléculas coestimuladoras (B7-1 e 2), indispensáveis para ativar células autorreatoras.

Modificações em autoantígenos e formação de autoanticorpos são frequentes em autoagressões induzidas por fármacos. A α-metildopa induz anemia hemolítica ao associar-se a componentes da membrana de eritrócitos, o que favorece a apresentação do antígeno Rh a células auxiliares e induz a síntese de autoanticorpos anti-Rh. Mecanismo semelhante estaria relacionado com a indução de anticorpos antinucleares e outros sinais de lúpus eritematoso em pessoas tratadas com procainamida. Em algumas delas, a síntese de autoanticorpos persiste mesmo após a suspensão do uso do fármaco.

Do mesmo modo que um fármaco pode alterar um autoantígeno e favorecer sua apresentação, um antígeno viral, inserido na membrana de uma célula, pode também facilitar essa apresentação: as células apresentadoras podem endocitar o antígeno viral juntamente com o autoantígeno, fazendo com que os peptídeos do autoantígeno sejam apresentados em densidade e com moléculas coestimuladoras adequadas. Que esse mecanismo quebra a tolerância parece indiscutível: infecção de um tumor experimental (não rejeitado) com vírus da influenza desencadeia resposta anticélulas tumorais, de modo que o animal torna-se capaz de matar também as células tumorais não infectadas pelo vírus.

Outra possibilidade de ativação de clones autorreatores induzida por antígenos exógenos seria a existência de epítopos parecidos aos de autoantígenos. Quando epítopos semelhantes expostos em células apresentadoras estão em grande quantidade e se há expressão de moléculas coestimuladoras, o epítopo do autoantígeno, até então ignorado (baixa densidade) ou indutor de anergia (sem induzir moléculas coestimuladoras), transforma-se em epítopo estimulador de linfócitos T auxiliares, desencadeando ativação do clone autorreator. Esse mecanismo explicaria, por exemplo, anticorpos anticoração e antineurônio na doença reumática, os quais reagem a extratos de estreptococos beta-hemolíticos, demonstrando que a bactéria possui epítopos capazes de originar reação cruzada com autoantígenos do coração e de neurônios.

Mais complexas são as alterações da regulação idiotípica induzida por antígenos exógenos que ativam clones autorreatores. Um antígeno de um microrganismo pode induzir anticorpos que reconhecem um idiótipo no receptor de um clone autorreator, ativando-o. São mais suscetíveis os clones autorreatores que albergam idiótipos que contêm imagens externas de epítopos existentes no microrganismo. Do mesmo modo, o anticorpo antiantígeno microbiano pode ter idiótipos reconhecíveis em receptores de clones autorreatores, desencadeando sua ativação. São, portanto, inúmeras as possibilidades de que antígenos de microrganismos possam desregular a rede idiotípica e provocar autoagressão.

Modificações primárias na autoimunidade associam-se a alterações em diferentes níveis em que a resposta imunitária é regulada. A regulação mais precoce do sistema imunitário ocorre na fase de diferenciação de linfócitos na medula óssea e no timo. Ao desenvolverem o repertório de receptores, linfócitos B criam também um repertório variado de idiótipos, os quais podem permitir a interação das células em redes de estimulação e inibição, de modo que clones autorreatores sejam mantidos inativos. Nesse processo, são muito importantes os linfócitos B CD5+, que podem produzir autoanticorpos do tipo IgM de modo timo-independente, sendo os idiótipos desses anticorpos importantes na regulação de células autorreatoras. Descontrole nessas células pode gerar autoagressão, como foi demonstrado em camundongos *mouth-eaten*, que desenvolvem autoanticorpos anti-DNA e antineutrófilos, morrendo precocemente. Nesses animais, os níveis de IgM são 50 vezes maiores do que o normal, e os linfócitos B circulantes predominantes são CD5+. Em camundongos NZB, autoanticorpos antieritrócitos são da classe IgM, e a população de linfócitos CD5+ também está elevada. Transfecção do gene que codifica esse autoanticorpo para camundongos normais induz o aparecimento de anemia hemolítica em 50% dos animais, que não possuem linfócitos CD5+. Em doenças autoimunes sistêmicas humanas, também se observa aumento da população de linfócitos CD5+. Portanto, é possível que desregulação de linfócitos CD5+ possa ser um fator desencadeante da produção de autoanticorpos, embora ainda não se tenha ideia de como células produtoras de IgM deslocam a produção de imunoglobulinas para a classe IgG, na qual está a maioria dos autoanticorpos encontrados em doenças autoimunes humanas. Como demonstrou-se recentemente que entre os LB CD5+ existem clones reguladores, a desregulação desses clones poderia estar envolvida na autoagressão.

No timo, linfócitos T autorreatores que reconhecem epítopos aí apresentados por moléculas MHC I e II são deletados por indução de apoptose, em parte relacionada com a expressão das moléculas Fas e FasL. Em camundongos, mutações nos genes dessas moléculas (mutações lpr, no gene de Fas, e gld, no gene de FasL) induzem perda dessas moléculas em linfócitos e em células que apresentam antígenos, escapando assim os linfócitos autorreatores de deleção no timo; com isso, há maior chance de aparecimento e proliferação de células autorreatoras na circulação. Tais camundongos desenvolvem autoimunidade sistêmica acompanhada de doença linfoproliferativa difusa.

Tem sido proposto também que doenças autoimunes originam-se por mutações somáticas sucessivas que permitem aos clones autorreatores que escapam de deleção clonal no timo ou na medula óssea ultrapassar os diferentes pontos de regulação que impedem sua ativação. Mutação no gene que codifica o fator de transcrição AIRE, importante na geração de autoantígenos em células epiteliais do timo para apresentação e indução de deleção de clones autorreatores, associa-se ao aparecimento de autoagressão em glândulas endócrinas; as primeiras lesões só aparecem após 10 anos de vida, enquanto as lesões em outras glândulas acumulam-se nas décadas seguintes. Isso sugere que clones autorreatores que escaparam de deleção no timo foram

controlados em outros pontos de regulação; autoagressão só se manifestou quando alterações nesses pontos de regulação somaram-se à mutação original. Em camundongos, a mutação lpr (no gene do Fas) acompanha-se de autoagressão que só começa após 3 meses de vida; em camundongos MLR com a mutação lpr, os autoanticorpos anti-DNA e anti-RNA e infiltração linfoide dos órgãos começam precocemente, porque o genótipo LPR associa-se a mutações em regiões V de BCR que conferem alta afinidade para DNA e RNA. As duas observações reforçam a ideia de que acúmulo de mutações somáticas que afetam diferentes pontos de regulação de clones autorreatores associa-se no desencadeamento de autoimunidade, de modo semelhante ao que ocorre na indução de linfomas. Os mecanismos básicos de autoagressão estão resumidos na Figura 11.13.

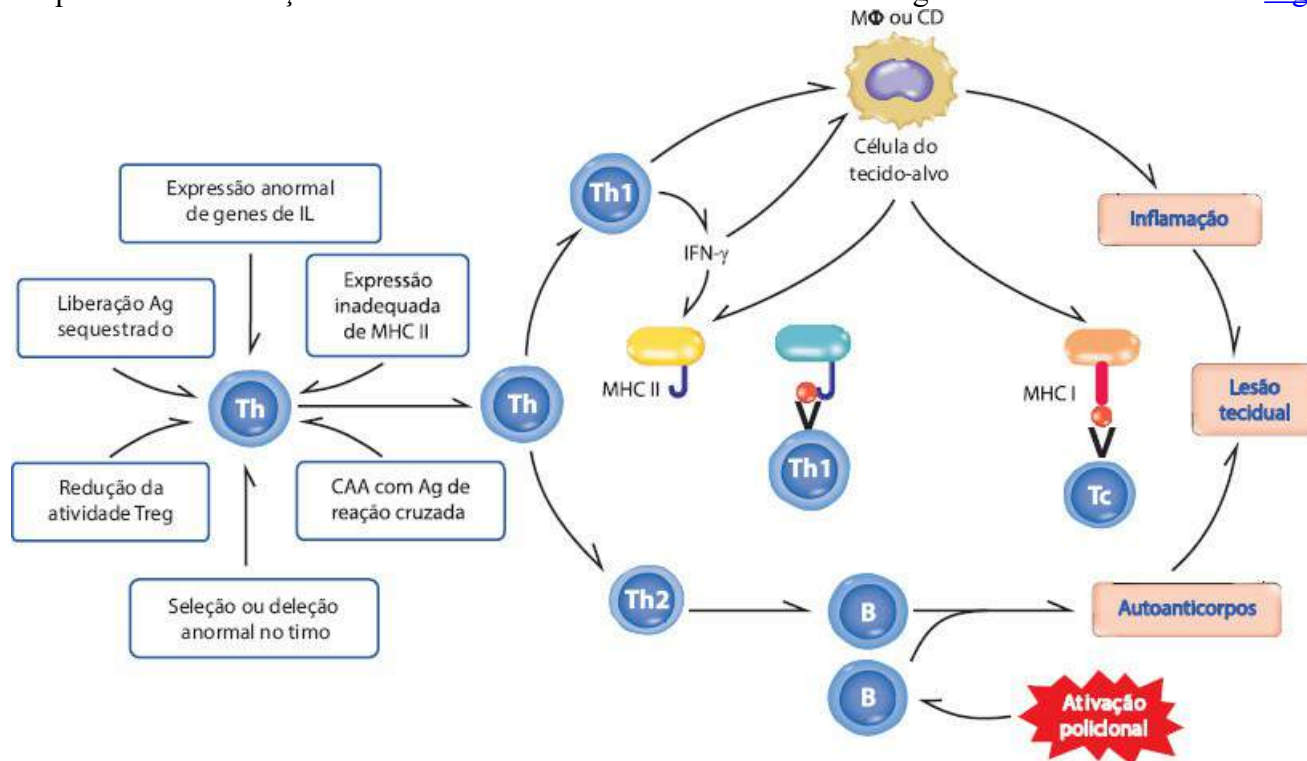



Figura 11.13 Mecanismos básicos de autoagressão. Nos retângulos à esquerda estão indicados os fatores que podem ativar clones de linfócitos Th autorreatores. Uma vez ativados, linfócitos Th autorreatores diferenciam-se em linfócitos Th1 e Th2. Th1 induz resposta citotóxica contra a célula alvo e, via IFN-γ, ativa a expressão de MHC I e MHC II nas células alvo, o que aumenta a apresentação de autoantígenos. IFN-γ também ativa macrófagos e induz inflamação, que amplifica e mantém a lesão tecidual iniciada por autoanticorpos e células Tc. A resposta Th2 ativa a síntese de autoanticorpos, que podem ser também induzidos por ativação policlonal. CAA = célula apresentadora de antígenos; Ts = linfócito T supressor; Tc = linfócito T citotóxico; M? = macrófago; IL = interleucina; CD = célula dendrítica.

Alterações nos mecanismos periféricos de regulação imunitária

▸ **Linfócitos T reguladores (LTreg).** O principal mecanismo de controle de clones autorreatores que escapam da seleção negativa no timo é representado por LTreg. Por essa razão, alterações nesses linfócitos representam importantes mecanismos em doenças autoimunitárias. Mutação no gene *Foxp-3* resulta na IPEX, síndrome grave e precoce em que a autoagressão depende essencialmente do fracasso de LTreg. Alterações em genes influenciados por *Foxp-3* tambem facilitam autoagressão. Mais ainda, todos os fatores ambientais discutidos anteriormente como facilitadores ou indutores de autoagressão exercem parte de seus efeitos por reduzirem o efeito supressor de LTreg, por amplificação de clones autorreatores ou por inibição direta de clones LTreg. Pouco se sabe se outros linfócitos T reguladores, como CD4+ CD25+ Foxp-3- (Treg i, Treg 1 e Th3), CD8+ e linfócitos B reguladores, também desempenham papel na indução de autoimunidade.

▸ **MicroRNA.** Recentemente, foi relatada a participação de microRNA na regulação da resposta imunitária. Com base nessas observações, alguns estudos mostraram redução na expressão do microRNA mR23b em vários tipos de células de pacientes e de animais de laboratório com diferentes formas de autoagressão imunitária (mR23b é um regulador negativo da expressão de NFκB). Redução de mR3b favorece a produção de citocinas pró-inflamatórias, aumentando a progressão das lesões em diferentes doenças autoimunitárias. Curiosamente, a IL-17, citocina responsável pelo agravamento da inflamação em doenças inflamatórias crônicas, inibe a expressão do mR23b. É possível que mutações inativadoras ou deleção do mR23b seja um dos fatores envolvidos na progressão e no agravamento de doenças autoimunitárias.

■ Doenças autoimunes humanas

As doenças autoimunes humanas são divididas em dois grupos: (1) órgão-específicas, nas quais a autoagressão é dirigida a um órgão; (2) sistêmicas, em que a autoagressão faz-se contra autoantígenos ubiquitários e as lesões tendem a comprometer vários órgãos. Algumas doenças podem ter características dos dois grupos.

As doenças por autoagressão, sistêmicas ou órgão-específicas, têm algumas características em comum: são mais

frequentes em mulheres, podem ter distribuição familial e geralmente estão vinculadas a um ou mais genes, parecendo haver um padrão genético, possivelmente multigênico, que favorece a autoagressão. Embora sem comprovação, na maioria das vezes suspeita-se da participação de agentes infecciosos no desencadeamento de muitas delas. Por outro lado, na maioria das doenças autoimunes, embora sejam detectados autoanticorpos e células T sensibilizadas a diversos antígenos, com frequência não se conhece o papel patogenético dessas respostas imunitárias, se são realmente primárias e desencadeantes da doença ou se, ao contrário, são consequência das lesões existentes.

Lúpus eritematoso sistêmico e tireoidite de Hashimoto são doenças autoimunitárias humanas típicas, respectivamente, de autoagressão sistêmica e órgão-específica. O leitor encontra descrição detalhada do lúpus eritematoso sistêmico no Capítulo 32 e da tireoide de Hashimoto no Capítulo 29.

Modelos experimentais e espontâneos de doenças autoimunes em animais

Doenças autoimunes órgão-específicas podem ser induzidas em animais de laboratório pela injeção de extrato do órgão (ou do antígeno órgão-específico, quando conhecido) emulsionado em adjuvante completo de Freund. Embora não absolutamente superponíveis às doenças humanas correspondentes (em geral a doença induzida é transitória), esses modelos são muito úteis na elucidação de alguns mecanismos patogenéticos e na introdução de medidas terapêuticas mais eficazes. As doenças autoimunes espontâneas em animais de laboratório também são muito interessantes para estudo dos mecanismos genéticos que interferem na autoimunidade. Alguns exemplos mais conhecidos estão descritos a seguir.

▸ **Encefalite alérgica experimental.** Considerada modelo experimental da esclerose múltipla humana, a encefalite alérgica experimental (EAE) pode ser obtida pela injeção de extrato bruto de medula espinhal (ou peptídeos originados de proteínas da mielina) homóloga ou heteróloga com adjuvante no subcutâneo de certas linhagens de ratos (ratos Lewis, os mais utilizados), de algumas linhagens de camundongos (SJL) e de cobaias (cepa 13). A doença produzida assemelha-se à esclerose múltipla humana em vários aspectos: (1) quebra da barreira hematoencefálica, infiltrado inflamatório perivascular e desemielinização, com indução de paresias e paralisias progressivas; (2) formas diferentes de apresentação, dependendo do animal e do antígeno utilizado: injeção de mielina de oligodendrócito com adjuvante de Freund e *Bordetella pertussis* em camundongo B6 induz uma forma de doença progressiva, enquanto injeção de proteína proteolipídeo de mielina em camundongos SJ causa uma forma recidivante da doença; (3) mecanismos efetores, que são executados por linfócitos T CD4+, CD17+ e IFN-γ, com participação variável de linfócitos T CD8+, macrófagos, células dendríticas e mastócitos. São dois os antígenos encefalolitogênicos existentes na mielina: proteína básica da mielina (MBP) e proteína proteolipídeo (PLP).

Em ratos, desenvolve-se uma doença monofásica que se inicia na segunda semana depois da imunização, com paresia e paralisia, podendo haver morte no fim da terceira semana. Os animais começam a se recuperar na quarta semana, voltando ao normal 4 a 5 semanas após indução da doença. Animais com paresia e paralisia apresentam infiltrado inflamatório em numerosos focos no SNC, predominantemente de linfócitos T CD4+ e macrófagos, com áreas de desmielinização.

Estudos imunológicos mostram que há desenvolvimento de imunidade celular e humoral frente a antígenos de mielina. A doença pode ser transferida para ratos normais singênicos por meio de linfócitos T CD4+, mas não por anticorpos. Linfócitos T CD4+ com receptores para os epítopos encefalitogênicos de mielina utilizam preferencialmente os genes Vβ2 e Vβ8, razão pela qual a eliminação dos clones que utilizam esses genes pode impedir o desenvolvimento da doença. Tratamento com cortisona ou com soro anti-CD4 impede o aparecimento das lesões, confirmando a participação da imunidade celular na sua patogênese.

Linfócitos T CD4+ de animais com EAE no período inicial inoculados em receptores normais transferem a doença, mas os coletados de animais na fase de cura do processo não só não transferem a doença como também tornam seus receptores resistentes à indução da doença. Isso mostra que existe uma imunorregulação durante o processo: na fase inicial, são geradas células encefalitogênicas (produtoras de IL-2 e IFN-γ, portanto Th1), enquanto na fase de resolução são produzidas células supressoras.

Várias evidências mostram que a EAE de ratos pode ser modulada. Procedimentos que favorecem a ação de linfócitos T inflamatórios (uso de ciclofosfamida em baixas doses antes da imunização) agravam o processo, ao passo que intervenções que facilitam a ativação de células Th2 dificultam sua indução. Injeção intraperitoneal de mielina (ou de MBP) em adjuvante incompleto ou injeção intravenosa de MBP pode induzir tolerância à mielina e bloquear o aparecimento da doença, mostrando que a apresentação adequada do antígeno pode induzir células supressoras (transferência de células desses animais para receptores normais transfere a tolerância); resultado semelhante foi observado após injeção intravenosa de antígeno de mielina acoplado a esplenócitos. Demonstrou-se também que, se previamente imunizados com os clones de linfócitos T CD4+ encefalitogênicos, ratos Lewis tornam-se resistentes à indução da encefalite e melhoram as manifestações se a imunização ocorrer depois de a doença ter sido induzida. Admite-se que vacinação com clones T CD4+ encefalitogênicos induz a formação de anticorpos e/ou de células anti-idiotípicas que regulam ou deletam os linfócitos T CD4+ encefalitogênicos do receptor.

A administração oral de mielina a ratos antes da imunização torna-os resistentes à EAE. Os mecanismos envolvidos dependem da dose ingerida: supressão (baixas doses), anergia ou deleção clonais (altas doses). No primeiro caso, linfócitos T CD8+ dos linfonodos mesentéricos ou do baço transferem a tolerância para receptores normais; linfócitos T CD8+ produzem

TGF-β, o qual inibe os linfócitos Th1 encefalitogênicos. Já a tolerância induzida pela ingestão de altas doses não é transferida para recipientes normais, sugerindo anergia ou deleção dos clones encefalitogênicos.

Experimentos indicando a possibilidade de modular a EAE por vacinação por clones encefalitogênicos ou por ingestão de antígeno encefalitogênico abrem perspectivas para a terapêutica de doenças autoimunes humanas órgão-específicas, desde que se conheça o antígeno desencadeante e se clonem os linfócitos responsáveis pelas lesões.

Quando imunizados com antígeno de mielina (MBP ou PLP), camundongos SJL desenvolvem uma EAE recidivante, com períodos de ataque seguidos de remissão. Esse modelo é considerado mais próximo da forma mais comum de esclerose múltipla humana, que também evolui em episódios recorrentes.

▸ **Artrite reumatoide.** Existem modelos experimentais que simulam a artrite reumatoide humana. Os mais utilizados são: a artrite experimental induzida pela injeção de adjuvante completo de Freund em ratos Lewis e a artrite provocada por sensibilização de ratos, camundongos ou primatas não humanos com colágeno tipo II. O aparecimento da doença varia dentro da mesma espécie, existindo cepas suscetíveis e cepas resistentes, estando a variação muito ligada às MHC, no que o modelo se assemelha à doença humana. A lesão inflamatória da articulação é semelhante, embora não idêntica, à artrite humana, especialmente na artrite induzida por colágeno em camundongos. Por outro lado, diferentemente do que se observa na doença humana, as lesões são limitadas no tempo e tendem para a cura espontânea, não aparecendo o fator reumatoide nem os anticorpos antipeptídeos citrulinados, dois marcadores biológicos importantes na artrite reumatoide humana.

Camundongos SKG, com mutação na proteína ZAP-70 (importante na transdução do sinal de TCR), apresentam artrite progressiva, similar à humana, com fator reumatoide e anticorpos antipeptídeos citrulinados no soro. Camundongos transgênicos para o recepetor de linfócitos T humanos cruzados com camundongos transgênicos para MHC II geram um híbrido (K/B×N) que desenvolve artrite muito semelhante à artrite reumatoide humana, porém com produção de anticorpos antiglicose-6-fosfato isomerase, que ainda não foi detectado na doença humana.

▸ **Lúpus eritematoso sistêmico (LES) de camundongos.** Algumas linhagens de camundongos desenvolvem uma doença autoimune espontânea muito semelhante ao LES humano. O modelo mais bem conhecido é o de camundongos NZB × NZW (F1), cujas fêmeas desenvolvem autoanticorpos antinúcleo (antissDNA, antidsDNA, antirribonucleoproteínas), antileucócitos e antieritrócitos após o segundo mês de vida e apresentam glomerulonefrite a partir do quinto mês, da qual morrem até o fim do primeiro ano de vida; os machos são mais tardia e menos intensamente afetados. Na fase terminal, os animais mostram infiltração difusa dos tecidos por linfócitos B (linfoma). Castração de fêmeas retarda o aparecimento da doença. Como o encontro de anticorpos antidsRNA é comum, é provável haver participação de um retrovírus no processo.

Camundongos MRL ou BXSB também apresentam largo espectro de autoanticorpos (anti-DNA, anti-RNA e antiproteínas do núcleo) e desenvolvem glomerulonefrite por imunocomplexos, artrite e vasculite. Em camundongos MRL, a doença é mais comum em fêmeas, enquanto em BXSB é mais frequente e mais grave em machos. Em camundongos MRL, foram detectadas mutações em dois genes importantes na regulação da apoptose: genes *LPR* (*lymphoproliferation*) e *GLD* (*generalized lymphoproliferative disease*), relacionados, respectivamente, com a molécula Fas e o ligante do Fas (FasL). Essas duas moléculas regulam a sinalização para apoptose em linfócitos autorreatores no timo, após reconhecimento de autoantígenos. As moléculas mutantes parecem ser incapazes de promover deleção desses clones, possibilitando a manutenção de clones autorreatores e, com isso, a autoimunidade sistêmica. Transferência dos genes *LPR* e *GLD* para linhagens não predispostas ao LES induz nelas a produção de um amplo espectro de autoanticorpos. Em camundongos BXSB, existe um gene mutante no cromossomo Y denominado *YAA* (cromossomo *Y autoimmune acceleration*). Transferência do gene *YAA* para linhagens não predispostas ao LES não induz autoimunidade; quando o gene é passado para uma linhagem com potencial genético para desenvolver LES, os machos apresentam quadro grave de LES; quando transferido para uma linhagem que desenvolve LES espontaneamente (a doença surge naturalmente mais tarde e é pouco grave), os machos desenvolvem doença precoce e muito intensa. Portanto, o gene *YAA* relaciona-se não com a indução, mas com a aceleração e o agravamento do LES murino.

O cruzamento de linhagens predispostas com linhagens não predispostas mostra que o LES murino é poligênico, havendo locos relacionados com diferentes aspectos da doença: indução de autoanticorpos, desenvolvimento de glomerulonefrite, artrite ou vasculites e aparecimento de linfomas. Embora ainda não caracterizados, tais locos parecem relacionados com o controle da expressão de citocinas, a regulação de apoptose e o controle de sinais de coestimulação de linfócitos T por células apresentadoras de antígeno.

▸ Imunodeficiências

Imunodeficiências são doenças caracterizadas por distúrbios na resposta imunitária que resultam em síntese deficiente de anticorpos ou em imunidade celular inadequada. Indivíduos com imunodeficiência humoral têm infecções piogênicas repetidas (por hemófilos, estreptococos e, menos frequentemente, por estafilococos); na imunodeficiência celular, predominam infecções oportunistas por *Pneumocystis*, *Candida*, micobactérias etc. De acordo com suas causas, as imunodeficiências podem ser primárias (congênitas) ou secundárias (adquiridas).

Imunodeficiências primárias

Imunodeficiências primárias resultam de alterações no processo de diferenciação e maturação das células do sistema imunitário. As mais importantes encontram-se descritas a seguir.

▸ **Hipogamaglobulinemia ligada ao cromossomo X.** É causada por mutação em um gene localizado no braço longo do cromossomo X, denominado gene *BTK* (Brutton ou *B cell tirosine kinase*), responsável pela codificação de uma cinase em tirosina de função ainda desconhecida. As crianças afetadas, do gênero masculino, são normais até 6 a 9 meses de vida, quando passam a apresentar infecções piogênicas repetidas; além disso, têm risco aumentado de desenvolver poliomielite com vacinas de vírus vivo e são suscetíveis a infecção persistente com enterovírus, geralmente fatal. O soro dessas crianças não tem IgM nem IgA detectáveis e possui menos de 100 mg/dL de IgG. O número de linfócitos B circulantes é muito baixo, mas a imunidade celular é normal. Os órgãos linfoides não têm folículos nem centros germinativos. As meninas com a mutação possuem linfócitos B circulantes contendo o cromossomo X que não sofreu mutação e mostram níveis normais de imunoglobulinas (isso porque ocorre inativação aleatória de apenas um cromossomo X; os precursores com a mutação morrem e só se diferenciam os linfócitos B originados de precursores sem a mutação); a inativação não aleatória do cromossomo X em linfócitos B pode servir como método de identificação de mulheres portadoras.

▸ **Síndrome da hipergamaglobulinemia M.** Trata-se de doença hereditária também ligada ao cromossomo X na qual o indivíduo afetado (gênero masculino) possui elevada concentração sérica de IgM (chegando a 1.000 mg/dL ou mais), IgA e IgE não detectáveis e níveis muito baixos de IgG. Os pacientes têm infecções piogênicas repetidas, além de apresentarem infecções oportunistas e alta tendência a doenças autoimunitárias (anemia hemolítica, trombocitopenia, leucopenia). Nos órgãos linfoides, as áreas B-dependentes são hipotróficas e não há centros germinativos nos folículos. O defeito reside no gene que, em linfócitos T, codifica a molécula ligante do CD40 (CD40 L) de linfócitos B. Ausência de CD40 L em linfócitos T CD4+ (Th2) impede o deslocamento na síntese de IgM para outras imunoglobulinas em linfócitos B. Essa síndrome exemplifica claramente a importância da cooperação entre linfócitos T e B na produção de anticorpos.

▸ **Imunodeficiência comum variável.** É a denominação utilizada para indicar síndromes caracterizadas pela formação deficiente de anticorpos, por mecanismos diferentes dos já descritos. Embora tenham sido relatados casos de herança autossômica dominante ou recessiva e mesmo ligada ao cromossomo X, os mais comuns são casos esporádicos. Homens e mulheres são comprometidos na mesma proporção, e as manifestações geralmente são diagnosticadas na segunda ou terceira década de vida (por isso, foram denominadas hipogamaglobulinemias de início tardio ou hipogamaglobulinemias do adulto). As manifestações mais importantes são infecções piogênicas sinopulmonares recorrentes e grande suscetibilidade a infecções entéricas crônicas, especialmente giardíase. Os portadores têm maior risco de desenvolver linfomas, câncer gastrointestinal e doenças hemolíticas autoimunes. Os níveis de IgG, IgA e IgM mostram-se reduzidos, mas não se detecta defeito intrínseco em linfócitos B. Ao contrário de outras hipogamaglobulinemias, o tecido linfoide apresenta hiperplasia folicular.

▸ **Imunodeficiência grave combinada.** Consiste em imunodeficiência humoral e celular decorrente de alterações genéticas variadas. Na maioria dos casos, deve-se a mutação no gene que codifica a cadeia gama do receptor para IL-2, localizado no cromossomo X (50 a 60% dos casos); outras vezes, resulta de deficiência em enzimas que degradam purinas (adenina desaminase e fosforilase de nucleosídeo) por mutações transmitidas por herança autossômica recessiva. Ausência da cadeia gama do IL-2R bloqueia a maturação de células T, porque essa molécula faz parte também de numerosos outros receptores (IL-4R, IL-7R, IL-15R). Crianças com imunodeficiência grave combinada podem apresentar eritema morbiliforme logo após o nascimento por ação de linfócitos maternos que promovem uma reação do tipo enxerto contra o hospedeiro; outra manifestação comum é eritema na região da fralda causado por monilíase. Essas crianças morrem precocemente por infecções virais (sarampo, varicela, herpes, adenovírus, citomegalovírus) ou por pneumonia por *Pneumocystis jiroveci (carinii)*. Os pacientes apresentam linfopenia acentuada, especialmente de linfócitos T, já que os linfócitos B às vezes estão em número normal. O timo não se desenvolve.

▸ **Imunodeficiência por defeito na expressão de MHC.** Pode haver deficiência na expressão de MHC I ou de MHC II. Falta de expressão de *MHC II* (de herança autossômica recessiva) bloqueia a diferenciação de linfócitos T CD4+, embora o número de T CD8+ seja normal. Ainda que tenham número normal de linfócitos B, os pacientes apresentam hipogamaglobulinemia por deficiência do efeito auxiliar T. O defeito genético é variável, podendo estar na síntese anormal da proteína transativadora dos genes MHC II (cromossomo 15), que não consegue coordenar a ligação das proteínas complementares nas sequências ativadoras desses genes; outras vezes, o defeito reside na proteína promotora que se liga a uma das sequências ativadoras (proteína RFX2, cujo gene se localiza no cromossomo 2). Em geral, os pacientes com imunodeficiência porfalta de expressão de MHC II morrem até a segunda década de vida. Deficiência na expressão de moléculas *MHC I* é muito rara, e poucos casos têm sido estudados. Demonstrou-se, em dois irmãos, que ausência de MHC I nas células devia-se a mutação nos genes para TAP 1 e 2. Proteínas TAP defeituosas ou ausentes não permitem a montagem adequada do complexo MHC I-peptídeo, acarretando demolição de MHC I ainda no citoplasma. Nessas crianças, havia deficiência de linfócitos T CD8+, com número normal de T CD4+.

▸ **Síndrome de Wiskott-Aldrich.** Trata-se de doença de herança recessiva ligada ao cromossomo X que afeta predominantemente meninos, caracterizada por imunodeficiência e trombocitopenia graves. Hemorragias e infecções oportunistas são as manifestações mais importantes. Os níveis de IgM são baixos, os de IgE e IgA são elevados e os de IgG, normais. O número de linfócitos T circulantes diminui progressivamente após o nascimento, mas o de linfócitos B aumenta. O defeito genético reside no gene que codifica uma proteína com função ainda desconhecida, mas que afeta a constituição do

citoesqueleto de linfócitos T, que ficam deformados e desprovidos de microvilosidades.

Imunodeficiências adquiridas

Diversos fatores ambientais podem afetar o desempenho do sistema imunitário e produzir estado de imunodeficiência, de grau e duração variáveis.

Desnutrição pode causar imunodeficiência, mas somente quando muito acentuada. Desnutrição proteica moderada não se acompanha de deficiência imunitária; na desnutrição grave, a produção de anticorpos é afetada, mais do que a imunidade celular.

Estresse parece afetar sensivelmente a resposta imunitária; o mesmo acontece em estados de *depressão*. O desequilíbrio hormonal induzido na fase aguda do estresse, por meio do eixo hipotálamo-hipófise-suprarrenal, afeta a capacidade de ativação de linfócitos T: os agonistas adrenérgicos e os esteroides afetam a proliferação e a diferenciação de linfócitos T auxiliares, parecendo influenciar menos o comportamento de linfócitos T CD8+. A atividade das células fagocitárias é reduzida por agonistas beta e por corticoides, diminuindo a capacidade microbicida dos fagócitos. Corticoides endógenos reduzem a síntese de IL-1, aumentando a deficiência na resposta de linfócitos T inflamatórios. Por essa razão, estados de estresse físico ou emocional são fatores que aumentam a suscetibilidade a tumores e infecções, uma vez que a resistência a essas doenças depende de linfócitos T inflamatórios. Entre outros, esses fatos explicam por que infecções virais (p. ex., gripe) são mais comuns em pessoas estressadas e por que estados de depressão podem acelerar o crescimento de neoplasias malignas.

Imunossupressão transitória, específica a parasitos e a antígenos não relacionados com o agente etiológico, ocorre em muitas *doenças infecciosas*. Na esquistossomose mansônica (especialmente na fase aguda), na tripanossomíase *cruzi*, na leishmaniose visceral e na malária, por exemplo, essa imunossupressão foi bem documentada em modelos experimentais. No calazar humano, a imunossupressão, especialmente a associada a linfócitos T inflamatórios (Th1), aumenta a suscetibilidade a infecções, não raramente fatais. Nessas doenças infecciosas, existe imunomodulação com desvio da resposta no sentido Th2, diminuindo a atividade de linfócitos Th1, capazes de ativar macrófagos.

No tratamento de doenças proliferativas com *substâncias citostáticas*, há imunossupressão pela redução da população de células imunocompetentes, que, na presença do agente imunossupressor, não podem proliferar e expandir seus clones.

Irradiação do corpo produz depleção de linfócitos em órgãos linfoides primários (timo e medula óssea) e periféricos, produzindo profundo estado de imunodepressão que desaparece após recuperação da capacidade de proliferação celular nos órgãos em que os linfócitos se diferenciam. Algumas observações indicam, no entanto, que a recuperação da competência imunitária após irradiação total pode não ser completa, quer pela formação de células supressoras, quer pela geração de repertório insuficiente de clones para reconhecimento dos diferentes epítopos.

Imunodeficiências fisiológicas

Nos primeiros meses de vida, na senilidade e durante a gravidez, ocorrem adaptações especiais do sistema imunitário que conduzem a um estado de imunodeficiência.

Recém-nascidos possuem anticorpos maternos do tipo IgG que representam a quase totalidade de seus anticorpos séricos. A síntese de IgM inicia-se no final da gestação e a de IgG começa após o nascimento, mas em ritmo lento, de modo que os níveis totais de imunoglobulinas em recém-nascidos caem drasticamente após o segundo mês de vida, em consequência do catabolismo de IgG materna. Entre o terceiro e o sexto meses de vida, existe um período de hipogamaglobulinemia transitória, tornando os lactentes mais suscetíveis a infecções; após os 6 meses, os níveis de imunoglobulinas elevam-se progressivamente, atingindo 70% dos valores do adulto ao final do primeiro ano de vida. O Quadro 11.4 e a Figura 11.14 mostram os níveis séricos de anticorpos em recém-nascidos e sua evolução até a idade adulta. A imunidade celular em recém-nascidos também é deficiente, ocorrendo maturação progressiva que se completa na puberdade. Nesse período, o número de linfócitos T é grande, mas a resposta dessas células aos estímulos é menor do que em adultos.

Quadro 11.4 Níveis séricos de imunoglobulinas G, M e A em diferentes idades. Os valores estão apresentados em mg/dL*

Idade	IgG	IgM	IgA	Igs totais
Recém-nascido	1.031 ± 20	11 ± 5	2 ± 3	1.044 ± 201
1 a 3 m	430 ± 119	30 ± 11	21 ± 13	481 ± 127
4 a 6 m	427 ± 186	43 ± 17	28 ± 18	498 ± 204
7 a 12 m	661 ± 219	54 ± 23	37 ± 18	752 ± 242
13 a 24 m	762 ± 209	58 ± 23	50 ± 24	870 ± 258
25 a 36 m	892 ± 183	61 ± 19	71 ± 37	1.024 ± 205

3 a 5 a	929 ± 228	56 ± 18	93 ± 27	1.078 ± 245
6 a 8 a	923 ± 256	65 ± 25	124 ± 45	1.112 ± 293
9 a 11 a	1.124 ± 235	79 ± 33	131 ± 60	1.334 ± 254
12 a 16 a	946 ± 124	59 ± 20	148 ± 63	1.457 ± 353
Adulto	1.158 ± 305	99 ± 27	200 ± 61	1.457 ± 353

*Segundo Stihen, ER & Fudenberg, HH. *Pediatrics*, 37:715, 1966.

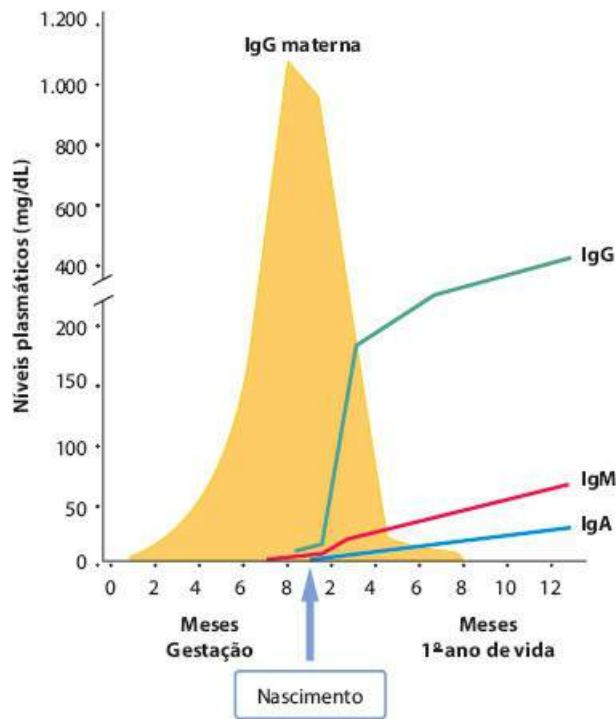



Figura 11.14 Evolução dos níveis séricos de imunoglobulinas materna (IgG) e fetais (IgG, IgM e IgA) durante a gestação e no primeiro ano de vida.

Os mecanismos inespecíficos de defesa em recém-nascidos também apresentam pequenas deficiências em comparação com os de adultos: (1) a atividade hemolítica do complemento e os níveis séricos dos fatores B e D são cerca de 50% menores; (2) a resposta quimiotática de leucócitos é reduzida (70% da de adultos), bem como o poder microbicida. Em recém-nascidos, a resposta inflamatória faz-se com exsudação mais lenta de neutrófilos e menor número de monócitos e macrófagos, mas é grande a migração de eosinófilos.

Durante a *gravidez*, existe normalmente uma imunomodulação que impede a mãe de rejeitar o feto, o qual representa um enxerto alogênico. Os mecanismos dessa tolerância não são ainda totalmente conhecidos. O trofoblasto, que forma uma barreira entre a mãe e o feto, demora a expressar HLA-A, B, C ou D, mas expressa precocemente moléculas HLA-G, semelhantes à MHC I, que possivelmente desempenham papel importante na indução de tolerância da mãe aos tecidos fetais. Estudos experimentais mostram que a α-fetoproteína é forte inibidora da atividade de linfócitos T CD8+ e que a progesterona induz proliferação de linfócitos supressores e favorece o desvio da resposta Th1 para Th2, diminuindo a possibilidade de agressão ao feto. Por outro lado, não há dúvida de que o sistema imunitário da mãe reconhece e responde a antígenos fetais, fato demonstrado pelo encontro de anticorpos anti-HLA do pai e de células T capazes de proliferar *in vitro* em resposta a linfócitos paternos. No entanto, essa resposta é modulada, de modo que linfócitos T inflamatórios tornam-se anérgicos ou são impedidos de responder a antígenos fetais. Essa imunossupressão pode tornar a mãe menos capaz de montar respostas Th1 durante a gravidez, o que facilita a ocorrência de infecções virais e a disseminação de tumores fortemente imunogênicos.Nos segundo e terceiro trimestres da gestação, há redução do número de linfócitos T, por diminuição de linfócitos CD4+. Há também evidências de que os linfócitos maternos T CD4+ e T CD8+, ao encontrarem antígenos fetais na interface feto-maternal, modulam as moléculas MHC e ficam duplo-negativos (CD4 e CD8 negativos), perdendo a capacidade de induzir respostas efetuadoras.

Na *senilidade*, existem graus variados de imunodeficiência. A partir da terceira década de vida, observa-se decréscimo progressivo da imunidade, especialmente da celular, imperceptível até a sexta década, mas evidente nos períodos mais avançados da vida. Embora haja dados conflitantes, na senilidade há diminuição: (1) do número de linfócitos T CD4+ virgens; (2) da capacidade de resposta dos linfócitos T; (3) da expressão de B7; (4) da afinidade de maturação de linfócitos B; (5) do tráfego de linfócitos; (6) do número de células dendríticas nos centros germinativos. Por tudo isso, existe de fato tendência a imunodepressão nessa faixa etária. Reforçando essa afirmativa, estudos epidemiológicos mostram que o risco de adquirir

doenças infecciosas e de desenvolver vários tipos de câncer aumenta significativamente em pessoas com mais de 60 anos anérgicas a antígenos ubiquitários em relação aos indivíduos de mesma idade que reagem a esses antígenos na intradermorreação. Outro aspecto importante é que, com o decréscimo da atividade de linfócitos T, cresce a chance de ativação policlonal de linfócitos B, aumentando o risco de aparecimento de autoanticorpos. Com base nessa possibilidade, alguns estudiosos levantam a teoria imunológica do envelhecimento, o qual seria consequência de autoagressão acelerada com o passar do tempo. Contudo, não se demonstra relação entre autoagressão evidente na senilidade e disfunção que ocorre em diversos órgãos de indivíduos idosos. É mais provável, por outro lado, que as alterações imunitárias sejam consequência e não causa do envelhecimento.

Síndrome da imunodeficiência adquirida

A síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) é a mais importante e a mais frequente imunodeficiência humana adquirida, causada por infecção com um retrovírus do grupo dos lentivírus, denominado *vírus da imunodeficiência humana (HIV)*, do qual se conhecem dois tipos: (a) HIV-1 (com quatro subgrupos: M, N, O e P; o subgrupo tem nove subtipos, sendo o HIV-1/M, subtipo B, o mais prevalente fora do continente africano), responsável pela pandemia existente em todos os continentes; (b) HIV-2, circunscrito à África oriental e a algumas regiões da Índia.

O vírus possui um nucleocapsídeo que contém RNA, transcritase reversa, protease e integrase; o envoltório possui, entre outras, as proteínas gp120 e gp41. O genoma viral está representado na Figura 11.15; os genes, seus produtos e suas respectivas funções estão indicados no Quadro 11.5.

A infecção faz-se pela penetração do vírus no organismo através de mucosas ou diretamente pela introdução de sangue ou de outros fluidos biológicos. Contato de material contaminado com a pele ou mucosas íntegras parece não causar infecção. Sangue e esperma são os produtos mais infectantes (nos quais existem vírus livres e células infectadas), mas é duvidosa a existência do vírus em secreções exócrinas, como saliva. Contato sexual, transfusões de sangue contaminado ou seus derivados e uso de drogas injetáveis são as formas mais comuns de transmissão do vírus.

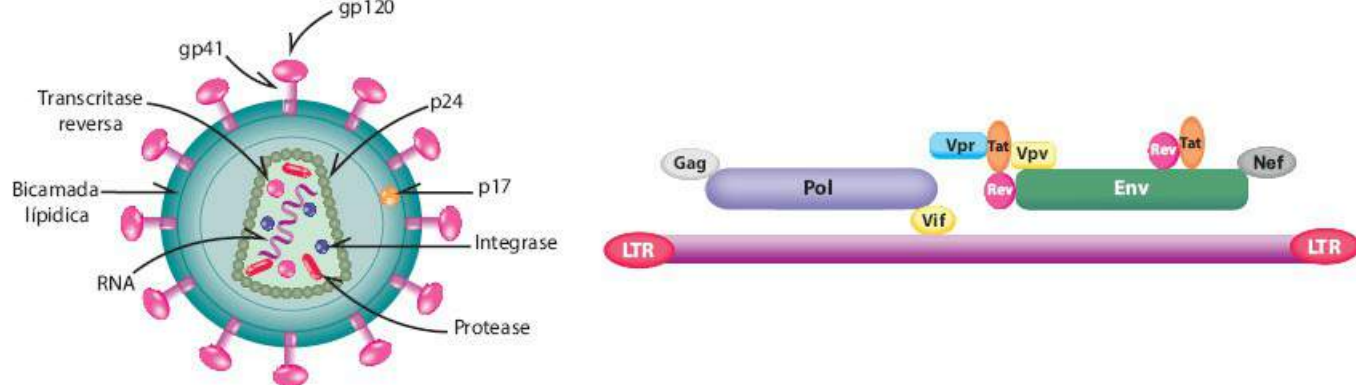



Figura 11.15 Representação esquemática do HIV, mostrando sua constituição molecular. Ao lado, posição dos genes do vírus no DNA transcrito a partir do RNA viral. LTR = repetição terminal longa.

Quadro 11.5 Genes do HIV, seus produtos e funções

Gene	Função	Produto
gag	Gene grupo-específico	Proteína p53 que origina, por proteólise, as proteínas do core: p18, p24, p7 e p9
pol	Gene da polimerase	Transcreve peptídeo que é clivado, originando transcritase reversa, protease e integrase
env	Envelope	gp120 (liga-se ao CD4) e gp41 (necessária para a internalização do vírus)
tat	Transativador	p14: ativa a transcrição
rev	Regulador da expressão viral	Permite o transporte de RNA transcritos do núcleo, sem quebra
vif	Infectividade viral	p23: importante na montagem do vírion infectivo
vpr	Proteína viral R	p15: aumenta a transcrição, combinando-se na sequência reguladora TAR
vpu	Proteína viral U	p16: importante na montagem do vírion (só no HIV-1). Aumenta a expressão de CD4
nef	Fator regulador negativo	p27: inibe a transcrição viral; inibe a expressão de CD4

Em mucosas, o vírus entra em contato com as células dendríticas, que possuem uma molécula DC-SIGN (receptor da família CLR) que liga o vírus à sua superfície. Aderido a células dendríticas, o vírus ganha a circulação linfática ou sanguínea e instala-se no tecido linfoide, no qual penetra em células CD4+, das quais as mais numerosas são linfócitos T. A penetração do vírus em células faz-se por ligação de gp120 com CD4 e com uma molécula correceptora pertencente ao grupo de receptores para quimiocinas (CCR5 ou CCR4, dependendo da célula). CCR5 é correceptor em células dendríticas e macrófagos, e CCR4, correceptor em linfócitos T. As diferentes etapas da penetração do vírus, sua integração ao genoma celular e sua replicação estão indicadas na Figura 11.16.

Na fase inicial da infecção, há intensa replicação viral em linfonodos (2 a 6 semanas, fase primária da infecção) seguida de disseminação do vírus na circulação, demonstrada por elevação rápida da carga viral plasmática. O número de linfócitos T CD4+ cai nesse período de viremia alta, e recupera-se rapidamente, embora não volte aos níveis iniciais. O pico de viremia cai em 2 a 4 semanas, no período chamado *soroconversão*; o número de cópias do RNA do vírus pode tornar-se indetectável ou muito baixo, embora RNA viral possa ser isolado de linfócitos T circulantes. Como mostra a Figura 11.17, há aumento de linfócitos T CD8+ coincidente com redução da carga viral plasmática, embora o número desses linfócitos tenda a cair progressivamente. A eliminação dos vírus faz-se por: (1) anticorpos neutralizadores, dos quais o vírus escapa por mutações; (2) anticorpos não neutralizadores – antip24 (*core*), antip17 (matriz) e antip120 (envoltório) – que formam imunocomplexos com os vírus, facilitando sua retirada da circulação por fagócitos; (3) células TCD8+, que eliminam parte das células CD4+ infectadas. Como se trata de vírus de transcrição restrita, a evolução da infecção é lenta, instalando-se resposta imunitária que controla a viremia mas é incapaz de eliminar o vírus, o qual continua a proliferar e a infectar novas células no tecido linfoide. Portanto, queda da viremia, na fase aguda da infecção, após aparecimento da resposta imunitária, não significa quiescência da infecção, a qual se mantém ativa em linfonodos. Os indivíduos infectados podem evoluir mais rapidamente (progressores rápidos) ou mais lentamente(progressores lentos) para imunodeficiência grave (AIDS). Os progressores lentos, que têm baixa carga viral plasmática, possuem linfócitos auxiliares T CD4+ vírus-específicos, o que ajuda a controlar a viremia. Essas células aparecem também em indivíduos submetidos a terapêutica antirretroviral na fase primária da doença, o que favorece a manutenção do controle da infecção. Nos progressores lentos, que têm baixa carga viral plasmática, os linfócitos auxiliares T CD4+ vírus-específicos estão presentes após a infecção primária.

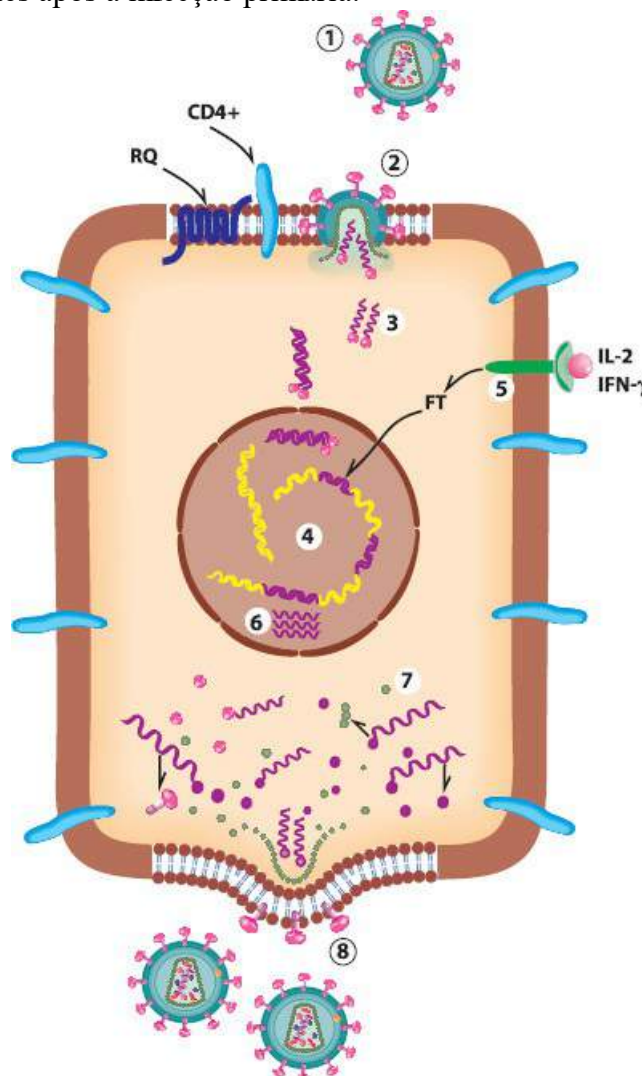



Figura 11.16 Penetração, proliferação e eliminação do HIV em célula CD4+. (1) O vírus se prende à molécula CD4 e ao receptor para quimiocina (RQ, CCR5 ou CCR4). (2) Fusão do envoltório viral com a membrana celular e liberação do RNA

viral no citoplasma. (3) Transcrição do RNA viral em DNA, por meio da transcritase reversa. (4) Integração do DNA viral ao DNA da célula. (5) Estimulação de receptores de citocinas (p. ex., IL-2 ou IFN-γ) ativa fatores de transcrição (FT) que induzem e aceleram a transcrição do RNA viral (6). (7) Síntese das proteínas virais no citoplasma e montagem do vírus. (8) O vírus completo, inclusive com o envoltório, é eliminado da célula.

A manutenção da infecção, mesmo nos progressores lentos, deve-se ao fato de o vírus, associado ao complemento ativado por anticorpos antivírus, permanecer aderido às células foliculares dendríticas e infectar linfócitos T CD4+ residentes ou em tráfego na circulação. Os folículos linfoides são hiperplásicos na fase aguda, mas seus centros germinativos vão perdendo progressivamente sua estrutura até desaparecerem na fase crônica tardia (de imunodeficiência). O desarranjo na arquitetura dos centros germinativos parece ser um fator importante na imunodeficiência que se instala tardiamente na doença.

Além de infectar linfócitos T CD4+, macrófagos e células dendríticas, na fase tardia da doença o HIV pode infectar também células do tecido nervoso (micróglia, astrócitos), enterócitos e miocardiócitos. Os macrófagos, resistentes ao efeito citopático do vírus, são considerados veículos importantes para transportá-lo para outros locais, como o sistema nervoso.

Na tentativa de resumir a evolução natural da infecção, a Figura 11.18 mostra as relações entre a evolução da infecção, o aparecimento da resposta imunitária, o número de linfócitos T CD4+ na circulação e a viremia. O tempo entre o início da infecção e o aparecimento de manifestações de imunodeficiência em geral é longo (mediana de 10 anos), havendo, no entanto, pacientes que progridem rapidamente para o estado de deficiência imunitária e outros em que o portador demora muito a apresentá-la ou não a apresenta.

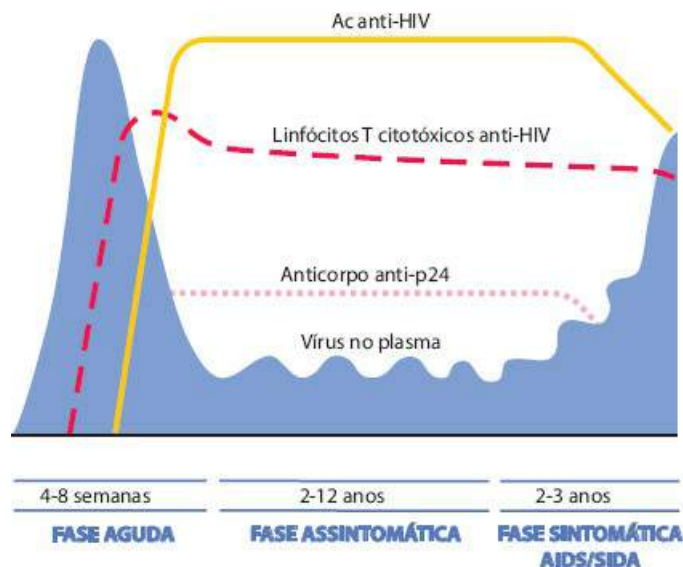



Figura 11.17 Evolução da infecção pelo HIV: relação da viremia com a resposta imunitária nas diferentes fases da infecção.

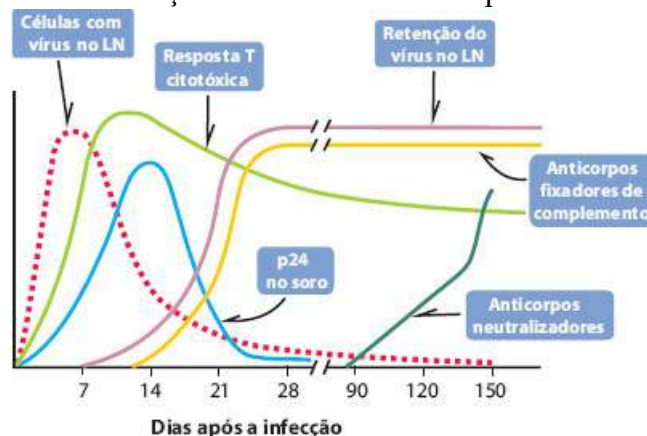



Figura 11.18 Fase aguda da infecção pelo HIV. Comportamento das células infectadas, retenção do vírus em linfonodos (LN) e resposta imunitária celular (T citotóxica) e humoral (dados baseados na infecção humana e na infecção com o vírus da imunodeficiência de macacos).

▸ **Resposta imunitária ao HIV.** A resposta imunitária montada contra o HIV controla a viremia, mas não elimina o vírus, possivelmente por causa da alta velocidade de replicação viral e da grande facilidade com que ele forma mutantes. Os anticorpos aparecem rapidamente após a infecção, e são detectados entre a terceira e a sexta semanas, havendo uma janela na qual o indivíduo tem viremia mas é assintomático (primeira semana) ou sintomático e sem anticorpos (da segunda à sexta semana). Os primeiros anticorpos a aparecer são antip24 e antigp120; seus títulos elevam-se rapidamente e mantêm-se altos até o início das manifestações de imunodeficiência, quando tendem a cair. Os primeiros anticorpos são ativadores do complemento e não neutralizam o vírus; anticorpos neutralizantes só aparecem mais tarde (após 10 semanas). Quanto mais precoce é a ativação de células auxiliares vírus-específicas, mais eficaz é o controle da viremia. Resposta T citotóxica

também se instala, sendo grande o número de linfócitos Tc (CD8+) antivírus nas fases iniciais da infecção (25% de células T CD8+ circulantes). A redução progressiva de linfócitos T CD4+ e T CD8+ ao longo da infecção tem mecanismos obscuros: há evidências de que a vida média dessas células está reduzida; linfócitos T CD4+ têm sua vida média reduzida por ação do vírus (aumento da apoptose), enquanto linfócitos T CD8+, especialmente os vírus-específicos, passam a não ter o estímulo auxiliar de T CD4+, o que reduz os estímulos ativadores e leva ao predomínio de estímulos supressores ou indutores de apoptose.

A infecção pelo HIV evolui em uma fase aguda, com viremia controlada, seguida de uma fase latente, com viremia muito baixa; nesta o indivíduo permanece por longo tempo, até o aparecimento de manifestações da imunodeficiência. Como o HIV é um vírus que se incorpora ao genoma da célula hospedeira e nele permanece quiescente, há necessidade de estimulação celular para ocorrer multiplicação viral. Se a imunoestimulação induzida pelo vírus não é suficiente para eliminá-lo, ela passa a ser um dos fatores que explicam a progressão da doença (é incapaz de erradicar o vírus, mas suficiente para desencadear sua proliferação). Na Figura 11.19 são mostrados os efeitos benéficos (quando a estimulação é adequada, devendo ocorrer em indivíduos progressores lentos) e maléficos (se a estimulação é inadequada). Em progressores lentos, observam-se hiperplasia menos pronunciada de folículos linfoides, menor número de centros germinativos, resposta citotóxica mais vigorosa e títulos mais elevados de anticorpos neutralizantes, mostrando que a resposta imunitária induzida pelo vírus tem características quantitativamente diferentes nesse grupo de pacientes.

▸ **Fatores que influenciam a resistência à infecção.** Observações em indivíduos com alto risco de infecção (profissionais do sexo, recém-nascidos de mães infectadas, pessoas que fazem sexo sem proteção com parceiros soropositivos), em diversas regiões do mundo, mostram que alguns são resistentes à infecção, enquanto outros infectam-se mas a infecção não progride. Vários fatores têm relação com essa resistência. O primeiro é a mutação CCR5Δ32 no gene *CCR5*, que ocorre em taxas variadas em diferentres grupos étnicos: 5 a 15% em caucasianos, mas ausente em populações africanas. Homozigotos para a mutação são resistentes à infecção com as cepas R5 (que usam CCR5 como correceptor), mas podem ser infectados com cepas que usam outro correceptor. Mutação no gene *CCR2*, que é menos comum na população (0,1 a 0,25%), também confere resistência às cepas que usam essa molécula como correceptor. Mutações na quimiocina CXCL12 (SDF-1), que é ligante de CXCR4, associam-se a progressão lenta da infecção. Polimorfismos no gene de IL-4, que interfere na expressão de CCR4 e CCR5, são importantes na resistência à infecção pelo HIV; polimorfismos no promotor do gene de IL-10, que inibe, *in vitro*, a proliferação do vírus, associam-se a formas mais aceleradas de infecção.

Figura 11.19 Vantagens e desvantagens para o hospedeiro da localização do HIV no tecido linfoide. As respostas à direita (vantagens) predominam nos indivíduos com progressão lenta da doença; as respostas à esquerda (desvantagens) são

acentuadas nos pacientes com doença de progressão rápida. CFD = células foliculares dendríticas; RI = reação inflamatória; Ac = anticorpo.

As MHC também parecem influenciar a resistência à infecção. Em parceiros sexuais sorodiscordantes (um soropositivo e outro soronegativo), há maior risco de transmissão da infecção naqueles com semelhança em MHC I em relação aos com discordância em MHC I. A semelhança em alelos HLA-B associa-se a maior risco de transmissão; a presença do alelo HLA-A2/6802 confere maior resistência à infecção, tanto pela via sexual como pela via materno-fetal.

Em pessoas resistentes e expostas repetidamente a infecção, linfócitos T CD8+ vírus-específicos, mantidos enquanto a exposição repetida permanece, também parecem conferir resistência. Quando a exposição é suspensa, as células citotóxicas vírus-específicas desaparecem da circulação, sugerindo que estimulação persistente é necessária para a sua manutenção. Em mulheres resistentes à infecção, encontra-se IgA na secreção vaginal e maior capacidade de produzir algumas quimiocinas, como CCL5 (RANTES) e CCL3 (MIP1α), indicando que o ambiente para montagem da resposta imunitária na porta de entrada é importante nos mecansimos de resistência à infecção pelo HIV.

Infecção pelo vírus GBV-C, transmitido por via parenteral e aparentemente não patogênico, aumenta a resistência à infecção pelo HIV, possivelmente porque o GBV-C estimula a expressão de CCL5 e CCL3 e reduz a expressão de CCR5.

▸ **Mecanismos de imunodeficiência.** Imunodeficiência é a característica principal da AIDS. O elemento mais importante na doença é a *redução do número e da capacidade funcional de linfócitos T CD4+*. No decorrer da infecção, ocorre perda lenta e progressiva de linfócitos T CD4+, além do fato de os fagócitos e outras células apresentadoras de antígenos que expressam a molécula CD4 também poderem estar comprometidos. Desorganização e depleção do tecido linfoide induzidas pelo vírus também contribuem para a deficiência imunitária.

Os mecanismos responsáveis pela redução de linfócitos T CD4+ não são totalmente claros. O vírus tem efeito citopático, matando as células seja diretamente, por inibir as sínteses celulares ou por induzir fusão celular, seja indiretamente, por estimular a apoptose ou mecanismos efetores da resposta imunitária (anticorpos citotóxicos, ADCC, linfócitos T citotóxicos). Alguns autores admitem que linfócitos T CD4+ mortos são repostos cegamente por linfócitos T CD4+ e CD8+, razão pela qual o número desses últimos aumenta; no entanto, a recuperação de linfócitos T CD4+ após tratamento indica que existe algum mecanismo seletivo (não cego) de reposição dessas células. A recuperação de linfócitos T CD4+ logo após o tratamento, antes do aparecimento de variantes resistentes do vírus, pode também ser decorrente da proliferação de células circulantes ou a sua redistribuição a partir do tecido linfoide, o que ainda não foi esclarecido.

Além de redução no seu número, os linfócitos T CD4+ são funcionalmente deficientes na AIDS porque apresentam defeitos no reconhecimento de epítopos, têm baixa alorreatividade e produzem menos IL-2. Admite-se que a gp41 do envoltório viral pode ser responsável por indução da baixa reatividade de linfócitos T CD4+. Linfócitos B, ainda que raramente infectados, sofrem ativação policlonal na fase aguda (identificada por altos títulos de imunoglobulinas inespecíficas), mas reduzem progressivamente a síntese de anticorpos T-dependentes, por causa de redução na cooperação entre linfócitos T. Macrófagos e células dendríticas de indivíduos HIV+ são defeituosos na apresentação de antígenos e encontram-se muito ativados durante a infecção. As células NK têm menor capacidade de liberar os produtos dos grânulos, sendo esse defeito funcional apenas parcialmente restaurado pela adição de IL-2.

Fenômenos autoimunitários também estão presentes durante a infecção pelo HIV. A gp120 possui uma região semelhante à sequência peptídica de MHC II e, possivelmente, é responsável por autoanticorpos anti-MHC II que podem surgir na doença. Tais autoanticorpos podem contribuir para a redução do reconhecimento de epítopos por linfócitos T CD4+.

▸ **Lesões teciduais | Infecções associadas à AIDS.** Antes do estabelecimento da imunodeficiência, podem ser encontradas lesões causadas pela ação direta do HIV, especialmente no tecido linfoide. Na fase inicial, há hiperplasia folicular e aumento do número de centros germinativos, seguida de lenta e progressiva desorganização da arquitetura dos mesmos, com depleção da população de linfócitos e de células acessórias; desenvolve-se progressivamente hipotrofia geral do tecido linfoide (linfonodos, baço e tecido linfoide associado a mucosas), de modo que na fase de imunodeficiência os linfonodos estão hipotróficos e substituídos por tecido fibroadiposo (ver também Capítulos 25 e 33).

Como a imunodeficiência é inicialmente do tipo celular, as primeiras infecções são oportunistas, produzidas por microrganismos intracelulares (*Pneumocystis*, criptococos) e por fungos extracelulares (*Candida*), ou decorrentes da reativação de infecções preexistentes em estado quiescente (toxoplasmose, doença de Chagas, histoplasmose, tuberculose). As principais infecções associadas à AIDS estão listadas no Quadro 11.6 e têm as características de infecções em estados de imunodeficiência: grande proliferação e disseminação do agente infeccioso e escassa reação inflamatória, principalmente quanto aos fenômenos inflamatórios dependentes de macrófagos (imunidade celular). Com a introdução de métodos quimioterápicos de prevenção, a frequência dessas infecções tem variado: uso de antifúngicos tem diminuído ou retardado o aparecimento das formas disseminadas de histoplasmose, assim como quimioterapia para toxoplasmose retarda a reativação dessa infecção. Alguns agentes antirretrovirais parecem interferir em certos fungos (p. ex., criptococos), dificultando sua disseminação.

O uso de antirretrovirais de alta eficiência (associação de vários antirretrovirais) prolonga a vida de indivíduos soropositivos, retardando o aparecimento da AIDS, mas facilitando, pela maior sobrevivência dos pacientes, o aparecimento

de outras complicações, como neoplasias e progressão mais rápida de hepatites B e C para cirrose hepática, inclusive com aparecimento mais rápido de carcinoma hepatocelular. Outra complicação da terapia antirretroviral, decorrente mais da ação de alguns medicamentos, especialmente inibidores de proteases, é a lipodistrofia, que se caracteriza por atrofia do tecido adiposo na face e nos membros e sua hipertrofia no tórax e no pescoço.

Deficiências da resposta imunitária inata

Deficiências na resposta imuntária inata são menos frequentes, mas mesmo assim são de grande importância, porque comprometem os mecanismos iniciais de defesa contra agentes invasores. Ao lado disso, tais defeitos podem comprometer a resposta imunitária adaptativa, já que as duas respostas (inata e adaptativa) são interligadas e têm mecanismos comuns de indução e de efetuação.

Deficiências no sistema complemento não são comuns, mas encontram-se associadas a aumento de suscetibilidade a algumas infecções e a agravamento de doenças por imunocomplexos (uma das ações importantes do complemento é a remoção de imunocomplexos). Deficiência primária de C1, C2 e C4 associa-se frequentemente ao lúpus eritematoso sistêmico, mas não existe maior risco de infecções. Deficiência de C3, fator D e fator B (via alternativa) associa-se a aumento de suscetibilidade a infecções piogênicas e por neissérias; infecções por essas últimas ocorrem também por deficiência de C5, C8 e C9. Defeitos nas proteínas reguladoras DAF e CD59 (protetinas) levam à destruição de eritrócitos na hemoglobinúria paroxística noturna. Falta do inibidor de C1 mantém o C1 ativado, com clivagem do C2 e liberação do C2a, que induz aumento da permeabilidade vascular no edema angioneurótico hereditário.

Quadro 11.6 Principais infecções e neoplasias associadas à AIDS

Vírus	**Epstein-Barr, citomegalovírus, vírus das hepatites B e C**
Fungos	*Candida*, criptococo, histoplasma, *Pneumocystis*
Protozoários	*Toxoplasma gondii, Microsporidium, Cryptosporidium, Isospora, Leishmania donovani, Trypanosoma cruzi*
Bactérias	*Mycobacterium tuberculosis, Mycobacterium avium*, salmonela
Neoplasias	Sarcoma de Kaposi, linfoma não Hodgkin

Defeitos na fagocitose devem-se a: (1) redução do número de fagócitos (neutropenias, já que as monocitopenias são muito raras); (2) defeitos na quimiotaxia ou na adesividade de leucócitos; (3) distúrbios em mecanismos microbicidas.

Nas *agranulocitoses*, redução no número de neutrófilos torna o indivíduo suscetível a infecções bacterianas; o risco é iminente quando o número de neutrófilos circulantes é inferior a 1.000 células/mm^3. Causa frequente de agranulocitose são medicamentos, podendo ocorrer também após infecções virais (p. ex., hepatite B), irradiação e doenças primárias da medula óssea.

Existem *leucopenias constitucionais ou congênitas*. Uma forma de *neutropenia cíclica congênita* caracteriza-se por períodos de neutropenia grave que duram dois a quatro dias, com intervalo médio de 21 dias (entre 14 e 34 dias). Muitos pacientes apresentam uma forma assintomática, mas cerca de 10% podem ter infecções no período neutropênico. A medula óssea mostra falta de maturação mieloide nos períodos de neutropenia e hiperplasia mileoide na fase de recuperação. As infecções mais associadas são gengivite, estomatites (úlceras aftosas) e celulites. Mutação no gene *ELA2*, que codifica elastase de neutrófilos, torna a elastase insensível aos inibidores. Uma *neutropenia congênita grave* (menos de 500 neutrófilos/mm^3) caracteriza-se por neutropenia intensa e infecções recorrentes, iniciadas no primeiro ano de vida. O número de monócitos e de eosinófilos circulantes geralmente é aumentado. A doença responde bem ao tratamento com CSF recombinante, o que diminui a mortalidade. Não se conhece o defeito gênico responsável pela doença. A *síndrome de Schwachman-Diamond* (insuficiência do pâncreas exócrino, anomalias esqueléticas e disfunção da medula óssea) é rara e acompanha-se de neutropenia cíclica em todos os casos. Aplasia medular, mielodisplasia e leucemia são frequentes. O defeito genético é desconhecido.

Deficiência adquirida na aderência de leucócitos é encontrada na corticoterapia e após injeção de adrenalina; suspeita-se que o etanol também reduz a aderência, mas faltam evidências de sua ocorrência *in vivo*. Aumento de adesividade ocorre na síndrome de inflamação sistêmica (choque séptico), devido ao aumento na liberação de citocinas ativadoras do endotélio (IL-1 e TNF-α), e após hemodiálise (liberação de C5a, que induz agregação leucocitária especialmente nos pulmões, produzindo inclusive granulocitopenia periférica).

Deficiência genética na síntese de integrinas tem sido relatada. Embora em número normal, os leucócitos têm dificuldade de aderir à parede vascular e de sair dos vasos devido a deficiência sobretudo da subunidade β-2 de CD18 (deficiência de adesão leucocitária do tipo I) ou de fucosilação de glicoproteínas do glicocálice (deficiência de adesão do tipo II, com defeito na formação de resíduos Sialil-Lewis, que se ligam a selectinas), de modo que seus portadores sofrem infecções bacterianas de difícil tratamento. História de demora na queda do coto umbilical, periodontite (com perda precoce

de dentes) e infecções recorrentes em outros sítios são elementos para suspeita de defeito na adesão leucocitária.

Defeitos congênitos em processos de sinalização intracelular em fagócitos podem prejudicar sua função. Defeitos nos receptores para IFN-γ e IL-12 tornam os indivíduos suscetíveis a infecções com micobactérias atípicas, os quais desenvolvem inclusive formas graves de infecção com BCG.

Anormalidades adquiridas na quimiotaxia de leucócitos são encontradas no diabetes melito, na uremia, na cirrose hepática descompensada e em queimados graves. Ainda que não totalmente conhecidos, os mecanismos patogenéticos parecem relacionar-se com alterações no citoesqueleto de fagócitos.

Defeitos na explosão respiratória ocorrem na doença granulomatosa crônica, na doença de Chédiak-Higashi e na deficiência de mieloperoxidase. Na *doença granulomatosa crônica*, o defeito mais comum é mutação em um gene situado no cromossomo X que codifica a subunidade gp91 da oxidase de membrana de neutrófilos. Os pacientes apresentam infecções repetidas, com formação de acúmulos de macrófagos e neutrófilos nas lesões, daí resultando a denominação doença granulomatosa. Na *doença de Chédiak-Higashi*, um defeito em lisossomos os impede de se fundirem a fagossomos (os neutrófilos apresentam lisossomos grandes e irregulares). A doença é transmitida por herança autossômica dominante. A *deficiência de mieloperoxidase* é o defeito hereditário mais comum de neutrófilos e monócitos (ocorre em 1:2.000 indivíduos, com herança autossômica recessiva), os quais não utilizam a H_2O_2 para matar microrganismos. Como a deficiência de mieloperoxidase é compensada pelos demais mecanismos microbicidas e pelo fato de muitas bactérias produzirem essa enzima, os portadores do defeito geralmente não apresentam manifestações de infecções repetidas, como acontece nas demais condições descritas. Deficiência de grânulos específicos de neutrófilos tem sido relatada e acompanha-se de infecções por *Staphylococcus aureus* e *Staphylococcus epidermidis,* especialmente na pele e nos pulmões. O defeito genético parece estar no gene que codifica um fator de transcrição da família das proteínas "zíper" reguladoras do DNA.

Mutações em moléculas transdutoras do sinal de receptores da resposta imunitária inata. Deficência nas moléculas MyD88 e IRAK-4, importantes transdutores de sinal de IL-1R e membros da família TLR, tornam os seus portadores mais suscetíveis a infecções por *Streptococcus pneumoniae* e *Staphylococcus* nos primeiros anos de vida, com melhora na puberdade devido a maturação da imunidade celular.

■ Rejeição de transplante

A resposta imunitária a enxertos, que pode culminar em sua rejeição, constitui o principal obstáculo enfrentado no transplante de órgãos e tecidos. Dependendo do tipo de enxerto, o receptor monta uma resposta imunitária humoral e/ou celular contra antígenos do doador: (1) em transfusões sanguíneas, o organismo produz uma resposta humoral contra antígenos da superfície de eritrócitos (e também de leucócitos); os anticorpos formados causam lise e fagocitose acelerada dessas células; (2) em transplantes de tecidos com células nucleadas, a resposta celular é mais vigorosa e muito importante nos mecanismos de rejeição.

Estudos experimentais de transplante de pele em camundongos isogênicos ou alogênicos são muito úteis para se compreender o fenômeno de rejeição. Quando a pele de um camundongo da linhagem B é transplantada para um camundongo da linhagem A, o enxerto pega nos primeiros dias, havendo neoformação de vasos que se conectam aos vasos do receptor, restabelecendo a circulação na pele transplantada; a partir do sexto dia, a pele enxertada apresenta hiperemia, infiltração na zona de sutura por células mononucleadas e inúmeros trombos em vasos, o que resulta em isquemia do transplante e em sua eliminação 11 a 15 dias após implantação. Se o mesmo animal A receber novamente pele do animal B 30 dias após ter rejeitado o primeiro transplante, a rejeição é feita rapidamente: os fenômenos inflamatórios na zona de sutura e a trombose aparecem a partir do terceiro dia, e ao fim de cinco a oito dias a rejeição se completa. Portanto, a rejeição secundária é rápida e vigorosa, indicando a preexistência de células T e B sensibilizadas que reconhecem o enxerto e o eliminam. Se, agora, o mesmo animal A receber pele de um camundongo de linhagem C, o transplante é rejeitado em 12 a 15 dias, como na resposta de rejeição primária, demonstrando que a resposta ao transplante tem a especificidade da reação imunitária. A evidência de que os mecanismos celulares (T-dependentes) são os mais importantes na rejeição de transplantes foi dada por experimentos com transferência de células e de soro: transferência de linfócitos do animal A que havia rejeitado transplante de B para outro animal A, isogênico, faz com que o receptor dessas células rejeite um transplante de B com a mesma rapidez da rejeição secundária, indicando que as células transferidas já sensibilizadas comandam o processo de rejeição; já a transferência de soro pouco ou, na maioria das vezes, nada altera a rejeição. Transplante de pele alogênica para camundongos atímicos (camundongos atríquicos da linhagem nu/nu, de *nude mice*) ou para camundongos timectomizados logo após o nascimento é bem tolerado; aplicação de soro antilinfócitos T CD4+ antes do transplante também impede a rejeição.

Transplante de órgãos para receptores compatíveis com o doador de acordo com MHC é a melhor maneira encontrada para se contornar parcialmente a rejeição. Transplantes entre indivíduos geneticamente idênticos (*transplantes isogênicos*) pegam, pois doador e receptor possuem MHC idênticos; quando não existe semelhança de MHC, ou seja, quando o doador é geneticamente diferente do receptor (*transplantes alogênicos*), há rejeição, o mesmo ocorrendo com transplantes entre indivíduos de espécies diferentes (*transplantes xenogênicos*). Em humanos, o polimorfismo de MHC é muito grande, sendo difícil identificar com segurança a histocompatibilidade de cada indivíduo. Como as sequências MHC estão em locos muito próximos, com pouca possibilidade de recombinação, o indivíduo herda dos pais o conjunto ou haplótipo de genes, razão pela

qual é mais fácil encontrar pessoas histocompatíveis entre irmãos (há 25% de chance de dois irmãos herdarem o mesmo haplótipo) do que entre indivíduos não aparentados. No entanto, dada a possibilidade de imprecisão na tipagem de histocompatibilidade, transplantes feitos entre indivíduos considerados histocompatíveis podem ser rejeitados, porque diferenças entre MHC nem sempre são identificadas.

Enxerto com MHC idêntico ao do receptor pode ser rejeitado por causa de antígenos secundários de histocompatibilidade, que, embora menos potentes, podem levar a rejeição. Os antígenos secundários de histocompatibilidade (mHag, de *minor histocompatibility antigens*) são proteínas intracelulares polimórficas, processadas e apresentadas junto com MHC I das células do enxerto; são, portanto, reconhecidos por linfócitos T CD8+ (T citotóxicos), embora em menor frequência esses antígenos possam ser apresentados junto a MHC II, ativando linfócitos T CD4+. Um grupo importante desses antígenos é codificado por genes existentes no cromossomo Y (denominados antígenos H-Y), portanto não expressos em mulheres e responsáveis por rejeição quando doador e receptor são compatíveis quanto ao MHC mas são de gêneros diferentes. Observações recentes demonstram que mHag não ligados ao gênero (HA-1, HA-2,…, HA-5) têm distribuição diferente nos tecidos: todos os HA estão presentes em células hematopoéticas, mas no rim só se demonstrou a presença de HA-3. Por todas essas razões, fica claro por que em praticamente todos os transplantes é preciso empregar medicamentos imunossupressores ou utilizar recursos para induzir tolerância no sentido de evitar rejeição.

Anticorpos dirigidos a epítopos do endotélio do enxerto são responsáveis por fenômenos de rejeição hiperaguda, especialmente em transplantes em que os vasos do órgão transplantado são conectados aos vasos do receptor. Tais anticorpos podem existir previamente no receptor, podendo sua presença ser detectada por reação cruzada entre plasma do receptor e leucócitos do doador: se existem anticorpos antileucocitários, o transplante é contraindicado.

Sensibilização do receptor com antígenos do doador

Pode-se fazer de duas maneiras: (1) alorreconhecimento direto. Células T do receptor reconhecem MHC do doador em células apresentadoras de antígeno (CAA) existentes no enxerto (doador); (2) alorreconhecimento indireto. Células T do receptor reconhecem epítopos associados a MHC do doador e outros epítopos apresentados por células apresentadoras do receptor. No primeiro caso, as CAA do enxerto fazem apresentação no próprio enxerto ou nos linfonodos regionais ou distantes, para onde migram. A apresentação direta é importante, porque os receptores de células T CD4+ podem reconhecer mHag se o enxerto for compatível quanto a MHC, ou fazem alorreconhecimento se o enxerto for incompatível. O reconhecimento indireto tem papel importante especialmente na rejeição crônica, porque as CAA do receptor migram para o enxerto e substituem as CAA do doador; esse processo parece também importante para a rejeição mediada por anticorpos.

Células imunocompetentes do enxerto migram para o receptor, e vice-versa. Receptores de transplantes renais negativos à reação pela tuberculina que recebem órgão de doador tuberculina-positivo tornam-se tuberculina-positivos após a pega do enxerto, o que indica migração de células sensibilizadas do enxerto para os órgãos linfoides e para a pele do hospedeiro; por outro lado, receptores de rins de doadores tuberculina-positivos que se mantêm negativos rejeitam enxertos. Esse quimerismo sistêmico (do receptor) persiste por muito tempo: em mulheres que receberam rins de homens, foram encontrados linfócitos com cromossomo Y no tecido linfoide das receptoras até 29 anos depois do transplante. Em todos esses casos, as células imunocompetentes do enxerto tinham sido substituídas pelas do receptor (eram XX). Tal observação indica que a passagem de células imunocompetentes de fato ocorre entre enxerto e hospedeiro e que essa troca de células parece estar relacionada com a falta de rejeição. Observações semelhantes têm sido feitas em transplantes de fígado em que o receptor feminino recebe o órgão de um homem: após cerca de 100 dias, todo o sistema macrofágico do fígado enxertado apresenta cariótipo feminino, portanto do receptor. A quimerização dos enxertos e do receptor é hoje admitida como um fenômeno geral em todos os transplantes e deve ser importante na regulação do processo de rejeição.

Algumas poucas observações sobre transplantes de fígado para tratamento de doenças metabólicas mostram que, em crianças com glicogenose do tipo IV, o acúmulo de glicogênio cardíaco concomitante desaparece após o transplante, sendo encontrados linfócitos do doador no coração, os quais seriam as possíveis fontes da enzima que corrigiu o defeito metabólico nesse órgão. A possibilidade de se utilizar transplante de células hematopoéticas para tratamento de doenças metabólicas de armazenamento tem sido considerada pelos estudiosos, com base nesse fenômeno de quimerização sistêmica do receptor. É possível também que o efeito do transplante de fígado melhorando a glicogenose cardíaca deva-se a células-tronco do doador que migraram para o coração e começaram a originar cardiócitos sem o defeito metabólico.

Entre as células do sistema imunitário que migram do enxerto para o hospedeiro e interferem na tolerância, as dendríticas parecem ser as mais importantes. Células dendríticas imaturas são excelentes indutoras de tolerância, pois migram do enxerto para os órgãos linfoides do receptor e apresentam os antígenos do doador de modo a induzir tolerância. Portanto, haveria uma “reeducação” do sistema imunitário do receptor para melhor aceitação do enxerto. Os mecanismos desse fenômeno não são conhecidos, podendo tratar-se de supressão, de anergia ou de deleção clonal. Postula-se que células dendríticas do doador apresentariam epítopos a células T do receptor e produziriam um veto (inibição) irreversível na ativação de células T citotóxicas (tais células são chamadas *veto cells* – células vetadoras).

Mecanismos efetores de rejeição

A rejeição de um transplante depende de mecanismos particulares em diferentes tipos de enxerto, embora se considere

que os tipos de lesão sejam basicamente os mesmos: lesões vasculares e lesões parenquimatosas, com necrose e infiltrado linfomacrofágico. A nomenclatura dos diferentes tipos de rejeição ainda não é consenso entre os autores, mas geralmente o critério histopatológico (rejeição vascular ou celular) associado ao tempo de ocorrência do episódio de rejeição (agudo ou crônico) tem sido usado pela maioria. Como os transplantes renais são realizados há mais tempo e com grande frequência, é com eles que se tem a maior experiência; a rejeição pode ser hiperaguda, aguda precoce, aguda tardia ou crônica.

Rejeição hiperaguda ocorre logo após a implantação do órgão e deve-se à existência de anticorpos IgM (chamados anticorpos naturais) contra antígenos do doador pré-formados no receptor. Tal rejeição caracteriza-se por aparecimento rápido de trombose vascular devida a anticorpos que reagem a componentes de células endoteliais e ativam o sistema complemento, induzindo o endotélio a secretar o fator de von Willebrand, o qual promove adesão maciça de plaquetas no local.

Na *rejeição aguda precoce*, ou rejeição aguda celular, que ocorre dentro dos primeiros 10 dias após o transplante, há infiltração maciça de células mononucleadas no enxerto, com participação de linfócitos T CD4+ (T inflamatórios), macrófagos e linfócitos T CD8+ (citotóxicos). Surgem lesões parenquimatosas, com degeneração e necrose das células. Trombose também é encontrada, embora em menor intensidade do que na rejeição hiperaguda.

A *rejeição aguda tardia*, ou rejeição aguda vascular, que se manifesta 10 ou mais dias após o transplante, é mediada por aloanticorpos da classe IgG que reconhecem epítopos em células endoteliais, ativam o complemento e iniciam um processo de vasculite que pode evoluir com agregação plaquetária e formação de pequenos trombos hialinos. Há ainda infiltrado linfomacrofágico na parede vascular, podendo as células T citotóxicas contribuir para lesão endotelial. Exsudação de células mononucleadas no interstício renal é discreta.

A *rejeição crônica* é insidiosa e relaciona-se com depósitos de anticorpos e de complemento na íntima dos vasos, acompanhados de proliferação de células musculares lisas (miofibroblastos) e depósitos de matriz extracelular na íntima, levando a estreitamento progressivo da luz de pequenas artérias e arteríolas e, às vezes, também de pequenas veias. Proliferação de músculo liso e de células endoteliais com grande produção de matriz extracelular parece uma resposta a linfócitos T ativados por aloantígenos, com liberação de citocinas que ativam macrófagos, os quais liberam fatores de crescimento para células musculares lisas (PDGF, FGF e outros). Às vezes, as lesões vasculares são exuberantes e associam-se a acentuada proliferação endotelial, obliterando quase totalmente a luz de pequenas artérias (Figura 11.20). Algumas vezes, a rejeição crônica caracteriza-se por fibrose, aumento da matriz extracelular no estroma do órgão e hipotrofia progressiva do parênquima. É possível que tal fibrose resulte de agressão persistente por linfócitos T inflamatórios e de produção de grande quantidade de citocinas fibrosantes, razão pela qual o processo evolui insidiosamente, sem manifestações de dano agudo.

Reação do enxerto contra o hospedeiro

Reação do enxerto contra o hospedeiro, ou GVHD (*graft versus host disease*), surge quando o tecido transplantado é imunocompetente. É o que acontece em transplantes de medula óssea, em que as células do enxerto são ativadas por antígenos do receptor e montam respostas efetuadoras contra os tecidos deste. A *GVHD aguda*, que ocorre até 100 dias após o transplante de medula óssea, manifesta-se com lesões cutâneas, hepáticas e gastrointestinais, podendo, no entanto, ser encontradas lesões menos intensas em qualquer outro órgão. Há necrose de células epiteliais da epiderme, de revestimento e de glândulas da mucosa gastrointestinal e do epitélio biliar, com escasso infiltrado linfocitário. Essa reação é iniciada por linfócitos T maduros existentes no enxerto, admitindo-se como importante a participação de células NK, que, ativadas no local por IL-2 produzida por linfócitos do doador, teriam sua citotoxicidade não bloqueada por MHC das células hospedeiras (atuariam como células citotóxicas ativadas por linfocinas LAK – de *lymphokine activated killer*). A *GVHD crônica* compromete mais frequentemente pele e fígado, tem curso mais insidioso e apresenta melhor resposta terapêutica. Caracteriza-se por fibrose e hipertrofia da pele, da mucosa gastrointestinal e das vias biliares, com ou sem necrose epitelial.

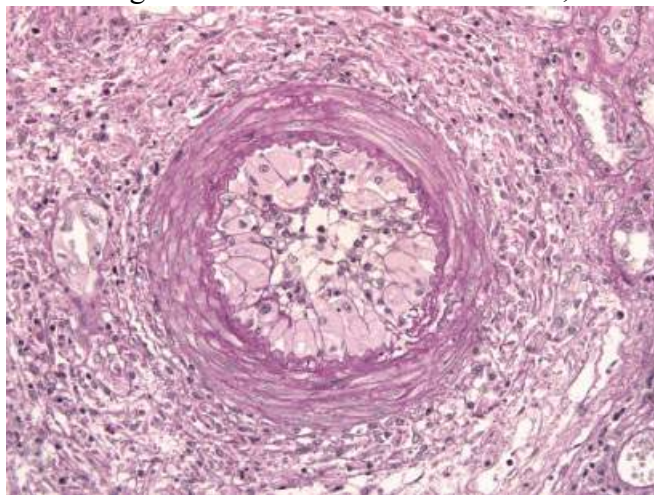



Figura 11.20 Rejeição de transplante renal. Lesão vascular caracterizada por proliferação e tumefação endoteliais, obstruindo quase totalmente a luz do vaso. Existem também alguns linfócitos infiltrando-se na íntima e no tecido perivascular. (Cortesia do Dr. Stanley de Almeida Araújo, Belo Horizonte-MG.)

Imunodeficiência pós-transplante

Indivíduos que recebem transplante de medula óssea são submetidos, antes do transplante, a tratamento para ablação de todo o sistema imunitário, por meio de irradiação total do corpo. Após o transplante, muitos pacientes apresentam um estado de imunodeficiência persistente, tornando-se suscetíveis a infecções virais, sobretudo por citomegalovírus ou por vírus Epstein-Barr, inclusive com aumento do risco para linfoma de células B. Não se tem uma explicação precisa para essa imunodepressão. Para alguns, deve-se ao fato de os órgãos linfoides centrais, que sofreram ação da radioterapia, não conseguirem recuperar todos os clones de linfócitos necessários para uma resposta normal; para outros, a ablação do sistema imunitário antes do transplante possibilita o desenvolvimento de células supressoras que impedem a montagem de uma resposta imunitária normal; estas seriam células supressoras naturais que, segundo alguns, pertencem à linhagem de células NK ou são linfócitos T CD4+ CD25+. Há ainda quem admita que os estímulos aloantigênicos induzidos pelo enxerto impedem o desenvolvimento de um repertório normal de respostas, admitindo ser essa imunodeficiência uma das manifestações de GVHD, mesmo que esta não se tenha manifestado nas suas formas clássicas.

▸ Leitura complementar

ANNALS OF THE NEW YORK ACADEMY OF SCIENCES, vol. 796. New York, Academic Press, 1996 (asma brônquica e outras doenças alérgicas).

ATASSI, MZ, CASALI, P. Molecular mechanisms of autoimmunity. *Autoimmunity, 41*:123-32, 2008.

BACH, JF. The effects of infections on susceptibility to autoimmune and allergic diseases. *N Engl J Med*, *347*:911-20, 2002.

BENTLEY, GA *et al.* The structure of the T cell antigen receptor. *Ann Rev Immunol*, *14*:563-90, 1996.

BUSSE, WW, LEMANSKE, RF. Asthma. *N Engl J Med*, *344*:350-62, 2001.

CHINEN J, BUCKLEY, RH. Transplantation immunology: solid organ and bone marrow. *J Allergy Clin Immunol, 125*:S324-35, 2010.

CORLESS, IB *et al.* Lipodystrophy-associated symptoms and medication adherence in HIV/AIDS. *AIDS Patient Care STDS, 19*:577-86, 2005.

ELIAS, PM, STEINHOFF, M. “Outside-to-inside” (and now back to “outside”) pathogenic mechanisms in atopic dermatitis. *J Invest Dermatol, 128*:1067-70, 2008.

FILIPPONE EJ, FARBER JL. Humoral Immune Response and Allograft Function in Kidney Transplantation. *Am J Kidney Dis, 66*:337-47, 2015.

GALLI, SJ, TSAI, M, PILIPONSKY, AM. The development of allergic inflammation. *Nature, 454*:445-54, 2008.

HASHKES, PJ, TOKER, O. Autoinflammatory syndromes. *Pediatr Clin North Am*, *59*:447-70, 2012.

HASHMI, S *et al.* Overview of renal transplantation. *Minerva Med, 98*:713-29, 2007.

HEMDAN, NY *et al.* Interleukin-17-producing T helper cells in autoimmunity. *Autoimmun Rev, 9*:785-92, 2010.

HUNT SA. State of the art: cardiac transplantation. *Trends Cardiovasc Med, 24*:341-9, 2014.

HURST, J, VON LANDENBERG, P. Toll-like receptors and autoimmunity. *Autoimmun Rev, 7*:204-8, 2008.

IMMUNOLOGICAL REVIEWS. 1996: vol. 150 (memória imunológica); 1997: vol. 154 (rejeição de transplantes: alorreatividade); 2000: vols. 175 e 176 (ativação e diferenciação de células B); vol. 177 (quimiocinas); vol. 178 (imunodeficiências), 2001; vol. 179 (mastócitos); vol. 180 (complemento); vol. 181 (células NK); vol. 182 (tolerância imunológica); vol. 184 (ativação de células T); 2002: vol. 188 (resposta imunitária às neoplasias); vol. 189 (diferenciação de células e órgãos do sistema imunitário); 2005: vol. 203 (imunodeficiências); vol. 207 (apresentação de antígenos); vol. 209 (maturação de linfócitos no timo); 2006: vol. 213 (imunoprivilégio); 2009: vol 229 (coestimulação); 2011 vol. 241 (mecanismos de tolerância).

JANEWAY, CA, TRAVERS, P. Immunology. *The Immune System in Health and Disease*. 5ª ed. New York: Garland Publishing Inc., 2002.

KAMRADT, T, MITCHISON, NA. Tolerance and autoimmunity. *N Engl J Med*, *344*:655-64, 2001.

KAY, AB. Allergy and allergic diseases. *N Engl J Med*, *344*:30-7, 2001.

KLEIN, J, SATO, A. The HLA system. *N Engl J Med*, *343*:782-7, 2000.

KWON, B, WOO, H, KWON, BS. New insights into the role of 4-1BB in immune response: beyond CD+ T cells. *Trends Immunol*, *23*:378-80, 2002.

KUMAR V, KUMAR A Immunological aspects of corneal transplant. *Immunol Invest. 43*:888-901. 2014.

LEKSTROM-HIMES, JA, GALLIN, JI. Immunodeficiency diseases caused by defects in phagocytes. *N Engl J Med*, *343*:1703-14, 2000.

LEVY, O. Innate immunity of the newborn: basic mechanisms and clinical correlates. *Nat Rev Immunol, 7*:379-90, 2007.

MANKAN, AK *et al*. Immunology in clinic review series. Focus on autoinflammatory diseases: inflammasomes: mechanisms of activation. *Clin Exp Immunol*, *167*:369-81, 2012.

MARKS, BR, CRAFT, J. Barrier immunity and IL-17. *Semin Immunol, 21*:164-71, 2009.

McGEACHY, MJ, CUA, DJ. Th17 cell differentiation: the long and winding road. *Immunity, 28*:445-53, 2008.

NATURE IMMUNOLOGY, 11:3-35, 2010 (revisões sobre tolerância imunológica).

O'CONNELL, RM *et al.* microRNA regulation of inflammatory response. *Ann Rev Immunol*, 30:295-312, 2012.
PANTALEO, G *et al.* New concepts in the immunopathogenesis of HIV infection. *Ann Rev Immunol*, *13*:487-512, 1995.
PAO, V, LEE, GA, GRUNFELD, C. HIV therapy, metabolic syndrome, and cardiovascular risk. *Curr Atheroscler Rep, 10*:61-70, 2008.
PARK, H et al. Lighting the fires within: the cell biology of autoinflammatory diseases. *Nat Rev Immunol*, *12*:570-80, 2012.
RAHMAN, A, ISENBERG, DA. Systemic lupus erythematous. *N Engl J Med, 358*:929-39, 2008.
ROSEN, HR. Transplantation immunology: what the clinician needs to know for immunotherapy. *Gastroenterology, 134*:1789-801, 2008.
SEMINARS IN IMMUNOLOGY. 2001: vol. 13: fasc. 3 (sistema imunitário nas mucosas); fasc. 4 (imunologia da relação materno-fetal); fasc. 5 (células dendríticas); fasc. 6 (fagocitose); 2002: vol. 14: fasc. 2 (diapedese de leucócitos); fasc. 4 (células foliculares dendríticas); fasc. 5 (receptores para antígenos nos linfócitos T e B); 2003: vol. 15: fasc. 1 (quimiocinas); 2004: vol. 16: fasc. 5 (memória imunológica); 2006: vol. 18: fasc. 1 (maturação de linfócitos B); 2007: vol. 19, fasc. 3 (tolerância periférica); 2010: vol. 23: fasc.2 (genes e autoimunidade); fasc 4 (transplantes); fasc 6 (linfócitos T reguladores).2011:vol23, fasc 4 (imunolgia de transplantes) e fasc. 6(linfócitos T reguladores).2012: vol 24, fasc5 (resposta imunitária e envelhecimento).
SICHERER, SH, LEUNG, DY. Advances in allergic skin disease, anaphylaxis, and hypersensitivity reactions to foods, drugs, and insects in 2007. *J Allergy Clin Immunol, 121*:1351-8, 2008.
SIMONS, FE. Anaphylaxis. *J Allergy Clin Immunol, 121*(S2):S402-7, 2008.
WILSON, SP, CASSEL, SL. Inflammasome-mediated autoinflammatory disorders. *Postgrad Med., 122*:125-33, 2010.
ZHU, J, PAUL, WE. Peripheral CD4+ T-cell differentiation regulated by networks of cytokines and transcription factors. *Immunol Rev*., *238*:247-62, 2010.
ZHUANG Q, LAKKIS FG. Dendritic cells and innate immunity in kidney transplantation. *Kidney Int. 87*:712-8. 2015.
WEDEL J et al. Chronic allograft rejection: a fresh look. *Curr Opin Organ Transplant, 20*:13-20, 2015.

12

Bases Genéticas das Doenças

Maria Raquel Santos Carvalho ■ Romeu Cardoso Guimarães

Embora os principais estudos de Mendel, Darwin e Galton tenham sido publicados entre 1860 e 1890, a Genética desenvolveu-se realmente como ciência somente a partir da redescoberta das leis de Mendel, no início do século 20. No primeiro quarto do século 20, foram descobertos os principais mecanismos de herança e identificados os cromossomos como a base física da hereditariedade. No segundo quarto, ficaram conhecidos os fundamentos bioquímicos e moleculares de herança, culminando, em 1953, com a descrição do modelo da dupla-hélice do DNA. No terceiro quarto do século 20, foram desvendados o código genético e as bases moleculares da informação veiculada pelo genoma, além de terem sido desenvolvidos os métodos de clonagem gênica e de sequenciamento do DNA. No último quarto, o progresso atingiu uma taxa vertiginosa nos métodos moleculares e computacionais, o que levou à clonagem de grande número de genes, ao sequenciamento dos primeiros genomas completos e aos primeiros testes de terapia gênica. O século 21 começou com a divulgação da primeira análise da sequência completa do genoma humano, das primeiras tentativas de clonagem do ser humano e dos estudos de células-tronco.

A ideia tradicional da Genética – que trata do componente mais estável e forte da herança, localizado nos cromossomos – vem sendo progressivamente substituída por uma percepção cada vez mais complexa à medida que se começa a entender como as funções celulares são realizadas. Os estudos sobre regulação da ação gênica estão nos ajudando também a entender o funcionamento dos mecanismos epigenéticos, que não dependem somente das sequências de bases do DNA e que garantem que cada genoma funcione como um sistema menos limitado pelos genes e capaz de adaptar-se mais plasticamente ao ambiente.

Os surpreendentemente poucos genes codificadores de proteínas no genoma humano, em torno de 22.000, indicam o quanto ainda há de ser feito para desvendar as funções de cada um deles, desde os processamentos alternativos dos genes até as modificações pós-tradução das proteínas e sua inserção nas redes de formação dos fenótipos. Para cumprir tais desafios, foi necessário criar disciplina nova, a Bioinformática, encarregada de decifrar parte do significado das sequências, que parecem criptografadas e com extensa superposição de informação nos mesmos segmentos, que podem ser lidos pelas células de maneiras diversas conforme contextos diferentes. Assim, vivemos uma época de descoberta contínua de novos genes ou de novas funções. O grande motor a impulsionar a pesquisa é alcançar aplicação desses conhecimentos na Fisiologia e na Patologia.

Os avanços na Genética e na Biologia Molecular têm impacto enorme na saúde e, em particular, na Medicina. Pode-se dizer que a Genética participa de quase todas doenças, e isso é somente um corolário do fato de que ela também participa de quase todos os traços normais; são raros os casos de atuação drástica de agentes externos sobre organismos, independentemente da sua constituição genética, como intoxicação por substâncias químicas (p. ex., arsênico) ou acidentes graves (automobilísticos, do trabalho etc.). Afinal de contas, qualquer evento biológico ou patológico resulta da constituição orgânica com a qual nascemos, que se desenvolve a partir do zigoto na formação dos tecidos e órgãos em interação com contextos ambientais intra e extrauterinos.

Mais recentemente, conseguiu-se penetrar na área da epigenética, o que ajuda a entender como a diferenciação celular ocorre e se mantém por transmissão mitótica com estabilidade de até um século. As marcas epigenéticas são induzidas por efeitos contextuais ou ambientais; algumas persistem na meiose e são transmitidas por algumas gerações.

À medida que são conhecidas as bases moleculares das doenças e se delineiam novas formas de tratamento, é possível melhor compreensão não só das doenças como também da saúde. Na maioria dos cursos da área de saúde, a disciplina Patologia é ministrada após a de Genética. Este capítulo, voltado para o leitor que já tem conhecimento de Genética básica, pretende fornecer uma visão abrangente e prática sobre as bases genéticas das doenças. Para facilitar a compreensão do conteúdo que se segue, no Quadro 12.1 estão descritos alguns conceitos básicos em Genética.

▸ Genes, genótipo e fenótipo

Os indivíduos são definidos pelos *fenótipos* ou as “aparências”. Todo ser humano tem um conjunto de genes que é único e, com exceção de gêmeos monozigóticos, diferente daquele de qualquer outro indivíduo que vive agora, que viveu no passado e que viverá no futuro. O termo *genótipo* refere-se ao conjunto altamente individual de genes, que tem como substrato físico o *genoma*.

Quadro 12.1 Conceitos básicos em Genética
Estrutura
Alelo é uma das formas alternativas de um mesmo gene. Podem existir, na população, vários alelos, normais e anormais, para determinado loco. Indivíduos normais têm dois alelos em cada loco, um de origem materna e outro de origem

paterna
Cariótipo é o conjunto dos cromossomos de um indivíduo ou de uma espécie
Cromossomo é uma estrutura visível ao microscópio formada por conjuntos organizados de genes. Cada célula humana tem 46 cromossomos, divididos em 23 pares. Os cromossomos de 22 pares são iguais entre si, sendo estes chamados autossomos. O par restante, dos *cromossomos sexuais*, está envolvido na determinação do gênero, e é formado por dois cromossomos iguais na mulher (XX) e diferentes no homem (XY)
Éxons e íntrons são componentes das sequências codificadoras que sofrem destinos diversos após o processamento por excisão (*splicing*). Os íntrons serão retirados e processados para outra destinação ou degradação, enquanto os éxons, que são sequências de códons encadeados, são religados uns aos outros para composição final do produto gênico (RNAm). De um mesmo gene e de seu transcrito primário podem ser obtidos diversos produtos, por *processamentos alternativos*
Fenótipo é a expressão do genótipo, ou seja, são as características peculiares de cada indivíduo percebidas através dos sentidos (visão, olfato, audição etc.) ou por meio de medições. O fenótipo é o resultado da interação entre os fatores genéticos e ambientais
Gene é a unidade da herança genética. Cada gene é formado por uma ou algumas sequências de DNA que conserva(m) e transmite(m) a informação para sequências de RNA, que podem ter funções como tais ou codificar sequências de proteínas
Genoma é a sequência completa do DNA de um organismo, incluindo todos os seus genes e, portanto, a informação genética total
Genótipo é a constituição genética de um indivíduo, ou seja, é a forma como está representado cada um dos alelos para as diversas características de um indivíduo
Loco (plural **locos**) é o lugar ocupado por determinado gene no cromossomo. Um gene específico ocupa sempre a mesma posição no cromossomo
Micro e **minissatélites** correspondem a número variado de nucleotídeos repetidos em *tandem* (enfileirados). As unidades repetidas são mais frequentemente de 1 a 13 bases nos micro e de 14 a 500 nos minissatélites. Como o número de cada conjunto de repetições é muito variável (o número de repetições pode variar até entre os alelos materno e paterno em uma mesma célula), tais sítios são chamados hipervariáveis ou instáveis. Essas repetições ocorrem de modo disperso no genoma e algumas podem desempenhar funções de interesse médico, quando localizadas nas vizinhanças de genes ou no seu interior
Mutação é qualquer mudança estrutural e permanente na sequência de DNA
Polimorfismos genéticos são as variações decorrentes da existência, na população, de dois ou mais alelos de um loco, em que o alelo mais comum tem frequência igual ou inferior a 99%. Tal situação ocorre em vários genes e resulta nas diferenças observadas entre os indivíduos serem únicas e não repetíveis, constituindo as bases biológicas da diversidade e da individualidade.
Promotor gênico é uma região do DNA a montante do início da sequência codificadora do produto gênico e com efeito em cis – efeito que se propaga linearmente ao longo da fita (efeitos em *trans* são mediados por difusão ou transporte de reguladores), que contém o sítio de ligação das RNA polimerases para localizar o início da transcrição e os sítios de ligação de fatores de transcrição, que desencadeiam ou modulam a ativação ou repressão das RNA polimerases
Região cromossômica é designada pela localização em sítios ou segmentos ao longo da morfologia cromossômica, como, por exemplo: 15p1.3.1 significa cromossomo 15, braço curto [o longo é q], região 1, banda 3, sub-banda 1.
Sentido 5’ → 3’ (lê-se “de 5 linha para 3 linha”) refere-se ao sentido de síntese das fitas de DNA e de RNA. Um novo nucleotídeo (fosfato, pentose e base nitrogenada) é ligado sempre ao carbono 3’ da última pentose da cadeia. Isso cria uma referência posicional dentro da molécula. Assim, a expressão a 5’ significa antes; a 3’ significa depois. O mesmo sentido é aplicável à tradução, correspondendo a “da extremidade N (amina) para C (carboxi)”
Funções
Caracteres quantitativos são, entre os multifatoriais, aqueles definidos por mensuração gradual e que apresentam variação contínua na população, frequentemente com distribuição normal. Em alguns casos, análises refinadas podem

identificar mutações em apenas alguns desses genes que alteram significativamente o fenótipo, que são chamados genes ou locos de efeito maior ou principais (*major loci*). Em outras pessoas, o mesmo fenótipo pode ser devido a mutações em diversos genes, sem que nenhum deles tenha destaque particular. Estes são os chamados genes ou locos de efeito menor (*minor loci*). Os componentes da parte genética da herança multifatorial, ou seja, o conjunto dos genes envolvidos no processo, são denominados *QTL* (locos de traços quantitativos)

Clonagem é o procedimento técnico de obtenção de cópias de um gene ou de um segmento de DNA. A clonagem de um indivíduo é referida como clonagem organismal

Efeito multigeracional envolve a exposição de gerações sucessivas ao agente ambiental. Nesse caso, torna-se mais difícil separar o que são modificações no padrão de expressão gênica passando de uma geração para outra do que são consequências de sucessivas exposições. A exposição de uma gestante durante o período crítico afeta: (a) ela própria (F0); (b) o descendente que está em desenvolvimento (F1); (c) as células germinativas deste (F2). Portanto, a diferenciação entre efeitos multigeracionais e efeitos transgeracionais requer o estudo de pelo menos três gerações após exposição

Epigenética é o processo ou o conjunto de fatores que atuam no DNA e regulam a atividade do genoma. Tais elementos não promovem mudanças na sequência do DNA, mas produzem marcações regulatórias que são mitoticamente estáveis. Os processos regulatórios envolvidos são metilação do DNA, modificações em histonas e na estrutura da cromatina e diversas funções exercidas por RNA não codificantes, particularmente microRNA. Tais funções são essenciais para o estabelecimento e a manutenção da diferenciação celular, mas também são fundamentais como ferramentas para adaptação ao ambiente

Epigenoma é o conjunto das marcas epigenéticas

Herança mendeliana é o modo específico de manifestação de alguns genes em famílias. Na herança de padrão autossômico dominante, a expressão de determinado fenótipo (p. ex., uma doença) é condicionada diretamente pela presença de uma mutação no gene que codifica a proteína responsável por determinada função. A alteração ou perda dessa função, provocada pela mutação, é suficientemente importante para causar a doença, independentemente dos outros alelos ou genes do indivíduo e de fatores ambientais

Herança multifatorial. É o padrão de herança mais comum e aquele em que mutação em um gene confere certa predisposição, mas o aparecimento da doença depende de alterações em vários outros genes, cada qual contribuindo um pouco para a suscetibilidade. Depende também de fatores ambientais, que geralmente funcionam como desencadeadores. Assim, duas pessoas com uma mesma doença podem ter predisposição genética baseada em genes diferentes e com desencadeantes ambientais diferentes. As características se formam por integração de todos componentes, genéticos e ambientais, em redes complexas que expressam o fenótipo

Herança transgeracional é a capacidade de um fator ambiental exercer efeito não apenas sobre os indivíduos expostos, mas também sobre seus descendentes, ao longo de várias gerações. Um agente ambiental pode apresentar esse tipo de efeito se induzir alterações (reprogramação) no epigenoma das células germinativas. A reprogramação, entretanto, só ocorre se a exposição acontecer em períodos críticos específicos do desenvolvimento (ontogênese)

Interações genéticas. Podem ser *alélicas* (entre os alelos do mesmo loco, podendo levar a dominância ou recessividade) ou *epistáticas* (entre locos, em que um loco pode depender de outro)

Transferência horizontal é a passagem de genes entre indivíduos dentro de uma espécie ou entre espécies distintas que não resulta de transmissão de pai para filhos (*vertical*). Em bactérias, o fenômeno é mediado geralmente por *plasmídeos*, que são pequenos fragmentos de DNA de dupla fita circular que contêm, entre outros, genes de resistência bacteriana a fármacos. Em eucariotos, essa transmissão é feita frequentemente por *retrovírus*, que, em suas passagens de um organismo para outro, podem transportar genes ou fragmentos de genes; em geral, a transmissão envolve RNA, que é inserido no cromossomo após cópia em DNA por transcritase reversa. Os dois mecanismos permitem transmissão de genes entre espécies

Transpóson ou elemento transponível é um tipo de sequência que tem a capacidade de se mover (saltar) dentro de um genoma ou entre genomas distintos, com excisão de um local e inserção em outro.

Um *gene* é uma unidade funcional que corresponde a segmento de DNA que origina sequência de RNA que pode ser funcional como tal ou codificar a sequência de aminoácidos de uma proteína. Tal definição deve ser considerada em plurais, porque há muitos casos em que vários segmentos de DNA são necessários para produzir um RNA ou uma proteína, ou em que um segmento de DNA pode corresponder a mais de um RNA ou proteína. As *proteínas*, por seu lado, são essenciais para os

organismos porque integram, coordenam a participam de processos altamente complexos do desenvolvimento e metabolismo. O produto final são os seres vivos. O corpo, as emoções e o conhecimento do ser humano constituem o seu *fenótipo*. Ao contrário do genótipo, que permanece aproximadamente constante durante toda a vida, o fenótipo é dinâmico e muda constantemente, registrando a história de vida de cada indivíduo.

O conceito de gene permanece em evolução. Praticamente todo o genoma é transcrito, mas apenas uma pequena fração da transcrição origina moléculas de RNA e, finalmente, de proteínas. A maioria dos transcritos é degradada, acreditando-se que sua transcrição seja parte dos mecanismos de reparo ou de regulação gênica. Entretanto, existe um número crescente de RNA que permanecem ativos nas células, sem serem traduzidos em proteína. O conceito tradicional de gene considera um gene codificador de proteína, conforme ilustrado na Figura 12.1.

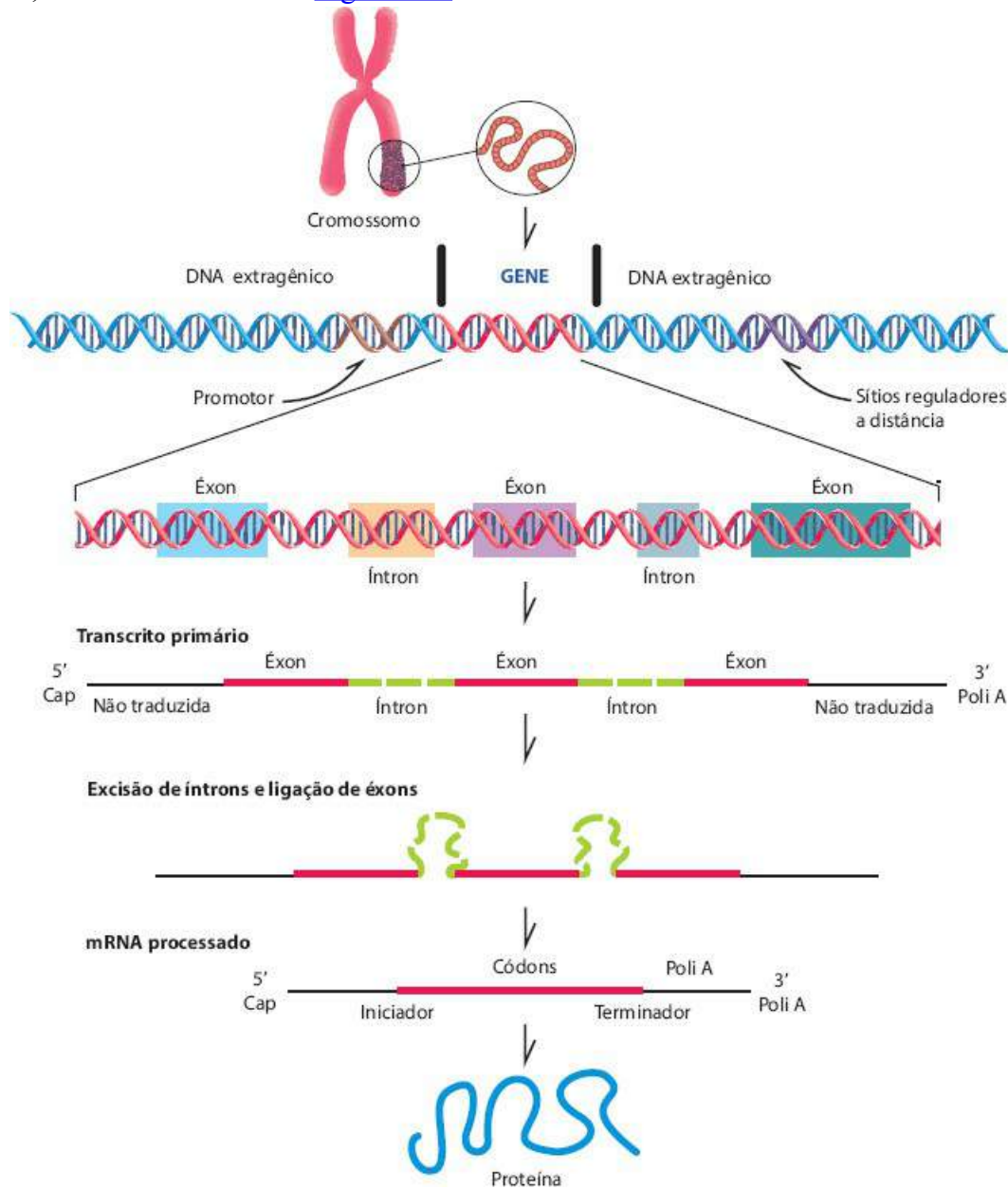



Figura 12.1 Estrutura de genes codificadores de proteínas. Nas duas extremidades, o gene contém regiões que não são traduzidas mas que cumprem funções acessórias na tradução e possuem a cauda poli A. No sítio promotor, liga-se a RNA polimerase, que faz a transcrição do gene de acordo com a regulação a partir de fatores de transcrição, proteínas que também se ligam ao promotor. Estes dois componentes proteicos funcionam cooperativamente por deslizamento em *cis*, ou seja, ao longo da fita do DNA no sentido 5' ' 3'. Nas regiões extragênicas mais distantes, de ambos os lados do gene, há outros sítios reguladores (acentuadores, atenuadores etc.) que atuam em *trans.* A região codificadora é formada por segmentos com códons encadeados (*éxons*) e segmentos sem códons, os *íntrons.* Na formação do RNAm, os íntrons são retirados e os éxons são ligados. A transcrição pode gerar RNAm distintos, conforme a excisão de íntrons e a ligação dos éxons (processamento do RNA).

O genótipo não define diretamente o fenótipo: ele determina uma norma, conjunto ou espaço de fenótipos possíveis; genótipo define uma "norma de reação". Esta é todo o repertório de possibilidades que podem ocorrer nos portadores de um dado genótipo em todos os ambientes, favoráveis ou desfavoráveis, naturais ou artificiais. Em outras palavras, o genótipo contém um conjunto de instruções para a automontagem do organismo a partir da matéria-prima fornecida pelo ambiente.

Os fenótipos desenvolvem-se a partir do zigoto, pela expressão dos genes, os quais produzem RNA e codificam proteínas; estas constroem as células, por fazerem parte da estrutura destas e por realizarem diferentes funções. A expressão dos genes, a reprodução e a diferenciação das células e a organização delas em tecidos e órgãos dependem de processos de regulação dos quais participam também fatores ambientais. Assim, a construção do corpo, normal ou doente, resulta de combinações entre fatores genéticos e ambientais. Esses dois conjuntos de fatores organizam as *redes metabólicas*, que são os modelos mais adequados para representar o sistema biológico.

O conceito expandido de *metabolismo* inclui todos os tipos de processos: (1) transformação de insumos ou substratos em produtos (o metabolismo clássico); (2) produção dos componentes que realizam as transformações (metabolismo de polímeros, ácidos nucleicos e proteínas; genética molecular); (3) regulação e modulação do conjunto. De modo genérico, as redes são estruturas ou arquiteturas que se organizam a partir de elementos ou componentes em interação ou comunicação. A estrutura das indústrias, por exemplo, pode ser representada como um sistema de produção de objetos tecnológicos a partir de matérias-primas simples, análogo ao das sínteses moleculares (anabolismo), ou de obtenção de substâncias purificadas por separação dos componentes das matérias-primas impuras, os minérios brutos, análogo da degradação molecular (catabolismo). Os sistemas industriais são organizados de modo que trabalhadores, máquinas, instrumentos e locais são conectados de forma planejada para que ocorra a transferência, entre eles, dos produtos intermediários, até se alcançarem os produtos finais, ou seja, que a rede do fluxo completo tenha eficiência garantida, em obediência aos princípios de otimização da engenharia. A disposição das séries de componentes conectados pode ter configurações variadas, como linhas, cadeias, alças de regulação por retroalimentação ou agrupamentos produtivos, envolvendo, no seu planejamento, tecnologias sofisticadas, como as de logística e de cibernética, de redução de custos, de reciclagem e de reaproveitamento de materiais. No âmbito biológico, o modelo de redes é aplicável em níveis muito diversificados. Em redes neurais, neurônios e células gliais se comunicam quimicamente, por meio de neurotransmissores intersticiais ou sinápticos. Os componentes das redes imunológicas são linfócitos e outras células, interagindo por contatos intercelulares diretos ou por citocinas e anticorpos. No sistema endócrino, as glândulas e os órgãos-alvo são autorregulados homeostaticamente ou regulados por influências hormonais, neurais ou externas. As redes ecológicas são compostas por indivíduos de espécies diferentes que interagem, por exemplo, em cadeias tróficas ou em comunidades de suporte mútuo e com diversos tipos de interdependência. Nos sistemas sociais, indivíduos de uma espécie formam agrupamentos com funções distribuídas entre eles e com suporte mútuo e altruísmo recíproco. A Figura 12.2 mostra a complexidade da ontogênese e das formas de busca de anomalias.

O fenótipo ou o corpo é uma rede de componentes conectados de modo integrado, formando uma totalidade arquitetural coerente. A coerência harmônica entre os componentes confere ao conjunto uma estabilidade dinâmica chamada *robustez* (ou *adaptabilidade*). A estabilidade genotípica é mais estática em termos de tempo e da ontogênese (no decorrer do período de vida individual), porque todas as sequências de RNA e de proteínas do indivíduo dependem do conjunto gênico zigótico, sendo o sistema imunitário a única exceção importante, pois sofre variação genética na ontogênese. A robustez é uma propriedade sistêmica e dinâmica das redes. Seu caráter mais evidente é chamado *resiliência*: o sistema mantém-se íntegro e funcionante mesmo quando ocorrem desafios que podem alterar sua constituição. Essa propriedade difere da *homeostase*, que se refere à manutenção da flutuação de estados funcionais dentro de limites estreitos apesar de desafios que, momentaneamente, produzem flutuações mais amplas. A glicemia, por exemplo, varia pouco ao longo dos períodos em que a ingestão alimentar sofre amplas variações, desde jejuns prolongados até refeições abundantes. Exemplo de resiliência pode ser a manutenção do fenótipo próprio de uma espécie apesar de grandes variações genotípicas ou das características de um ecossistema, apesar da retirada ou da introdução de espécies, que podem ser consideradas análogas a deleções ou adições de genes no genoma de uma espécie.

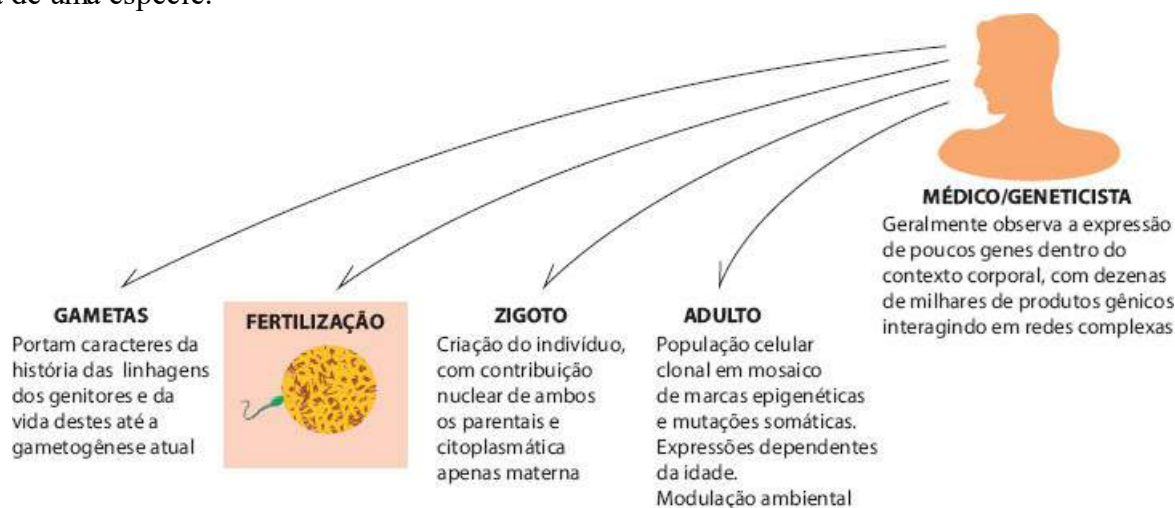



Figura 12.2 Ontogênese. A geração do fenótipo envolve interações entre múltiplos fatores. Os gametas carregam caracteres históricos de seus ancestrais e da sua formação na geração atual, como variantes genéticas, marcas epigenéticas e reguladores da expressão gênica. A embriogênese inicial tem alta letalidade por causa da incompatibilidade na expressão das

contribuições parentais de origens distintas, especialmente na acomodação dos componentes paternos na célula-ovo predominantemente materna. Há também efeitos de diploidia (dominância/recessividade), epistasia, regulação, marcação epigenética etc. Efeitos ambientais também acontecem, embora a embriogênese precoce tenha maior grau de autonomia. Cada tipo de célula, tecido ou órgão tem conjuntos específicos de marcas epigenéticas transmitidas durante a mitose e está sujeito a mutações somáticas. A prática médica identifica efeitos de poucos genes (entre algumas dezenas de milhares, interagindo em redes complexas) e de alguns fatores ambientais, de modo que o conhecimento global sobre cada paciente é muitas vezes incompleto.

■ Genes humanos

Os genes codificadores de proteínas correspondem a apenas 1,5% do genoma humano. Os genes são formados por éxons, sequências pequenas que codificam aminoácidos, e por íntrons, sequências grandes não traduzidas. Em cerca de 60% dos genes já caracterizados, existem dois ou mais produtos diferentes de um mesmo gene. Além da codificação de proteínas, entre os produtos gênicos estão *RNA não codificantes* (ncRNA), pelo fato de eles codificarem RNA e não proteínas. Essa classe inclui: (1) RNA ribossomais (rRNA), que são o principal componente da maquinaria de síntese de proteínas; (2) RNA transportadores (tRNA), que posicionam os aminoácidos dentro do complexo ribossômico, o que permite que o rRNA catalise a síntese proteica; (3) RNA pequenos nucleolares (snoRNA), necessários para o processamento do rRNA; (4) RNA pequenos nucleares (snRNA), que são parte dos complexos de ribonucleoproteínas encarregadas da retirada de íntrons; (5) RNA que fazem parte de enzimas, como o RNA interno da telomerase; (6) RNA envolvidos em funções específicas, como o RNA do gene XIST, encarregado da inativação do cromossomo X; (7) microRNA (miRNA) (ver adiante); (8) RNA de interferência (siRNA), que participam do silenciamento gênico pós-transcricional, no qual moléculas de RNA de dupla fita são degradadas. RNA não codificantes são pequenos e não possuem cauda poli-A. Descobrir ncRNA constitui um dos grandes desafios dos próximos anos.

A primeira análise do genoma humano permitiu caracterizar genes codificadores de proteínas típicos da espécie, em termos de média e mediana (Quadro 12.2 e Figura 12.3). O maior gene é o da distrofina (2,4 Mb). A maior proteína é a titina, cujo gene tem uma sequência codificadora de 80.780 pb, o maior número de éxons (178) e o maior éxon (17.106 pb). Mutações na titina são responsáveis pela cardiomiopatia hipertrófica.

Quadro 12.2 Características de tamanho dos genes humanos

Propriedades	Mediana	Média
5’ não traduzida	240 pb	300 pb
Tamanho dos éxons	112 pb	145 pb
Número de éxons	7	8,8
Tamanho dos íntrons	1.023 pb	3.365 pb
3’ não traduzida	400 pb	770 pb
Sequência codificadora	1.100 pb	1.340 pb
Proteína prevista	367 aa	447 aa
Extensão genômica	14 kb	27 kb

pb = pares de bases; aa = aminoácidos; kb = milhares de pares de bases.

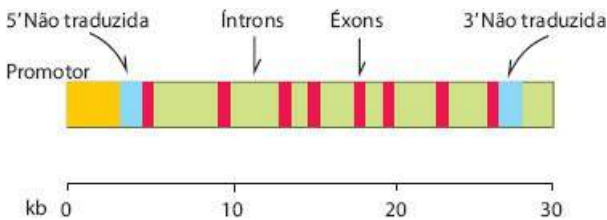



Figura 12.3 Representação esquemática de um gene humano de tamanho médio, de acordo com a primeira análise da sequência completa do genoma humano. As regiões 5’ e 3’ não traduzidas fazem parte do mRNA, mas não da proteína; sua função é permitir a identificação do códon do primeiro aminoácido e do códon de terminação, respectivamente.

■ Regulação da expressão gênica

A expressão gênica pode ser comparada ao funcionamento de uma biblioteca. O estado fundamental dos genes é de quietude ou de repressão, que equivale aos livros em repouso nas prateleiras. O funcionamento ou expressão dos genes equivale a seu recrutamento por ativação da transcrição, seguida de processamento e tradução. A organização do sistema

reside predominantemente na ação de *fatores de transcrição (FT)* proteicos. FT são proteínas codificadas por alguns genes que regulam a expressão de outros genes. Nenhum FT encontra-se alterado sozinho com frequência muito elevada em condições normais ou patológicas (p. ex., em uma neoplasia), sendo mais frequente o encontro de alterações em vários deles.

Os FT equivalem a bibliotecários que recebem a requisição de uma obra arquivada, localizam com rapidez e precisão onde ela está depositada e trazem uma cópia para o usuário. A requisição pode resultar de *fatores internos* e semiautomáticos da fisiologia celular. Quando uma proteína é danificada e sua função perdida, sua falta causa desrepressão das vias da sua síntese, o que implica indução da transcrição dos genes correspondentes. Os *fatores externos* dependem de receptores celulares que são ativados e desencadeiam a transdução de sinais que atingem os genes. Os mecanismos regulatórios abaixo da transcrição são numerosos, incluindo estabilização de mRNA ou sua degradação mais rápida, modificação de proteínas, que podem ter sido traduzidas em forma não funcional ou precursora, estabilização ou degradação mais rápida de proteínas etc. As vias metabólicas e as organelas celulares e suas atividades são os "leitores" e outros usuários da biblioteca.

A expressão gênica é processo complexo e altamente regulado. A regulação pode ser feita por mecanismos pré-transcricionais (p. ex., metilação do DNA), transcricionais e pós-transcricionais (sobretudo pela ação de alguns RNA e modificações nas proteínas sintetizadas).

Metilação do DNA e marcações em proteínas da cromatina

A *inativação do X* (e outras marcações gênicas) é sinal evolutivo de mamíferos. Em placentários, ocorre de forma aleatória em qualquer dos X (materno ou paterno) nos tecidos somáticos. Assim, as mulheres são mosaicos quanto à expressão dos genes dos X (cada célula possui um único cromossomo X ativo, de origem materna ou paterna). Como a inativação ocorre no embrião com cerca de duas semanas (blastocisto tardio), contendo cerca de 1.000 células, a inativação do X normal e alterado pode ser desigual. Mulheres heterozigotas em que, pelo acaso, houve inativação preferencial do cromossomo X contendo o alelo normal para um determinado loco podem ter manifestações clínicas de doença.

A inativação é mediada por um gene expresso apenas no cromossomo X, que depois é inativado (*XIST*; transcrito do X inativo); o gene *XIST* é ativado imediatamente antes da inativação do X. Ele não codifica uma proteína, mas um RNA funcional que permanece ligado ao cromossomo X que o expressa, desencadeando a inativação. A base molecular da inativação do X parece ser *metilação do DNA* (Figura 12.4). Após a replicação, somente uma das fitas do DNA está metilada; a hemimetilação é imediatamente reconhecida e induz metilação na outra fita.

Outros modos de obter marcações epigenéticas estáveis são por modificação em proteínas da cromatina, sobretudo histonas, mediante acetilação, fosforilação ou metilação de certos aminoácidos. Em todos esses casos, incluindo a metilação do DNA, a manutenção da estabilidade da marcação resulta de manutenção ativa da função das enzimas responsáveis pela marcação. Há dois mecanismos de manutenção de memórias celulares, ambos por realimentação: (a) a memória nas fitas dos ácidos nucleicos mantém-se por cópias das fitas-modelos; (b) a memória epigenética faz-se por ativação constante ou repetitiva da expressão dos genes que promovem a marcação.

Regulação por RNA

Uma classe importante de reguladores gênicos é constituída por RNA que funcionam como repressores de outros RNA, por isso chamados *RNA de interferência* (*iRNA*). Os iRNA mais bem conhecidos são pequenos (fitas simples de 20 a 25 nucleotídeos; a classe denominada piwi (piRNA) pode ter até 34 nucleotídeos), de dois tipos: (1) microRNA (miRNA); (2) RNA silenciadores (siRNA). A seguir, estão descritos alguns aspectos principais sobre a regulação por FT e por iRNA.

Os iRNA atuam como repressores da expressão gênica. Sua ação depende de ligação a diferentes RNA-alvo. Nesse processo, os dois RNA (miRNA e RNA-alvo) pareiam-se por complementaridade de bases, formando fitas duplas. Em cada RNA-alvo (p. ex., envolvido na regulação gênica, inclusive FT), pode haver vários sítios-alvo; a atuação de iRNA é muito importante, especialmente na embriogênese e na carcinogênese.

Os iRNA podem atuar tanto no núcleo como no citoplasma. No núcleo, a ação é mediada por complexos proteicos RITS (silenciamento de transcrição induzido por RNA), enquanto a citoplasmática é feita por complexos RISC (complexo de silenciamento induzido por RNA), cujos componentes principais são proteínas da classe argonauta. A repressão é mediada pela formação de fita dupla de iRNA com o RNA-alvo. A lógica do desenvolvimento de iRNA é de que ácidos nucleicos em fita dupla devem ser característicos e restritos ao DNA cromossômico, ficando este protegido pela estrutura nucleoproteica da cromatina e pelo sistema de reparo de distorções na fita dupla. Qualquer segmento de ácido nucleico em fita dupla extracromossômica (possível elemento genético móvel ou vírus) seria sinal de perigo de inserção, transposição ou retrotransposição dele nos genomas, devendo ser reprimido ou eliminado. Nas longas moléculas de RNA, é praticamente inevitável que em alguns segmentos existam sequências complementares que podem se dobrar e fazer fitas duplas; se ocorre uma dobra da molécula nessa região, forma-se *alça do tipo grampo de cabelo* (*hairpin*). Quando são fisiológicas (normais das células), tais estruturas são protegidas de degradação por associação com proteínas específicas. Se essa proteção não acontece, elas são reprimidas ou degradadas por iRNA, especialmente siRNA. O processo é induzido e guiado por RNA, mas realizado por proteínas. Tudo isso é parte do processo de proteção à integridade do genoma. Este sistema de controle de qualidade se soma ao do sistema de reparo do DNA cromossômico. Ao longo da evolução, os iRNA se diversificaram e foram aproveitados para o refinamento de mecanismos de proteção contra a entrada de elementos genéticos espúrios (como vírus,

siRNA) e de regulação genética específica (por siRNA e miRNA). Os elementos genéticos móveis que se tornaram transpósons ou vírus bem-sucedidos em mobilidade e infectividade seriam aqueles que desenvolveram modos de suplantar os mecanismos celulares de proteção do genoma.

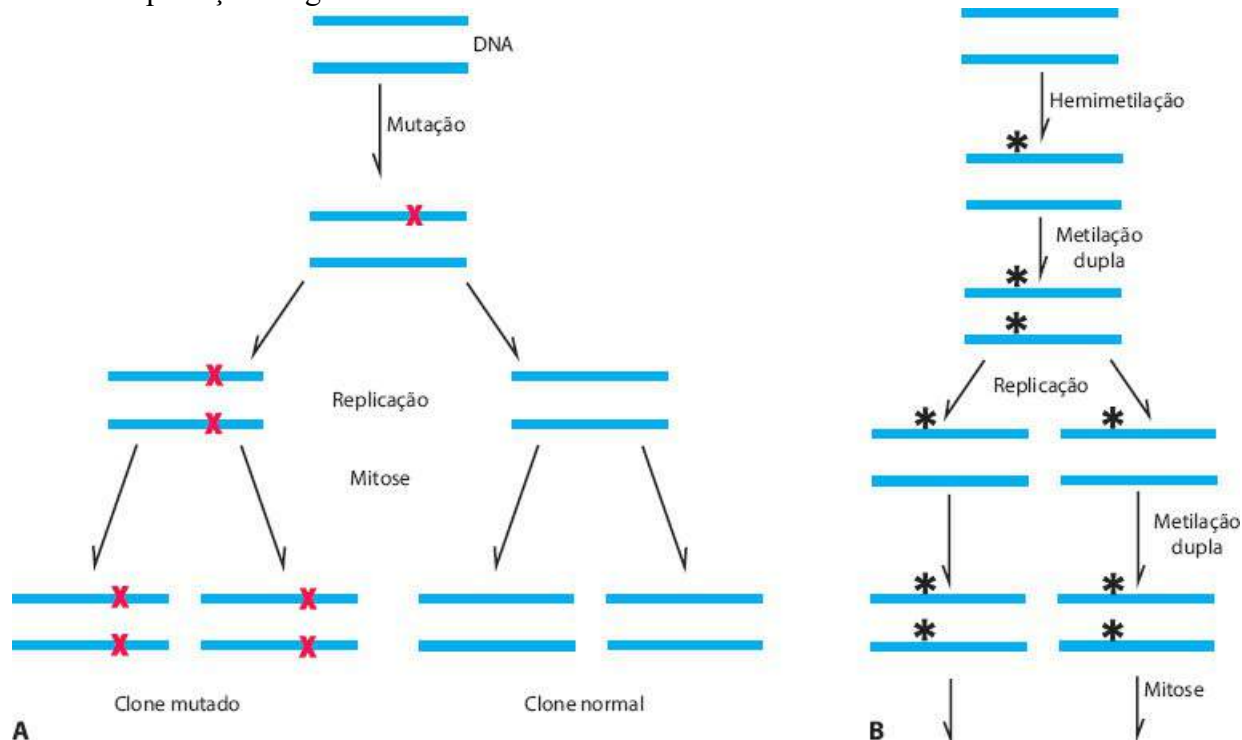



Figura 12.4 Mutação e marcação gênica somática. **A.** Mutação pontual em uma fita do DNA. Com a replicação, formam-se, em célula diploide, um cromossomo com mutação nas duas fitas e um com as duas fitas normais; o clone mutado é heterozigoto. **B.** Marcação de um sítio cromossômico por metilação do DNA. A metilação inicia-se em uma fita (hemimetilação) e esta estimula a metilação da outra fita. Com a replicação, são formadas novas cromátides hemimetiladas, que estimulam a metilação integral; o clone marcado é estável. Em uma célula diploide, a marcação é "heterozigota".

MicroRNA

Os microRNA (miRNA), que são sequências pequenas (21 a 25 nucleotídeos), são codificados por genes específicos transcritos pela RNA polimerase II, do mesmo modo que os genes codificadores de proteínas. São conhecidos mais de 1.000 genes de miRNA, que compõem uma segunda classe mais abundante de genes reguladores (os genes codificadores de FT são mais de 10.000). A repressão de mRNA e a degradação de proteínas em proteassomos mediada pela ubiquitina (ver Figura 5.14) são os processos mais importantes de controle da disponibilidade de proteínas nas células.

Na síntese de miRNA, inicialmente são gerados longos transcritos primários (pri-miRNA), que formam alças do tipo grampo de cabelo (*hairpin*); em seguida, são encurtados por um complexo proteico com atividade de RNAse III (Drosha e seu cofator Pasha), formando os pré-miRNA. O componente Pasha desse complexo é uma das proteínas contidas no cromossomo cuja deleção provoca a síndrome de DiGeorge (síndrome velocardiofacial, que apresenta ainda deficiência de linfócitos T). O pré-miRNA possui uma sequência madura e uma sequência complementar (miRNA*). Por ação de uma enzima de exportação, o pré-miRNA é levado ao citoplasma, onde sofre ação de outra RNAse II (Dicer), tornando-se RNA em fita dupla sem a porção em alça. O miRNA associa-se ao RISC (*RNA-induced silencing complex*), sendo a fita complementar ao miRNA degradada, restando o miRNA maduro em fita simples (Figura 12.5). O silenciamento gênico por miRNA se faz por dois mecanismos: (1) bloqueio da tradução nos ribossomos; (2) clivagem do mRNA, impedindo a sua tradução.

Alterações de miRNA em neoplasias

O interesse nos miRNA vem da possibilidade de se interferir em vários processos biológicos. Um campo de enorme aplicação dos miRNA é o das neoplasias, nas quais há inúmeras alterações na expressão de vários genes. Repressão de genes supressores de tumor, de apoptose ou de reparo do DNA por miRNA resulta em transtornos capazes de originar neoplasias. O número de genes de miRNA não é muito grande, mas o de seus RNA-alvo pode chegar a alguns milhares. A atuação de miRNA em neoplasias pode ser repressão de alguns genes supressores de tumor que resulta em fenótipo produzido pela ação de oncogenes (ver Capítulo 10). Nos perfis de miRNA em neoplasias, destaca-se a correlação entre diversos marcadores de progressão tumoral e redução dos níveis de miRNA, mas sem participação importante na iniciação de tumores. Em alguns estudos, verificou-se correlação entre alguns miRNA e tipos específicos de neoplasias, o que pode ser promissor para o prognóstico e para o desenvolvimento de novos tratamentos. Existe, hoje, grande interesse em explorar o potencial de miRNA também na terapêutica de neoplasias; alguns estudos iniciais trazem dados animadores.

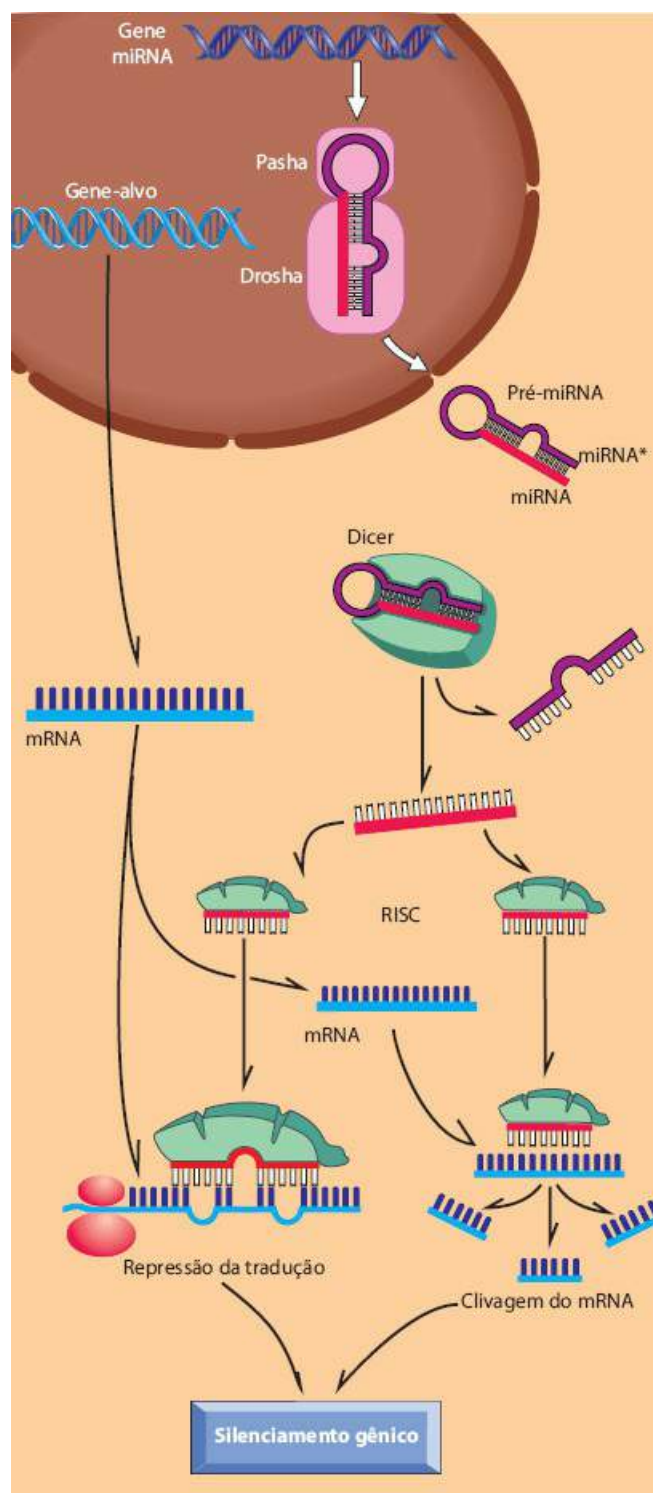



Figura 12.5 Os genes para miRNA são transcritos pela RNA polimerase II e seu produto é processado pela RNase III Drosha e seu cofator Pasha, liberando um precursor (pré-miRNA). Este é formado por uma dupla fita contendo uma dobra em uma extremidade (*hairpin*). O pré-miRNA possui uma sequência madura (em vermelho) e uma sequência complementar (miRNA*). Por ação de uma enzima de exportação, o pré-miRNA sai do núcleo para o citoplasma, onde sofre ação de outra RNAse III (Dicer), que remove a dobra na extremidade, liberando as duas fitas: miRNA e miRNA*. Em seguida, o miRNA associa-se com RISC (*RNA-induced silencing complex*). O complexo miRNA-RISC liga-se a sequências de mRNA existentes no citoplasma (mRNA-alvo). Dependendo do grau de complementaridade do complexo miRNA/mRNA, há dois efeitos: (1) bloqueio da expressão gênica ao nível da tradução; (2) clivagem do mRNA. Em ambos os casos e por vias distintas, não há tradução em proteínas, ou seja, ocorre silenciamento gênico.

▸ Modelos de estudo em genética e biologia molecular

Os organismos primitivos e as primeiras células desenvolveram as moléculas de ácidos nucleicos como seu material genético e evoluíram com aumento de seu tamanho. Na espécie humana, o DNA contém cerca de 22.000 genes e pelo menos outro tanto de sequências relacionadas com regulação, ajustes no metabolismo, ontogênese e funções adaptativas.

O desenvolvimento científico do final do século 20 levou a extraordinário avanço tecnológico no estudo e no conhecimento dos ácidos nucleicos, particularmente do DNA. Em pouco tempo, a tecnologia do DNA tornou-se ferramenta

fundamental nas ciências da saúde, por suas inúmeras aplicações. Em muitos aspectos, as técnicas de estudo do DNA têm superado os procedimentos tradicionais de análise de proteínas, como os enzimológicos e os imunológicos, ao mesmo tempo em que a associação deles se tornou muito produtiva.

Além da grande estabilidade do DNA e de sua relação direta com as proteínas codificadas, alguns avanços tecnológicos contribuíram muito para a expansão do conhecimento. Bons exemplos são a descoberta das endonucleases de restrição (enzimas que fragmentam o DNA em pontos específicos) e a amplificação de ácidos nucleicos, seja *in vitro*, por meio da reação em cadeia da polimerase (PCR), seja *in vivo*, por meio da clonagem. Os segmentos de ácidos nucleicos assim obtidos podem ser usados por outras técnicas, como a produção de agentes terapêuticos por células transformadas contendo os genes escolhidos ou a identificação de sequências gênicas das próprias células ou de microrganismos e vírus para o diagnóstico de infecções.

Trabalhar com o DNA tornou-se surpreendentemente fácil, uma vez que o alcance da genética foi enormemente ampliado até o ponto de tornar possível o sequenciamento completo do genoma humano, ou seja, a descrição da *anatomia genômica.* Esse conhecimento gera perspectivas inusitadas na ciência, podendo ser comparado ao projeto da física atômica. A seguir, serão comentadas as principais abordagens na avaliação do componente genético das doenças, envolvendo os procedimentos da genética clássica e os métodos laboratoriais de análise de ácidos nucleicos.

Análise e avaliação em genética mendeliana

A aplicação dos conhecimentos da genética nas ciências da saúde cresceu substancialmente. Após passar longo tempo investigando raridades, como a maioria das doenças monogênicas, abre-se agora o grande campo de estudo das doenças prevalentes. Com o surgimento de tantos avanços metodológicos, inverteu-se, em grande parte, o procedimento de estudo do geneticista, que, antes, descrevia o fenótipo e procurava os genes e, agora, encontra os genes e tenta descobrir como estes interagem com o ambiente para produzir os fenótipos (Figura 12.6).

A abordagem da genética mendeliana é, em geral, mais simples do que muitas das usadas na fisiologia, na farmacologia e em outras áreas, porque estuda as consequências de alterações em determinadas moléculas (p. ex., a falta de uma enzima) que realizam funções específicas. A alteração pode ser rastreada por gerações, seguindo as regras de herança, possibilitando conhecer interações com fatores ambientais e com outros produtos gênicos. A complexidade de muitos dos caracteres fenotípicos resultantes de alterações monogênicas mostra haver grande número de interações. Hoje, a eficácia da genética em esclarecer tantos fenômenos biológicos está bem à frente do seu emprego no passado de estudar raridades, muitas das quais, por sua vez, contribuíram para o esclarecimento e a compreensão de aspectos básicos de doenças comuns.

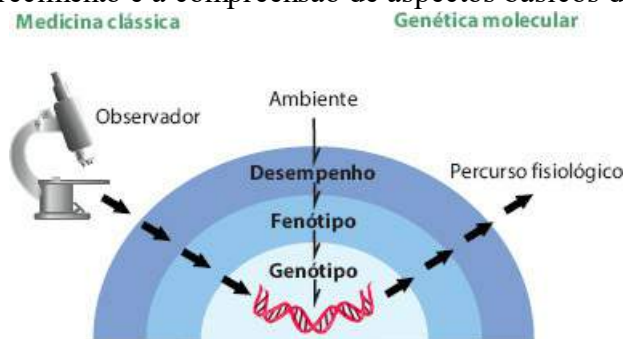



Figura 12.6 Abordagens dos biossistemas "de dentro para fora" e "de fora para dentro". A biologia e a medicina clássicas utilizam predominantemente a abordagem do exterior para o centro, observando os comportamentos e ambientes e tentando conhecer o interior dos organismos. A genética molecular contemporânea percorre o sentido inverso, conhecendo o genoma para, então, desvendar as redes interativas da ontogênese e da patogênese.

O processo de orientação das famílias com doenças de causa ou predisposição genética enfoca o *diagnóstico*, a *herança*, o *prognóstico* (principalmente intelectual), as perspectivas *terapêuticas* e as possibilidades de *prevenção.* Esse processo de comunicação é tradicionalmente denominado *aconselhamento genético*, embora não sejam dados "conselhos". O princípio do aconselhamento genético é que, quanto mais bem informado um indivíduo estiver sobre a sua doença, mais chances terá de se adaptar a ela e de atingir o estado de *equilíbrio possível*. O enfoque do processo é no indivíduo, não na espécie. Um bom exemplo disso são as doenças neurodegenerativas autossômicas recessivas da infância, as quais são graves, letais e para as quais, geralmente, não existe tratamento. Os casais que já tiveram uma criança afetada podem utilizar o diagnóstico pré-natal e interromper a gestação (no Brasil essa opção é ilegal) ou recorrer a fertilização *in vitro*, diagnóstico pré-implantação e implantação de embrião não afetado.

Se um casal de heterozigotos para uma mutação recessiva tivesse todos os filhos que gestasse, 25% das crianças seriam homozigotas normais, 50%, heterozigotas e 25%, homozigotas afetadas. Se a família optar pela interrupção de conceptos afetados, a proporção de descendentes passa a 33% de homozigotos normais e 66% de heterozigotos. Por isso, fala-se que o aconselhamento genético é disgênico, ou seja, por causa dele a frequência das mutações pode aumentar ao longo das gerações. Todos os países desenvolvidos aceitam legalmente a interrupção de uma gestação quando a criança será afetada por uma doença grave, incurável e que acarreta grande sofrimento. Entretanto, nenhuma legislação aceita a interrupção da gestação de

um indivíduo normal por ser ele heterozigoto para uma doença genética, o que seria mera e perigosamente eugênico.

A investigação das bases genético-moleculares das doenças esbarra em particularidades da espécie humana, como tempo de geração longo, prole pequena e impossibilidade, por motivos éticos, de se fazerem cruzamentos dirigidos. A limitação ética à experimentação com humanos pode ser contornada pela homogeneidade dos seres vivos. Como existem muitas semelhanças entre organismos de diferentes espécies, é possível desenvolver modelos animais de doenças a partir de manipulação genética, especialmente em camundongos, com grande potencial de aplicação médica. Ao mesmo tempo, os avanços na biologia molecular permitiram maior conhecimento por meio da manipulação de genes *in vitro* e *in vivo*.

São muitos os recursos disponíveis para se investigar a função de um gene ou a base molecular de uma doença. A escolha dos métodos varia de acordo com a doença, com a região cromossômica envolvida e com os recursos laboratoriais disponíveis. Cada gene, cada RNA e cada proteína têm particularidades na sua clonagem e caracterização. Entretanto, existe um conjunto de métodos básicos de estudo e investigação. A compreensão do que pode ser feito em cada método é importante para se entender como se investiga a base molecular de uma doença. Uma descrição sumária dos métodos principais é apresentada a seguir.

Clonagem de DNA e amplificação gênica

O termo *clonagem molecular* refere-se à obtenção de um grande número de cópias isoladas de determinado fragmento de DNA. A clonagem pode ser realizada *in vitro* ou *in vivo*. A clonagem *in vitro* pode ser feita pela técnica da reação em cadeia da polimerase (*polymerase chain reaction*, PCR) (ver Capítulo 2). A clonagem *in vivo* faz-se por ligação do fragmento de DNA que se deseja clonar (inserto) a um vetor, que depois é introduzido em uma célula. Deixando a célula que recebeu o vetor multiplicar-se, cópias do vetor e do fragmento que se deseja estudar são obtidas (Figura 12.7).

A clonagem *in vivo* é feita geralmente em bactérias, que possuem um cromossomo grande, constituído de uma fita dupla de DNA circular e pequenas moléculas de DNA de fita dupla, circulares, denominadas *plasmídeos.* Nos plasmídeos estão informações para a sobrevivência das bactérias, como genes de resistência a antimicrobianos. As bactérias têm a capacidade de trocar plasmídeos entre si ou de captá-los do meio. Para inserir-se um fragmento de DNA dentro de um plasmídeo, é necessário primeiro cortar o fragmento e o plasmídeo com uma mesma enzima de restrição. Em seguida, colocam-se em um tubo de ensaio o vetor, o fragmento que se deseja clonar e a enzima DNA ligase. Essa enzima liga extremidades de DNA de fita dupla. A molécula híbrida assim criada recebe o nome de *DNA recombinante* (Figura 12.7 A e B).

O próximo passo é a colocação do vetor na bactéria. A bactéria é tratada com cloreto de magnésio ou com descarga elétrica, fazendo com que se abram poros em sua parede. A seguir, coloca-se o DNA recombinante em contato com as bactérias. Normalmente (e não se sabe bem como), cada bactéria aceita somente um plasmídeo e fecha seus poros. Esse processo é denominado *transformação* (Figura 12.7 C). Em seguida, bactérias e plasmídeos são multiplicados em cultura.

A etapa seguinte é o *isolamento.* A cultura da bactéria é distribuída em placas de Petri, de modo que as bactérias fiquem bem espalhadas, cada bactéria dando origem a uma colônia. Cada bactéria tem centenas de cópias de um mesmo plasmídeo contendo uma cópia de um dos fragmentos do conjunto que se deseja clonar. Esse passo leva simultaneamente à amplificação e ao isolamento (Figura 12.7 D e E).

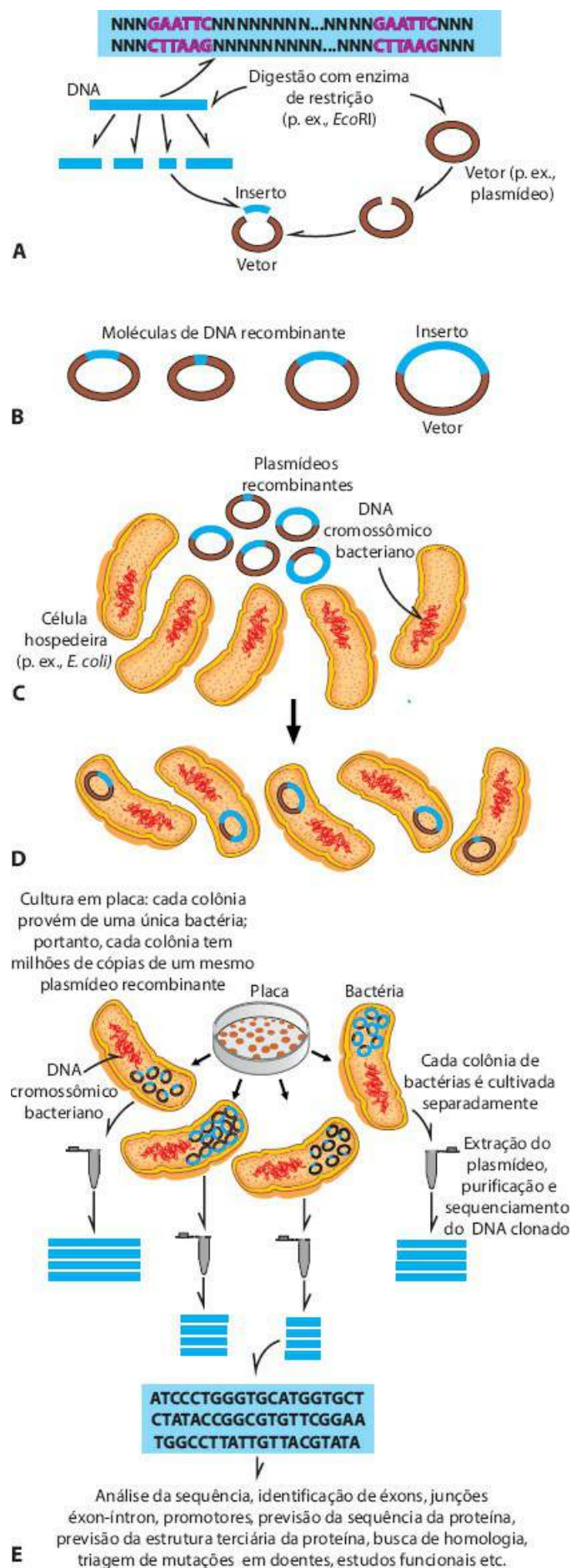



Figura 12.7 Clonagem e amplificação gênica *in vivo*. **A.** Clivagem do DNA de interesse do vetor por enzimas de restrição. **B.** Formação de moléculas de DNA recombinantes, por meio de ligação do vetor a um fragmento do DNA. **C.** Os recombinantes são introduzidos em bactérias e multiplicam-se extracromossomicamente. **D.** Os clones de interesse são isolados a partir de placas de cultura de bactérias, para produção em massa da sequência-alvo. **E.** A sequência de uma região pode ser usada para vários fins; entre outros, pode ser analisada por programas de computador que permitem a comparação entre a sequência

obtida e sequências específicas depositadas em bases de dados.

O processo tem, portanto, quatro etapas: (1) ligação do(s) fragmento(s) ao vetor; (2) transformação da bactéria pelo vetor contendo o inserto; (3) amplificação, por meio de proliferação bacteriana; (4) isolamento, mediante cultura em placa. Essa sequência de passos é obedecida na construção de bibliotecas tanto genômicas como de cDNA.

Biblioteca genômica é construída a partir do DNA total do organismo. Em humanos, apenas no sistema imunitário acontece perda parcial de segmentos de DNA durante a diferenciação de cada clone linfocitário; todos os demais tecidos possuem cópias completas do genoma. Apesar de o sangue periférico conter grande número de linfócitos, as bibliotecas genômicas humanas são geralmente construídas a partir dessa fonte.

Uma *biblioteca de cDNA* é construída a partir de mRNA, lembrando-se que o RNA é uma molécula muito frágil e difícil de se trabalhar. O mRNA obtido é usado como molde para que, com auxílio de uma transcritase reversa, seja feita uma fita de DNA. Essa fita, por sua vez, serve de molde para síntese de sua fita complementar. Com isso, forma-se um segmento de DNA (DNA complementar ou cDNA). Desse modo, em vez de se trabalhar com mRNA, trabalha-se com cDNA, uma molécula mais estável. Como cada tecido expressa um conjunto diferente de genes, o mRNA a ser usado deve ser extraído da célula que se deseja estudar. Em seguida, os segmentos de cDNA são ligados a vetores (p. ex., plasmídeos), multiplicados e isolados conforme apresentado na Figura 12.7.

No Projeto Genoma Humano, usaram-se os dois tipos de biblioteca, sequenciando-se todos os clones. Já no processo de clonagem de um gene específico, é necessário identificar, entre os milhares ou milhões de clones obtidos, apenas o clone de interesse. Isso é feito como se segue. As bibliotecas são cultivadas em placas, de modo a gerarem colônias isoladas. Essas colônias são identificadas por sondas dirigidas ao segmento de DNA inserido no recombinante (por técnicas de hibridação molecular) ou às proteínas expressas pelas colônias (por técnicas imunológicas, usando-se anticorpos). Os clones de interesse são “pescados” das placas e colocados para crescer em culturas individuais, a partir das quais o DNA recombinante pode ser recuperado em forma pura.

A partir do DNA purificado, pode-se fazer seu *sequenciamento*, o que possibilita detectar mutações e outras abordagens mais refinadas, como a produção de oligonucleotídeos selecionados e dirigidos para regiões específicas dos genes. Além de sequenciamento, há vários outros métodos de detecção de mutações.

Como descrito no Capítulo 2, a técnica de PCR é um método de clonagem *in vitro* adequado para pequenos segmentos de DNA. Com ela, são possíveis o isolamento e a caracterização de sequências que estão entre dois iniciadores, por meio de hibridação com sondas específicas ou de sequenciamento. Sem prévia multiplicação do DNA-alvo, sua detecção em uma amostra não é possível porque ele existe em muito pequena quantidade nas células, em geral uma ou poucas cópias de um gene por cromossomo.

Após o sequenciamento completo do genoma humano, a clonagem *in vitro* substitui a *in vivo* para muitas funções como, por exemplo, a obtenção de cópias de um gene de um indivíduo para sequenciamento e identificação de mutações. A clonagem *in vivo* é usada ainda em estudos funcionais e em testes terapêuticos.

Hibridação molecular

Conforme mostrado no Capítulo 2, a hibridação molecular é a reação entre um segmento conhecido de ácido nucleico (sonda) e um DNA desconhecido (DNA-alvo). As sondas, em geral de DNA, podem ser obtidas por clonagem molecular ou por síntese química. Para sua visualização na reação, a sonda é marcada por incorporação de nucleotídeos com radicais radioativos, fluorescentes ou de outra natureza (biotina, digoxigenina), os quais podem ser detectados seletivamente por reações apropriadas. A hibridação pode ser feita em membranas (*Southern*, *northern* ou *dot blots*), ou diretamente sobre o alvo em seu local nativo (tecidos, células, preparações cromossômicas), esta denominada *in situ* ou em *chips*.

A especificidade e a sensibilidade da reação podem ser bem controladas por meio do uso de sondas de natureza e tamanho adequados e de condições de hibridação (temperatura, lavagens etc.) escolhidas (Figura 12.8). Hibridação em condições de baixa estringência (em que fitas duplas se mantêm estáveis mesmo quando a homologia entre elas é apenas parcial) permite identificar homologias interespecíficas. Em baixa estringência, a hibridação molecular permite que, usando-se um fragmento de um gene clonado em uma espécie, “pesque-se” o gene em uma biblioteca de outra espécie; tal procedimento foi muito importante na descoberta dos primeiros genes em humanos. Por outro lado, pequenas sondas em condições rígidas de hibridação (alta estringência) podem ser usadas para identificar mutações envolvendo um único nucleotídeo. Condições intermediárias de estringência são usadas quando se tem um clone contendo, por exemplo, parte do mRNA de um gene de interesse. O cDNA correspondente pode ser usado como sonda para triagem de bibliotecas de cDNA na tentativa de encontrar clones contendo outras partes do gene.

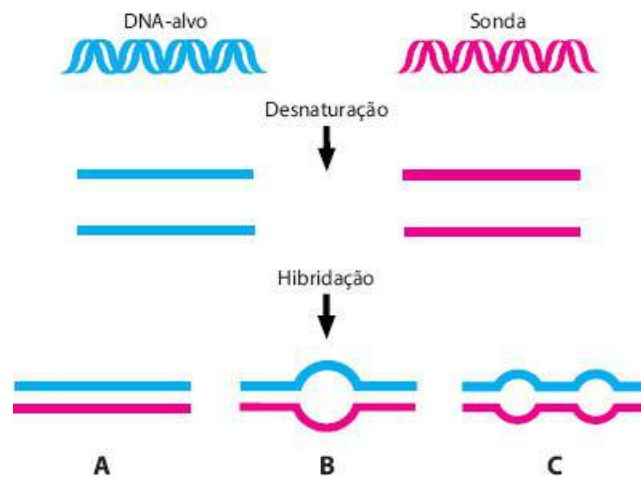



Figura 12.8 Hibridação de ácidos nucleicos. Moléculas do DNA-alvo e da sonda são desnaturadas pelo calor. Com o resfriamento, as fitas simples voltam a se juntar, podendo ocorrer ligação de uma fita do DNA-alvo com uma da sonda. Quando duas fitas são exatamente complementares, o pareamento é completo (**A**). Quando uma pequena região fica sem pareamento (p. ex., uma mutação pontual), forma-se uma "bolha" de alça protuberante (**B**). Quando existem várias regiões mutadas ou no caso de genes homólogos de espécies diferentes (como de humanos e camundongos), formam-se várias "bolhas" (**C**).

Mais recentemente, novos métodos baseados em hibridação foram desenvolvidos (ver Capítulo 2). Os mais importantes são: (1) sequenciamento de alto rendimento, que permite a obtenção da sequência completa do genoma de um indivíduo ou da sua fração expressa (exoma) no intervalo de dias; (2) hibridação genômica comparativa (CGH) em microarranjos, que permite a detecção de variações no número de cópias no genoma. Estes métodos estão tendo grande impacto da elucidação do componente genético-molecular de muitas doenças. Recentemente, foram identificados os genes mutados na doença de Parkinson por sequenciamento do exoma. O uso da CGH permitiu descobrir-se que cerca de 10% das pessoas com autismo são portadoras de deleções/duplicações em algumas regiões cromossômicas. Além desses, há o sequenciamento completo de genomas individuais, que já pode ser feito a custo relativamente baixo, mas cuja utilidade ainda não está bem conhecida.

Clonagem gênica

A expressão "clonar o gene causador de uma doença" significa clonar, isolar, sequenciar e identificar, nos indivíduos afetados, mutações que justifiquem as manifestações da doença. Antes de tudo, o trabalho de identificar o gene associado com uma doença é como "procurar uma agulha em um palheiro", dada a grande extensão do genoma e o elevado número de genes. Os genes conhecidos codificam proteínas ou RNA funcionais (ribossômico, transportador etc.). Conhecendo-se a sequência de um gene, é possível prever como é a proteína por ele codificada. Frequentemente, é possível identificar domínios funcionais na proteína, que permitem especular sobre sua provável função. Todas as sequências novas obtidas são depositadas em bancos de dados de domínio público. Comparando-se a sequência do DNA ou da proteína com as sequências depositadas nesses bancos de dados, é possível identificar-se o gene, saber com quais sequências ele tem homologia e prever sua função. Nos últimos anos, têm sido construídos bancos de dados sobre a estrutura tridimensional de muitas proteínas, que também pode ser considerada na tentativa de estabelecer se a nova sequência corresponde realmente a um novo gene. Todo esse esforço justifica-se, já que apenas 1,5% do DNA humano codifica proteínas.

Nessa abordagem, também é necessário provar que o suposto gene é expresso de fato. Isso pode ser investigado, por exemplo, por meio de hibridação do cDNA com o RNA total extraído do tecido que manifesta a doença. Alternativamente, podem-se realizar estudos de expressão, ou seja, clonar o gene em um sistema capaz de produzir a proteína. Esse sistema pode ser uma célula bacteriana, de levedura ou de camundongo. São analisados indicadores de posição e de função do gene, explorando homologia (genes de mesma origem e muito semelhantes) e sintenia (conservação de cromossomos inteiros ou fragmentos de cromossomos), principalmente entre camundongos e humanos.

Provar a existência de uma proteína, entretanto, não encerra o trabalho. Reconhecido um produto gênico, pode-se estudá-lo diretamente, em geral por eletroforese, que evidencia alteração de carga ou de tamanho da proteína codificada pelo gene defeituoso (Figura 12.9). O tamanho da proteína é reduzido quando há deleções, mutações terminadoras, alteração da fase de leitura ou em alguns casos de mutações intrônicas. Para provar que um gene, quando mutado, causa uma doença, é necessário identificar, geralmente por sequenciamento do DNA, mutações potencialmente deletérias nos indivíduos afetados.

O sequenciamento completo do genoma humano, assim como dos RNA (*transcritoma*) e das proteínas (*proteoma*) de diversos tecidos, permite identificar um grande número de novos genes, muitos dos quais ainda não têm função conhecida. Da mesma maneira, a maioria das doenças ainda não tem seus genes identificados. Portanto, têm-se de um lado genes órfãos e, de outro, doenças órfãs; agora, é preciso obter as correspondências. O primeiro passo é identificar em que região cromossômica a doença mapeia para, em seguida, investigar os genes dessa região, em busca de mutações. Para isso, os principais recursos disponíveis são o mapeamento genético e os sistemas de inativação ou redução da atividade do gene: *knock-out*, *knock-down*,

RNA de interferência e mutação sítio dirigida.

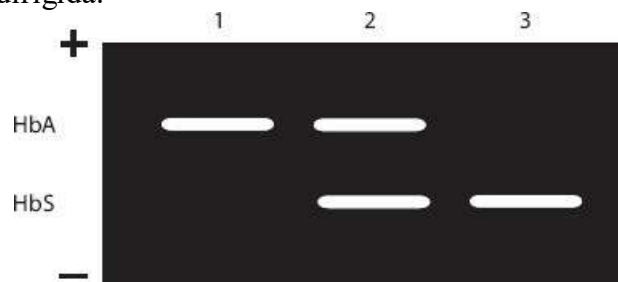



Figura 12.9 Detecção das hemoglobinas A e S por meio de eletroforese em gel de amido. A hemoglobina A contém ácido glutâmico na posição 6 da cadeia beta, que é trocado por valina na hemoglobina S. Como há perda de uma carga negativa na hemoglobina S, sua migração no campo elétrico é maior do que a da hemoglobina A. 1 = indivíduo HbAA; 2 = indivíduo HbAS; 3 = indivíduo HbSS.

Mapeamento genético

Consiste na localização de um gene ao longo dos cromossomos. Alternativamente, baseia-se na identificação da região do genoma onde se localiza o gene que causa ou predispõe a uma doença. Para esse fim, a citogenética muito contribuiu para ampliar o conhecimento. Mesmo não se sabendo a função de um gene, quando se consegue associar um fenótipo a uma região cromossômica, mediante localização dos pontos de quebras em translocações ou deleções, sabe-se que naquela região mapeia um gene que desencadeia aquele fenótipo. Um bom exemplo é a análise da perda de heterozigosidade em genes supressores de tumor (ver adiante); esta é detectada a partir de deleções que, associadas à mutação no outro alelo de um loco incluído naquela deleção, levam a neoplasia.

Mapeamento físico

No genoma humano, existe alternância de regiões ricas e pobres nas bases G e C, tendo essas regiões propriedades biológicas diferentes, como densidade de genes e de repetições, correspondência com bandas cromossômicas e frequência de recombinações. A média do *conteúdo GC* no genoma humano é de 41%, com muitas variações. O mapeamento citogenético de grandes clones pobres em GC mostra que estes aparecem associados às bandas G (Giemsa) escuras do cariótipo.

O dinucleotídeo CpG (5’ GC 3’) é pouco frequente no genoma de eucariotos. Esse déficit ocorre porque as citosinas do dinucleotídeo CpG são sujeitas a metilação (Figura 12.10). A citosina metilada sofre desaminação, gerando timina, que não é reconhecida como anormal pelo sistema de reparo do DNA e assim permanece. Esse é o tipo mais comum de mutação em todos os genomas.

A perda de dinucleotídeos CpG ocorre continuamente durante a evolução. Entretanto, em algumas regiões esses dinucleotídeos estão conservados, constituindo as chamadas *ilhas de CpG*. Ilhas de CpG despertam grande interesse porque aparecem frequentemente associadas à região 5’ de genes. A variação na metilação de ilhas de CpG permite regulação da expressão dos genes que as contêm. É curioso, no entanto, que elementos regulatórios tão importantes se mostrem hipermutáveis. As cerca de 29.000 ilhas de CpG estimadas no genoma humano equivalem ao número de genes estimado por outros métodos.

Citosina → Uracila 5 metilcitosina → Timina

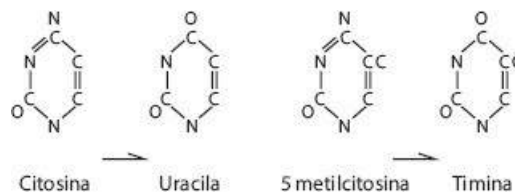



Figura 12.10 Mutação tipo transversão. No par G:C de uma dupla fita de DNA, a desaminação da citosina gera uracila, que é prontamente excisada e reparada. Se a citosina for metilada (metilcitosina), a desaminação gera timina, que permanece mais tempo na molécula. Após replicação, esse sítio permanece G:C em uma das células-filhas, mas torna-se A:T na outra.

A *taxa de recombinação* (medida em cM – centiMorgan), que define as distâncias entre genes e orienta a construção dos mapas genéticos, é mais alta na região distal dos cromossomos e nos braços curtos em geral. Como a taxa de recombinação é proporcional ao tamanho dos cromossomos, nos braços longos 1 cM corresponde a 1 Mb; nos braços curtos, 2 cM correspondem a cerca de 1 Mb. Esses valores asseguram pelo menos uma recombinação por braço por meiose, o que parece essencial para prevenir erros meióticos.

DNA genômico

Os ácidos nucleicos são polímeros quimicamente muito simples, formados por cadeias repetitivas de fosfatos e açúcares, com quatro tipos de bases nitrogenadas. A complexidade reside no enorme comprimento dos polímeros e na sequência precisa de suas bases. A simplicidade estrutural é um pré-requisito para a sua função de material hereditário estável, como um disco óptico ou magnético, no qual a célula grava informações úteis para o seu funcionamento. Além disso, a molécula é de fácil replicação, transcrição, tradução e reparo. A dupla fita do DNA tem configuração espacial muito regular, o que permite que lesões (mutações) em uma fita possam ser detectadas por distorções que provocam na outra fita. Uma vez reconhecidas, em

geral essas lesões são reparadas por excisão da parte afetada, e, após síntese da outra fita, há reconstituição da dupla fita original (ver adiante, Figura 12.16 A e L). O reparo inclui, também, a ligação de todas as quebras (as normais dos processos de replicação e recombinação do DNA ou induzidas por agentes externos, como as radiações ionizantes); somente os telômeros são extremidades normais de DNA que não são ligados a outras extremidades. Dentro dessa visão, as mutações detectadas em indivíduos e populações são as que escaparam dos processos de reparo.

DNA extragênico

Menos de 2% do genoma humano codifica produtos proteicos. A fração não codificadora é comumente chamada de DNA extragênico, sendo suas funções ainda pouco conhecidas. A variabilidade do DNA extragênico é muito superior à dos éxons, indicando que, nestes, a maioria das variantes prejudica o equilíbrio funcional e é eliminada por seleção natural; em outras palavras, os éxons são muito intolerantes, rígidos e pouco plásticos. A variabilidade do DNA extragênico indica que ele pode ter funções e sofrer variações (nele, os sistemas regulatórios são mais tolerantes). Por isso, é possível que as funções regulatórias sejam múltiplas (redundantes), dispersas e distribuídas em redes, com maior possibilidade de modulação.

Cada gene pode atuar em contextos funcionais distintos, de acordo com momentos e situações específicos. Em cada contexto, pode haver combinações de promotores alternativos, acentuadores, atenuadores e silenciadores de genes. Uma mesma sequência de DNA pode ser transcrita e processada de modos distintos (processamento do RNA), podendo os produtos proteicos ser modificados, de modo que várias funções podem corresponder ao mesmo segmento de DNA (superposição de informação).

DNA mitocondrial

As mitocôndrias constituem uma população muito numerosa, de milhares por célula. As mitocôndrias possuem DNA que contém poucos genes, responsáveis, principalmente, por estruturas e enzimas das vias de transporte de elétrons e da oxidação fosforilativa; são, quase todas, proteínas de membranas com elevada hidrofobicidade. Há também alguns genes para a maquinaria da tradução da organela, que é do tipo bacteriano. A enorme maioria das proteínas mitocondriais, no entanto, é codificada por genes nucleares, sendo que grande parte deles teve origem em organelas, mas foi transferida para o núcleo. A fixação da transferência pode ter sido favorecida por perdas ou mutações dos genes correspondentes que permaneceram na organela, restando somente aqueles estritamente necessários para os mecanismos energéticos, a despeito de terem de ser protegidos dos radicais oxidativos locais.

Por falta de mecanismos de reparo excisional, o genoma mitocondrial é hipermutável. Mutações no DNA mitocondrial tornam-se importantes quando persistem em parcela considerável das células, por causa de sua distribuição mitótica desigual entre as células-filhas (por repartição aleatória após a mitose) ou por acúmulo sucessivo de mutações. Com isso, podem formar mosaicos somáticos ou contribuir para o envelhecimento, por defeito generalizado na produção de energia. Algumas lesões podem ser transmitidas através de gerações, mas somente por mulheres (padrão matrilinear, porque os espermatozoides muito raramente transmitem suas mitocôndrias), como a neuropatia óptica de Leber.

■ Projeto genoma humano

Em meados do ano 2000 foi anunciado o sequenciamento completo do genoma humano, mas somente em fevereiro de 2001 foi descrita a primeira análise da sequência. O tamanho estimado do genoma humano é de 3.289 Mb. O menor cromossomo é o 21, com 45 Mb, e o maior é o 1, com 279 Mb. O cromossomo X ficou empatado com o 7, com 163 Mb, e o cromossomo Y se situa em tamanho entre o 20 e o 22, com 51 Mb. O número de genes codificadores de proteínas é estimado em cerca de 22.000. Esse número é pequeno, correspondendo apenas a cerca do dobro de genes encontrados no *Caenorhabditis elegans* e na *Drosophila melanogaster*. Entretanto, os genes identificados em humanos são mais complexos, havendo mais processamento (*splicing*) alternativo, levando a maior número de produtos proteicos ou RNA não codificantes por gene.

O conjunto total de proteínas (*proteoma*) codificado pelo genoma humano é mais complexo do que o de invertebrados. Isso ocorre, em parte, pela presença de domínios e motivos específicos de vertebrados (estimados em 7% do total), mas principalmente devido ao rearranjo de elementos preexistentes, criando uma rica coleção de novos domínios arquiteturais.

Centenas de genes humanos parecem resultar de transferência horizontal a partir de bactérias ao longo da evolução dos vertebrados. Dúzias de genes e cerca de metade de todo o genoma humano parecem derivar de elementos transponíveis (ver adiante). Entretanto, parece ter havido um acentuado declínio na atividade desses elementos ao longo da evolução dos hominídeos, de forma que a maioria dos transpósons de DNA e os elementos do tipo repetições terminais longas (*long terminal repeats*, LTR) presentes no genoma humano parecem estar inativos.

No genoma humano foram identificados mais de 50 milhões de sítios de polimorfismos de nucleotídeo único (*single nucleotide polymorphisms*, SNP) e um grande número de variações no número de cópias (CNV) de determinadas sequências. Painéis associando milhões de SNP e/ou sondas para detecção de CNV estão disponíveis comercialmente e podem ser usados, por exemplo, em *estudos de associação.* Na maioria desses estudos, compara-se a frequência dos genótipos em diferentes SNP entre casos e controles. Maior frequência de determinado genótipo entre os afetados sugere que o mesmo possa ser uma das variações que predispõe à doença. Alternativamente, um alelo de um determinado SNP pode ter frequência mais alta nos

afetados porque é vizinho de outra mutação, esta importante na patogênese da doença. Variações de frequências alélicas entre populações ou mesmo entre grupos dentro de uma mesma população são frequentes, podendo levar a resultados falso-positivos ou falso-negativos. Portanto, todos os resultados de estudos de associação devem ser confirmados em pelo menos uma amostra ou uma população independente.

O esforço de associar SNP/CNV a fenótipos levou ao desenvolvimento do conceito de *endofenótipo*, que tem se mostrado muito útil. Endofenótipo é um subtipo específico de um fenótipo que torna o grupo mais homogêneo. Um exemplo desse conceito pode ser visto no diabetes melito. A primeira subdivisão da doença foi em diabetes do jovem e da maturidade. Tal subdivisão não contempla adequadamente todos os casos, pois o quadro clínico de diabetes do jovem pode aparecer em adultos ou idosos. Além disso, há inúmeras combinações de manifestações clínicas. Há diabetes associado à obesidade ou não, ou em várias outras combinações. Assim, procede-se à estratégia estatística de montar subgrupos mais homogêneos de doentes, que acabam constituindo formas clínicas específicas da doença ou endofenótipos. Ao agrupar apenas os casos de diabetes melito por resistência à insulina, pode-se formar um grupo mais homogêneo de pacientes; se alguma alteração genética estiver presente torna-se mais fácil detectar seu efeitoneles do que a partir de uma amostra heterogênea de doentes/doenças. O endofenótipo pode referir-se a um sintoma, a um resultado de um teste ou mesmo à resposta a um medicamento. Do mesmo modo que a análise de endofenótipos auxilia na identificação de genes associados a doenças, a associação de um gene ou alelo de um polimorfismo ao fenótipo em uma fração dos pacientes constitui um novo endofenótipo.

A maior dificuldade para se caracterizar um endofenótipo é obter um bom tamanho amostral. Em função do grande número de SNP/CNV usados em *chips* de genotipagem, os tamanhos amostrais requeridos são grandes; quanto mais específico é o fenótipo (ou seja, o endofenótipo), mais difícil é obter-se uma amostra com um bom poder preditivo. Várias estratégias foram desenvolvidas para lidar com a questão. Uma delas é identificar blocos de SNP que, por estarem próximos uns de outros em uma região cromossômica, tendem a segregar juntos. Esses blocos são chamados *haplótipos.* A facilidade técnica decorre da estabilidade do haplótipo: basta genotipar alguns SNP para identificar todo o bloco ou haplótipo presente. Com isso, a eficiência do mapeamento por associação aumenta bastante, pois é possível detectar-se associação entre o fenótipo e as regiões cromossômicas com amostras menores.

Uma mutação de qualquer natureza que altere a sequência de um éxon ou de elementos regulatórios ou modifique o processamento do RNA permite identificar o/um gene associado ao fenótipo. Uma estratégia importante de análise é o *exoma* (sequências obtidas por amplificação por PCR de todos os éxons, dos promotores e das regiões 52 e 32 não traduzidas**)**. O procedimento baseia-se no fato de que a maior parte das mutações efetivamente associadas a variações fenotípicas localiza-se na porção expressa do genoma (éxons) ou nos elementos regulatórios principais (promotores, regiões 52 e 32 não traduzidas). A identificação de variantes específicas nessas regiões pode ser feita por amplificação dessas regiões seguida de sequenciamento de alto rendimento (*next generation sequencing*). Tal esforço se justifica porque permite detectar mutações raras, que não estão incluídas nos *chips* de genotipagem. Outra vantagem de se trabalhar com o sequenciamento de éxons e regiões regulatórias é que mutações nessas sequências têm maior chance de serem causais e não simplesmente vizinhas, como acontece frequentemente com os SNP/CNV em regiões não codificadoras do genoma.

Os estudos sobre genotipagem de SNP, embora não tenham contribuído tanto como se esperava, trouxeram algumas informações importantes. Certos SNP são úteis e podem ser usados, por exemplo, para auxiliar na escolha terapêutica, como SNP em enzimas metabolizadoras de medicamentos, que fazem com que seus portadores metabolizem excessivamente rápida ou lentamente determinados fármacos. Painéis (*chips*) para detecção de SNP ou CNV já fazem parte da prática clínica, por exemplo no diagnóstico de síndromes de malformações congênitas. Painéis de SNP ou CNV ou de sequenciamento do exoma ou do genoma inteiro podem modificar substancialmente a prática clínica em alguns anos, servindo de ferramenta tanto para a medicina baseada em evidência quanto para a medicina personalizada. Essas ferramentas também têm se mostrado particularmente úteis nos estudos de associação, permitindo identificar genes e mutações que conferem predisposição a doenças multifatoriais.

O sequenciamento completo do genoma identificou grande número de genes, cujos éxons foram reconhecidos em sistemas computacionais que permitem prever onde eles se encontram ao longo de uma sequência. No entanto, somente a sequência de nucleotídeos geralmente não permite afirmar se um gene é expresso, ou prever se *in vivo* está sujeito a processamento alternativo, a edição de mRNA ou a modificações após síntese do RNA ou da proteína. Uma maneira de corrigir esse viés é por meio do sequenciamento do *transcritoma* e do *proteoma*. Com isso, pode-se conhecer os conjuntos de RNA e proteínas produzidos por diferentes tecidos e em diferentes estágios do desenvolvimento. No entanto, o conhecimento do produto final (RNA funcional ou proteína) muitas vezes não fornece pistas adicionais sobre se, quando mutado, o gene causa doença ou não e, em caso positivo, qual é o fenótipo. Diante disso, serão necessários estudos funcionais baseados na construção de organismos-modelos contendo cópias alteradas dos genes que se deseja estudar (organismos *knock-out*) e em outras formas de análise que poderão esclarecer a função dos produtos gênicos e identificar quais doenças são causadas por alterações em qual proteína ou RNA funcional.

Repetições no genoma humano

O conteúdo de DNA de uma espécie não se correlaciona bem com a sua complexidade. Existe uma espécie de ameba com

200 vezes mais DNA do que os humanos. Isso acontece porque os genomas podem conter grande número de sequências repetitivas não codificantes, o que é típico de eucariotos. Redundância no DNA não codificante não tem correlação funcional evidente. Cerca de 10% do genoma humano é formado por aproximadamente 10^6 cópias de uma sequência simples e pequena, chamada *DNA satélite*, sem associação com algum fenótipo. Ao contrário, apenas poucos genes codificantes possuem várias cópias. Trata-se de genes cujos produtos são necessários em abundância, como histonas e RNA da maquinaria de tradução, os quais podem conter centenas de cópias. As sequências repetitivas no genoma humano, que representam cerca de 70% do genoma total, pertencem a cinco classes:

- **Transpósons.** Constituem repetições formadas por elementos transponíveis e correspondem a 45% do genoma. Podem ser: (1) LINE (*long interspersed elements*); (2) SINE (*short interspersed elements*). No genoma humano, só uma família de LINE, a LINE 1, é ativa em retrotransposição.As SINE da família ALU parecem ter se originado de um RNA pequeno relacionado com transporte de proteínas para o interior do retículo endoplasmático; (3) retrotranspósons; (4) transpósons de DNA. Ao contrário de LINE e de SINE, que se propagam por transmissão vertical (hereditariamente), transpósons de DNA transmitem-se também horizontalmente. Em humanos, 1 em cada 1.000 mutações novas é causada por inserção de LINE, e 1 em 600, por transpósons
- **Pseudogenes.** Quando uma cópia de um gene não tem mais a função original e nem desenvolveu outra, ela é chamada de pseudogene
- **Repetições de sequências simples** (RSS), como (CA)n. Correspondem a 3% do genoma e são representadas por *microssatélites* (repetições de segmentos de 1 a 13 bases) e *minissatélites* (repetições de 14 a 500 bases). Mini e microssatélites são altamente polimórficos. Na maioria dos indivíduos, o número de repetições de determinada RSS é diferente nos cromossomos materno e paterno (Figura 12.11). Por isso, é possível avaliar a distribuição dos alelos das repetições para verificar se estes segregam junto com um fenótipo de interesse. O grande número de alelos e a alta frequência de heterozigotos tornaram esses marcadores genéticos uma importante ferramenta para mapeamento genético, mediante estudos de análise de ligação, de perda de heterozigosidade e de investigação de paternidade. Nos últimos anos, a análise baseada em SNP, em função da facilidade de genotipagem em *chips*, tem sido considerada mais eficiente do que a avaliação de RSS.

Os *estudos de ligação* para mapeamento de características ou doenças genéticas baseiam-se no princípio da segregação independente. Se dois locos se situam em cromossomos diferentes, a frequência de recombinantes entre uma geração e a seguinte é de cerca de 50%. Frequências de recombinantes inferiores sugerem que os dois locos estejam ligados, ou seja, situados em um mesmo fragmento de um cromossomo. Em estudos de ligação, um dos locos é o da doença e o outro, um marcador genético, como uma RSS ou um SNP (Figura 12.12).

A avaliação de *perda de heterozigosidade* (*loss of heterozygosity*, LOH) é muito útil na detecção de deleções cromossômicas, sobretudo em neoplasias. Nesses estudos, compara-se o tecido normal com o tecido neoplásico de um mesmo indivíduo. Em geral, os indivíduos são heterozigotos para muitos marcadores moleculares, inclusive os microssatélites. Se um dos eventos que levaram ao desenvolvimento da neoplasia é a deleção de um gene supressor de tumor, por exemplo, o paciente é heterozigoto no tecido controle (o alelo paterno é diferente do alelo materno) e homozigoto no tecido neoplásico (por causa da deleção, há *perda de heterozigosidade* nas células tumorais). Como deleções são frequentes em células neoplásicas, a utilização das RSS, SNP ou CNV em estudos de perda de heterozigosidade tem se mostrado valiosa na investigação das bases genético-moleculares em neoplasias.

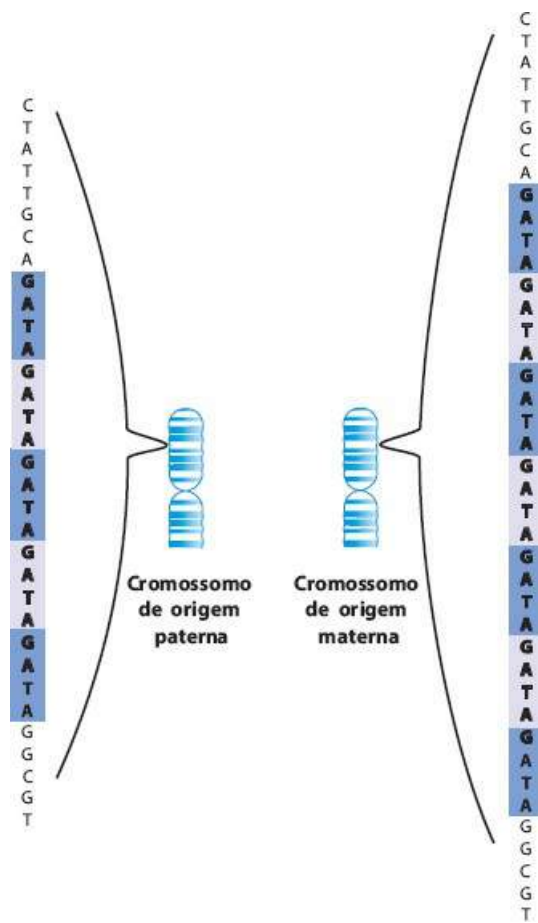



Figura 12.11 Análise genética baseada em microssatélites (repetição GATA). A diferença entre os alelos está no número de vezes que a sequência GATA aparece repetida (cinco no cromossomo de origem paterna e sete no cromossomo de origem materna).

A *investigação de paternidade* por meio de RSS baseia-se no fato de que, se um alelo da repetição veio da mãe, o outro tem de ter vindo do pai. Analisando-se o perfil de alelos do pai, da mãe e do filho, pode-se afirmar, com boa segurança, se existe ou não relação de paternidade ou maternidade. Como as taxas de mutação nesses sistemas são relativamente altas (uma mutação em cada 10^3 ou 10^4 meioses), os testes de paternidade empregam geralmente quinze ou mais sistemas de RSS (Figura 12.13).

■ **Duplicações segmentares.** São trechos de 1 a 400 kb que se duplicam ou se multiplicam e enviam cópias para o mesmo ou para outro cromossomo. As duplicações segmentares têm importância clínica e parecem estar na base das síndromes de deleções recorrentes, como as síndromes de Prader-Willi e de Angelman, a síndrome velocardiofacial–DiGeorge, a síndrome de Williams, a doença de Charcot-Marie-Tooth e a distrofia muscular de Duchenne (algumas dessas doenças serão discutidas adiante). A avaliação de deleções ou regiões originadas por duplicações segmentares em indivíduos com esquizofrenia e controles normais mostrou duplicações, respectivamente, em 15 e 5% dos casos. Se uma região está ausente em um cromossomo, a função origina-se apenas dos alelos presentes na cópia que sobrou. Assim, a identificação de regiões deletadas mais frequentemente em pessoas com esquizofrenia do que em indivíduos normais sugere que haja nestas regiões genes envolvidos na predisposição à doença

■ **Blocos de repetições funcionais**, como centrômeros, telômeros e satélites dos cromossomos acrocêntricos. A Figura 12.14 mostra os tipos de DNA repetitivos e elementos móveis. Na Figura 12.15 está indicada a distribuição das classes de sequências no genoma humano.

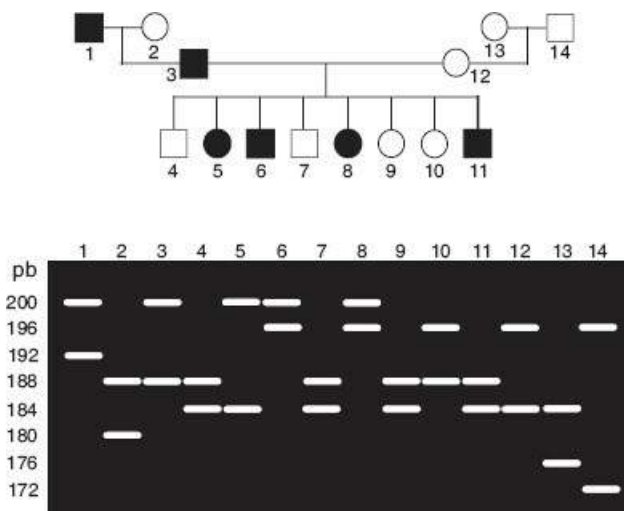



Figura 12.12 Mapeamento genético de doenças humanas. Em cima é apresentado heredograma em que se segrega uma doença autossômica dominante, e embaixo a separação eletroforética de um marcador de microssatélites. Para saber se a mutação que causa a doença mapeia no mesmo cromossomo que o marcador genético testado, faz-se a contagem dos recombinantes. O princípio teórico é o seguinte: se o marcador e a mutação estiverem em uma mesma região cromossômica, não há segregação independente na meiose, separando-se apenas em função de recombinação. A partir da frequência de recombinantes, é possível estimar a distância entre o marcador genético e o gene que, quando mutado, causa a doença. No heredograma, o indivíduo 3 recebeu do pai a mutação que causa a doença e o alelo de 200 pb do microssatélite. Para os filhos, transmitiu a doença e o alelo de 200 pb três vezes (indivíduos 5, 6 e 8). O alelo normal do gene envolvido na doença foi transmitido junto com o alelo de 288 pb para quatro de seus filhos (4, 7, 9 e 10). O indivíduo 11 é recombinante, pois recebeu o alelo causador da doença do pai, mas no microssatélite tem um alelo que estava presente na avó paterna e não no avô paterno. Essa frequência de recombinação, 1 em 8 (12,5%), é diferente dos 50% de recombinantes esperados no caso de segregação independente, sendo sugestiva de ligação.

■ Mutações

Mutações são modificações estruturais permanentes na sequência do DNA. Nem sempre, no entanto, uma mutação resulta em modificação funcional (alteração do fenótipo). Na verdade, o espectro de efeitos das mutações é muito grande. Algumas resultam em anormalidades discretas, como alteração de um antígeno de grupo sanguíneo, sem repercussões relevantes; outras provocam transtornos graves, como ocorre na displasia óssea ou em neoplasias malignas. Anomalias cromossômicas, que consistem em alterações mais grosseiras, associam-se frequentemente a alta letalidade pré-natal e neonatal precoce, embora algumas sejam compatíveis com sobrevida longa e boa qualidade de vida, como trissomia do cromossomo 21 (síndrome de Down) e anomalias do cromossomo X.

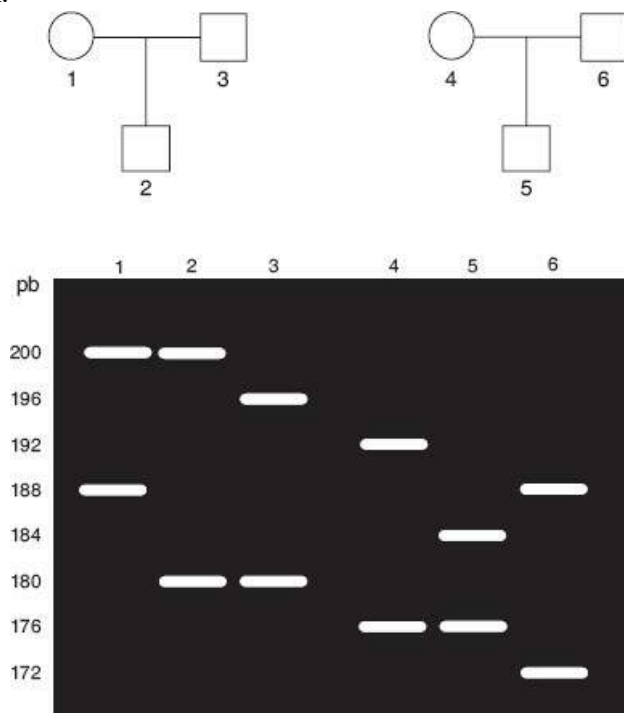



Figura 12.13 Exemplo da utilização de um sistema marcador de DNA do tipo microssatélite, em investigação de paternidade. Em cima são mostradas duas genealogias e, embaixo, um esquema de eletroforese em gel em que são separados os alelos de uma repetição de tetranucleotídeos. Esses sistemas têm segregação mendeliana; portanto, a criança recebe um alelo de cada

genitor. Assim, o alelo que não veio da mãe tem de ter vindo do pai, e vice-versa. No heredograma da esquerda, a criança recebeu da mãe o alelo de 200 pb (pares de bases); o outro alelo da criança, de 180 pb, pode ter vindo do suposto pai. Tal resultado é sugestivo de paternidade. Já no exemplo da direita, a criança recebeu da mãe o alelo de 176 pb. Seu outro alelo, de 184 pb, não pode ter vindo do suposto pai. Esse resultado é sugestivo de exclusão de paternidade. Como esses sistemas têm taxas de mutação relativamente altas, e cada um dos alelos está presente em vários indivíduos da população, em testes de investigação de paternidade são associados vários marcadores.

Mutações podem ser provocadas por causas endógenas ou exógenas. As causas *endógenas*, mais frequentes do que as exógenas, correspondem a erros relacionados com a replicação, recombinação e reparo do DNA. As causas *exógenas* são representadas por agentes externos, sobretudo radiações, alguns vírus e certas substâncias químicas. Em células reprodutivas, mutações acontecem em taxas de 10^{-6} a 10^{-8}/gene/ciclo. Em células somáticas, mutações surgem por agressões externas e permanecem por causa de falhas no sistema de reparo de lesões no DNA.

Mutações em células germinativas podem resultar em polimorfismos populacionais (como os do sistema HLA), enquanto em células somáticas são clonais e restritas aos indivíduos afetados. Mutações somáticas podem ser fisiológicas (como na geração da diversidade imunitária) ou patológicas, resultando em perdas funcionais (contribuindo para o envelhecimento) ou desvios de função (como ocorre em neoplasias).

Por serem muito grandes e complexos (como os genes da distrofina e dos colágenos), alguns genes têm altas taxas de mutação; como neles o número de íntrons e éxons é grande, sua replicação e recombinação têm maior probabilidade de sofrer erros. Metilação de citosina, que ocorre no processo de marcação gênica fisiológica (ver adiante), predispõe a transversões, porque a desaminação da metilcitosina gera timina, que, frequentemente, não é excisada e pareia com adenina (Figura 12.10). O reparo de quebras (normais durante a síntese de DNA ou a recombinação) é “ponto quente” na origem de várias alterações estruturais, incluindo inserções/deleções.

Na prática, é importante distinguir a microdinâmica dos genes (que se refere à atuação médica, porque afeta os pacientes e seus familiares próximos) da macrodinâmica populacional e evolutiva. O componente genético das doenças que leva os pacientes a procurar atendimento médico resulta de uma combinação de alelos deletérios que as populações acumularam ao longo das gerações com os que surgem esporadicamente (mutações novas). Quando os fenótipos correspondentes têm herança dominante, mutações novas se manifestam imediatamente. Mutações com efeitos dominantes que prejudicam a fertilidade dos portadores não são transmitidas. Portanto, detectar a base genética desses fenótipos pode ser difícil. Alelos que não causam efeito em heterozigose se acumulam durante gerações até alcançarem frequência suficiente para que comecem a surgir homozigotos. A frequência de nascimento de homozigotos aumenta em função de casamentos consanguíneos. O acúmulo de mutações deletérias somente em homozigose parece resultar de possíveis efeitos benéficos de alelos em heterozigose (*heterose*) ou dos chamados *efeitos dos fundadores ou de ilhas*, que são similares aos da consanguinidade. Quando uma população ou etnia se distingue de outras por ter se mantido isolada por muitas gerações, sem exocruzamentos, os alelos deletérios presentes em alguns poucos ancestrais, que fundaram esta população, mantêm-se concentrados no grupo e, depois de algum tempo, se apresentam em homozigotos. O aparecimento de novas mutações é contrabalançado pelo seu desaparecimento, por efeito da seleção natural ou por deriva genética, de forma que se atinge um estado de equilíbrio, típico de cada população que vive em determinadas condições ambientais.

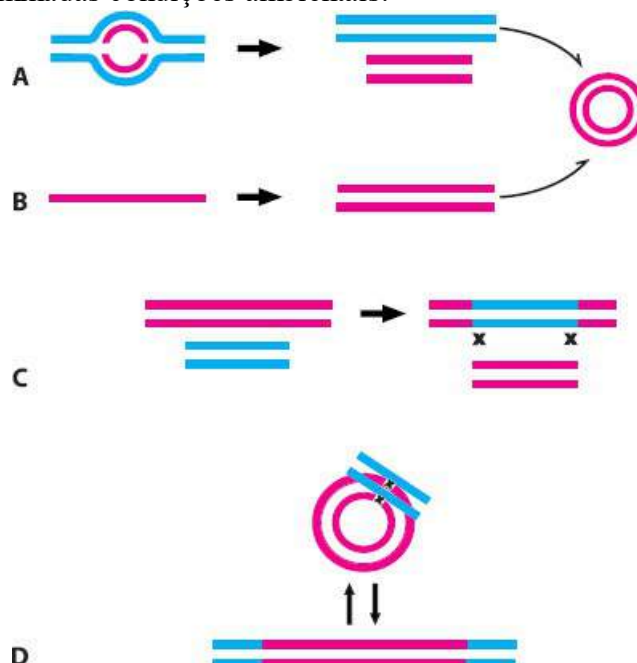



Figura 12.14 Tipos e origens dos DNA repetitivos e elementos móveis. DNA extracromossômicos podem ser produzidos por replicação segmentar (**A**), ou por transcrição reversa de mRNA, produzindo cDNA (**B**). Os DNA extracromossômicos lineares

podem circularizar. Os lineares podem ser inseridos nos cromossomos por recombinação dupla (**C**), e os circulares, por recombinação simples (**D**). X = sítio de recombinação.

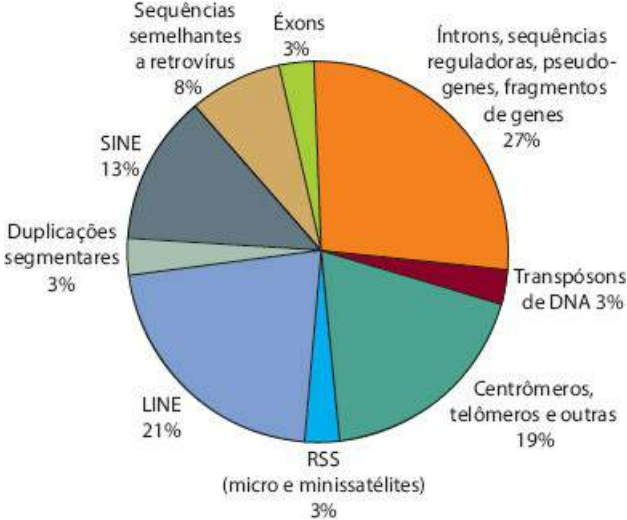



Figura 12.15 Distribuição das classes de sequências no genoma humano. As sequências codificadoras (éxons) correspondem a apenas 3 a 5% do total.

Classificação das mutações

Conforme resumido no Quadro 12.3, do ponto de vista estrutural as mutações podem ser classificadas em diversos tipos, descritos a seguir. Dados referentes à análise de 27.927 mutações identificadas em doenças humanas são apresentados no Quadro 12.4.

▸ **I. Troca de bases.** Resulta em mutações pontuais, sem alterar o tamanho do DNA. Quando a mutação em uma fita não é reparada e sofre replicação, forma-se dupla fita com a mutação fixada (Figura 12.16 A). As mutações pontuais, ou de *sentido trocado* (*missense*), podem ser do tipo *transição* (trocas entre purinas ou entre pirimidinas) ou *transversão* (trocas entre purinas e pirimidinas). Mutações de sentido trocado podem resultar em: (1) pouco ou nenhum efeito, quando: (a) não há troca do aminoácido codificado (devido à degeneração do código genético, mais de um códon pode codificar o mesmo aminoácido). Neste caso, são chamadas de mutações silenciosas; (b) há troca de aminoácido, mas o novo aminoácido não modifica a função proteica (algumas propriedades mais relevantes dos aminoácidos trocados são mantidas, ou a troca ocorre em sítios funcionalmente neutros); (c) acometem sítios extragênicos ou intrônicos, sem afetar a regulação gênica ou o processamento do RNA; (2) consequências graves, quando alteram: (a) a sequência de aminoácidos com modificação da função da proteína. O exemplo clássico é a anemia falciforme, em que a troca de apenas um aminoácido (substituição de ácido glutâmico por valina na posição 6 da molécula da hemoglobina-beta, Hb-β) resulta na HbS, responsável por alterações estruturais nas hemácias e, portanto, pela doença; (b) a pontuação intragênica de processamento do mRNA (sítios de iniciação ou terminação de íntrons, que são removidos para formar a molécula do mRNA). Nesse caso, o mRNA é deficiente ou sua estrutura se torna anômala. O defeito na excisão de um íntron pode causar deleção dele mais a de um éxon imediatamente vizinho, porque a excisão passa a se fazer nos sítios normais mais próximos (Figura 12.16 B); (c) a pontuação da tradução (códons de iniciação e terminação da proteína). Como tais códons não codificam aminoácidos, esta mutação é chamada *sem sentido* (*nonsense*). Terminação precoce resulta em deleção da parte posterior da proteína; falta de terminação no ponto normal produz proteínas alongadas, até que outro códon terminador seja encontrado (Figura 12.16 C).

Quadro 12.3 Classificação estrutural das mutações

I.	Troca de bases
II.	Alterações na organização ou no tamanho das sequências Inserção/deleção por deslizamento durante a replicação Quebras do DNA: centroméricas, intersticiais Alterações da recombinação
III.	Incorporação de DNA extracromossômico
IV.	Alterações anafásicas ou da citocinese

Quadro 12.4 Frequência relativa dos tipos de mutação nas doenças humanas

Tipos de mutação	Número	Frequência (%)
Troca de sentido/sem sentido	16.441	58,9
Deleções	6.085	21,8
Retirada de íntrons	2.727	9,8
Inserções/duplicações	1.911	6,8
Rearranjos complexos	512	1,8
Regulatórias	213	0,8
Variações em repetições	38	0,1
Total	*27.927*	*100,0*

▸ **II. Alterações na organização ou no tamanho das sequências.** Incluem grande variedade de tipos e dimensões, que vão desde mutações quase pontuais até alterações visíveis à citogenética. As endógenas resultam de erros na replicação, com quebras durante a síntese ou a recombinação do DNA. As exógenas aumentam a frequência desses erros e são causadas por *agentes clastogênicos*, sendo os principais representantes algumas substâncias químicas (brometo de etídio, aflatoxinas, actinomicina D etc.) ou radiações ionizantes. Nesse grupo, são conhecidos vários tipos de mutações:

- Inserção/deleção (INDEL) por deslizamento durante a replicação. As INDEL podem ter efeitos graves na tradução, pois podem alterar a sequência de códons e modificar a porção posterior do éxon. Tais alterações ocorrem mais em sítios com repetições em *tandem*. Na origem da mutação, a fita nova pode formar uma alça, deslizando uma parte já copiada para trás, ficando alongada, ou a fita molde é que forma a alça, resultando em encurtamento da fita nova (Figura 12.16 D).
- Um grupo recentemente caracterizado, o de *mutações expansivas*, consiste no aumento do número de cópias em repetições de trinucleotídeos. Esse grupo inclui o que ocorre na doença de Huntington e em várias outras doenças neurodegenerativas (repetições de CAG em éxons), retardo mental ligado ao X (repetições de CGG, na região 5' não traduzida do gene), ataxia de Friedreich (repetições de GAA intrônico) e distrofia miotônica (repetições de CTG na região 3' não traduzida do gene de uma cinase). O interessante nesses casos é a boa correlação genético-clínica entre o grau de expansão das repetições e a gravidade da doença. Os genes normais têm pequeno número de repetições. Nas famílias de afetados, um genitor clinicamente normal pode apresentar repetições moderadamente aumentadas (chamadas *pré-mutação*), e o filho afetado tem repetições mais numerosas; ou, um genitor, que desenvolveu a doença tardiamente, tem repetições menos numerosas do que um filho, que a desenvolveu mais precocemente. Em heredogramas de famílias com doenças causadas por expansão de trinucleotídeos, a idade de aparecimento das manifestações clínicas diminui ao longo das gerações. Esse fenômeno é denominado *antecipação.* A alta frequência populacional de algumas dessas doenças pode estar relacionada a penetrância tardia (manifestação em idade pós-reprodutiva)
- Quebras de DNA, centroméricas ou intersticiais. As *quebras centroméricas* são mais facilmente detectáveis pela citogenética, enquanto a maioria das intersticiais depende de análise molecular. Após quebra, pode haver fusão centromérica envolvendo os cromossomos acrocêntricos (13, 14, 15, 21, 22), cujos braços curtos contêm os genes de RNA ribossômicos que se associam para formar os nucléolos. Com a fusão de dois destes, originam-se cromossomos translocados (Figura 12.16 E): os que contêm centrômeros integrais, em células com composição balanceada dos braços longos, mantêm-se através das divisões celulares; aqueles com deficiências centroméricas são perdidos, embora perda de parte de genes de RNA ribossômicos não tenha efeito fenotípico importante. No entanto, translocações balanceadas podem resultar em gametas desbalanceados, gerando zigotos monossômicos ou trissômicos (p. ex., translocação 14:21 pode resultar em trissomia). A divisão do centrômero na meiose se dá, normalmente, por meio de uma quebra longitudinal. Quando a separação centromérica é transversal, formam-se *isocromossomos*, ou seja, cromossomos formados por dois braços curtos ou dois braços longos (Figura 12.16 F)
- Após duas *quebras intersticiais*, as pontas podem ser religadas com *inversão*, sem perda de material genético (Figura 12.16 G). No entanto, a quebra pode interromper a sequência de algum gene ou provocar alterações na expressão gênica, por aproximar ou afastar genes de elementos regulatórios (p. ex., promotores gênicos) ou por favorecer complicações meióticas. Se as quebras ocorrem nos dois braços de um mesmo cromossomo, a posição do centrômero pode ficar modificada, facilitando sua detecção citogenética. A religação pode envolver somente as pontas internas, formando cromossomos em anel, com deleção dos segmentos teloméricos, acêntricos (Figura 12.16 H). Segmentos cromossômicos originados de quebras podem ser religados a outros sítios ou a outros cromossomos, resultando em *translocação* (Figura 12.16 I). Translocações podem ser recíprocas e quantitativamente balanceadas,

mas podem provocar danos regulatórios, lesões e fusões gênicas, efeitos de inserção/deleção ou desbalanceamentos (Figura 12.16 J e K)

■ Alterações na recombinação, resultando em trocas segmentares de DNA. Mesmo quando a troca é *igualitária* e homóloga, mas intragênica, podem ser gerados novos alelos por troca de partes entre alelos preexistentes (Figura 12.16 J). A mutação que causa a codificação da hemoglobina Lepore, por exemplo, é uma quimera decorrente da fusão de partes de genes de hemoglobinas. A recombinação pode também ser *desigual*, entre sequências não alélicas de cromátides-irmãs ou até de cromossomos não homólogos. Esta última é mais frequente entre sequências com homologia segmentar, por duplicações ou translocações prévias. Há muitas possibilidades de variações. Um dos casos mais simples é a troca recíproca entre cromátides-irmãs, mas com perda em uma e ganho correspondente na outra. A substituição da sequência de uma fita (receptora) pela de outra (doadora) pode ocorrer no processo de cópia que se segue à recombinação. Esse evento é chamado de *conversão gênica* (Figura12.16 L). No caso, formam-se heteroduplexos, com invasão de um cromossomo por uma fita de outro, e o receptor copia a fita do doador, como em síntese do tipo de reparo. Muitas mutações no gene da 21-esteroide hidroxilase, que levam a hiperplasia congênita da suprarrenal, resultam de conversão entre sequências do gene normal e de um pseudogene.

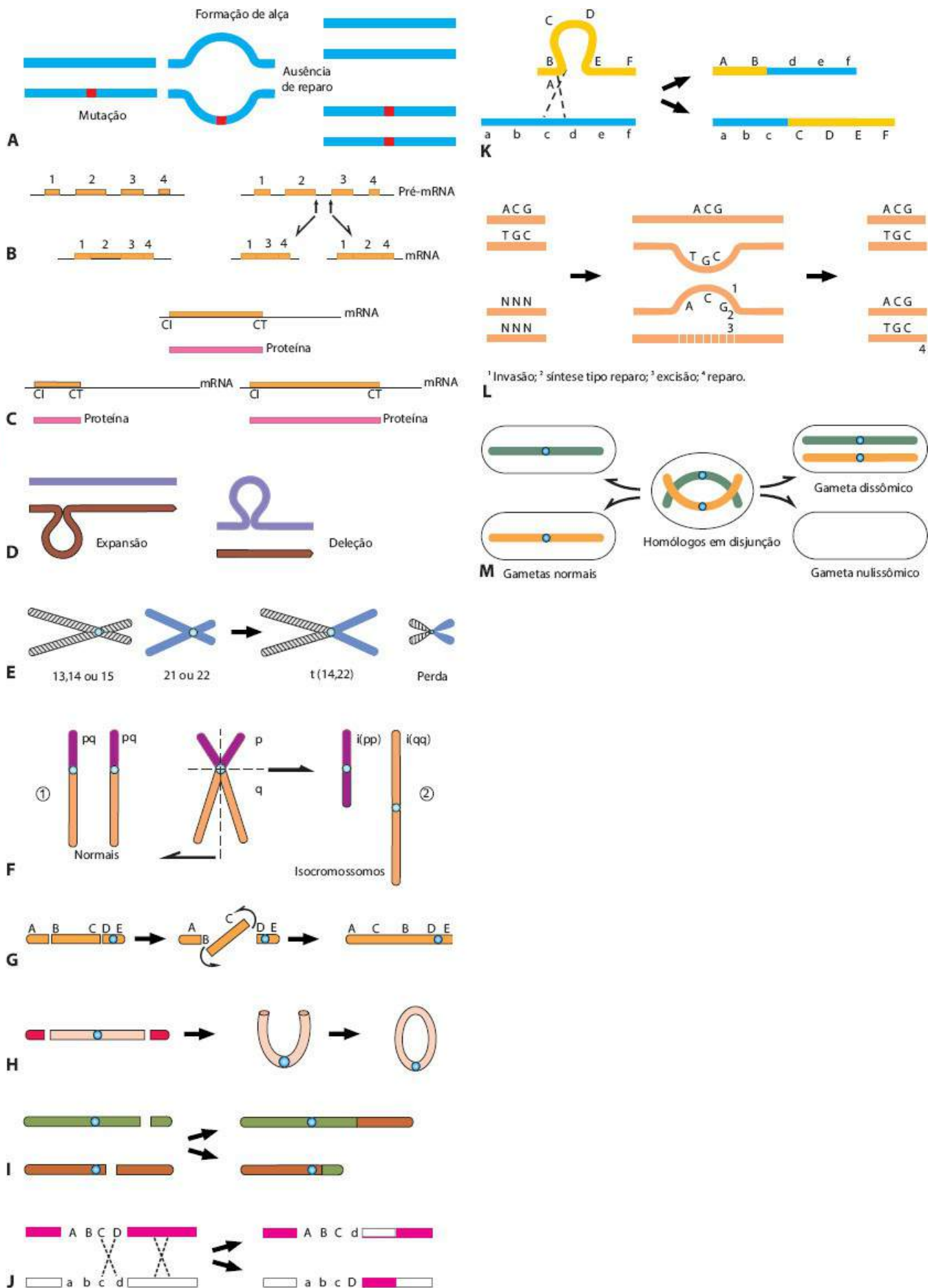



Figura 12.16 Tipos estruturais de mutações. **A.** Mutação pontual. Quando a mutação em uma fita não é reparada e sofre replicação, forma-se dupla fita com a mutação fixada. **B.** Mutações em sítios de excisão de íntrons. À esquerda, mRNA normal formado a partir de um transcrito de 4 éxons e 3 íntrons. À direita, mutação no início do íntron 2 (*seta*) resulta em perda do éxon 2 e formação de um mRNA com os éxons 1-3-4; lesão no final do íntron 3 leva a perda do éxon 3 e mRNA com os éxons 1-2-4. **C.** Troca de bases em códons. Em cima, mRNA normal codifica proteína de extensão correspondente. Embaixo, a troca de nucleotídeos introduz um códon terminador precoce, gerando proteína menor; quando a mutação elimina o códon

terminador, a tradução em proteína continua até encontrar um novo terminador, produzindo proteína mais longa. CI = códon iniciador; CT = códon terminador. **D.** Deslizamento durante a replicação. Se a nova fita (*marrom*) desliza para trás uma parte já copiada, isto resulta em expansão ou adição da sequência; se a fita-molde (*azul*) desliza, a fita nova fica mais curta, com deleção de um segmento. **E.** Fusão cêntrica. Quebras centroméricas com religações cruzadas formam cromossomos reciprocamente translocados. Um destes pode se perder, por possuir centrômero deficiente. **F.** Separação centromérica longitudinal (como na mitose) resulta em cromossomos normais (1). Quebra centromérica transversal seguida de ligação cruzada forma isocromossomos (2). **G.** Inversão. O segmento entre duas quebras pode ser religado de forma invertida. **H.** Cromossomo em anel. As duas pontas do segmento entre duas quebras são ligadas, com deleção das regiões teloméricas. **I.** Translocação recíproca. Os segmentos criados por quebras intersticiais em dois cromossomos são religados de modo cruzado. **J.** Formação de alelos novos durante a recombinação. Como o sítio de recombinação à esquerda é intragênico, formam-se alelos mistos dos anteriores. **K.** Recombinação desigual. O deslizamento de uma fita durante o pareamento associado a uma recombinação produz cromossomos com deleção e adição. **L.** Conversão gênica. Na meiose, um segmento de uma das fitas de um cromossomo duplicado (doador) pode penetrar no outro cromossomo (receptor) e ter sua sequência copiada neste, substituindo o segmento original do receptor. N = qualquer nucleotídeo. **M.** Não disjunção dos cromossomos homólogos na anáfase meiótica, formando gametas desbalanceados.

▸ **III. Incorporação de DNA extracromossômico.** Vários tipos de fragmentos de DNA podem tornar-se elementos móveis (Figura 12.14). Podem ser endógenos, gerados por replicação segmentar (*transpósons*), ou por transcrição reversa do RNA, que forma DNA complementar (cDNA), chamados *retrotranspósons*; a inserção deles nos cromossomos gera repetições. Tais elementos móveis podem também ser transferidos para outros organismos, tornando-se exógenos, com transmissão horizontal, como os vírus ou as manipulações da engenharia genética. Inserção por recombinação dupla resulta em substituição da sequência do sítio receptor pela doadora.

▸ **IV. Alterações anafásicas ou da citocinese.** Resultam em alterações numéricas de cromossomos que podem ser evidenciadas pela citogenética. Erros na repartição anafásica de cromossomos, por defeito na ligação dos centrômeros ao fuso ou na disjunção dos quiasmas, levam a gametas nulissômicos ou dissômicos e, respectivamente, a zigotos monossômicos ou trissômicos (Figura 12.16 M). As monossomias resultam em um único alelo para muitos genes cuja expressão normal depende da presença de dois alelos ou nos quais o único alelo presente pode conter uma mutação ou estar marcado para não expressão. Qualquer dessas situações explica o aparecimento de manifestações clínicas. As trissomias causam defeitos por superdosagem gênica ou alterações regulatórias. Polissomias são frequentes apenas no cromossomo X. Defeitos na citocinese ou fertilização múltipla geram poliploidias. Triploidia pode produzir zigotos viáveis, principalmente em mosaicos, com anomalias por mecanismos semelhantes aos de trissomias. Tecidos contendo células que não se dividem podem ter subpopulações celulares poliploides normais (p. ex., miocardiócitos), por parada do ciclo em G2 (sem haver divisão celular).

A anormalidade clínica por defeito cromossômico mais conhecida é a *síndrome de Down*, que tem frequência de aproximadamente 1:700 nascimentos. As crianças apresentam fácies típica caracterizada por fendas palpebrais oblíquas para cima, hipoplasia do osso nasal, palato ogival e língua proeminente. Além disso, podem apresentar malformações cardíacas, prega palmar única e grande espaço entre o hálux e o segundo artelho, muitas vezes acompanhado por sulco plantar. Pele clara, com circulação visível ou cútis *marmorata* também são encontradas. Os bebês são geralmente pequenos para a idade gestacional. Embora o crescimento estatural fique abaixo do dos seus pares, o aparecimento de obesidade após a adolescência é frequente. Ao lado disso, os pacientes apresentam risco aumentado de distúrbios da função tireoidiana e leucemias, pelo que devem ser monitorados anualmente. A causa mais frequente da síndrome de Down é a trissomia do cromossomo 21, mas uma fração pequena dos casos é atribuída a translocações cromossômicas ou mosaicismo cromossômico. O risco de recorrência em futuras gestações do casal varia de acordo com a alteração cromossômica presente e a idade materna.

Consequências das mutações

As consequências das mutações dependem, sobretudo, do gene acometido, da sua importância funcional e da intensidade e do tipo de anomalia do produto gênico. O sistema nervoso e o desenvolvimento embrionário são os mais sensíveis às genopatias. Funcionalmente, as mutações são classificadas em duas grandes categorias, que auxiliam no entendimento dos conceitos simples de dominância e recessividade: (1) mutações com perda parcial ou total da função; (2) mutações com disfunção, modificação qualitativa ou ganho quantitativo de função.

A maioria das mutações que resultam em consequências menores associa-se a *perda de função*, como os caracteres chamados recessivos. Estes não são evidentes em heterozigotos porque o defeito em um alelo pode ser compensado pela função do outro alelo normal; o defeito, às vezes muito grave, só é visto clinicamente quando não há compensação por outro alelo normal, seja em homozigotos para o alelo anômalo, seja em homens quando o alelo anômalo se situa no cromossomo X (como ocorre na hemofilia A e na distrofia muscular tipo Duchenne; os homens são monoalélicos ou hemizigotos para os genes do X). Com os recursos tecnológicos hoje disponíveis, é possível detectar o estado heterozigoto, o que é muito útil para o aconselhamento genético e para a prevenção de recorrência da anomalia.

As *disfunções* englobam os casos que envolvem caracteres dominantes e, por isso, têm consequências mais graves. O termo dominância indica que a existência de um alelo anômalo, mesmo ao lado do outro normal (ou seja, em heterozigose),

produz efeitos fenotípicos. Isto pode ser devido a três mecanismos gerais: haploinsuficiência, dominantes negativos ou recessividade em nível tecidual. *Haploinsificiência* ocorre quando não há reserva funcional e o produto dos dois alelos é necessário para a função normal. *Mutações dominantes negativas* são vistas geralmente em proteínas diméricas ou multiméricas. A entrada no dímero ou multímetro de uma subunidade proteica mutada leva a degradação do complexo. Desta forma, o resíduo funcional é menor do que os 50% esperados para um alelo defectivo dominante. Um exemplo típico são as moléculas de colágeno na osteogênese imperfeita (Figura 12.17). A terceira situação, *recessividade em nível tecidual*, é vista principalmente em neoplasias, onde ao longo da evolução clonal do tumor, os mecanismos de reparo vão se perdendo progressivamente, permitindo o acúmulo de mutações.

A lesão nas encefalopatias espongiformes (*kuru*, doença da vaca louca, *scrapie* de ovinos e as síndromes genéticas humanas relacionadas) parece resultar de efeitos cooperativos entre proteínas. A mutação produz uma proteína com conformação espacial anômala, muito estável e capaz de induzir sua homóloga normal a assumir a mesma conformação. Assim, os aglomerados proteicos se acumulam e podem, inclusive, ser transferidos para outros indivíduos, como príons.

Como mostrado no Capítulo 10, várias dessas situações podem ser encontradas no câncer. Muitos estimuladores da proliferação celular são produtos de proto-oncogenes que são controlados por moléculas reguladoras. Mutações em certos proto-oncogenes os tornam insensíveis aos mecanismos de inibição, o que resulta em proliferação celular descontrolada. Desse modo, perda de resposta aos inibidores resulta em ganho de outra função, que é, afinal, a que provoca o distúrbio sistêmico e clínico.

Da mesma maneira que uma função depende da atuação conjunta de produtos de vários genes, há muitos genes que participam de funções de órgãos diversos (pleiotropia por várias possibilidades de expressão de um mesmo segmento de DNA). A correspondência clássica (unívoca) "1 gene – 1 proteína ou polipeptídeo" já está ultrapassada como regra geral, havendo ambiguidades e multivocidades (1 segmento de DNA = vários tipos de produtos; vários segmentos de DNA = 1 tipo de produto) frequentes, às vezes drásticas. Diferentes disfunções da α_1-antitripsina podem produzir deficiência de inibição de elastases (resultando em enfisema pulmonar) ou inibição de trombina (produzindo síndrome hemorrágica). Disfunções distintas no gene do receptor celular com atividade cinase em tirosina podem associar-se a neoplasias ou à doença de Hirschsprung. Hiperfunção de fatores de crescimento, às vezes por mutação em seus receptores, em geral se associa a neoplasias; por outro lado, mutações no receptor do fator de crescimento de fibroblasto tipo 3, com perda da sua função, levam a acondroplasia ou nanismo clássico.

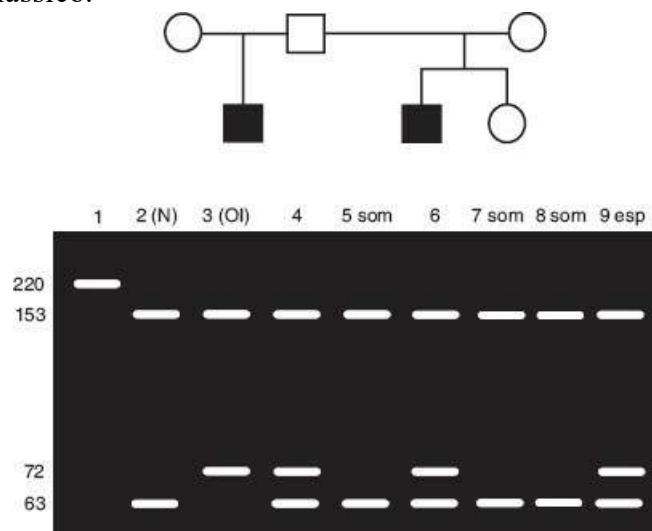



Figura 12.17 Mosaicismo gonossômico na osteogênese imperfeita, de herança autossômica dominante. A primeira mãe não foi testada molecularmente, e os acometidos confluem no único pai. As bandas eletroforéticas são fragmentos do gene do colágeno 1A1 amplificados por PCR. O fragmento de interesse tem cerca de 220 bases (canaleta 1). O alelo normal (N) é clivado em fragmentos de 153 e 63 bases (canaleta 2) e o anômalo (OI), em fragmentos de 153 e 72 bases (canaleta 3). Os acometidos são heterozigotos (canaletas 4 e 6). Os outros membros do heredograma são geneticamente normais (canaletas 5, 7 e 8) nos tecidos somáticos (leucócitos e raiz de cabelos). Amostras de esperma do pai (canaleta 9 esp) mostram ambos os alelos. (Adaptada de Nichols, RD, *Am J Hum Genet*, *54*:733-40, 1994.)

Distribuição das mutações humanas

A análise de uma grande duplicação segmentar do X para o Y que ocorreu há 3 a 4 milhões de anos permitiu comparar a frequência de substituição (ou taxa de mutação, m) entre os cromossomos numa região aparentemente neutra. O resultado (mY:mX = 1,36) está de acordo com dados anteriores, sugerindo maior taxa de mutação em homens. Várias teorias têm sido propostas para explicar a maior frequência de mutações na linhagem masculina, incluindo maior número de divisões envolvidas na formação do gameta masculino até diferenças nos mecanismos de reparo. Idade paterna elevada predispõe mais a mutações gênicas porque a espermatogênese é contínua. A idade materna se relaciona mais com trissomias e monossomias porque os óvulos permanecem em prófase, com os cromossomos em recombinação, por período de até décadas.

De qualquer modo que se entenda a variabilidade do genoma, ela é muito útil tecnológica e socialmente, com benefícios em vários ramos da biologia humana. No sentido antropológico e social, permite conhecer melhor as populações, desdea origem africana, passando pelas várias migrações até a configuração das atuais, além de dar base à Etnomedicina, explicando porque a prevalência de determinadas doenças varia de acordo com grupos étnicos e biogeográficos (p. ex., maior prevalência da fibrose cística em caucasianos).

Dois ramos do Projeto Genoma Humano tratam dessas questões: o Projeto da Diversidade Humana e o das Implicações Éticas, Legais e Sociais. Para o indivíduo, também existem aplicações relevantes. A mais simples é a determinação da identidade genômica, por meio de técnicas de impressões digitais do DNA, que são aplicadas na identificação de zigosidade de gêmeos, de paternidade e de vestígios criminais. A mais complexa envolve o mapeamento e o sequenciamento completo do genoma, para identificar genes com papel relevante na origem de doenças. Estes serão objetivos de projetos para detecção precoce (até no período pré-implantação) de anomalias, de estudos fisiopatológicos bem definidos (cada vez mais laboratoriais e em animais de experimentação) e até eventuais terapias genéticas. A indústria médico-farmacêutica já se adianta nessas áreas.

Mutações causadoras de doença

Nos livros-texto de Genética, as doenças aparecem subdivididas tradicionalmente em monogênicas e multifatoriais, além das anomalias cromossômicas. As doenças monogênicas incluem as causadas por alterações em um gene específico, seja de padrão autossômico ou ligado ao cromossomo X, dominante ou recessivo. Nas doenças multifatoriais, o aparecimento de manifestações clínicas depende da interação de fatores genéticos com componentes ambientais. Além disso, existem doenças mitocondriais, que podem apresentar segregação simples nas famílias, como nas doenças monogênicas, ou mais complexa, como nas multifatoriais. Esses limites, entretanto, são apenas conceituais. Na prática, e como será discutido a seguir, as condições consideradas monogênicas estão associadas muitas vezes a fatores que aumentam a sua complexidade, sendo muitas vezes possível falar-se de um componente multifatorial das doenças monogênicas. Por outro lado, distúrbios multifatoriais apresentam, em determinadas famílias, herança mendeliana. No restante do capítulo, serão mostrados alguns exemplos buscando associar ao conceito de doença diversas fontes geradoras de complexidade.

A variabilidade genômica na espécie humana é das menores entre os grupos de animais, mas ainda assim é muito grande frente a nossa capacidade de estudo da Fisiologia e da Patologia. Os caracteres patológicos conhecidos correspondem a somente uma parcela pequena e muito especial da variação total. Os cerca de 10% de casais inférteis e os 50 a 70% de abortamentos espontâneos e precoces indicam a fragilidade constitutiva da espécie. Grande parte desses insucessos deve resultar de alterações genéticas complexas e letais para os gametas, ovos e embriões. Todo esse raciocínio é reforçado pela observação de que somente cerca de 11.000 caracteres mendelianos (simples) são conhecidos. Estima-se que alterações genéticas ocorram em cerca de 7% dos nascidos vivos, correspondendo a doenças pouco graves que permitem o nascimento mas não são diagnosticadas (Quadro 12.5). Desses casos, aproximadamente 0,1% corresponde a cerca de 400 tipos de deficiências enzimáticas simples (monogênicas) que produzem bloqueios metabólicos, chamados genericamente *erros inatos do metabolismo*. Os mais frequentes afetam o metabolismo de aminoácidos (p. ex., fenilcetonúria e doença do xarope de bordo) ou de ácidos orgânicos (acidemias metilmalônica e propiônica) e enzimas lisossômicas, com depósitos de glicosaminoglicanos (síndromes de Hurler e de Scheie) ou de lipídeos (doença de Gaucher, leucodistrofias metacromáticas e gangliosidoses).

Além dos casos de herança mendeliana clássica, existem doenças oligogênicas. Os exemplos mais conhecidos são as que envolvem dois locos (ver doenças digênicas, adiante) e as poligênicas ou multifatoriais, nas quais a influência genética é importante mas complexa. A complexidade resulta da participação de alguns ou muitos genes em interação com fatores ambientais também importantes e numerosos. Genes que contribuem para fenótipos multifatoriais (chamados *locos para traços quantitativos*, QTL) são numerosos, cada um contribuindo com parcela pequena da suscetibilidade. Os fenótipos multifatoriais são subdivididos em caracteres quantitativos, estudados por métodos estatísticos, como variâncias e correlações, e qualitativos ou discretos, em que se propõe a existência de um limiar de contribuição genética ou ambiental acima do qual a anomalia é detectável (Figura 12.18).

Quadro 12.5 Sinopse da nosologia genética prevalente*

Tipos de etiologia genética	Frequência		Exemplos mais prevalentes
	População geral	Enfermarias pediátricas	
I. Doenças monogênicas	1%	6 a 8%	
Autossômicas	7:1.000		Hipercolesterolemia familial 1:500

dominantes			Rins policísticos tipo adulto 1.250
Autossômicas recessivas	2,5:1.000		Anemia falciforme em negroides 1:655 Fibrose cística em caucasoides 1:2.500
Ligadas ao cromossomo X	4:1.000 homens		Distrofia muscular tipo Duchenne 1:3.500 meninos nascidos vivos Retardo mental ligado ao X frágil 1:2.000 homens1:3.000 mulheres
II. Herança multifatorial			
Manifestação até 25 anos	5,3%	22 a 31%	Erros de fechamento do tubo neural Luxação congênita do quadril
Manifestação tardia	60%		Diabetes melito do adulto Hipertensão arterial
III. Anomalias cromossômicas	0,5%	0,4 a 2,5%	Síndrome de Down 1:600 Síndrome de Klinefelter 1:700 homens
Abortamentos de 1º trimestre	50%		
Anomalias congênitas múltiplas		2 a 20%	
Infertilidade ou esterilidade	1 a 10%		
Retardo mental	1 a 3%		
Neoplasias	Muito elevada		

*Os dados apresentados são considerados válidos para todas as populações. No entanto, em populações brasileiras, as estatísticas podem tender para valores menores ou intermediários e com maior variação devido a: (1) diversificação regional de condições socioeconômicas, com aumento relativo de doenças infecciosas, menor idade média da população e menor eficiência no diagnóstico de doenças genéticas; (2) miscigenação intensa em população tri-híbrida (caucasoide × indígenas × negroides), nos casos de doenças genéticas com incidência étnica peculiar.

Os caracteres funcionais “determinados” geneticamente, nos quais a participação ambiental parece ter pouca importância, constituem minoria. Herança de antígenos ou de bandas eletroforéticas é considerada codominante, mas não implica alterações funcionais; significa que o gene está presente ou que produziu uma proteína cuja existência pode ser detectada por métodos físicos ou químicos. Além disso, quanto maior o número de genes envolvidos, maior é também a interferência ambiental; a complexidade cresce exponencialmente com o número de elementos no sistema, já que cada novo elemento pode interagir com muitos outros (Figura 12.19). Por isso também, as leis mendelianas estão sendo progressivamente recheadas de exceções e de casos especiais, enriquecendo muito o estudo da Genética. Em geral, a expressividade dos caracteres genéticos é variável. Às vezes, um caráter pode não se manifestar (ausência de penetrância) por causa de interações genético-ambientais ou epistáticas (entre genes) complexas, ou em função do próprio alelo contralateral. Normalmente, considera-se o “alelo normal” como um único. Na verdade, são muitos. Um alelo contralateral que resulte em mais função do que o normal pode anular o efeito de uma mutação dominante, cujo efeito seja produzido, por exemplo, por haploinsuficiência.

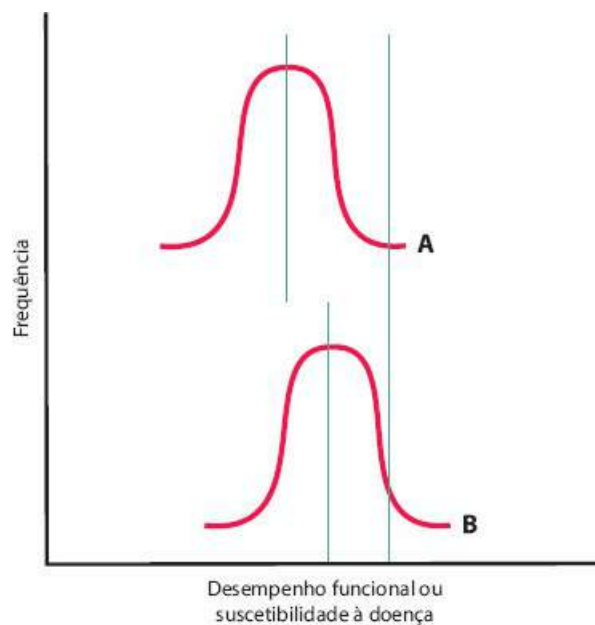



Figura 12.18 Modelo para explicar a herança multifatorial e poligênica. Em todos os casos, há muitos locos e inúmeras interações entre fatores genéticos e ambientais, de modo que a frequência do caráter tende à distribuição normal. Os limiares (*linha vertical à direita*) separam os grupos com manifestação extrema dos caracteres, que podem ser anômalos, sejam infra ou suprafisiológicos. **A.** Para caracteres quantitativos (crescimento corporal, pressão arterial etc.), os limiares são demarcados pela experiência clínica dos observadores. Para caracteres qualitativos ou dicotômicos (fissuras labiopalatinas, estenose pilórica etc.), a frequência é baixa na população geral. **B.** Nos parentes próximos dos acometidos, tanto a média (*linha vertical à esquerda*) de frequência como a real ocorrência das combinações genético-ambientais predisponentes às anomalias são maiores.

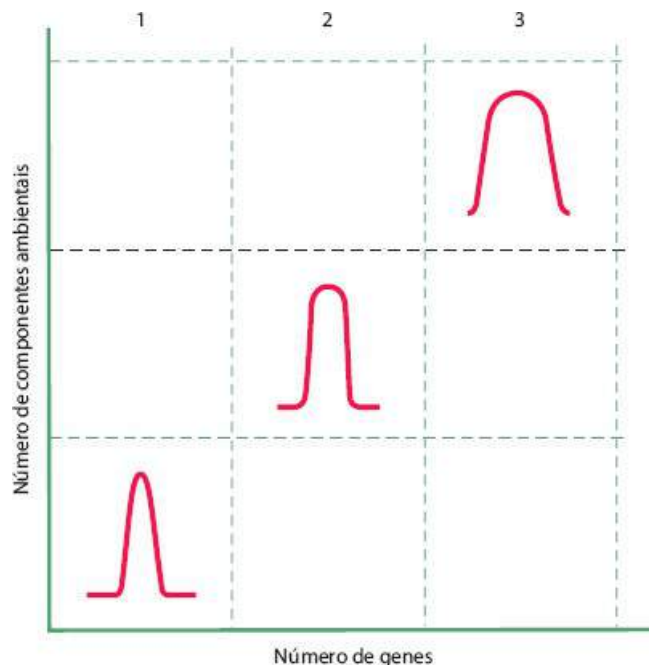



Figura 12.19 Fatores genéticos e ambientais na produção de "espaços de variação" fenotípica. A curva 1 corresponde a fenótipos associados a poucos genes, poucos fatores ambientais e poucas interações entre eles, de modo que as entidades nosológicas têm pequenos coeficientes de variação, como em muitas doenças monogênicas (p. ex., doença de Tay-Sachs e distrofia muscular tipo Duchenne). Quanto mais numerosos forem os elementos em interação (curvas 2 e 3), maiores os coeficientes de variação das entidades nosológicas, como no diabetes melito juvenil e nas doenças multifatoriais e poligênicas em geral.

Fenótipos aparentemente simples podem ter grande complexidade genética. O exemplo da retinose pigmentar ilustra bem essa afirmação. A expressão *retinose pigmentar* (RP) refere-se a um conjunto de doenças genéticas degenerativas da retina. Na RP há comprometimento dos bastonetes, com perda da visão periférica, e alterações na estrutura das camadas da retina que expõem porções do epitélio pigmentar, o que gera os grumos de pigmento que dão o nome à doença. Essa foi uma das primeiras doenças genéticas nas quais a *heterogeneidade de locos* foi descrita, com base na observação de que existem famílias com doença de herança autossômica dominante, outras com herança autossômica recessiva e outras, ainda, com herança recessiva ligada ao cromossomo X. Na verdade, a RP tem sido associada a todos os mecanismos de herança, inclusive mitocondrial e ligada ao cromossomo Y, assim como a aberrações cromossômicas.

Não deixa de ser surpreendente que um fenótipo relativamente simples como a RP possa associar-se a tanta heterogeneidade. Foram identificados cerca de 100 genes diferentes que, quando mutados, causam a doença. O primeiro gene causador de RP identificado foi o da rodopsina. Esse foi também o primeiro exemplo de um gene identificado com base em uma abordagem do tipo *candidato posicional*; isto é, a região causadora da doença foi identificada por meio de estudos de ligação em famílias com RP autossômica dominante. Na região identificada (3q), já havia sido clonado o gene da rodopsina (fotorreceptor de bastonetes) e, portanto, do ponto de vista teórico, um ótimo candidato. A triagem de alterações nesse gene nos indivíduos afetados levou à identificação de diversas mutações. Assim, além da heterogeneidade de locos, a RP associa-se a extensa *heterogeneidade alélica*, encontrada na maioria dos genes identificados até o momento. As mutações no gene da rodopsina que causam RP foram identificadas em algumas famílias com doença autossômica dominante e, em outras, com doença autossômica recessiva; isso torna claro que dominância e recessividade são atributos da mutação e não do gene em que ocorre.

Em famílias com RP foram descritos dois novos mecanismos de herança: doença dependente de dois (digênica) e de três alelos. *Doença digênica* surge quando duas mutações recessivas em genes diferentes ocorrem no mesmo indivíduo. Na RP, essas mutações alteram duas proteínas estruturais dos bastonetes, a periferina/RDS e a ROM1, impedindo-as de formar um complexo funcional. O fenótipo associado é RP. Já a *síndrome de Bardet-Biedl* é uma doença autossômica recessiva caracterizada por RP, obesidade, polidactilia, deficiência intelectual, distúrbios do crescimento e malformações renais. Estudos de ligação em famílias permitiram identificar pelo menos seis locos diferentes associados à doença. Durante triagem de mutações em dois dos genes clonados até o momento, BBS2 e BBS6, a maioria das famílias apresentava doença recessiva convencional, com duas mutações em BBS2 ou duas em BBS6. Entretanto, foram descobertas algumas famílias em que só os indivíduos que tinham duas mutações em BBS2 e uma em BBS6 apresentavam o fenótipo anômalo. Condizente com a hipótese de *herança trialélica*, indivíduos com duas mutações em BBS2, mas com BBS6 normal, não apresentavam doença. Esses exemplos permitem que se antevejam mecanismos de interação gênica que atuam em herança multifatorial.

Em resumo, mutações diferentes em um mesmo gene podem produzir quadros clínicos que divergem não apenas na idade de instalação e na velocidade de progressão da doença, o que é frequente em heterogeneidade alélica, como também em outras características. Mutações diferentes no gene da periferina/RDS, por exemplo, causam doenças que divergem quanto à célula comprometida inicialmente. Se a mutação leva a degeneração dos bastonetes, o quadro clínico é de RP; se a degeneração compromete os cones, a manifestação clínica é de degeneração macular. Além de doenças degenerativas, distúrbios funcionais não progressivos da retina também podem estar associados ao gene da rodopsina, como a cegueira noturna congênita estacionária.

Genes identificados em modelos animais com manifestações que costumam estar associadas à RP, mesmo na ausência de manifestações oftalmológicas, devem ser considerados candidatos para RP. Isso foi observado, por exemplo, em camundongos *shaker-1*, o que levou à identificação de mutações no gene da miosina VII A como causadoras de uma forma da *síndrome de Usher* (RP e surdez neurossensorial profunda). O interessante é que camundongos têm alterações vestibulares, mas não RP.

Mutações prevalentes

Em doenças de herança dominante, estudos populacionais mostram que caracteres patológicos dominantes (e os genes associados) que prejudicam a eficácia reprodutiva são excluídos rapidamente. Por causa disso, as doenças correspondentes (p. ex., nanismo) resultam de taxas elevadas de mutação. Nas de herança recessiva, acumulam-se heterozigotos até um ponto de equilíbrio com a taxa de eliminação, que atua sobre os homozigotos. Tomando-se uma taxa média de ocorrência de homozigotos (aa ou q^2) de 1/10.000, obtêm-se a frequência do alelo a (ou q) = 1/100, a do alelo normal A (ou p) = 99/100 e a de heterozigotos Aa (ou 2pq) = 2 × A × a = 2/100.

A fenilcetonúria é um exemplo de doença autossômica recessiva com frequência de 1:10.000 na Europa (1:20.000 em Minas Gerais). Apesar de ser doença rara, 1 em cada 50 europeus tem uma mutação no gene da fenilalanina hidroxilase. Esses números indicam que, caso se saiba que um cônjuge é heterozigoto, para fins de aconselhamento genético é essencial testar o outro para heterozigose.

A taxa limite de prevalência de alelos raros (1%) é, também, utilizada para identificar os chamados *polimorfismos genéticos*. Quando um loco apresenta pelo menos duas formas alélicas, uma delas com frequência maior ou igual a 1%, ele é considerado polimórfico; nesse caso, levanta-se a hipótese de que algum fator seletivo atuou sobre aquele sistema genético, levando ao aumento da frequência do alelo mais raro. Nas doenças recessivas, os casos de frequência elevada de heterozigotos indicam que estes são adaptativamente superiores a ambos os tipos de homozigotos (heterose, vigor híbrido). O exemplo clássico é o da hemoglobina S na malária *falciparum* (os AA sofrem mais malária, os SS apresentam drepanocitose e os AS não têm anemia falciforme e estão protegidos contra a malária). A fibrose cística perante o cólera também se comporta de modo semelhante: os AA sofrem mais diarreia, por possuírem grande número de sítios na membrana plasmática sensíveis à toxina; os aa manifestam fibrose cística; os Aa têm diarreia menos grave e não apresentam distúrbio no transporte de eletrólitos.

Polimorfismo por favorecimento de heterozigotos é chamado balanceado ou equilibrado e atinge níveis proporcionais às pressões mutacionais (surgimento de novos mutantes) e seletivas (eliminação de fenótipos anômalos). É difícil distinguir onde

atua a seleção: pode-se postular favorecimento direto dos heterozigotos (Aa) ou efeito indireto causado somente por seleção negativa, em desfavor dos homozigotos. Os indivíduos aa estão constitutivamente prejudicados por doença endógena enquanto os agentes externos (malária ou cólera, nos exemplos citados) atuam contra os AA.

Mosaicos | Quimeras

A espécie humana situa-se entre os grandes e longevos mamíferos. No decorrer das cerca de 10^{17} mitoses que ocorrem na vida de um adulto e das várias décadas de funcionamento das células perenes, com grande probabilidade formam-se mutações e recombinações somáticas. Assim, o nosso conjunto de células, a partir do zigoto, é um clone (uma população de origem comum), mas em *mosaico*, pois é composto por linhagens geneticamente distintas que sofreram mutações ao longo do tempo. As consequências desse mosaicismo são variadas. Em primeiro lugar, o mosaicismo pode ser fisiológico, como acontece: (1) no sistema imunitário, para geração da diversidade dos anticorpos e dos receptores de células T; (2) na geração da biodiversidade. Como os ovos dos mamíferos são regulatórios, gerando blastômeros inicialmente equivalentes, podem surgir gêmeos monozigóticos, por separação desses blastômeros. Ao longo da vida, esses gêmeos vão se tornando diferentes por causa tanto da expressão gênica diferencial (que recebe grande influência ambiental) como do mosaicismo; (3) no envelhecimento. Este resulta do acúmulo de mutações somáticas que acabam levando à perda de função em diversos sistemas fisiológicos. No entanto, é preciso ressaltar que o envelhecimento se encontra no limiar entre a fisiologia e a patologia.

Se a célula não se reproduz, mutações somáticas podem passar despercebidas; estas podem também gerar hiperplasias e neoplasias, se a capacidade proliferativa for exacerbada. Indivíduos com mosaicos somáticos precoces, como os que ocorrem nos blastômeros, têm lesões mais discretas do que aqueles que apresentam a mesma mutação em todas as células, desde o ovo. Quando o mosaicismo acomete os gametócitos jovens (*mosaico gonossômico*), a mutação pode ser transmitida aos descendentes sem que o genitor tenha herdado a mutação de seus pais; a frequência de transmissão nos heredogramas foge das regras mendelianas e não é devida a mutações novas em cada gameta (Figura 12.17).

Infecções virais que resultam em integração do genoma do vírus ao do hospedeiro são causa frequente de mosaicos somáticos, alguns cancerígenos. Inserção viral em gonócitos parece ser rara durante as gerações humanas (25 anos), mas tem importância filogenética (milhares a milhões de anos). A produção de animais transgênicos por técnicas de manipulação genética reproduz, de certo modo, as viroses naturais e tem papel muito importante no estudo das afecções humanas pelos mesmos genes que são manipulados em modelos animais.

Menos frequentes são as *quimeras*, em que um indivíduo possui populações celulares mistas, com origem genética distinta (o oposto da gemelaridade); os casos mais comuns são de dupla fertilização (do óvulo e do corpúsculo polar secundário, que se fundem no mesmo indivíduo) e de transferência de células entre gêmeos que compartilham a circulação placentária. Por meio da amplificação por PCR de sequências específicas do cromossomo Y, demonstrou-se que algumas meninas que compartilharam o ambiente gestacional com um gêmeo do gênero masculino frequentemente possuem células do irmão em sua circulação, mesmo anos após o nascimento.

Gênero e marcação gênica

A marcação gênica é um tipo de processo regulatório que tende à estabilidade, em geral por modificação covalente de um nucleotídeo, como ocorre na metilação. Outras marcações são específicas para certas sequências gênicas, mas ocorrem sobre proteínas da cromatina, especialmente as histonas (ver Regulação da expressão gênica).

Os efeitos do gênero dos indivíduos afetados ou de seus genitores sobre a manifestação de caracteres genéticos são importantes e variados. O cromossomo Y contém genes determinantes da diferenciação testicular, mas estes podem, às vezes, ser translocados para outros cromossomos, explicando casos de homens XX. As porções terminais dos cromossomos X e Y são chamadas *regiões pseudoautossômicas*, porque são homólogas e apresentam recombinação obrigatória durante a meiose. O cromossomo Y é pobre em genes e rico em duplicações segmentares. Em função disso, a investigação de doenças ligadas a esse cromossomo é mais difícil. Os genes identificados até o momento estão envolvidos na gametogênese masculina, cujos defeitos causam diversas formas de oligo ou azoospermia. A maioria dos casos é isolada e resulta de mutação nova, geralmente deleções que, por causa da infertilidade, não levam ao aparecimento da genealogia com herança holândrica (ligada ao gênero masculino). Excepcionalmente, são descritas famílias nas quais há oligospermia com padrão de herança ligada ao Y. Nesses casos, os portadores das mutações são férteis até cerca de 30 anos de idade, podendo transmitir a mutação antes de se tornarem inférteis.

O cromossomo X também não é rico em genes, mas sua monossomia (45,X; síndrome de Turner) resulta em até 99% dos casos em morte intrauterina, certamente por necessidade de dose dupla de alguns alelos da região pseudoautossômica, incluindo uma proteína ribossômica, além de outros genes distribuídos ao longo do cromossomo e que não estão sujeitos a inativação. A trissomia do X tem poucas consequências fenotípicas, em decorrência da inativação dos cromossomos X, deixando ativo apenas um em cada célula. Dissomia do X em homens resulta na síndrome de Klinefelter (XXY), com defeito na espermatogênese e deficiência intelectual em mais da metade dos casos.

A inativação do X tem efeito nas manifestações clínicas em mulheres. Se o produto gênico é difusível e circulante, como os fatores de coagulação, as mulheres heterozigotas podem apresentar manifestação discreta ou moderada do defeito, quando a inativação acomete maior proporção de X normais. Se os produtos são restritos às células, as populações clonais podem ser

reconhecidas, por exemplo, como placas cutâneas na *displasia ectodérmica hipoidrótica* ou agrupamentos de fibras musculares distróficas na *distrofia muscular de Duchenne.* Além disso, algumas mulheres heterozigotas para mutações em genes do cromossomo X apresentam sintomas. A explicação mais provável para esse achado é que essas mulheres tenham inativado mais frequentemente o alelo normal do que o mutado. A frequência de mulheres sintomáticas fica entre 8% e 14% para a maioria das doenças estudadas, sugerindo que a presença de manifestações correlaciona-se mais com inativação do X do que com a simples presença do alelo mutado. Além disso, o fenômeno de inativação do X permitiu demonstrar a origem clonal das neoplasias, pois tumores em mulheres heterozigotas para genes do X expressam somente um alelo, de origem materna ou paterna, de forma estável e sem variação (ver também ilhas de GC).

Embora o número de genes que sofrem marcação pareça ser pequeno, são conhecidos exemplos em praticamente todos os braços cromossômicos, tendo o fenômeno aplicação clínica. A expressão de genes autossômicos em um indivíduo pode depender do gênero do genitor. Isso significa que determinados genes são expressos apenas a partir do cromossomo recebido do pai e outros, apenas do recebido da mãe. Esse fenômeno é conhecido como impressão genômica.

A *impressão genômica* foi descoberta a partir da observação de duas doenças com manifestações clínicas bastante diferentes, a síndrome de Prader-Willi (Figura 12.20) e a síndrome de Angelman, causadas por deleções da mesma região cromossômica: 15q11-q13. A síndrome de Prader-Willi (SPW) caracteriza-se por obesidade, baixa estatura, deficiência intelectual, mãos e pés pequenos e, se o paciente é do gênero masculino, hipogenitalismo. Os pacientes são geralmente afáveis, mas sujeitos a crises de perda de controle. Já a síndrome de Angelman (SA) caracteriza-se por deficiência intelectual, ausência de fala, ataxia, crises convulsivas e acessos de riso imotivado.

Figura 12.20 Síndrome de Prader-Willi. **A.** Fácies típica de um menino acometido, com 12 anos de idade. **B.** Mesmo paciente, mostrando obesidade, baixa estatura, mãos e pés pequenos. (Cortesia do Prof. Danilo Moretti-Ferreira, Instituto de Biociências, Unesp, Botucatu.)

O enigma da existência de dois fenótipos diferentes associados a deleção de uma mesma região cromossômica foi resolvido com a descoberta de que, quando a deleção cromossômica é herdada do pai, produz-se o fenótipo de SPW e, quando a perda do material genético envolve o cromossomo transmitido pela mãe, o fenótipo é o da SA (Figura 12.21). No entanto, nem todos os pacientes com síndromes de Prader-Willi e de Angelman apresentam deleções; alguns têm cariótipo aparentemente normal. Estudos moleculares mostraram que, nesses casos, é comum que os dois cromossomos tenham a mesma origem parental, isto é, o paciente tem dois cromossomos 15, mas os herdou ambos, por exemplo, da sua mãe. Esse fenômeno é chamado *dissomia uniparental*. A hipótese mais aceita para explicar a sua ocorrência é que esses indivíduos foram zigotos trissômicos para o cromossomo 15 e, ao longo do desenvolvimento inicial, perderam um dos três cromossomos, voltando a ser dissômicos. Esse fenômeno é denominado *recuperação de trissomia* e só provoca manifestações se o cromossomo em questão tiver uma região sujeita à impressão genômica e se os dois cromossomos que ficarem forem do mesmo parental. Se o erro que levou à trissomia aconteceu, por exemplo, na meiose I materna (também poderia ser na meiose paterna), o paciente possui uma cópia do cromossomo do avô materno e uma da avó materna, o que recebe a denominação *heterodissomia uniparental.* Se o defeito acontece na meiose II, o indivíduo herda do genitor em que ocorreu a não disjunção duas cópias idênticas; nesse caso, seriam duas cópias do cromossomo do avô materno ou duas do cromossomo da avó materna, fenômeno descrito como *isodissomia uniparental*. Além de revelarem casos de impressão genômica, as isodissomias uniparentais podem levar ao aparecimento de doenças de caráter recessivo, já que o indivíduo torna-se homozigoto para todos os genes do cromossomo ou da região cromossômica em questão. Um caso muito ilustrativo dessa situação foi verificado em uma menina com *fibrose cística* que possuía a mutação ΔF508 em dose dupla (homozigota). Sua mãe era heterozigota, ou seja, possuía apenas uma mutação ΔF508, e seu pai não possuía nenhuma mutação. Estudos com marcadores moleculares do cromossomo 7, no qual se encontra a mutação, revelaram que os dois cromossomos 7 da menina eram cópias idênticas (isodissomia) do cromossomo 7 da mãe, que continha a mutação.

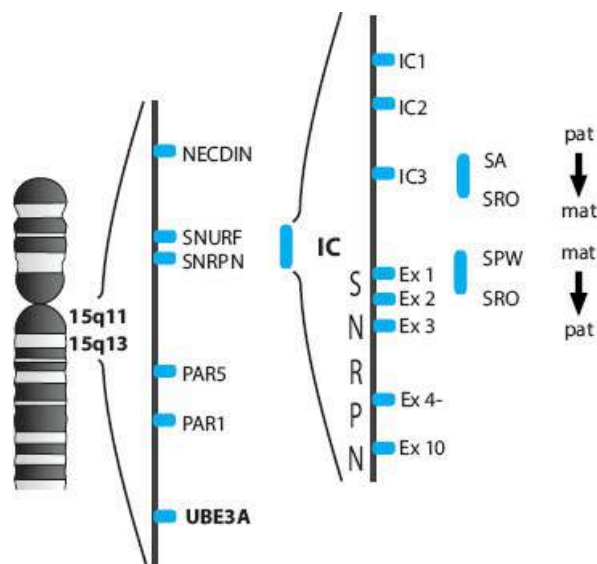



Figura 12.21 A região cromossômica envolvida nas síndromes de Prader-Willi e Angelman, em 15q11-q13. O gene *UBE3A* está em negrito por ser o único expresso a partir do cromossomo materno. Os demais genes, *NECDIN*, *SNURF*, *SNRPN*, *PAR5* e *PAR1*, são expressos apenas a partir do cromossomo paterno. IC = centro de impressão; SA SRO = menor deleção encontrada nos pacientes com síndrome de Angelman. Mutações nessa região impedem a virada meiótica do padrão de impressão de paterno para materno; SPW SRO = menor região deletada em pacientes com síndrome de Prader-Willi. Mutações nessa região impedem a transição meiótica do padrão de impressão materno para o paterno, e vice-versa.

Todos esses dados sugerem a existência de genes expressos apenas a partir do cromossomo de origem paterna e outros apenas do cromossomo de origem materna. Essa descoberta coloca questões muito interessantes do ponto de vista biológico: como a célula identifica o cromossomo que veio do pai e o que veio da mãe? De que maneira o padrão de marcação do gênero de origem do cromossomo é revertido ao passar pela meiose de um indivíduo do gênero oposto? Como funciona a regulação da expressão gênica nessas regiões, e qual a base molecular da inativação específica de alelos? Quão frequente é a impressão genômica? Aos poucos, as respostas a essas questões estão sendo encontradas.

A base bioquímica da inativação alélica dependente da origem parental parece ser metilação de citosinas. A região 15q11-q13 mede cerca de 3 Mb e contém muitos genes (Figura 12.21). A região pode ser dividida em três sub-regiões, uma proximal, contendo genes expressos a partir do cromossomo paterno, uma central, onde existem os genes de origem materna, e uma distal, cujos genes não estão sujeitos a impressão genômica. Mutações pontuais foram descobertas em um dos genes da ubiquitina 3A (UBE3A), na região expressa a partir do cromossomo materno; portanto, este parece ser o gene causador da síndrome de Angelman. A UBE3A é expressa a partir dos dois cromossomos em fibroblastos e linfoblastos, mas sujeita a impressão genômica em outros tecidos. Mutações pontuais nunca foram identificadas em nenhum dos genes da região expressa a partir do cromossomo paterno; portanto, é possível que as manifestações clínicas na síndrome de Prader-Willi resultem da perda de atividade de um conjunto de genes e não de um único, constituindo-se assim uma *síndrome de genes contíguos.*

O estudo de deleções pequenas permite definir a chamada região mínima de sobreposição (*smallest region of overlap* – SRO), que corresponde ao menor intervalo deletado. Em todos os casos da síndrome de Prader-Willi, há perda de pelo menos parte da região 52 do gene *SNRPN* (*small nuclear ribonucleoprotein N*). Esse gene codifica uma proteína que faz parte do complexo RNA-proteína responsável pela excisão de íntrons. Acredita-se que esse defeito acarrete deficiência de algumas proteínas hipotalâmicas.

Quando um indivíduo do gênero masculino transmite o cromossomo que herdou da sua mãe, é necessário transformá-lo para o padrão paterno (mat ' pat). Quando uma mulher transmite o cromossomo que herdou do seu pai, precisa transformá-lo em materno (pat ' mat). Esse processo ocorre durante a formação das gônadas, no desenvolvimento embrionário, ou seja, o padrão de impressão de um gameta é estabelecido quando o indivíduo que produzir esse gameta está sendo gestado, portanto, no útero da avó. Desta forma, pode-se supor que o metabolismo da avó materna acabe influenciando o funcionamento das regiões sujeitas à impressão genômica em seus netos e netas. A análise de pequenas deleções levou à identificação do centro que regula a impressão genômica (Figura 12.21).

O estudo de raras famílias portadoras de mutações no *centro de impressão* levanta a hipótese interessante sobre o seu funcionamento. Tais mutações impedem a troca do padrão de impressão e, portanto, só resultam em manifestação clínica na prole quando o genitor é do gênero oposto ao padrão de impressão do cromossomo que está transmitindo. Se uma mulher é portadora de uma mutação no centro de impressão e a transmite para seus filhos, os filhos de suas filhas serão normais, enquanto aproximadamente metade dos filhos de seus filhos, que receberem o cromossomo em que a troca de padrão de impressão não funciona, terá a síndrome de Prader-Willi.

Há outros exemplos de impressão genômica, incluindo a síndrome de Beckwith-Wiedemann, de transmissão materna, e paragangliomas hereditários, de transmissão paterna.

Modelo de efeito de dose | Doença de Charcot-Marie-Tooth

A doença de Charcot-Marie-Tooth (CMT) é a neuropatia periférica hereditária mais comum, acometendo cerca de 1:2.500 indivíduos. A maioria dos casos de CMT1A é causada por mutações em PMP22. A PMP22 (*peripheral myelin protein-22*) é uma proteína de membrana expressa abundantemente no sistema nervoso periférico. Mutações no gene da PMP22 podem causar 3 doenças distintas: (a) doença de Charcot-Marie-Tooth, tipo 1A (CMT1A); (b) neuropatia hereditária com paralisias de pressão (NHPP); (c) doença de Déjérine-Sottas (DDS). O gene da PMP22 localiza-se no cromossomo 17p11.2, em uma região com cerca de 1,5 Mb, que é sujeita a duplicações e a deleções. Quando ocorre duplicação, resultando em três cópias funcionais do gene, o indivíduo apresenta a doença de Charcot-Marie-Tooth 1A. Já o portador de uma deleção nessa região, isto é, aquele que tem apenas uma cópia do gene da PMP22, apresenta a neuropatia hereditária com paralisias de pressão. As pessoas que têm mutações de ponto nesse mesmo gene apresentam a neuropatia hipertrófica ou doença de Déjérine-Sottas (Quadro 12.6 e Figura 12.22). É interessante que essas doenças têm fenótipos semelhantes, ou seja, tanto o ganho quanto a perda de função levam a um quadro de neuropatia desmielinizante. Supõe-se que a diferença de manifestações clínicas seja devida a um balanço anormal nos componentes da mielina. Por outro lado, as doenças de Charcot-Marie-Tooth 1A e de Déjérine-Sottas apresentam heterogeneidade de locos; ambas podem ser causadas por mutações em outros genes (p. ex., *MP2* e *PRX*). Em cerca de 10% ou mais das famílias com CMT1A, a doença é causada por duplicações *de novo*, a maioria delas de origem paterna.

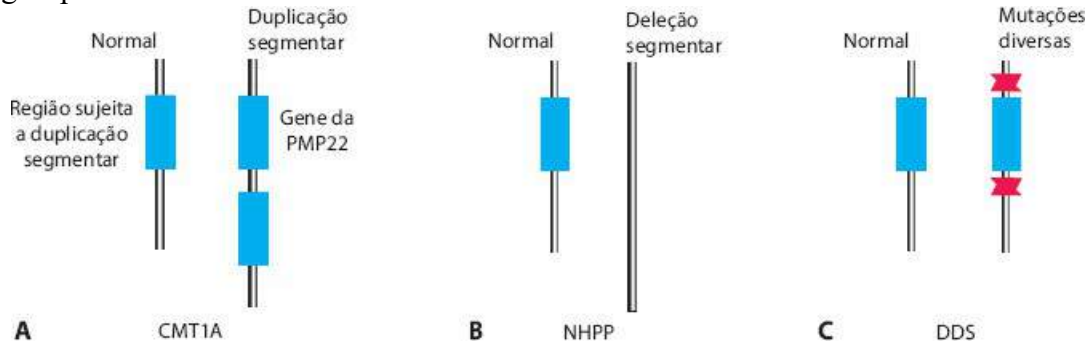



Figura 12.22 O gene da PMP22 (*peripheral myelin protein*-22) situa-se em região sujeita a duplicação segmentar. O número de cópias normal é uma por cromossomo. Havendo duplicação segmentar em um cromossomo, o indivíduo tem a doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 1A (CMT1A – **A**); quando há deleção, o fenótipo é da neuropatia hereditária com paralisias de pressão (NHPP – **B**); se o número de cópias é normal mas existe mutação em uma ou ambas as cópias, o quadro clínico é da doença de Déjérine-Sottas (DDS – **C**).

Quadro 12.6 Espectro de doenças com mutações no gene da PMP22

	Charcot-Marie-Tooth 1A	**Neuropatia hereditária com paralisias de pressão**	**Doença de Déjérine-Sottas**
Idade de início	12 anos	15 a 20 anos	Muito variada
Manifestações clínicas principais	Neuropatia periférica	Pés cavos, escoliose, surdez	Nistagmo, fraqueza muscular generalizada, atrofia muscular, fasciculações, alterações sensoriais distais, pés cavos, cifoescoliose
Especificidades		Paralisias desencadeadas por fatores mecânicos, natureza episódica; mulheres são menos afetadas	Períodos de exacerbação e remissão; alargamento das raízes nervosas; envolvimento dos nervos cranianos e espinhais à mielografia
Mecanismo de herança	AD	AD	AD, AR
Genes causadores	*PMP22, MPZ, PRX*	*PMP22*	*PMP22, MPZ, PRX, ERG2*

AD = autossômica dominante; AR = autossômica recessiva.

Modelo de efeito de posição | Distrofia muscular facioescapuloumeral

A expressão gênica não ocorre de maneira homogênea ao longo dos cromossomos, parecendo estar suprimida próximo do centrômero, dos telômeros ou de grandes blocos heterocromáticos. Um exemplo de doença provocada por alteração na posição do gene no cromossomo é a distrofia muscular facioescapuloumeral. O gene foi mapeado próximo ao telômero do

braço longo do cromossomo 4, e a doença é provocada por diminuição do tamanho de uma repetição (D4Z4) que separa o gene do telômero. D4Z4 é uma repetição de um monômero de 3,2 kb, normalmente hipermetilada. Em pessoas normais, a região coberta pela repetição é maior do que 30 kb, ao passo que, nos afetados, fica entre 14 e 28 kb (Figura 12.23). Normalmente, D4Z4 é hipermetilada, levando a inativação do gene *DUX4*, que é ligado a ela. Nas pessoas com distrofia muscular facioescapuloumeral, *DUX4* está hipometilado e, portanto, ativo. *DUX4* regula outros genes, que poderiam estar implicados no processo. Além disto, outros genes na região também têm seu estado funcional afetado pelo encurtamento da repetição. Estudos recentes, entretanto, sugerem que a redução do tamanho da repetição talvez seja apenas um dos componentes da distrofia muscular facioescapuloumeral. Como se trata de uma região que apresenta muitos polimorfismos, o significado dos achados já descritos não é claro.

Herança monogênica e multifatorial

A expressão *herança multifatorial* aplica-se a características ou condições clínicas que apresentam segregação de modo diferente do padrão mendeliano; as características podem ter variação contínua na população, como estatura, ou descontínua, como malformações congênitas.

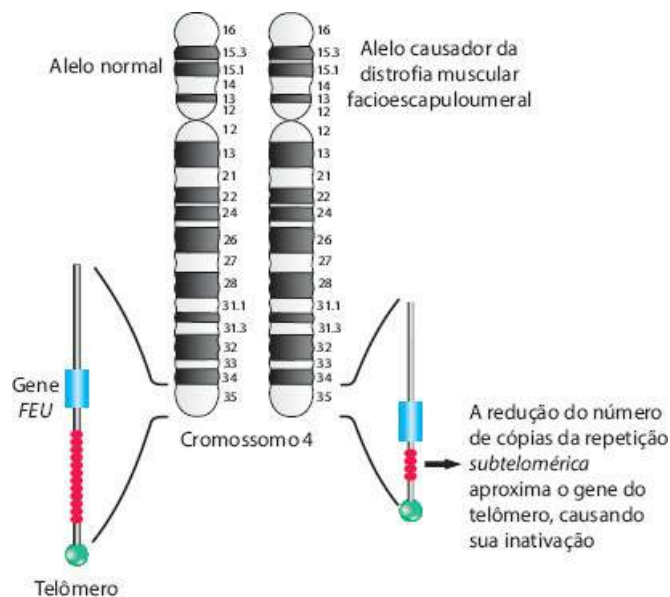



Figura 12.23 Uma repetição separa o gene da distrofia muscular facioescapuloumeral do telômero. Quando há diminuição no número de cópias da repetição, o gene *FEV* é inativado pela proximidade com o telômero.

Distúrbios ou doenças com herança multifatorial são mais frequentes do que monogênicos. O conceito de multifatorial implica a concomitância de diversos fatores genéticos e múltiplos fatores ambientais. Os graus e os tipos de interação genoma-ambiente e os erros de medida são de detecção mais difícil.

Por definição, nas doenças multifatoriais estão envolvidos diversos genes. A contribuição de cada alelo varia de um indivíduo para outro, ou seja, depende do genoma em que esse alelo está inserido, mas também de outros fatores biológicos mais gerais, como gênero ou idade, além da influência ambiental. Como os alelos presentes refletem a história evolutiva de cada população, o mesmo fenótipo pode ter bases biológicas distintas em povos diferentes. Além disso, pacientes com um mesmo fenótipo complexo, como um tipo de câncer, por exemplo, podem apresentá-lo em função de predisposição conferida por diferentes conjuntos de genes.

O estudo das doenças monogênicas ajuda a compreender o que acontece nas multifatoriais. Afinal, os alelos que compõem as bases genéticas das características complexas também podem apresentar dominância, epistasia, estar sujeitos a impressão genômica, penetrância incompleta, expressividade variável, heterogeneidade de locos ou alélica, mutação, além de todas as interações existentes entre as moléculas de um organismo.

Componente multifatorial nas doenças monogênicas

Uma das contribuições importantes da pesquisa básica para a compreensão das doenças monogênicas é no entendimento das fontes de variação nas manifestações clínicas e na resposta terapêutica. A fenilcetonúria sempre foi considerada um exemplo clássico de uma doença genética simples. Entretanto, um olhar atento aos diversos níveis de caracterização dos fenótipos que constituem a doença põe em evidência uma complexidade inesperada.

O termo *hiperfenilalaninemia* (HPA) engloba todas as condições clínicas em que existem níveis anormalmente altos de fenilalanina. Na maioria das vezes, o defeito reside na enzima responsável pela conversão da fenilalanina em tirosina, a fenilalanina hidroxilase (PAH). Cerca de 2% dos pacientes com hiperfenilalaninemia apresentam defeitos na síntese ou na regeneração da tetraidrobiopterina, que é cofator da fenilalanina hidroxilase. Fenilcetonúria (PKU) significa hiperfenilalaninemia causada por deficiência da fenilalanina hidroxilase com manifestações clínicas que necessitam intervenção. O tratamento da PKU consiste em dieta restrita em proteínas, suplementada por uma mistura de aminoácidos sem fenilalanina, além de vitaminas e sais minerais. O início da dieta nas primeiras semanas de vida permite prevenção do retardo

mental, uma das repercussões mais graves da doença. Por isso, a fenilcetonúria tem sido alvo constante dos programas de triagem neonatal, o que levou ao acúmulo de uma quantidade relativamente grande de informações sobre a doença. Com padrão de herança autossômico recessivo e incidência média de 1:10.000 em populações caucasianas (1:20.000 em Minas Gerais), a fenilcetonúria apresenta variação quanto ao nível de retardo mental nos pacientes não tratados, à presença de epilepsia, aos níveis séricos de fenilalanina antes da introdução da dieta, à resposta à sobrecarga de fenilalanina e à própria dieta.

O genótipo no loco da fenilalanina hidroxilase é o principal determinante dos níveis plasmáticos de fenilalanina e, consequentemente, da variação fenotípica. Mais de 530 mutações já foram descritas nesse gene, e, portanto, a maioria dos pacientes é heterozigota composta. Muitos genótipos são raros, e, em função disso, as correlações fenótipo-genótipo são difíceis de estabelecer. Outra fonte de variação fenotípica é a tetraidrobiopterina, que é cofator também das enzimas tirosina hidroxilase, triptofano hidroxilase e óxido nítrico sintetase. Portanto, tanto a fenilalanina quanto a tetraidrobiopterina ocupam papéis centrais no metabolismo, participando uma ou outra na síntese de tirosina, serotonina, dopamina, adrenalina, noradrenalina, melanina, melatonina, óxido nítrico e hormônios tireóideos, tri-iodotironina e tiroxina (Figura 12.24).

Há ainda outros fatores que podem contribuir para a variação fenotípica encontrada na fenilcetonúria, como diferenças individuais em outros níveis de processamento da fenilalanina, absorção intestinal, captação hepática, incorporação em proteínas e transporte através da barreira hematoencefálica. As fontes de variação incluem ainda o estado metabólico, como o relacionado ao crescimento, exercícios, febre, infecções e gravidez. À medida que a compreensão sobre as fontes de variação fenotípica na doença se amplia, outras possibilidades de abordagem terapêutica têm sido propostas. Uma delas teve por base a observação de que a fenilalanina, assim como os demais aminoácidos grandes, neutros ou hidrofóbicos (arginina, histidina, isoleucina, leucina, metionina, tirosina, treonina, triptofano e valina), é transportada através da barreira hematoencefálica pelo mesmo receptor. Como este tem maior afinidade pela fenilalanina, aumento desse aminoácido leva a redução dos níveis intraencefálicos dos demais. Dessa maneira, a síntese de neurotransmissores que possuem algum desses aminoácidos como precursores, como a serotonina, assim como a síntese proteica cerebral, fica prejudicada (Figura 12.25). Com base nesse fenômeno, tem sido proposto que tais aminoácidos, particularmente tirosina e triptofano, sejam suplementados em doses mais altas do que o usual em pacientes com fenilcetonúria.

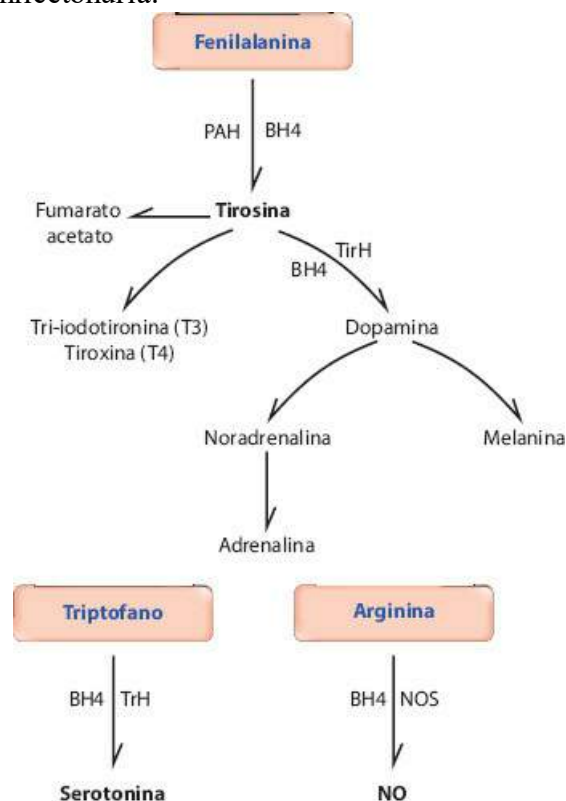



Figura 12.24 Papel da fenilalanina e da BH4 no metabolismo. Uma ou outra está envolvida diretamente na síntese de tirosina, dopamina, serotonina e óxido nítrico. Além disso, participam das vias metabólicas que originam adrenalina, noradrenalina, melanina, tri-iodotironina (T3) e tiroxina (T4), entre outras. PAH = fenilalanina hidroxilase; BH4 = tetraidrobiopterina; TirH = tirosina hidroxilase; TrH = triptofano hidroxilase; NOS = sintetase do óxido nítrico; NO = óxido nítrico.

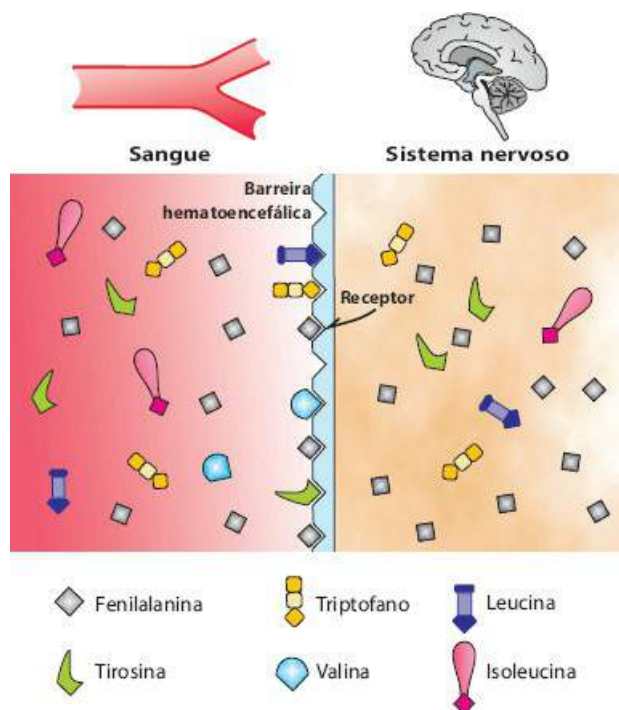



Figura 12.25 Os aminoácidos tirosina, triptofano, metionina, isoleucina, treonina, valina, leucina, histidina, arginina e fenilalanina (AaRRF, aminoácidos relacionados com o receptor da fenilalanina, aqui representados apenas alguns) cruzam a barreira hematoencefálica por meio de um receptor comum, que tem mais afinidade pela fenilalanina. Consequentemente, os níveis intraencefálicos de fenilalanina em indivíduos com PKU são ainda mais altos do que no sangue.

Certos pacientes com deficiência de fenilalanina hidroxilase apresentam melhora clínica quando recebem tetraidrobiopterina. É possível que a suplementação do cofator induza maior atividade da enzima, já que os efeitos benéficos ocorrem em indivíduos que têm alguma atividade residual da fenilalanina hidroxilase.

Tanto a associação da tetraidrobiopterina quanto a suplementação com doses mais altas dos aminoácidos do grupo relacionado ao receptor da fenilalanina permitem aos pacientes com fenilcetonúria uma dieta bem menos restrita do que a usual. Há relato de melhora da depressão em pacientes com fenilcetonúria com ambas as estratégias terapêuticas. Esse achado aguarda confirmação, já que o número de casos estudados até o momento é pequeno.

O componente multifatorial na variação fenotípica da fenilcetonúria está resumido na Figura 12.26. A melhor compreensão das fontes de variação fenotípica começa a apontar algum grau de personalização no tratamento da doença, ou seja, torna-se possível vislumbrar que, aos poucos, é possível escolher esquemas terapêuticos mais bem adaptados para cada paciente.

Componente monogênico nas doenças multifatoriais

À medida que cresce a expectativa de vida da população, aumenta a frequência de enfermidades associadas ao envelhecimento. Três doenças atingem frequências particularmente altas: câncer, doença de Alzheimer e degeneração macular relacionada à idade. A seguir será discutida a doença de Alzheimer, o que se justifica não só pela elevada prevalência como também pela riqueza como modelo de doença multifatorial que ela oferece.

Figura 12.26 Fontes de variação fenotípica na fenilcetonúria. HPA/PKU = hiperfenilalaninemia/fenilcetonúria; BH4 = tetraidrobiopterina.

Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) acomete cerca de 1 a 5% das pessoas antes dos 65 anos e de 20 a 40% após os 85 anos,

gerando estimativas de gastos de 40 a 100 bilhões de dólares por ano nos EUA. A doença começa com perda da memória recente e evolui com disfunções cognitivas e emocionais mais amplas. Alterações sensoriais e motoras são raras. O processo patológico caracteriza-se por degeneração e morte progressiva de neurônios do hipocampo, prosencéfalo basal e córtex associativo posterior, regiões envolvidas com aprendizado, memória e comportamentos emocionais. Os achados obtidos por ressonância nuclear magnética funcional permitem estabelecer o diagnóstico de DA com uma margem de certeza de aproximadamente 95%. Entretanto, o diagnóstico definitivo depende do estudo anatomopatológico do cérebro e é baseado na tríade clássica: (1) placas senis contendo β-amiloide; (2) emaranhados neurofibrilares, contendo a proteína tau; (3) perda neuronal no hipocampo e em áreas corticais e subcorticais.

Algumas características da DA dificultam a análise genética: início tardio, alta frequência, diagnóstico diferencial difícil e heterogeneidade genética. Estudos de famílias acometidas permitiram a identificação de duas formas clínicas da doença: (a) a *forma precoce* começa antes de 65 anos de idade, corresponde a cerca de 10% dos casos e tem herança autossômica dominante; alguns casos são esporádicos; (b) a *forma de início tardio* manifesta-se após 65 anos e pode ser familial ou esporádica. Na DA de início tardio familial, o risco de desenvolvimento da doença ao longo da vida, para filhos de afetados, é de 85%. Esse risco é superior ao esperado em caso de doença autossômica dominante e poderia ser explicado por cossegregação dentro dessas famílias de dois ou mais alelos dominantes ou por herança multifatorial com alelos predisponentes altamente prevalentes, ou ambos. Alguns estudos identificam como melhores modelos herança autossômica dominante em mulheres e multifatorial em homens. Outro modelo proposto foi o autossômico dominante com penetrância completa em mulheres e de cerca de 62 a 65% em homens.

A evolução da doença na forma precoce tende a ser mais rápida. A forma tardia dura entre 5 e 15 anos. A expectativa média de vida após o diagnóstico é estimada em 4,2 anos para homens e 5,7 anos para mulheres. A evolução mais rápida em homens é condizente com herança multifatorial. Uma vez que o gênero de maior ocorrência geral é o feminino, homens afetados precisam ter mais alelos predisponentes e, consequentemente, têm doença mais grave.

O evento primário que parece desencadear a degeneração e a morte neuronal é o aumento da produção e a agregação de β-amiloide (β-A), que é tóxico para os neurônios. Ao mesmo tempo, são gerados radicais livres capazes de peroxidar membranas e de interferir na função de transportadores transmembranosos de íons e glicose, o que torna os neurônios mais sensíveis a exotoxicidade e a apoptose.

β-amiloide é produzido a partir da proteína precursora do amiloide (APP). Esta, que é uma proteína transmembranosa, pode ser clivada por três tipos de secretases (α, β e γ). A α-secretase cliva a molécula logo no início da porção extracelular da APP; o fragmento gerado é solúvel e não forma β-A. A β-secretase cliva a APP um pouco acima da membrana citoplasmática, liberando um fragmento também solúvel, ficando o restante da molécula preso à membrana da célula. Se esta parte da APP sofre ação da γ-secretase, libera-se um fragmento de 40 ou 42 aminóacidos (Aβ40 ou Aβ42), que se agrega e forma os depósitos de β-A (Figura 12.27).

Pré-senilinas 1 e 2 (PS1 e PS2) e outras moléculas (APH1A, APH1B, PEN, nicastrina) são componentes da γ-secretase; PS1 e PS2 foram identificadas por meio de clonagem posicional em famílias com DA de início precoce. Estudos nessas famílias mostraram que a DA associa-se a mutações nos genes de APP, de PS1 ou de PS2 (50 a 70% dos casos em PS1, cerca de 15% em APP e mais raramente em PS2). Portanto, a DA de início precoce tem um componente monogênico. A contribuição dessas mutações varia conforme a população. Em alguns estudos, mutações em *APP, PS1* e *PS2* explicam apenas 50% da DA de início precoce. A penetrância das mutações em *APP* e *PS1* em pacientes com mais de 61 anos é muito baixa, e, consequentemente, esses genes pouco contribuem para a DA de início tardio.

A PS1 está envolvida na clivagem de outras proteínas, como o receptor Notch, que participa em importantes passos decisórios do desenvolvimento. Mutações em PS1 de *D. melanogaster* inibem a transdução de sinais via Notch, levando a um mutante letal caracterizado por distúrbios da organização neuronal. Dois ligantes de Notch são clivados pela γ-secretase e, possivelmente, atuam como fatores de transcrição. Além disso, a PS1 forma complexos com o sistema caderina/catenina, aumentando a ligação célula-célula nas junções sinápticas. Camundongos sem o gene (*knock-out*) para PS1, tratados com a administração de PS1 no sistema nervoso, desenvolvem câncer de pele, sugerindo que a PS1 participa na modulação de outras vias de transdução de sinais. Diversos outros ligantes de PS1 têm sido identificados, indicando novas funções no SNC e fora dele.

PS1 e PS2 diferem quanto ao momento de expressão. Os níveis de PS1 são altos na vida intrauterina, decrescendo após o nascimento, quando se elevam os de PS2. Enquanto mutações em PS1 na DA acarretam ganho de função, ou seja, aceleram a produção da β-A, os níveis de PS2 estão diminuídos. Parece que inibição do metabolismo de energia em resposta ao processo patológico diminuiria os níveis de PS2. Além dessas anormalidades, alterações em outras moléculas estão envolvidas na DA, conforme comentado a seguir.

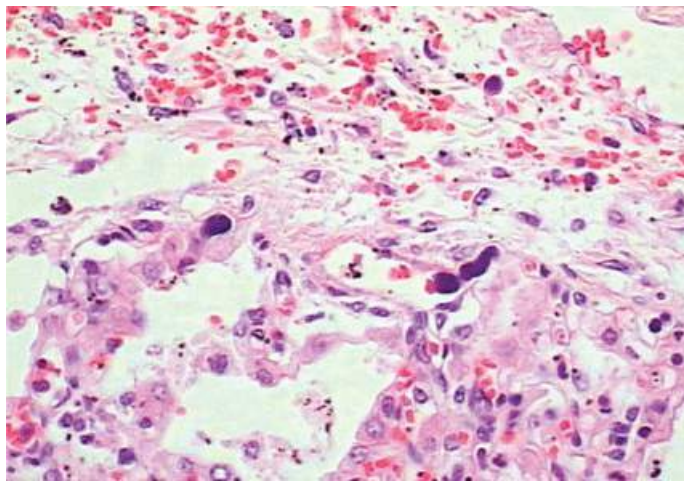



Figura 12.27 Processamento da proteína precursora do amiloide (APP) e seu papel na doença de Alzheimer. O β-amiloide origina-se da APP, proteína transmembranosa que sofre clivagem por três enzimas (α, β e γ-secretases). A α-secretase corta a APP logo acima da membrana citoplasmática, gerando um fragmento solúvel (não se agrega para formar β-amiloide). A β-secretase cliva a APP um pouco acima da membrana citoplasmática, produzindo um fragmento também solúvel; com isso, permanecem uma porção extracitoplasmática, a região intramembranosa e a parte intracitoplasmática da molécula. O sítio de clivagem da γ-secretase é a região intramembranosa da APP. Se a γ-secretase atua após a ação da β-secretase, forma-se um fragmento de 40 ou 42 aminoácidos (Aβ40 ou Aβ42), o qual se agrega e forma os depósitos de β-amiloide.

▸ **Genes determinantes *versus* genes predisponentes.** Mutações em *APP, PS1* e *PS2* em pacientes com DA de início precoce são consideradas determinantes, ou seja, as pessoas que possuem esses alelos desenvolverão a doença. Na DA de início tardio, os genes predisponentes associam-se a graus variados de suscetibilidade. O principal gene predisponente parece ser o da apolipoproteína E (Apo E), a qual faz parte da lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL). Os lipídeos ligados à Apo E entram nas células através de receptores da lipoproteína de baixa densidade (LDL) e outros receptores. A Apo E tem três alelos que diferem entre si por substituições de aminoácidos nas posições 112 e 158 (Figura 12.28). Apoε3 é o alelo mais prevalente em caucasoides, sendo os demais considerados variantes. O alelo Apoε4 apresenta ligação normal ao receptor, mas está associado a altos níveis plasmáticos de colesterol e LDL. Já o alelo Apoε2 liga-se pouco ao receptor. O genótipo Apoε2/Apoε2 é o mais comumente associado à hiperlipoproteinemia do tipo III. A Apo E é expressa em maiores quantidades no fígado e no cérebro, e é a principal apolipoproteína do liquor.

O alelo Apoε4 está associado à DA de início tardio familial ou esporádica, à esporádica de início precoce e à familial sem mutações em APP ou em pré-senilinas. Em populações caucasoides, parece que contribui com até 50% da suscetibilidade para DA. Já os dados em afro-americanos e em latino-americanos residentes nos EUA são conflitantes, pela menor contribuição do alelo Apoε4.

Cada alelo Apoε4 contribui antecipando a idade de início em seis a oito anos, quando comparado aos alelos Apoε3, enquanto cada alelo Apoε2 atrasa o início da doença em seis a oito anos. Portanto, o alelo Apoε2 é um “fator de proteção” genético. Admite-se que o produto do alelo Apoε4 acelere a deposição de β-A. Entretanto, muitos dos indivíduos que possuem Apoε4 não desenvolvem a doença, e cerca de 50% daqueles com DA não possuem esse alelo. Portanto, a genotipagem não deve ser usada como preditiva, mas apenas como um dado de laboratório em pacientes que já têm manifestações clínicas da doença. Uma vez desencadeado o processo, a morte neuronal ocorre por uma série de mecanismos, envolvendo alteração na homeostase de Ca^{++}, estresse oxidativo, excitotoxicidade, depleção de energia, inflamação e apoptose.

▸ **Proteína tau.** Durante muitos anos discutiu-se qual seria o achado morfológico inicial da doença, se o encontro de depósitos neurofibrilares da proteína tau ou as placas de β-A. Os principais argumentos que favorecem a cascata da β-A surgiram com a descoberta de que mutações nos genes de APP, PS1 e PS2 levam à DA. Os argumentos a favor da proteína tau são que a concentração de emaranhados à necrópsia correlaciona-se melhor com a gravidade da DA do que a quantidade de placas. Além disso, alguns pacientes têm demência frontotemporal sem placas de β-A. A proteína tau é uma proteína do citoesqueleto que regula a polimerização de microtúbulos. Estudos em camundongos transgênicos que têm mutação em tau e que superexpressam APP trouxeram resultados interessantes sobre a interação dessas proteínas. Animais duplo-mutantes têm mais emaranhados neurofibrilares, e estes aparecem em mais regiões do que em camundongos mutantes apenas para tau. Isso sugere que a β-A também esteja envolvida na formação de emaranhados. Já camundongos *knock-out* que superexpressam β-A têm manifestações neurológicas semelhantes às da DA antes mesmo de ter as placas. Além disso, os níveis de β-A42 e as protofibrilas surgem como manifestação inicial da doença. A placa seria apenas a “lápide” do neurônio.

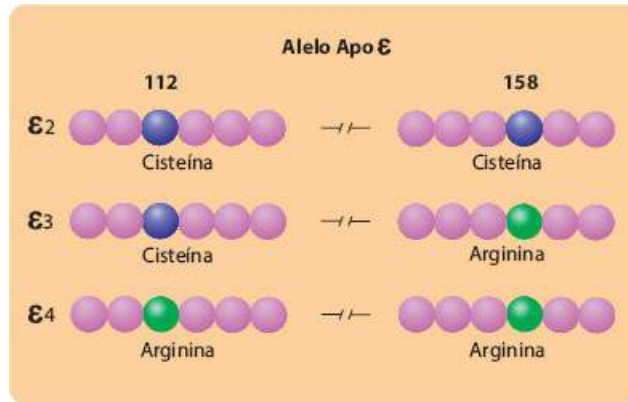



Figura 12.28 Os alelos da apolipoproteína ∈ diferem entre si apenas pelos aminoácidos nas posições 112 e 158.

▶ **p53.** A apoptose é vista como o modo limpo de a célula morrer, porque não tem efeito negativo sobre as células em volta, não provocando reação inflamatória. A senescência replicativa, ou seja, a parada de proliferação de células em cultura, tem sido estudada como modelo de envelhecimento; na senescência celular, há redução na atividade de p53. Não está claro, porém, quais processos estão envolvidos nesse processo (sobre o papel da p53 nas células, ver Capítulo 10). Foi proposto que modificações após a sua síntese alteram a ação da p53 nessas células, envolvendo sua estabilidade. Quando a expressão de p53 é estimulada, as células em cultura recuperam a capacidade de entrar em apoptose, sugerindo que as rotas metabólicas na sequência da p53 estejam íntegras nas células em senescência. Na DA, haveria perda da capacidade da célula de entrar em apoptose dependente de p53 e, consequentemente, ocorreria necrose. Segundo alguns estudos, o desenvolvimento de DA seria potencializado por alelos menos eficientes de p53.

▶ **Outros fatores de risco genético.** O risco de desenvolver DA dobra quando existem altos níveis de homocisteína plasmática. A menopausa é fator predisponente da DA, pois os estrógenos retardam o início e diminuem a progressão da doença. Também há interação entre o receptor de estrógenos e a Apo E. Foi estimado que a frequência de DA em mulheres Apoε4/ε4 é sete vezes maior conforme os alelos dos receptores de estrógenos presentes. Hipertensão arterial sistêmica e hipercolesterolemia são fatores predisponentes, independentemente dos alelos Apo E.

Não há ainda explicação clara para outras associações. A frequência de distúrbios da função tireoidiana é o dobro em mulheres com DA. Em pacientes com DA, inclusive na forma esporádica, que possuem a forma mutante da ubiquitina UBB+1, há acúmulo de cadeias de poli-UBB+1 nos depósitos proteicos cerebrais, com agravamento das lesões. Embora seja muito difundido que compostos reativos de oxigênio ou de nitrogênio gerados no estresse oxidativo sejam componentes importantes na patogênese da DA, os resultados sobre a contribuição de mutações no genoma mitocondrial não são inteiramente consistentes com os mecanismos propostos.

Além dos genes comentados anteriormente, pode haver outros com contribuição menor. Até o momento, polimorfismos em 68 genes já foram implicados na DA, devendo esse número crescer em razão de estudos funcionais dos genes já identificados de mapeamento genético baseado em triagem genômica e, particularmente, de investigações da genética do envelhecimento em modelos animais.

▶ **Fatores ambientais.** A quantidade de calorias ingerida parece ser um dos fatores importantes no aparecimento da DA. Os resultados são particularmente convincentes em modelos animais, como em camundongos *knock-out* para o gene da pré-senilina 1. Aparentemente, restrição calórica não é apenas neuroprotetora, mas induz divisão de células-tronco neurais, podendo contribuir para a recuperação de danos. Não está claro se restrição calórica traz algum benefício depois de instaladas as manifestações clínicas.

Terapia de reposição hormonal em mulheres diminui a frequência de DA e a velocidade de sua progressão. A proteção pode envolver o seu efeito antioxidante ou um efeito direto nuclear, porque polimorfismos no receptor de estrógenos estão associados a aumento do risco de DA e da doença de Parkinson com demência, mas não da doença de Parkinson simples nem em controles. As vitaminas B_6, B_{12} e E, flavonoides e agentes antioxidantes em geral têm efeito protetor.

Boxeadores apresentam alta frequência da doença de Parkinson e da doença de Alzheimer. O risco de desenvolver DA e a idade de seu início dependem dos alelos da Apo E. Boxeadores homozigotos para o alelo Apoε4 têm risco de cerca de 100% de desenvolver a doença, que começa por volta dos 40 anos. Resta a pergunta: o fator ambiental (traumatismo repetido) é a causa ou o desencadeante?

▶ **Questões biofilosóficas.** A tríade de achados anatomopatológicos característica da DA está presente, em alguns pacientes, décadas antes do início da doença. O que desencadeia o aparecimento dos sintomas? Haveria algum limite a partir do qual perda neuronal provoca sintomas? Na doença de Parkinson, por exemplo, estima-se que os sintomas comecem quando a perda neuronal atinge 80%. Há um limite funcional semelhante na DA? Há outros mecanismos envolvidos?

Outras questões também parecem relevantes. Por que alelos deletérios atingiram frequências tão altas na população? Supõe-se que esses alelos tenham escapado à seleção, pois as manifestações só surgem após o período reprodutivo. Será que tais alelos são benéficos mais cedo na vida e por isso as frequências observadas são tão altas, ou terão sido acumulados por

alguma vantagem seletiva no passado? A perda de função observada na DA é parte do processo de envelhecimento normal? Existe um programa genético de envelhecimento e morte do organismo ou a DA é alteração secundária a dificuldade de manutenção de um sistema muito complexo? Resultados interessantes têm surgido em estudos de centuagenários. A análise de curvas de mortalidade nesses indivíduos sugere que a expectativa de vida da espécie seja de 150 anos e não 120, como se acreditava anteriormente. Por volta dos 105 anos, a prevalência de DA se aproxima de 100%. Será que existe envelhecimento sem DA, ou se vivermos bastante todos a teremos? Indivíduos com mais de 90 anos sem DA têm fatores de proteção? É possível que sim, uma vez que a incidência da doença em familiares de indivíduos que se mantêm saudáveis após os 90 anos é menor do que na população em geral.

■ Interação genética-ambiente | Farmacogenética

Reações adversas a fármacos são questão muito importante no mundo todo. Nos EUA, custam 100 bilhões de dólares, causam 100.000 mortes e são responsáveis por 7% de todas as internações a cada ano. A maioria das substâncias químicas que penetram no organismo sofre algum tipo de processamento por enzimas da família P450 ou CYP. Em humanos, essa família é formada por 57 genes e 58 pseudogenes; a maioria deles apresenta alelos variantes. O sistema da P450 está envolvido no metabolismo de compostos exógenos, desde componentes de plantas e animais que constituem nossa alimentação até subprodutos da sociedade industrial, sob a forma de poluentes, passando pelos diversos compostos químicos sintéticos de uso em saúde. As principais funções das enzimas da família P450 estão resumidas no Quadro 12.7.

A maioria dos genes envolvidos no processamento de xenocompostos orgânicos pertence às famílias: (1) *CYP1A* e *CYP1B*, cujos produtos metabolizam hidrocarbonetos policíclicos e nitrosaminas; (2) *CYP2A* a *CYP2H*, que processam medicamentos, álcool e esteroides; (3) *CYP3A*, que metaboliza fármacos, antibióticos e flavonoides. Em termos de substratos, as proteínas codificadas pelos genes P450 são caracteristicamente “promíscuas”, pois cada uma pode assumir diversas funções. Os genes *CYP2C9, CYP2C19* e *CYP2D6*, por exemplo, são bastante polimórficos e estão envolvidos em cerca de 40% do metabolismo de fármacos. Em alguns casos, a taxa de metabolização dependente do alelo desviante pode ser até 1.000 vezes menor do que a do alelo normal, embora na maioria das vezes as variações se situem em uma faixa de 10 a 20 vezes, o que é suficiente para tornar o estabelecimento das dosagens de medicamentos um procedimento bastante complexo. Na população europeia, por exemplo, cerca de 20 a 30% dos indivíduos têm deleção ou duplicação do *CYP2D6*. Aqueles com deleção metabolizam lentamente, atingem níveis séricos muito altos com as doses usuais, estão em risco de reações adversas e não respondem a determinados medicamentos. Já os metabolizadores rápidos podem não responder a fármacos porque os processam muito rapidamente. O efeito dessas alterações varia conforme o composto químico.

Muitos compostos que causam dano ao DNA também são processados por produtos desses genes. Se uma população está exposta a um determinado agente mutagênico cuja ativação depende do sistema P450, o dano varia entre os indivíduos de acordo com os alelos que possuem. Um indivíduo portador de um genótipo ativador rápido apresenta, pouco tempo após exposição, altas taxas do composto ativo em seu organismo, enquanto os ativadores lentos têm níveis mais baixos dos produtos. Após a primeira etapa de ativação dos fármacos, sua desintoxicação também é coordenada por produtos gênicos, alguns do próprio sistema P450. Esses genes também apresentam variação na população. Por tudo isso, o efeito da exposição de uma população a um determinado xenocomposto apresenta variação contínua.

Quadro 12.7 Principais funções das enzimas da família P450
Relacionadas ao metabolismo endógeno
Biossíntese de esteroides, a partir do colesterol. A P450 está envolvida em passos da síntese de androgênios, estrogênios, glico e mineralocorticoides
Síntese de ácidos biliares a partir do colesterol
Síntese e degradação de prostaglandinas
Conversão de vitaminas lipossolúveis em suas formas ativas
Oxidação de ácidos graxos insaturados, transformando-os em mensageiros intracelulares
Outras oxidações
Relacionadas ao processamento de xenobiontes
Transformação de compostos químicos exógenos em compostos reativos que serão
destoxificados
Degradação de compostos químicos (inclusive os produzidos conforme o item anterior)

À medida que aumenta a nossa compreensão sobre como funciona a “leitura” do ambiente pelo organismo, torna-se mais

claro que o próprio ambiente é a grande incógnita. Portanto, são fundamentais os sistemas de monitoração de compostos que estão sendo introduzidos no meio em que habitamos.

■ Saúde e doença

Como visto no Capítulo 1, as doenças são consideradas distúrbios ou desvios que ultrapassam a capacidade de as pessoas manterem-se adaptadas ou saudáveis. O conceito de limiar entre saúde e doença a partir da adequação a normas ou padrões de normalidade preestabelecidos é uma simplificação, que pode ser apropriada para o planejamento de ações de saúde pública, mas não o é para atuação do médico frente a seus pacientes individuais, para fins preventivos ou terapêuticos. Não são raros os indivíduos que escapam à regra estatística, mas permanecem adaptados ou saudáveis. Adaptação ou saúde, do mesmo modo que mal-adaptação ou doença, é consequência ou efeito de interações entre o sistema e seu ambiente local e do momento. Deve-se considerar que: (1) não há, em termos absolutos, um sistema que deva ser considerado intrinsecamente saudável, sob qualquer condição ambiental. É sempre possível algum acidente de percurso lesivo; (2) parece haver, em termos praticamente absolutos, situações com características tão defeituosas (p. ex., perda de cromossomos ou anomalias do desenvolvimento, como anencefalia) que a sua correção torna-se impraticável; (3) na maioria das situações clínicas, as condições ambientais podem ser modificadas para corrigir-se uma mal-adaptação ou um distúrbio de grau moderado do sistema pela introdução nele de um dos componentes que falta.

Na etiologia das doenças, busca-se o ideal de simplicidade de uma causa única. No entanto, cada vez mais somos obrigados a aceitar a multiplicidade e a complexidade na natureza. O conceito de interação aplicado a adaptação pressupõe que existem pelo menos dois participantes. Por outro lado, o conceito de que o sistema biológico é complexo e integrado indica que algumas mal-adaptações podem resultar somente de lesões internas ou constitutivas, inclusive defeitos genéticos, não corrigíveis por fatores ambientais. Os genes são necessários para que se obtenham as sequências de RNA e de proteínas, mas *não são suficientes para que estes atinjam as conformações funcionais*, que podem depender de cofatores não regulados geneticamente. Além disso, a rede metabólica é bastante ramificada e comunicante, podendo muitas das funções ser obtidas de modo redundante, ou seja, por vias alternativas e paralelas. A plasticidade funcional das redes e sua robustez são tais que a deficiência de um componente pode ser compensada ou suprida por outro, o que caracteriza sua resiliência. O exemplo mais simples é o da obtenção de energia, que pode se valer não somente de glicose, mas, alternativamente, de aminoácidos e lipídeos (Figura 10.29).

O postulado de Koch, válido para as doenças infecciosas (não se pode diagnosticar uma infecção sem a demonstração da presença do agente infeccioso), não se aplica sempre aos fenótipos resultantes de um gene mutado. Indivíduos com determinada mutação podem não apresentar os fenótipos, e outros que não albergam a mutação podem desenvolver os fenótipos (fenocópias). Nesses casos, parece que os fenótipos dependem de outros genes e de outras condições de expressão. Uma alteração genética responsável por um fenótipo não se refere a todo o gene que alberga a mutação, podendo ser uma modificação restrita e muito específica. Algumas mutações em um mesmo gene podem levar a fenótipos distintos, normais ou patológicos. Mais ainda, mudança na função de uma proteína pode ser mais lesiva ao sistema do que a falta dessa mesma proteína. No caso, a rede teria mais facilidade de compensar certas perdas de componentes (mutações de efeitos negativos, perda de função, mantendo a estrutura e as funções com os componentes restantes, de modo que as perdas resultam em efeitos somente locais) do que algumas alterações cujos efeitos (positivos, disfunção ou ganho de função) se espalham e se disseminam pelo sistema. Na anemia falciforme, por exemplo, a troca de um único aminoácido leva a uma alteração funcional que equivale a uma função nova (não é perda de função): as moléculas de hemoglobina, em baixa tensão de oxigênio, formam agregados que prejudicam o funcionamento normal das hemácias. Essa alteração da função repercute muito além do sangue.

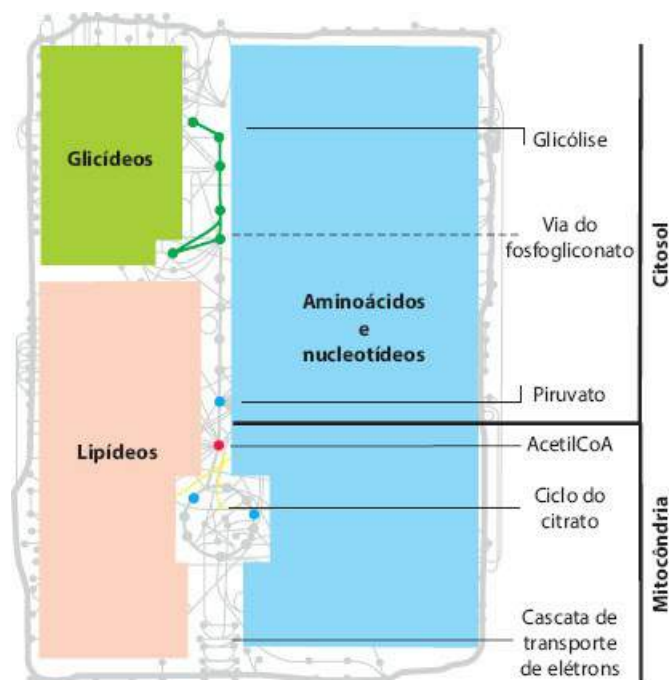



Figura 12.29 Integração na rede metabólica. O esquema mostra os três módulos que correspondem aos principais tipos moleculares (carboidratos, lipídeos e aminoácidos + ácidos nucleicos). A via central do sistema é separada em porções do citosol (glicólise, via das pentoses e processamento até piruvato) e em mitocôndrias (acetilCoA, ciclo do citrato e cascata de transporte de elétrons). Esta via é somente uma entre as diversas que exemplificam a integração do conjunto. No citosol são produzidos precursores de pentoses, de vários aminoácidos e de purinas, além de agentes redutores (NADPH, glutationa) que protegem contra o estresse oxidativo. Nos cânceres, esta parte tem atividade acentuada. Na porção mitocondrial estão os precursores de outros aminoácidos, de lipídeos e de pirimidinas; também nelas é gerada a maior parte dos radicais ativos, que são estressores oxidantes.

Todo fenótipo resulta, em princípio, da interação de componentes genéticos com os ambientais. Assim, não cabe a pergunta: "Tal caráter é genético ou ambiental?" A questão que permite melhor compreensão da fisiologia e da fisiopatologia e que possibilita intervenções mais racionais é: "Qual é a contribuição de cada componente e como ele se desenvolveu?" Os graus de participação dos componentes variam, de modo que é razoável dizer: todo fenótipo tem algo de genético (ou ambiental), mas nenhum tem tudo de genético (ou ambiental). O conceito de doença genética (ou ambiental) pode ser resumido pelo estabelecimento de correlação ou associação entre o componente etiológico e o fenótipo resultante. A correlação é mais fácil quando se trata de um agente ambiental, porque este pode ser mais facilmente controlado, mas é difícil quando se refere aos componentes genéticos. Estes são somente a parte de memória do sistema biológico, que permite a obtenção repetida de sequências de RNA e de proteínas, embora tal obtenção dependa de processos regulatórios complexos para que seja precisa e para que ocorra na quantidade e no momento adequados. O percurso para realizar funções a partir dos genes é longo, tortuoso e de controle tecnológico ou experimental pouco eficiente. É preferível dizer que alguns conjuntos gênicos propiciam ou predispõem a certos fenótipos, ou tornam seus portadores mais propensos (sensíveis, suscetíveis ou, pelo contrário, resistentes) aos fatores ambientais, sendo a doença ou a saúde a resultante das interações.

A variabilidade e a curta duração dos componentes não genéticos dificultam o seu estudo, de modo que a importância dos fatores genéticos na configuração dos fenótipos encontra-se superestimada, dando suporte ao conceito inadequado de "determinismo" genético, segundo o qual fatores não genéticos seriam apenas reguladores e modulares da expressão gênica. Permanece adequada, no entanto, uma versão ampliada do conceito de "norma de reação", segundo a qual o conjunto dos elementos constitutivos do sistema (genéticos e das redes metabólicas) demarca os potenciais de desenvolvimento dos fenótipos. A enorme complexidade dos genótipos, dos ambientes e de suas interações dificulta enormemente o entendimento completo do processo (Figura 12.19).

Evolução e doenças

A linhagem humana tem mais de quatro milhões de anos, a partir dos australopitecos, ou mais de 1 milhão de anos, a partir do *Homo erectus*. Nesse período, os humanos sofreram adaptações para as condições de vida em comunidades de caçadores-coletores, como as indígenas atuais. Somente nos últimos 10.000 anos essas condições foram alteradas, quando algumas populações desenvolveram a agricultura e domesticaram animais, conseguindo acumular excesso de alimentos. Isso permitiu, pela primeira vez na história evolutiva dos humanos, um crescimento populacional de tal monta que levou ao aparecimento de concentrações urbanas. A partir daí, iniciou-se o hábito sedentário para uma fração cada vez maior das populações. Isso, juntamente com o excesso de alimentos, tornou-se fator importante para o aumento da frequência de doenças como diabetes melito, hipertensão arterial, obesidade, hiperlipidemias e doenças cardiovasculares. O período da história evolutiva dos humanos corresponde a cerca de apenas 400 gerações de 25 anos, disponíveis para atuação da seleção natural

sobre os genótipos adequados à condição de caçadores-coletores, que os tornaram mais adaptados à condição urbana. Como a expansão das culturas urbanas é lenta e sofre influência da miscigenação constante, a evolução foi ainda menor. A população brasileira é um bom exemplo desse processo, na qual sua composição é tri-híbrida (caucasianos, negroides e indígenas).

Outra grande influência nas populações contemporâneas é a prevenção das doenças infecciosas, a partir de Pasteur, há pouco mais de um século. O saneamento básico e a maior oferta de alimentos e de bens de consumo gerada pela revolução industrial, assim como a introdução de hábitos higiênicos e de políticas de saúde pública (p. ex., campanhas de vacinação), resultaram em grande aumento na expectativa de vida. Nos países desenvolvidos, esta passou de cerca de 30 anos para mais de 70 em aproximadamente um século. Com isso, surgiram desequilíbrios entre os genótipos selvagens, adaptados para sobrevida curta, e maior longevidade das populações atuais, resultando em aumento na incidência de doenças próprias da idade avançada, sobretudo neoplasias e doenças degenerativas.

A memória genética (replicação e reparo do genoma) e a sua expressão em produtos (p. ex., proteínas) podem sofrer desvios, que podem resultar em anormalidades ou contribuir para adaptação. A maioria das variações que ocorrem em regiões funcionalmente relevantes do genoma pode ser considerada como erros, uma vez que somente uma parte delas não prejudica o conjunto funcional e permanece nas populações. Nessa tensão de conflito entre erro *versus* evolução, a célula não descarta os componentes imediatamente, mas tenta recuperar-se de modo mais lento, o que pode resultar na manutenção e no acúmulo de variantes, gerando acréscimo na complexidade evolutiva. Os erros resultam em modificações em proteínas; alguns agregados proteicos inicialmente anômalos podem ser aproveitados por rearranjos entre os componentes; se o aproveitamento não é possível, a proteína defeituosa é degradada nos proteassomos. Quando a alteração é mais drástica, a célula entra em apoptose.

Erros na replicação do DNA são detectados como distorções na dupla-hélice e induzem reparo; se este não acontece, o defeito pode resultar em manifestação fenotípica. O gene anômalo pode também ser desativado por outras mutações (tornando-se pseudogene) ou por repressão. Tais mecanismos são lentos e complexos e, enquanto não se estabelecem, os produtos gênicos anômalos são expressos e as tentativas de aproveitamento são repetidas; se não são conseguidas, os RNA ou as proteínas anômalos são descartados.

Em algumas situações, a degradação de proteínas pode ser insuficiente, o que resulta no acúmulo de partes "indigestas" de proteínas, como acontece com agregados fibrilares, como a substância amiloide (ver Capítulo 6). Exemplos dessa categoria (defeitos no sistema de proteólise) são a doença de Alzheimer e o complexo priônico (doença de Creutzfeldt-Jakob, *kuru*, *scrapie* de ovinos e doença da "vaca louca"). Este grupo de doenças pode ser considerado na mesma categoria de outras em que há acúmulo de substâncias por defeitos nas vias metabólicas, como certos erros inatos do metabolismo (p. ex., fenilcetonúria) e doenças lisossômicas (p. ex., mucopolissacaridoses).

Terapia genética

A contribuição da genética para o tratamento de doenças não se resume aos métodos de introdução de genes normais em indivíduos deficientes, à indução de linfócitos de pacientes com câncer para produzir respostas antitumorais, entre outros. Muitos procedimentos da medicina tradicional já se beneficiaram, às vezes de forma notável, dos conhecimentos genéticos. Bons exemplos são a adequação de doadores e receptores para transfusões sanguíneas e transplantes de tecidos e órgãos, a profilaxia e a terapêutica precoce das lesões da fenilcetonúria materna e fetal e de outros erros inatos do metabolismo, a prevenção imunitária da doença hemolítica do recém-nascido por incompatibilidade Rh etc. Neste momento, as terapias genéticas experimentam uma fase de grande expansão, com métodos baseados em silenciamento gênico por inibição de RNA, terapias com células-tronco e terapias gênicas propriamente ditas, baseadas em mutação sítio dirigida ou na inserção de segmentos faltantes, com sistemas baseados em vetores realmente eficientes, como o CRISPR/CAS9. Várias terapias genéticas já se mostraram eficientes *in vitro* ou *in vivo*, em modelos animais, e agora estão entrando em triagem clínica.

Conceito contemporâneo de doença genética

Conceitos também evoluem – modificam-se de acordo com o desenvolvimento das ciências que os produzem. No conceito clássico, *doença genética é o fenótipo cuja anormalidade tem correspondência causal com alterações em genes*. A etiologia genética é, ao mesmo tempo, qualitativa, porque se refere a alterações específicas em genes e seus produtos, e quantitativa, porque não é absoluta, mas parcial e em graus variados, pressupondo a participação de fatores não genéticos (chamados amplamente de "ambientais"). Em alguns casos, pode-se identificar um gene principal cuja alteração se relaciona com a doença (herança monofatorial), mas a regra geral é o envolvimento de vários genes em interação com fatores não genéticos. Nesse contexto, as doenças podem ser agrupadas nas categorias a seguir.

▸ **Doenças de causas genéticas em sentido estrito.** Nestas, a correspondência ou a correlação genótipo-fenótipo é clara e se aproxima de 100% dos casos, ou seja, a penetrância é total, ainda que a expressividade seja incompleta. Frequentemente, existe algum sinal patognomônico que permite o diagnóstico do genótipo. Não há casos com atuação expressiva de moduladores da expressão do genótipo (ver Componente multifatorial em doenças monogênicas). A manipulação genética (substituição de genes anômalos por normais, supressão da expressão gênica anormal, utilização da tecnologia de iRNA etc.) tem maior possibilidade de sucesso, enquanto terapia fenotípica ou por interferência ambiental é mais difícil. Casos típicos são as doenças monogênicas, com herança mendeliana (cerca de 8.000 descritas). As anomalias cromossômicas (cerca de 1.500 conhecidas) também têm elevado grau de correlação genótipo-fenótipo. As descrições referem-se a fenótipos, que

podem ser muitos para o mesmo loco ou região cromossômica.

▸ **Doenças de causas mistas, com interação complexa de fatores genéticos e ambientais.** A correspondência genótipo-fenótipo é parcial. A concentração ou repetição de casos em famílias recomenda a investigação de predisposição genética. Os fatores pós-natais que desencadeiam as doenças podem ser mutações somáticas, além das diversas interações genético-ambientais. A ausência de penetrância ou de expressão indica efeitos supressores/moduladores/facilitadores de outros genes (efeitos multi ou poligênicos) e/ou do ambiente, cujo estudo pode fornecer pistas para intervenções terapêuticas. Interferência por tecnologia genética é em geral mais difícil.

▸ **Doenças de causas ambientais.** São aquelas em que o genótipo não tem influência, como acontece em intoxicações com doses elevadas de, por exemplo, arsênico ou em alguns tipos de acidentes ou traumatismos.

A compreensão de que todos os traços e características humanos resultam da interação do genótipo com o ambiente e que genótipos diferentes necessitam de ambientes diferentes para gerar fenótipos ótimos dá base para um paradigma genético de saúde: *saúde é o estado de interação harmônica entre o genótipo e o ambiente*. Se o equilíbrio é rompido, surge doença. Existem várias maneiras de se romper o equilíbrio:

- Pessoas com certo genótipo podem ajustar-se mal em ambientes em que os portadores de genótipos "normais" estão bem ajustados. Fala-se então em *doença genética.* Naturalmente, essas pessoas podem ajustar-se perfeitamente bem em um outro ambiente. Essa é a base do tratamento de doenças genéticas, que envolve a criação de ambientes artificiais para expressão ótima de genótipos mutantes. Um exemplo de modificação ambiental é o tratamento da fenilcetonúria por restrição de fenilalanina
- O desequilíbrio é causado por uma agressão ambiental capaz de causar dano em portadores da maioria dos genótipos, dando origem a *doenças ambientais.* Exemplos disso são doenças infecciosas e doenças por deficiência nutricional. Mesmo assim, não há total independência do genótipo, pois predisposição genética é um elemento de grande importância na gênese dessas doenças
- Uma agressão ambiental atua em um genótipo predisposto. Esta constitui as *doenças multifatoriais*, entre as quais estão muitas das doenças humanas prevalentes, como câncer, diabetes, hipertensão arterial e aterosclerose.

Em termos práticos, o desafio passa a ser, perante uma doença comum, identificar se determinado paciente apresenta uma doença monogênica ou multifatorial. Em algumas doenças, como diabetes melito ou doença de Alzheimer, o fenótipo pode fornecer pistas importantes. Quando há muitos casos na família, é possível estabelecer-se o padrão de herança a partir da análise de heredogramas. Entretanto, ausência de manifestação não permite descartar-se herança monogênica, já que existem doenças com penetrância incompleta ou nas quais há mutações novas. Espera-se que em poucos anos os sistemas de genotipagem estejam disponíveis para várias doenças, permitindo orientação mais eficaz dos familiares em risco. Mesmo exemplos clássicos de doenças ambientais, como infecções, têm componentes genéticos importantes envolvidos na suscetibilidade, progressão e desenlace. A explicação é lógica. Todas as doenças infecciosas resultam da interação entre o agente causador e o hospedeiro. Os mecanismos de resposta do indivíduo a uma agressão e as lesões resultantes dependem em boa parte da sua forma de reagir, ou seja, do seu patrimônio genético. O que é mais difícil, hoje em dia, é acharem-se exemplos de doenças puramente ambientais.

A demarcação de saúde/doença como estados de *adaptação/desadaptação* indica a dinâmica do processo adaptativo, em que os dois componentes da interação organismo/ambiente estariam continuamente na busca de *equilíbrio* ou à beira do *desequilíbrio.* Ambos os componentes podem manifestar efeitos de desequilíbrio. O estudo do desequilíbrio ambiental é feito por disciplinas da Ecologia, o do desequilíbrio dos organismos por disciplinas da Agronomia e das Medicinas (e Odontologia) veterinária e humana, incluindo desde as ações preventivas até as terapêuticas.

Uma doença pode ser classificada como puramente genética quando o desequilíbrio ou o desbalanceamento genômico é tão grande que não pode ser encontrado na natureza ou em condições artificiais. Exemplos mais evidentes são as anomalias cromossômicas (segmentos contendo vários genes ou cromossomos inteiros); são exceções algumas translocações balanceadas, como as dos cromossomos acrocêntricos, em que há perda de somente uma fração dos genes dos RNA ribossomais.

Anomalias causadas por alteração em genes singulares oferecem maiores oportunidades para interferência médica, algumas das quais exemplificam o conceito de interação. O estabelecimento do fenótipo anômalo na fenilcetonúria depende tanto da deficiência genética como da ingestão de fenilalanina (a retirada desta da alimentação favorece o equilíbrio). O efeito tóxico de alguns compostos ambientais, incluindo medicamentos, depende tanto de suas doses como dos sistemas orgânicos de sua metabolização (ativação ou degradação).

A noção de *causalidade* por desequilíbrio sistêmico é importante para o entendimento das condições internas aos organismos nas interações com os ambientes. Os genomas podem ser considerados como conjuntos de variantes gênicas, de modo que nenhum indivíduo é plenamente 'normal' nem geneticamente idêntico a outro. A normalidade corresponde a conjuntos equilibrados ou balanceados de variantes. Uma variação mutacional pode ser equilibrada ou compensada em alguns indivíduos, mas não em outros. Se ocorreu em gerações anteriores, a mutação é a causa histórica ou distante da doença que se manifesta na geração presente, quando se encontra inserida em um conjunto desequilibrado. Neste caso, o desequilíbrio não é

causado somente por aquela mutação antiga, mas pelo conjunto de variantes atuais, em conjunção infeliz. De modo semelhante, a infecção estreptocócica pode ser causa distante ou histórica da doença reumática, enquanto o estado desequilibrado do sistema imunitário é a causa determinante dessa doença.

O clínico e a genética

A elaboração de heredogramas pelo clínico, após cuidadosa coleta de dados anamnésticos e de exames físicos e laboratoriais sobre o maior número possível de familiares dos pacientes, continua sendo ferramenta indispensável para orientar o diagnóstico nosológico, sempre que se suspeita de participação genética importante em uma doença. A recorrência de caracteres fenotípicos de uma doença em membros de uma mesma família, ainda que parcial, dá pistas importantes para o diagnóstico, após consulta aos bancos de dados internacionais, podendo também contribuir para a expansão e o enriquecimento destes.

Os conceitos clássicos de dominância e recessividade estão se tornando cada vez mais restritos a menor número de casos em relação ao aumento do conhecimento e da inclusão de doenças dentro da categoria de herança complexa. Os aspectos que mais têm sofrido mudanças são a interpretação e o significado de conceitos elaborados em diversos níveis de profundidade, que vão até termos moleculares e fisiopatologia detalhada. Pode-se, por exemplo, chegar ao extremo de considerar todos os caracteres examináveis como fenótipos. Quando um gene mutado ou uma proteína alterada podem ser reconhecidos por exames laboratoriais, esses caracteres têm, obrigatoriamente, herança codominante, enquanto os fenótipos clínicos associados podem apresentar herança dominante, recessiva ou intermediária. Quando uma deficiência enzimática se manifesta clinicamente apenas em homozigotos para um alelo mutado, a herança é recessiva; se há possibilidade de detecção de defeitos enzimáticos parciais em heterozigotos, a herança se torna intermediária. Assim, a classificação de dominância *versus* recessividade passa a depender da tecnologia que está sendo empregada.

Caracteres de herança dominante referem-se, em geral, a genes que codificam proteínas estruturais, enquanto os de herança recessiva correspondem, também geralmente, a genes codificadores de enzimas. Existe correlação razoável entre herança dominante e mutações que geram disfunções (mudança de função) e entre herança recessiva e mutações que causam perda de função. As razões de essas correlações serem parciais devem ser procuradas caso a caso porque, além de interações alélicas, sempre há interferência de interações epistáticas e ambientais. O esquema de redes de interações genéticas e sua expressão na ontogênese e no metabolismo ilustram alguns aspectos do processo de formação do fenótipo. Caracteres de herança mendeliana simples estariam na dependência de genes com baixa interatividade (com poucas conexões funcionais com outros genes, como nas cadeias lineares, ilustradas na Figura 12.29), enquanto caracteres de herança complexa corresponderiam a genes ou conjuntos de genes com alto grau de conectividade nas redes. Conectividade ampla de genes correlaciona-se com redundância funcional e degeneração estrutural dos componentes de redes biológicas. Tais genes são os responsáveis principais pela estabilidade dinâmica dos fenótipos (robustez da rede funcional) e pela plasticidade adaptativa dos seres vivos frente a flutuações, instabilidades e irregularidades que eles enfrentam, geradas dentro deles ou vindas do ambiente.

Quando a herança é monogênica, seu padrão pode ser definido, embora possa haver incertezas quando ocorre heterogeneidade de loco. Esta cria situações complexas porque o mesmo fenótipo pode ter vários mecanismos de herança. A retinose pigmentar é um bom exemplo, pois pode apresentar todos os mecanismos de herança. A orientação à família sobre o risco de recorrência depende do quê puder se extrair da história familiar. Considere-se o exemplo da Figura 12.30 A; qual o padrão de herança: autossômica dominante ou ligada ao X, semidominante (ou intermediária)? A existência de afetados de ambos os gêneros faz com que o padrão de herança pareça autossômico dominante, mas será que é mesmo? Na herança semidominante ligada ao cromossomo X, pode haver mulheres portadoras do alelo, mas sem manifestações clínicas. Além disso, as manifestações clínicas são mais brandas em mulheres. Nas formas autossômicas dominantes, os sinais e sintomas são similares entre os gêneros e a penetrância é completa. Assim, qual é o risco de recorrência para a geração IV?

Considere-se que III-1 e III-3 estão grávidas e ambas as crianças são meninos. Qual é o risco de serem afetados? A resposta nos dois casos depende do mecanismo de herança. Na hipótese de herança autossômica dominante, o filho de III-1 poderia ser afetado, enquanto o filho de III-3 seria normal. Na hipótese de herança ligada ao cromossomo X semidominante, o filho de III-1 seria normal, enquanto o filho de III-3 teria risco de ser afetado, ainda que a mãe não tenha manifestado a doença. Este exemplo mostra como é fundamental avaliar-se o grau de certeza que se tem ao analisar um heredograma. Para tornar esta ideia mais clara, foram obtidas mais informações sobre a família: existem outros membros afetados (Figura 12.30 B); a mãe de II-5 era normal (não mostrado na figura); seu pai morreu acidentalmente muito jovem. O irmão de II-2 (II-4) e também o filho deste (III-5) são afetados. A transmissão homem a homem dá certeza de que o mecanismo de herança é autossômico dominante. A análise do heredograma deve considerar portanto duas questões: mecanismo de herança e critérios de certeza. Quando não há certeza, pode-se tentar conseguir outras informações, como variação fenotípica ou frequência de cada padrão de herança entre as famílias de afetados. A triagem de mutações em genes que, quando mutados, causam a doença ajuda a resolver a questão. O médico deve conhecer os possíveis mecanismos de herança dos distúrbios monogênicos mais comuns em sua especialidade, assim como a sua frequência relativa.

Deve-se sempre atentar para evidências de variação de expressividade, que são importantes no diagnóstico diferencial.

Voltemos ao heredograma da Figura 12.30 A. Considere que se trata de outra família em que II-2 e III-2 têm alta estatura e III-2 tem também cifoescoliose. Não foram feitos esforços no sentido de precisar o diagnóstico etiológico. III-3 apresentou luxação espontânea do cristalino. Seu oftalmologista suspeitou de síndrome de Marfan e solicitou ao ortopedista que vinha acompanhando III-2 que o reavaliasse considerando essa hipótese. À reavaliação, o ortopedista encontrou detalhes que haviam passado despercebidos nos exames anteriores: braços e pernas mais longos do que o normal e aracnodactilia. Considerando plausível a hipótese de síndrome de Marfan e preocupado com o risco de dissecção da aorta, solicitou avaliação cardiológica dos familiares de III-2, pelo lado materno. Esta situação ilustra a utilidade de se conhecer o espectro de variação fenotípica das doenças que apresentam expressividade variável. A presença de um sintoma deve alertar para a possibilidade de haver outros, que podem, entretanto, estar presentes apenas em outros membros da família.

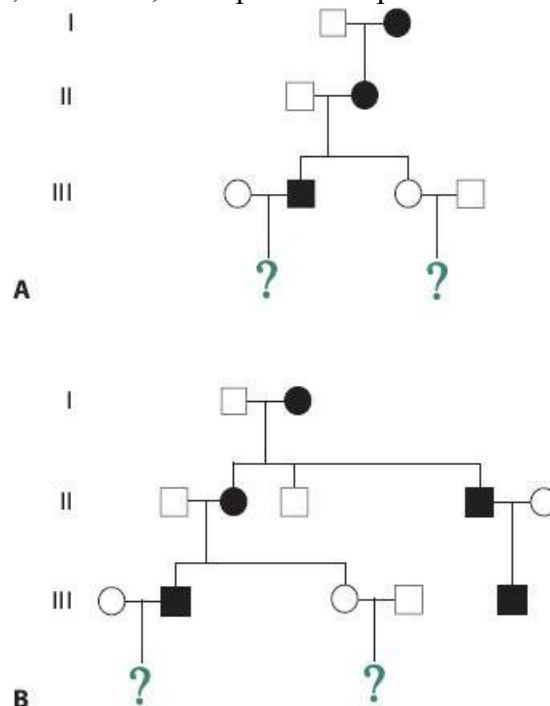



Figura 12.30 Heredogramas ilustrativos de situações diagnósticas sobre histórias familiares. **A.** Padrão de herança provavelmente autossômica dominante, mas pode ser também ligada ao X, semidominante, o que dificulta o cálculo de risco de recorrência para a geração IV. **B.** Com o acréscimo de dados (ver texto), tem-se certeza do padrão autossômico dominante.

Ao se fornecer orientação sobre uma doença, é importante poder informar, aos indivíduos em risco, sobre a probabilidade de desenvolvê-la ou de ter filhos afetados. Em geral, o médico considera como paciente apenas o *indivíduo que veio à consulta*. A coleta e a análise do heredograma podem mudar essa conduta, uma vez que se passa a identificar *sujeitos em risco* e que poderiam beneficiar-se de orientação ou de tratamento precoce. Um exemplo é o diabetes melito da maturidade. O diagnóstico de um caso em uma família implica que outros membros podem estar em risco, sendo recomendável avaliar o perfil glicêmico dos familiares. O mesmo é verdadeiro para muitas doenças prevalentes em que a cooperação entre componentes genéticos e ambientais é evidente.

Quando encaminhar um paciente ao geneticista

A Genética Médica é uma especialidade recente e está presente em poucas capitais do Brasil. A maioria dos exames não são pagos pelos seguros de saúde no país, sejam privados ou governamentais. Embora possa parecer exagerado, todas as famílias têm algum tipo de doença genética, desde que se investigue suficientemente. Isso cria limitações que influenciam a decisão de quando encaminhar um paciente/uma família ao geneticista. Em termos gerais, vale a regra de que devem ser encaminhados apenas casos que, em função da complexidade diagnóstica ou de manejo da família, extrapolem a capacidade de atendimento do profissional não geneticista. Alguns exemplos mais evidentes são: síndromes de malformações congênitas; atraso de desenvolvimento psicomotor ou deficiência intelectual, com ou sem malformações associadas; face estranha (*funny face*), com dismorfismos menores, com ou sem atraso de desenvolvimento psicomotor ou retardo mental associados; suspeita de erros inatos do metabolismo; dificuldade reprodutiva sem causa aparente, por exemplo dois ou mais abortos espontâneos, um aborto e um natimorto, natimorto malformado; malformações à ultrassonografia; diagnóstico pré-clínico; doenças heredodegenerativas; síndromes de cânceres familiares.

Perspectivas da era pós-genômica e Medicina translacional

Os principais desdobramentos da conclusão do sequenciamento do genoma humano são: (1) o grande número de genes identificado; em uma próxima fase, esses genes deverão ser caracterizados do ponto de vista funcional; (2) a evidência de que grande parte das proteínas humanas resulta de processamento alternativo, sendo necessário sequenciar e caracterizar o proteoma humano; (3) a identificação de grande número de polimorfismos, o que permite a construção de um mapa genético que cobre virtualmente todo o genoma. Para isso, deve aumentar o número e a diversidade de ferramentas para identificação

de genes envolvidos em doenças comuns; (4) uma vez que cada tecido expressa um conjunto diferente de genes segundo o estágio de desenvolvimento e conforme estados fisiológicos ou patológicos, a próxima etapa do projeto deverá enfocar os genomas funcionais e os associados a algumas doenças, como o projeto genoma do câncer. A maioria dos genes identificados levou à descoberta de novas proteínas e, muitas vezes, a novas rotas metabólicas. Isso sugere que o conhecido até agora do metabolismo humano não seja mais do que a ponta de um *iceberg*. Prevê-se que o quebra-cabeças esteja montado até o ano 2030.

O conhecimento atingido até o momento, no entanto, já permite aplicação na prática clínica (o termo translacional refere-se à transferência do conhecimento científico-laboratorial para o conjunto médico-paciente). O impacto maior é no diagnóstico molecular, que se deu até o momento no diagnóstico das síndromes caracterizadas por malformações congênitas associadas ou não a deficiência intelectual. Há cerca de duas décadas, o único exame disponível era o cariótipo. Atualmente, a detecção de CNV (variação do número de cópias) patogênicas pode ser feita através de CGH (hibridação genômica comparativa). Além disso, o sequenciamento do exoma permite a identificação de variantes potencialmente patogênicas, herdadas ou não, presentes em genes previamente relacionados a síndromes de malformações congênitas, associadas ou não à deficiência intelectual. O exoma pode ser feito por US$ 250.00. É possível prever que em poucos anos o exoma será substituído pelo sequenciamento completo do genoma, que é mais barato. Isto se justifica porque muitas variantes patogênicas não estão em éxons ou mesmo próximas a eles. O maior desafio é que todos nós apresentamos muitas variantes, tanto SNP (polimorfismo de nucleotídeo único) quanto CNV, e pode ser difícil identificar, entre elas, quais são as efetivamente patogênicas. Em outras áreas, os avanços são igualmente notórios, como no diagnóstico de neoplasias. A classificação molecular dos diversos tipos de câncer permite maior especificidade na conduta terapêutica. Em algumas situações, o padrão de expressão gênica orienta o tratamento, como no câncer de mama triplo negativo (ver Capítulo 20).

Na área do tratamento, alguns métodos destacam-se e mostram êxito em testes experimentais em modelos celulares ou animais. Uma família de vetores chamados CRISPR/CAS9 permite a clonagem de genes com localização mais precisa, de forma que é possível colocá-los junto a seus elementos regulatórios e, portanto, obter a expressão regulada do gene deficiente. Este modelo terapêutico é particularmente adequado para doenças causadas por perda de função gênica. Além disso, há procedimentos baseados em RNA de interferência, recomendados quando encontra-se excesso de um RNA normal, RNA que não deveria estar sendo expresso naquele tecido ou RNA completamente anormal. Nesses casos, a estratégia é a formação de um RNA de fita dupla, que sofre degradação. Os avanços obtidos nos últimos anos permitem antever que, no futuro, teremos terapias mais efetivas para grande número de doenças genéticas, raras ou prevalentes.

▸ Leitura complementar

CHEN, H. *Atlas of Genetic Diagnosis and Counseling*. Totowa, Humana Press, 2006.

GARD. Genetic and rare diseases Information Center, NIH. https://rarediseases.info.nih.gov/resources/3/genetics-resources

Genetic and rare conditions Site. http://www.kumc.edu/gec/support. Reúne informações sobre serviços de apoio para ampla lista de doenças.

GILBERT, SF. *Developmental Biology*. 8 ed. Sunderland, Sinauer Associates Inc., 2006.

GLUCKMAN, P, BEEDLE, A, HANSON, M. *Principles of Evolutionary Medicine*. Oxford: Oxford University Press, 2009. 320p.

GTR: Genetic tests review. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gtr. Cataloga serviços de diagnóstico molecular. Atualização em fluxo contínuo.

GUIMARÃES, RC. Essentials in the life process indicated by the self-referential genetic code. *Origins of Life and Evolution of Biospheres,* 44:269-277, 2014. https://www.researchgate.net/profile/Romeu_Guimaraes

INTERNATIONAL HUMAN GENOME SEQUENCING CONSORTIUM. Initial sequencing and analysis of the human genome. *Nature*, *409*:860-921, 2001.

McKUSICK, VA. *Mendelian Inheritance in Man (MIM)*. Baltimore: Johns Hopkins University Press, 1995. (As edições impressas e em CD-ROM são revisadas bienalmente; a versão *on line* [OMIM] é atualizada em fluxo contínuo.) http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez?db=omim.

NADEAU, JH. Transgenerational genetic effects on phenotypic variation and disease risk. *Human Molecular Genetics*, *18* (Review Issue 2):R202–R210, 2009.

NUSSBAUM, RL, McINEES, RR, WILLARD, HF. *Thompson & Thompson, Genética Médica*. 7ª edição. Rio de Janeiro: Editora Elsevier, 2008.

OSÓRIO, MRB, ROBINSON, W. *Genética Humana*. 2ª ed. Porto Alegre: ArtMed, 2006.

PAGON, R, ADAM, MP, ARDINGER HH, WALLACE SE, AMEMIYA A, BEAN LJH, BIRD TD, FONG C-T, MEFFORD HC, SMITH RJH, STEPHENS K. GeneReviews® Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993-2015. ISSN: 2372-0697. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK1116. Descrição de doenças, bases genéticas e diagnóstico. Atualização em fluxo contínuo.

PARDINI, MIMC, GUIMARÃES, RC. 1992 A systemic concept of the gene. *Genetics and Molecular Biology*, 15:713-721 https://www.researchgate.net/profile/Romeu_Guimaraes

PETRONIS, A. Epigenetics as a unifying principle in the aetiology of complex traits and diseases. *Nature*, *465*, doi:10.1038/nature09230, 2010.

RASSOULZADEGAN, M, CUZIN, F. The making of an organ. RNA mediated developmental controls in mice. *Organogenesis, 6*:33-6, 2010.

SCRIVER, CR, BEAUDET, AL, SLY, WS, VALLE, D. *The Metabolic and Molecular Bases of Inherited Diseases*. New York: McGraw-Hill Inc., 2005.

SPEICHER, M, ANTONARAKIS, SE, MOTULSKY, AG. (Ed.). *Vogel and Motulsky's Human Genetics*: *Problems and Approaches*. 4th ed. New York: Springer, 2010. 981p.

STEARNS SC. *Evolution in Health and Disease*. New York: Oxford University Press, 1999.

STRACHAN, T, READ, AP. *Human Molecular Genetics*. 4th ed. New York: Garland Science, 2010. 807 p.

13

Doenças Nutricionais

Jacqueline Isaura Alvarez-Leite ■ Solange Silveira Pereira ■ Enio Cardilo Vieira

A nutrição trata dos processos químicos e fisiológicos relacionados com a transformação dos nutrientes em constituintes do organismo. Por isso mesmo, ela é componente de grande importância para se atingir o crescimento, a reprodução, a saúde e a longevidade e está muito associada a diversos processos patológicos.

A nutrição fornece energia e substâncias essenciais ao organismo. O aporte energético deve ser adequado para cada indivíduo em relação a idade, gênero, momento fisiológico (gestação, aleitamento), tipo de trabalho (pesado, leve, sedentário), estação do ano, clima, constituição orgânica e hormonal. Caso o aporte não seja satisfatório, o indivíduo pode apresentar, a curto ou longo prazos, doenças nutricionais. Estas envolvem, de um lado, carências de nutrientes, os quais fornecem proteínas, energia, vitaminas e minerais; deficiências de um ou mais desses elementos provocam inúmeros quadros carenciais, de gravidade variável, às vezes até fatais. De outro lado, excesso de energia ou de algumas vitaminas também resulta em doença nutricional. Neste grupo, a condição de maior importância é a obesidade.

As causas de deficiências nutricionais são muito variadas. As mais importantes são carência primária (relacionada quase sempre com pobreza), doenças crônicas e debilitantes (câncer, como o exemplo mais notório), infecções, alcoolismo e doenças do sistema digestivo que interferem com a ingestão, digestão ou absorção dos alimentos.

Neste capítulo serão descritas as carências nutricionais, as alterações na homeostase de vitaminas e minerais, o excesso de gordura corporal (obesidade), a síndrome metabólica, os transtornos da alimentação e algumas doenças associadas à nutrição, como a aterosclerose e o câncer.

▸ Nutrientes

Os nutrientes são os constituintes da alimentação necessários para manter as funções corporais normais. Além de energia, fornecem moléculas essenciais para o organismo que não podem ser sintetizadas em velocidade suficiente para as necessidades dos indivíduos nos diferentes momentos da vida. Os nutrientes incluem carboidratos, proteínas, lipídeos, fibras, minerais e vitaminas. Proteínas, lipídeos e carboidratos constituem os chamados *macronutrientes*, por entrarem na dieta em quantidades maiores, representando as fontes principais de energia. Vitaminas e minerais constituem os *micronutrientes*, por serem necessários em pequenas quantidades.

Energia

A degradação dos nutrientes no organismo resulta, entre outras, em energia, essencial para os processos biológicos. Como regra para cálculos, proteínas, lipídeos e carboidratos produzem, respectivamente, 4, 9 e 4 kcal/g. As bebidas alcoólicas também contribuem para o aporte energético, uma vez que o etanol fornece 7 kcal/g.

Cerca de 60% da energia gasta no organismo é usada para manter o metabolismo basal, ou seja, a energia necessária para as atividades essenciais como respiração, temperatura corporal, batimentos cardíacos etc. O metabolismo basal leva em consideração o gênero, a idade, o peso e a altura do indivíduo. A taxa metabólica basal normalmente é calculada pela equação de Harris Benedict:

Para homens: $66{,}4 + 13{,}7 \times \text{peso (kg)} + 5 \times \text{altura (cm)} - 6{,}7 \times \text{idade (anos)}$

Para mulheres: $65{,}1 + 9{,}5 \times \text{peso (kg)} + 1{,}8 \times \text{altura (cm)} - 4{,}6 \times \text{idade (anos)}$.

O restante da energia no organismo é gasto para o efeito térmico dos alimentos e a atividade física. *Efeito térmico* dos alimentos ou termogênese induzida pela dieta é a energia gasta na digestão e absorção dos alimentos. A termogênese varia de acordo com a composição da dieta. Cafeína e nicotina podem aumentar o efeito térmico dos alimentos. Entre os macronutrientes, as gorduras são as que têm o menor efeito térmico, perdendo apenas 4% da energia para sua absorção. Carboidratos e proteínas perdem mais energia (cerca de 25%) nesse processo.

A atividade física é um componente bastante variável e o principal fator determinante das diferenças entre o gasto energético em indivíduos do mesmo gênero, altura, peso e idade. Por isso mesmo, sua contribuição percentual varia muito. Além disso, após um período de atividade física, o metabolismo basal aumenta para repor os nutrientes perdidos durante os exercícios.

Há várias maneiras de se estimar as necessidades de energia de um indivíduo. A mais simples assume que, para cada quilograma de peso ideal, deve-se ingerir 30 a 50 kcal/dia, variação essa que resulta das diferenças individuais na atividade física. O peso ideal baseia-se no índice de massa corporal (IMC), que estima que um indivíduo deve ter entre 18,5 a 24,99 kg para cada metro de altura ao quadrado. A faixa de peso ideal pode ser calculada multiplicando o quadrado da altura (m^2) por 18,5 (peso mínimo) ou por 24,99 (peso máximo). Assim, um indivíduo de 1,70 m de altura e que pesa 70 kg está dentro do seu peso ideal (entre 53,5 kg e 72,2 kg) e deve ingerir diariamente de 2.100 a 3.500 kcal, dependendo do grau de atividade física. A energia provinda dos alimentos deve ser distribuída entre os principais macronutrientes dentro de uma faixa de

recomendação (relacionada com a menor incidência de alterações nutricionais). A distribuição percentual de calorias dos macronutrientes é mostrada no Quadro 13.1.

Quadro 13.1 Recomendações de ingestão alimentar para indivíduos saudáveis

Parâmetro	Recomendação
Peso corporal	Atingir e manter o peso ideal
Proteínas	10 a 20% das quilocalorias totais
Gorduras totais	30% das quilocalorias totais
Gordura saturada	Menos de 10% das quilocalorias totais
Gordura poli-insaturada	2 a 10% das quilocalorias totais
Gordura monoinsaturada	10 a 15% das quilocalorias totais
Colesterol	Menos de 300 mg/dia
Carboidratos	50 a 60% das quilocalorias totais
Fibras	30 a 40 g/dia
Sal	3 a 8 g de sal (2,4 a 3 g de sódio)
Bebidas alcoólicas	Limitar a 1 a 2 drinques/dia para mulheres e homens, respectivamente

Proteínas

As principais funções das proteínas são fornecimento de energia e oferta de aminoácidos para a síntese de proteínas e outros compostos nitrogenados. A necessidade diária de proteínas em um adulto está em torno de 0,75 g/kg de peso; para crianças, recomenda-se 1,5 g/kg de peso. Em uma dieta adequada, aconselha-se que, pelo menos, um terço das proteínas seja de alto valor biológico (que contém todos os aminoácidos essenciais em proporções adequadas).

A ingestão média de proteínas é de aproximadamente 100 g/dia; a contribuição endógena (secreções digestivas e descamação da mucosa) é de cerca de 70 g/dia. Desse total, apenas 6 a 12 g são excretadas nas fezes, o que leva à conclusão de que mais de 90% das proteínas na luz intestinal são absorvidas. No processo de absorção, a digestibilidade de uma proteína deve também ser considerada; *digestibilidade* é definida como a relação entre a proteína (ou nitrogênio) absorvida e a ingerida. Em geral, as proteínas de origem animal têm digestibilidade de cerca de 90% e as de origem vegetal, de 67 a 82%.

Um indivíduo adulto mantém constante a quantidade de proteínas de seu organismo, não havendo armazenamento expressivo. Embora ricos em proteínas, os músculos não têm a função de armazená-las, pois suas proteínas são utilizadas para a função contrátil. Em adultos saudáveis, com peso estável e não atletas, a quantidade de nitrogênio incorporada ao organismo corresponde à quantidade de nitrogênio excretada. Em períodos de crescimento, gestação ou convalescença, o balanço de nitrogênio é positivo para garantir sua oferta para as sínteses celulares. Balanço nitrogenado negativo ocorre em situações de restrição proteica, doenças debilitantes e ingestão de proteínas de baixo valor biológico.

Lipídeos

Os lipídeos distribuem-se amplamente na natureza e estão presentes em quase todos os alimentos. Além de fonte de energia, fornecem também ácidos graxos essenciais, são veículos de vitaminas lipossolúveis e melhoram o paladar dos alimentos. Do ponto de vista energético, os mais importantes são os triglicerídeos contidos em gorduras e óleos.

Os ácidos graxos essenciais *linoleico* (da série ω-6) e *alfalinolênico* (da série ω-3) são encontrados, sobretudo, em óleos vegetais e peixes de águas frias, respectivamente. Ambos são precursores de eicosanoides (prostaglandinas, tromboxanos e leucotrienos) e participam da estrutura de fosfolipídeos e de componentes de membranas biológicas, além de serem importantes no transporte de lipídeos no sangue. O ácido linoleico, por fazer parte da estrutura de esfingolipídeos, tem papel ainda na manutenção da barreira hídrica da epiderme.

As enzimas ciclo-oxigenase e lipo-oxigenase utilizam o ácido araquidônico (derivado do ω-6) e eicosapentaenoico (EPA – derivado do ω-3) como substratos para a síntese de eicosanoides. O produto dessas reações, dependendo do ácido graxo disponível, são prostaglandinas com efeitos diferentes: aquelas vindas do ω-6 são pró-inflamatórias e pró-trombóticas, enquanto as derivadas do ω-3 são anti-inflamatórias e antitrombóticas. Por isso, EPA e outros ω-3 vêm sendo utilizados como agentes no tratamento de inflamações e de estados pró-trombóticos.

O colesterol, produzido exclusivamente em tecidos animais, não fornece energia. No entanto, exerce inúmeras funções importantes, como modulador da fluidez das membranas celulares e precursor de hormônios esteroides e sais biliares. O excesso de colesterol na dieta ou seu catabolismo deficiente estão relacionados com a aterosclerose (ver adiante).

Carboidratos

Como são as moléculas orgânicas mais abundantes na natureza, os carboidratos possuem ampla faixa de funções, incluindo fornecimento de energia, componentes de membranas celulares e atuação na comunicação intercelular. As formas mais simples de carboidratos são divididas em mono ou dissacarídeos (os chamados açúcares), enquanto as mais complexas são o amido e a maioria das fibras alimentares.

Os carboidratos são os principais combustíveis celulares; têm importante efeito poupador de proteínas e ação anticetogênica e são precursores de ácidos graxos. Por isso, o excesso de ingestão de carboidratos gera aumento de lipídeos corporais.

As *fibras alimentares* são polímeros de origem vegetal que não são digeridos pelas enzimas dos animais. Nesse grupo incluem-se: lignina, celuloses, hemiceluloses, xilanas, pectinas, gomas e mucilagens. As fibras dividem-se em dois grandes grupos: (1) *solúveis*, a cujo grupo pertencem as pectinas, gomas, mucilagens e alguns tipos de hemicelulose; (2) *insolúveis*, como celulose, lignina e alguns tipos de hemicelulose. Cereais integrais, frutas e hortaliças são alimentos ricos em fibras insolúveis, enquanto feijão, soja, aveia, mamão, laranja, maçã, cenoura, abóbora e castanhas contêm grande quantidade de fibras solúveis.

As fibras têm grande capacidade de reter água, contribuindo para o aumento do volume de uma refeição sem aumentar o aporte energético. As *fibras insolúveis* aumentam o peristaltismo e, assim, a velocidade do trânsito intestinal. Populações com alta ingestão dessas fibras apresentam menor incidência de câncer colônico, doença diverticular do cólon e constipação intestinal. As *fibras solúveis* formam um gel com o bolo alimentar, tornando a absorção de nutrientes mais lenta. A consequente redução na taxa de absorção de carboidratos pelo uso de fibras solúveis é especialmente útil em diabéticos, pois libera glicose mais lentamente para o sangue, reduzindo o pico glicêmico. Outra característica das fibras solúveis é a alta fermentabilidade pelas bactérias colônicas, que produz gases e ácidos graxos de cadeia curta (acetato, propionato e butirato) utilizados como fonte de energia no cólon. Os efeitos das fibras solúveis sobre a hipercolesterolemia também são bastante conhecidos: ingestão de 15 a 30 g de fibras solúveis por dia é capaz de reduzir a colesterolemia por diminuir a absorção de ácidos biliares. Como os ácidos biliares derivam do colesterol, sua maior excreção intestinal resulta em maior transformação do colesterol em ácidos biliares (para manter os níveis fisiológicos), reduzindo o estoque hepático de colesterol.

Vitaminas

As vitaminas, que realizam diversas funções no organismo, são substâncias orgânicas essenciais à vida em pequenas quantidades (mg/dia). As vitaminas podem ser classificadas em hidrossolúveis (complexo B e vitamina C) e lipossolúveis (A, D, E e K). As *vitaminas hidrossolúveis* têm excreção eficiente, mas necessitam de ingestão frequente; por outro lado, quadro de hipervitaminose é raro. As *vitaminas lipossolúvies* podem ser armazenadas em maiores quantidades no organismo e, assim, a frequência de ingestão pode ser menor; contudo, quadros de hipervitaminose são comuns, principalmente quando a suplementação é feita em excesso.

Praticamente todas as vias metabólicas no organismo utilizam, pelo menos, uma vitamina. Muitas vezes, inúmeras vitaminas participam de uma mesma via ou reação enzimática. Por isto, e pelo fato de que várias hipovitaminoses primárias aparecem em conjunto, os sinais e sintomas de muitas delas são semelhantes. Sinais clínicos mais comuns da deficiência de vitaminas são fraqueza, perda de peso, lesões da pele, alterações cognitivas, diarreia ou outras lesões do trato digestivo. As recomendações dietéticas, as principais funções, os sinais de deficiência e as fontes de vitaminas estão resumidos no Quadro 13.2.

▸ Síndromes carenciais

A desnutrição proteico-calórica (DPC) ou proteico-energética é definida como o espectro de situações patológicas que resultam da falta, em várias proporções, de proteínas e calorias. Inúmeras são as causas de DPC, que pode resultar de aporte inadequado de energia (desnutrição primária) ou, secundariamente, de alterações na digestão, na absorção e no aproveitamento de nutrientes ou de infecções (por maior consumo). A desnutrição primária é mais comum em crianças e, dependendo da sua intensidade, compromete de modo irreversível o crescimento e o desenvolvimento.

Desnutrição caracteriza-se por índice de massa corporal inferior a 16 kg/m². Alternativamente, uma criança com perda de peso acima de 20% do peso habitual é considerada desnutrida. Muitas vezes, no entanto, apenas os parâmetros de peso e altura não são suficientes para diagnosticar desnutrição, pois em alguns casos a doença transcorre com edema, o que pode mascarar a perda ponderal. Assim, deve-se fazer uma avaliação nutricional completa para se constatar não só a existência como também o grau de desnutrição.

Marasmo (tipicamente por carência proteico-energética) e *kwashiorkor* (deficiência proteica com ingestão energética adequada) são as formas clássicas de desnutrição infantil. Na prática, porém, podem existir formas intermediárias, em que se mesclam as manifestações de cada tipo de deficiência.

Quadro 13.2 Funções, sinais de deficiência e principais fontes de vitaminas

Vitamina	Funções	Deficiência	Fontes

Tiamina (B1)	Metabolismo de carboidratos, função do coração, nervos e músculos	Beribéri, perda de apetite, neuropatia, fadiga, paralisia, insuficiência cardíaca, síndrome de Wernicke-Korsakoff	Carnes, grãos enriquecidos, legumes
Riboflavina (B2)	Coenzima (FAD, FMN), metabolismo proteico e energético	Queilose, glossite, erupções cutâneas	Leite, carnes, vegetais verdes
Niacina (B3)	Formação de CoA, integridade intestinal e do sistema nervoso	Pelagra, fraqueza, falta de apetite, neurite, dermatite, confusão mental	Carnes, amendoim, legumes
Piridoxina (B6)	Coenzima no metabolismo de aminoácidos e proteínas	Anemia, irritabilidade, convulsões, neurite	Grãos, sementes, fígado, rim, ovos, vegetais
Ácido fólico (B9)	Síntese de purinas e timidina (DNA), maturação de hemácias	Anemia megaloblástica, defeitos do tubo neural	Fígado, vegetais verdes, legumes
Cobalamina (B12)	Síntese do heme e formação de hemácias	Anemia perniciosa, neuropatia periférica	Fígado, rim, leite, ovos, carnes
Vitamina C	Antioxidante hidrossolúvel, formação de colágeno, absorção de ferro	Escorbuto, anemia, hemorragias, aumento do estresse oxidativo	Frutas cítricas, tomate, folhas
Vitamina A	Adaptação visual, sinalização e expressão gênica	Cegueira noturna, xeroftalmia, alterações na pele	Retinol: fonte – animal Carotenos: fonte – vegetais
Vitamina D	Manutenção do cálcio sérico, calcificação óssea	Raquitismo, osteomalácia	Óleo de peixes, exposição à luz solar
Vitamina E	Antioxidante lipídico	Fragilidade de hemácias, anemia, neuropatia periférica	Óleos vegetais, ovos, carnes, cereais
Vitamina K	Coagulação sanguínea e atividade de proteínas que se ligam ao cálcio	Tendência a hemorragias	Folhas verdes, leite, carnes, ovos, frutas

Marasmo

A principal causa de marasmo na infância é a restrição crônica na ingestão de alimentos. Marasmo é diagnosticado quando o peso cai para 60% ou menos dos parâmetros normais para o gênero, a altura e a idade. O quadro desenvolve-se insidiosamente durante meses ou anos, dependendo do grau da restrição alimentar, mas pode ser resultado não só da falta de alimentos como também de anorexia relacionada com doenças como alcoolismo, enfermidades do sistema nervoso central ou resposta catabólica a doenças. Indivíduos sob várias situações de agressão são mais propensos ao marasmo, sobretudo idosos, que têm acesso limitado a alimentos. Como regra, deficiências de vitaminas e minerais também estão associadas. Pela oferta reduzida de glicose, ocorre depleção do glicogênio hepático, acarretando aumento da neoglicogênese para manter a glicemia. A concentração de glicose e, consequentemente, de insulina caem no plasma. A queda de insulina é o principal fator que estimula os hormônios contrarregulatórios, levando a lipólise, proteólise, cetogênese, gliconeogênese e redução da síntese proteica. O resultado desse quadro metabólico é o aumento na produção de ácidos graxos e corpos cetônicos para serem usados como combustíveis pelo organismo, além da perda de proteínas musculares.

No marasmo, ocorrem tipicamente perda muscular generalizada e acentuada redução do tecido subcutâneo. Os pacientes apresentam-se emagrecidos, desidratados e com sinais de deficiências específicas de minerais ou vitaminas. Os cabelos são

esparsos, finos e secos, sem o brilho normal, sendo facilmente arrancados sem causar dor. A pele é seca e fina, tem pouca elasticidade e dobra-se facilmente. As crianças apresentam-se apáticas, mas com aparência de atentas e ansiosas devido à falta de tecido adiposo na região periorbital. Alguns pacientes são anoréticos, enquanto outros são famintos. A ingestão de quantidades maiores de alimentos, porém, leva a vômitos e diarreia. Esta última ocorre também devido a hipotrofia intestinal e a infecções associadas. A diminuição na ingestão de energia acarreta redução no metabolismo basal, visando prolongar a vida e conservar as proteínas e a função dos órgãos. O resultado são hipovolemia, bradicardia e hipotermia.

Embora mantida dentro dos limites da normalidade, a glicemia cai geralmente após períodos de jejum que ultrapassam 6 h, pela falta de reservas de glicogênio. As vísceras são pequenas e o abdome distendido, principalmente pela hipotonicidade dos músculos abdominais. Edema periférico não é comum, mas pode aparecer em casos de reidratação intravenosa, retenção de sódio e outros fatores. Ocorrem ainda hipovitaminoses e imunodepressão (principalmente da resposta adaptativa). O aparecimento de infecções, por causa da baixa resposta imunitária, aumenta mais ainda as necessidades nutricionais, piorando o quadro. As principais complicações e causas de morte são gastroenterite, desidratação, infecções respiratórias e lesões oculares pela deficiência de vitamina A.

Caquexia é uma forma de desnutrição proteico-energética intensa e crônica, secundária a inúmeras doenças (câncer, AIDS, doenças infecciosas debilitantes etc.). Não há consenso sobre a definição de caquexia. De modo prático, *caquexia é entendida como uma síndrome metabólica complexa associada a alguma doença subjacente e caracterizada por perda acentuada da massa muscular, com ou sem perda da massa gorda*. Uma característica marcante da caquexia é a grande perda de peso em adultos (corrigida para retenção de líquidos) ou falha de crescimento em crianças (excluindo os distúrbios endócrinos). Anemia, anorexia, fraqueza geral, inflamação, resistência à insulina e aumento da degradação de proteínas musculares são frequentemente associadas à caquexia.

A caquexia é um quadro grave que ocorre em cerca da metade de pacientes com câncer, contribuindo para a alta mortalidade nesses pacientes. A caquexia do câncer pode ser atribuída, além da ação de citocinas pró-inflamatórias (p. ex., IL-6 e TNF-α), à produção de substâncias pelo tumor, como o fator de indução de proteólise (*proteolysis-inducing factor* – PIF) e o fator mobilizador de lipídeos (*lipid-mobilising factor* – LMF). Como resultado, ocorrem diminuição da gordura corporal, aumento do gasto energético e diminuição da miosina muscular, o que leva a hipotrofia muscular e redução da energia corporal. A morte nos casos de caquexia resulta, em geral, da hipotrofia muscular generalizada associada a comprometimento da imunidade.

Kwashiorkor

Kwashiorkor é o termo utilizado para descrever a condição resultante da ingestão inadequada de proteínas, mas com quantidade suficiente de energia. Porém, pode-se falar em *kwashiorkor* toda vez que a deficiência da ingestão proteica é proporcionalmente maior do que a deficiência calórica. A condição é comum em regiões pobres do planeta em que a disponibilidade de calorias pode até ser adequada, mas sem a ingestão de produtos ricos em proteínas, em geral mais caros.

Do ponto de vista metabólico, não ocorre o quadro de hipometabolismo descrito no marasmo, pois a ingestão energética adequada mantém a insulina circulante em níveis normais. Assim, hormônios como glucagon e corticoides encontram-se diminuídos, prevenindo vias de catabolismo, como lipólise e proteólise. Embora os altos níveis de insulina estimulariam a síntese de proteínas nobres como albumina e imunoglobulinas, tal não acontece pela baixa disponibilidade de aminoácidos. Com isso, há redução da pressão oncótica, contribuindo para o aparecimento de edemas. Por outro lado, a síntese aumentada de ácidos graxos, devido ao excesso de carboidratos e à redução do transporte de lipídeos no plasma (por falta de proteínas para a síntese de lipoproteínas), leva a infiltração gordurosa do fígado (esteatose) e a hepatomegalia.

O quadro clínico do *kwashiorkor* inclui edema dos membros inferiores (Figura 13.1), podendo acometer, nos casos mais graves, também braços e face. A maioria dos pacientes mostra lesões parecidas com as da pelagra (deficiência de niacina) nas áreas de edema. Nesses locais, a pele torna-se eritematosa e brilhante; em outras regiões, mostra ressecamento, hiperceratose e hiperpigmentação. Na maioria dos casos, o tecido subcutâneo está preservado, enquanto a massa muscular é escassa. A perda de peso pode ser mascarada pelo edema, mas, mesmo sem ele, não é tão evidente como no marasmo, pela preservação do tecido adiposo. Cabelos crespos tornam-se lisos e sua coloração fica castanho-clara, ruiva, ou mesmo louro-claro, por falta de pigmentação. Quando a carência proteica é sazonal, pode ocorrer o *sinal da bandeira*, em que surgem faixas transversais de cabelos com diferentes tonalidades (as mais claras representando crescimento do cabelo nos períodos de carência e as mais escuras, nas épocas de ingestão mais adequada). Os pacientes são pálidos (pela anemia) e apresentam extremidades frias e cianóticas. O fígado está aumentado de volume e tem bordas arredondadas, pelo acúmulo de gordura. O tônus e a força musculares estão reduzidos, assim como o peristaltismo intestinal.

Figura 13.1 *Kwashiorkor.* **A.** Edema dos membros inferiores. **B.** Lesões cutâneas. (Cortesia do Prof. Paulo Pimenta Figueiredo Filho, Belo Horizonte-MG.)

As complicações da doença são as mesmas do marasmo, embora diarreia e infecções respiratórias e da pele sejam mais frequentes e mais graves. As causas de morte mais comuns são edema pulmonar, broncopneumonia, septicemia, gastroenterite e distúrbio hidroeletrolítico.

Síndrome de realimentação

A síndrome de realimentação caracteriza-se por manifestações ligadas a distúrbios hidroeletrolíticos associados à introdução de alimentos em pacientes gravemente desnutridos ou em jejum por mais de sete dias. A adaptação metabólica que ocorre nos estados de jejum tem a função de garantir a sobrevivência do indivíduo. O jejum leva ao consumo das reservas de glicogênio e ao aumento de glucagon, que estimula a lipólise, para fornecimento de energia à maioria dos tecidos, e a proteólise, que mantém os níveis de glicemia por meio da neoglicogênese. Perda de gorduras e de proteínas corporais acompanham-se de depleção de alguns íons como potássio, fosfato e magnésio. Porém, mecanismos homeostáticos mantêm as concentrações séricas desses íons próximas do normal, em detrimento dos estoques intracelulares. Assim, os níveis séricos podem permanecer normais, apesar de redução acentuada nos níveis intracelulares e corporais totais. A reintrodução de alimentos leva ao rápido declínio da neoglicogênese e lipólise, mediado por aumento da insulina. Esta, por sua vez, estimula o influxo de potássio, fosfato e magnésio extracelulares para o compartimento intracelular. Como os níveis intracelulares desses íons são baixos, o elevado gradiente de concentração entre os dois compartimentos causa rápida queda nas suas concentrações extracelulares. A neutralidade osmótica é assegurada pela maior retenção de sódio e água. Por outro lado, a reativação de vias metabólicas dependentes de carboidratos aumenta a demanda de tiamina, necessária para várias etapas no metabolismo da glicose.

Deficiência de fosfato, magnésio, potássio e tiamina pode ocorrer em diferentes graus em diferentes pacientes. Indivíduos alcoolistas crônicos, com marasmo ou *kwashiorkor*, são os mais vulneráveis às consequências metabólicas dessas deficiências.

Os sinais e sintomas da síndrome de realimentação são variáveis e resultam de mudanças nos eletrólitos séricos, que afetam o potencial de membrana celular, reduzindo a função de neurônios e de células dos músculos cardíaco e esquelético.

O quadro clínico geralmente reflete o tipo e a gravidade da anormalidade metabólica; quando os distúrbios eletrolíticos são discretos, os pacientes são assintomáticos. As manifestações iniciais mais comuns são náuseas, vômitos e letargia, evoluindo para insuficiência respiratória e cardíaca, hipotensão, arritmias, delírio, coma e morte. Se o diagnóstico e as medidas adequadas não forem instituídas prontamente, ocorre rápida deterioração clínica. As alterações bioquímicas e as principais manifestações da síndrome de realimentação estão resumidas na Figura 13.2.

■ Alterações na homeostase de vitaminas hidrossolúveis

Tiamina (vitamina B_1)

Tiamina foi a primeira vitamina identificada e, por ser uma “amina essencial à vida”, deu o nome ao grupo de “vitamina”

(embora a maioria das vitaminas não sejam aminas). A absorção da tiamina ocorre preferencialmente no jejuno por transporte ativo saturável. Ainda no intestino, é convertida em pirofosfato de tiamina, que alcança a circulação e se liga à albumina. Seu armazenamento ocorre principalmente nos músculos; a excreção é renal.

A tiamina exerce três funções importantes no metabolismo: (1) no metabolismo energético, atua na descarboxilação de cetoácidos, como coenzima de descarboxilases do piruvato e do alfacetoglutarato. Por causa disso, sua deficiência resulta em menor produção de ATP; (2) em vias biossintéticas, como na reação da transcetolase, importante para a formação NADPH e pentoses; (3) em neurotransmissores e na condução nervosa, uma vez que a tiamina influencia os canais de sódio e a síntese de catecolaminas e de outros neurotransmissores. A deficiência da tiamina causa o *beribéri* (seco e úmido).

Pacientes com *beribéri úmido* apresentam edema generalizado devido à insuficiência cardíaca, esta decorrente da incapacidade contrátil do miocárdio por degeneração hidrópica das miocélulas, perda focal de estriações, focos de necrose e hialinose. A doença pode ter evolução aguda e mesmo fulminante. Nos casos crônicos, em torno dos focos de miocardiocitólise surgem inflamação e fibrose.

O *beribéri seco* caracteriza-se por polineurite crônica envolvendo nervos motores e sensitivos. A lesão inicial ocorre na bainha de mielina dos nervos periféricos. Na porção sensitiva, além do comprometimento dos nervos, há desmielinização dos funículos posteriores da medula e cromatólise de neurônios dos gânglios espinhais. O comprometimento dos nervos motores leva a hipotrofia dos músculos correspondentes. Inicialmente, ocorrem parestesia e fraqueza dos membros; à medida que a doença se agrava, a polineurite estende-se e surge hipotrofia muscular; a marcha torna-se instável, às vezes atáxica. A morte sobrevém por insuficiência respiratória ou cardíaca.

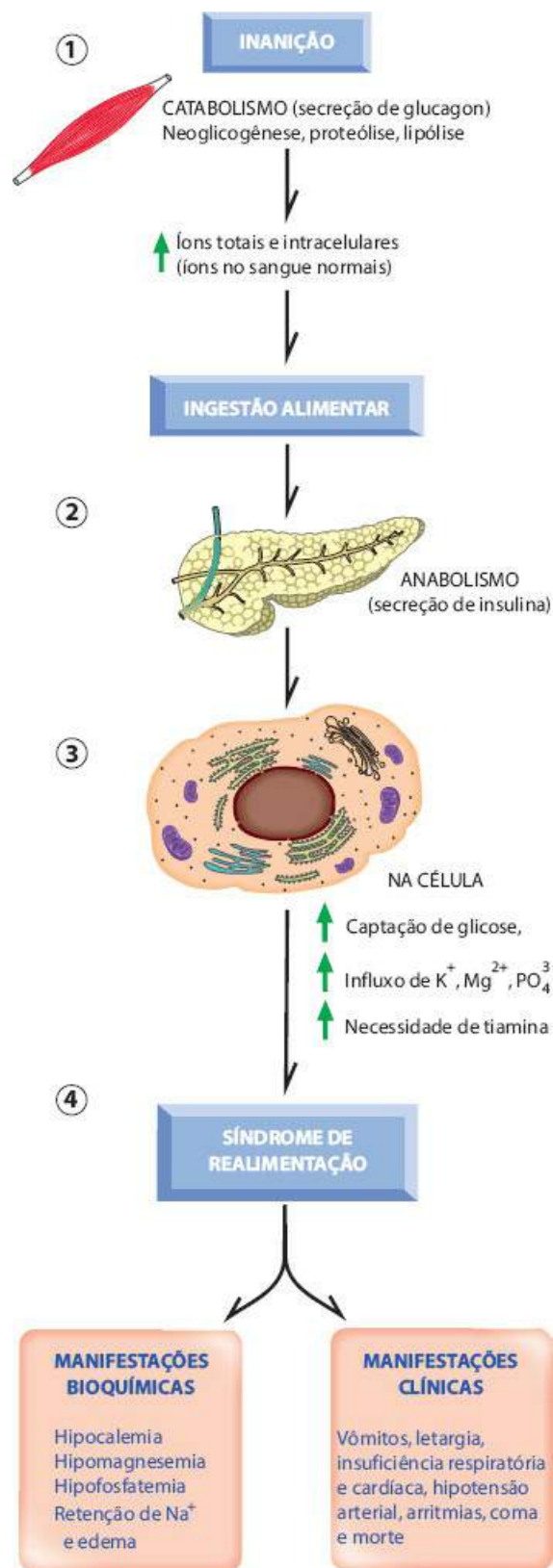



Figura 13.2 Sequência de eventos desencadeadores da síndrome de realimentação. As perdas de gordura corporal e de proteínas acompanham-se de depleção de potássio, fosfato e magnésio corporais, embora suas concentrações séricas sejam mantidas próximo da normalidade, em detrimento dos estoques intracelulares (1). Com a realimentação, ocorre aumento de insulina e do anabolismo (2), o que estimula influxo de potássio, fosfato e magnésio para o compartimento intracelular, levando a queda nas concentrações extracelulares (3). Com a redução dos íons séricos, aparecem as manifestações clínicas típicas da síndrome (4).

Atualmente, a forma mais comum de manifestação da deficiência de tiamina é a síndrome de Wernicke-Korsakoff, associada ao alcoolismo. A encefalopatia de Wernicke caracteriza-se por nistagmo, marcha atáxica, paralisia do olhar conjugado e confusão mental. A psicose de Korsakoff cursa com perda da memória de retenção, defeito no aprendizado e perda da memória passada; a memória imediata permanece intacta. Estudos de imagem na encefalopatia de Wernicke revelam lesões na porção medial do tálamo e no mesencéfalo, dilatação do terceiro ventrículo e hipotrofia dos corpos mamilares (ver Figura 26.96). Necrópsias de pacientes com encefalopatia de Wernicke mostram que o dano cerebral é mais frequente do que

diagnosticado em vida. As lesões corticais e na região basal do cérebro, causadas pelo álcool e agravadas pela deficiência de tiamina, podem estar presentes antes mesmo do diagnóstico clínico.

Especial atenção deve ser dada aos pacientes alcoolistas ou desnutridos que são hospitalizados. Por afetar o metabolismo de carboidratos, a administração de solução de glicose, sem a reposição da vitamina, pode desencadear a síndrome carencial, uma vez que o metabolismo da glicose depende da tiamina para sua oxidação.

Riboflavina (vitamina B_2)

A riboflavina é formada por um núcleo heterocíclico (isoaloxazina) ligado ao radical ribitil. É amarela, fotossensível, termoestável, insolúvel em meio ácido e destruída em meio alcalino. A vitamina, sintetizada por vegetais e microrganismos, faz parte das moléculas FAD e FMN, importantes no transporte de elétrons na cadeia respiratória. Sua deficiência não está associada a nenhuma doença humana de importância. Os sinais clínicos de sua deficiência são inespecíficos, sendo os mais comuns dermatite e queilose nos cantos da boca.

Piridoxina (vitamina B_6)

Vitamina B_6, que existe sob as formas de piridoxina, piridoxal e piridoxamina, está presente em praticamente todos os alimentos. A piridoxina é encontrada em plantas, enquanto o piridoxal e a piridoxamina estão contidos em produtos animais. Todos servem como precursores da coenzima piridoxal fosfato, que atua em reações envolvendo principalmente aminoácidos (transaminação, desaminação, descarboxilação e condensação). A isoniazida, usada no tratamento da tuberculose, pode induzir deficiência da vitamina B_6 por formar um derivado inativo com o piridoxal fosfato.

As manifestações clínicas da deficiência da vitamina lembram aquelas da deficiência de niacina. Crianças que recebem alimentos autoclavados podem desenvolver deficiência da vitamina B_6 (ela é termossensível), que se caracteriza por alterações na pele e no eletrocardiograma. Nos estágios avançados, pode haver neuropatia periférica por desmielinização. Como a vitamina está envolvida na síntese do heme, sua deficiência associa-se a anemia hipocrômica que não responde à suplementação com ferro. Outra repercussão da sua carência é hiper-homocisteinemia, já que a vitamina, juntamente com o folato e a vitamina B_{12}, é necessária na conversão da homocisteína em metionina (Figura 13.3). A hiper-homocisteinemia é importante fator de risco para aterosclerose e diabetes melito, uma vez que aumenta o estresse oxidativo (Capítulo 16).

Niacina (ácido nicotínico)

A niacina ou ácido nicotínico é sintetizada a partir do triptofano, sendo necessários cerca de 60 mg de triptofano para produzir 1 mg de niacina. Se o suprimento deste aminoácido for suficiente para satisfazer as necessidades da síntese proteica em geral e para a síntese de niacina, esta deixa de ser uma vitamina. A vitamina é componente do NAD e do NAPH, que funcionam como coenzimas de desidrogenases e participam no transporte de elétrons na cadeia respiratória. A niacina é encontrada em grãos não refinados, cereais, leite, carne e, especialmente, fígado.

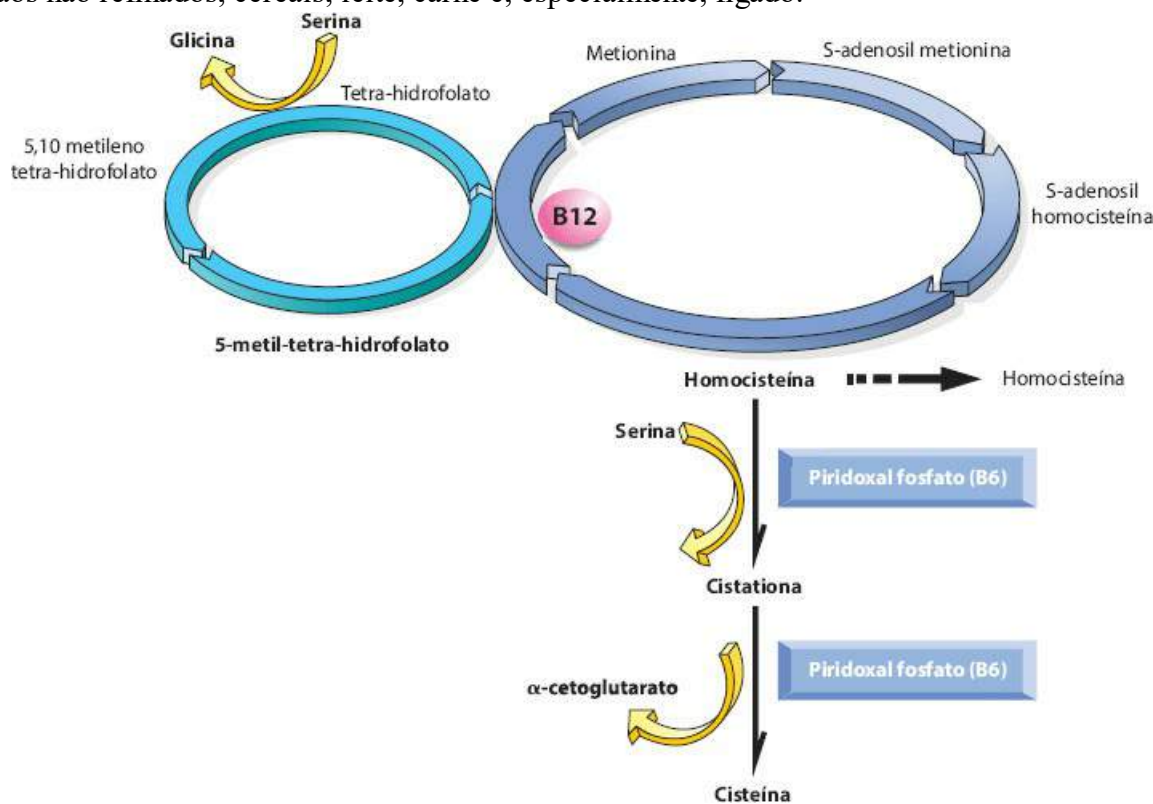



Figura 13.3 Interações de vitaminas no metabolismo da homocisteína. A homocisteína gerada no metabolismo celular pode ser transformada em metionina por uma enzima dependente de vitamina B_{12} que lhe adiciona um grupo metil. O doador deste grupo metil é o 5-metil-tetra-hidrofolato (ácido fólico funcional). Na deficiência de folato ou de vitamina B_{12}, a homocisteína não é convertida e acumula-se no sangue. Outra via do metabolismo da homocisteína é sua transformação em cisteína, em reação

dependente de piridoxal fosfato (vitamina B_6). Em caso de deficiência de uma dessas três vitaminas, ocorre acúmulo de homocisteína, desencadeando seu aumento no sangue e na urina.

Deficiência de niacina, que causa a *pelagra*, resulta principalmente de ingestão insuficiente da vitamina, de seus precursores ou do triptofano; pode ser provocada também por alcoolismo crônico, má absorção intestinal e uso de muitos medicamentos, como 5-fluorouracila, isoniazida, pirazinamida, 6-mercaptopurina, hidantoína, fenobarbital e cloranfenicol.

Figura 13.4 Pelagra. **A.** Lesões cutâneas eritematodescamativas no antebraço. **B.** Mesmo paciente, após tratamento com ácido nicotínico e polivitamínicos por 15 dias, mostrando regressão parcial das lesões.

O diagnóstico de pelagra baseia-se na história clínica e na presença da *síndrome dos três D*: dermatite, diarreia e demência. A *dermatite* manifesta-se inicialmente como eritema simétrico bilateral nos locais de exposição solar, que evolui gradualmente para erupção exsudativa, com prurido e ardor nas áreas expostas, como dorso da mão, face, pescoço e peito. A dermatite assemelha-se à queimadura solar nas primeiras fases; algumas vezes, formam-se vesículas e bolhas (Figura 13.4). As *perturbações gastrointestinais* são anorexia, náuseas, desconforto epigástrico e diarreia crônica ou recorrente. Anorexia e diarreia por má absorção levam a um estado de desnutrição e até caquexia. Fezes aquosas são predominantes, mas podem ser sanguinolentas e mucoides. As *manifestações neuropsicológicas* incluem fotofobia, astenia, depressão, alucinações, confusão, perda de memória e psicose. Com o avanço da doença, o paciente torna-se confuso e delirante, entra em estado de torpor e, finalmente, evolui para o óbito. No passado, distúrbios mentais foram responsáveis pela internação de muitos doentes em hospitais psiquiátricos por falta de diagnóstico de deficiência de niacina.

Em altas doses (100 vezes a recomendada na dieta), o ácido nicotínico é usado no tratamento de dislipidemias, uma vez que inibe fortemente a lipólise, reduzindo os ácidos graxos circulantes. Nessas doses, a niacina não age como vitamina (na verdade, não se encaixa no conceito) e atua como um fármaco, com os correspondentes benefícios e efeitos colaterais. Os efeitos indesejáveis, como prurido intenso e rubor facial, podem limitar seu uso em alguns pacientes.

Ácido fólico

Folacina é o nome genérico que compreende diversas substâncias com atividade de vitamina; ácido fólico ou pteroilglutâmico é uma dessas substâncias ativas: é amarelo, termoestável e fotossensível. Sua absorção faz-se no intestino delgado; nos enterócitos, o ácido fólico em diferentes estados de oxidação é transformado em 5-metiltetraidropteroilglutamato, o qual alcança o fígado pela veia porta.

O ácido fólico participa na biossíntese de purinas, timina, serina e histidina. Exerce, portanto, papel essencial na reprodução e na diferenciação celulares. Antimetabólitos do ácido fólico, como aminopterina e metotrexato, são utilizados na quimioterapia de neoplasias malignas por interferirem com a ação do ácido fólico. Além disso, um metabólito do ácido fólico, a tetra-hidropterina, atua na transformação da fenilalanina em tirosina e desta em di-hidroxifenilalanina (DOPA).

Deficiência de ácido fólico causa *anemia megaloblástica*, comum no alcoolismo crônico. A anemia é causada por síntese diminuída de purinas e pirimidinas, tornando as células incapazes de sintetizar DNA e se dividirem. Clinicamente, a anemia por deficiência de ácido fólico é indistinguível daquela resultante da deficiência de vitamina B_{12}, mas desenvolve-se mais rapidamente. Na fase aguda, a língua torna-se avermelhada e dolorida; na deficiência crônica, há hipotrofia das papilas. No entanto, não ocorre a hiperpigmentação da pele vista na deficiência de vitamina B_{12}. Cerca de 20% dos pacientes com deficiência de ácido fólico apresentam neuropatia periférica.

A suplementação com doses altas de folato (4 a 6 mg, ou cerca de 100 vezes a recomendada como vitamina) tem sido indicada a mulheres que desejam engravidar, pois reduz grandemente a frequência de alterações na formação do tubo neural e outras anormalidades no feto.

Como a piridoxina, o folato também está envolvido na transformação da homocisteína em metionina. Por isso mesmo, suplementação dessa vitamina tem recebido especial atenção na prevenção de aterosclerose.

Vitamina B_{12}

Como a vitamina B_{12} (cobalamina) é sintetizada por bactérias, sua única fonte para humanos são produtos animais cujos tecidos continham os microrganismos produtores (a vitamina não é encontrada em frutas, verduras ou outros produtos vegetais). Nos alimentos, a vitamina encontra-se ligada a proteínas, as quais devem ser liberadas para ocorrer a absorção dela. Após sua separação das proteínas, a vitamina liga-se ao fator intrínseco, secretado pelas células parietais do estômago. O complexo vitamina B_{12}–fator intrínseco é essencial para a absorção da vitamina no íleo, embora somente a vitamina B_{12} cruze a membrana do enterócito.

Metabolicamente, a vitamina atua nas mitocôndrias como adenosilcobalamina, onde é cofator no processo de transformação do propionil CoA em succinil CoA, para sua entrada no ciclo de Krebs. Esta reação é essencial no catabolismo de ácidos graxos com número ímpar de átomos de carbono. Nas mitocôndrias, a vitamina atua também na conversão de α-leucina em β-leucina. No citoplasma, sob a forma de metilcobalamina, é requerida para a síntese de metionina, a partir da homocisteína, utilizando o grupo metil do 5-metil-tetra-hidrofolato. Esta reação resulta também na regeneração do tetra-hidrofolato, que pode assim receber novos compostos de 1 carbono para serem transferidos a outras reações (Figura 13.3). Como na ausência de vitamina B_{12} o tetra-hidrofolato não é mais regenerado, a necessidade de ácido fólico aumenta grandemente, resultando em deficiência relativa de folato. Os efeitos da deficiência são mais pronunciados em células em divisão rápida, como na medula óssea e na mucosa intestinal (pela deficiência relativa de folato). Deficiência da vitamina B_{12} leva à deposição de ácidos graxos anormais nas membranas celulares, principalmente no sistema nervoso, causando distúrbios neurológicos.

A deficiência dietética de cobalamina também causa *anemia megaloblástica*. A forma mais comum é a anemia perniciosa, um tipo de anemia megaloblástica causada pela destruição, por mecanismo autoimune, das células parietais do estômago que sintetizam o fator intrínseco. O quadro clássico caracteriza-se por anemia macrocítica, leucopenia com neutrófilos hipersegmentados, plaquetopenia, hiper-homocisteinemia e baixos níveis circulantes de vitamina B_{12}. Associadas à anemia estão algumas manifestações neurológicas, como fraqueza, glossite e parestesias. Manifestações neurológicas mais graves devem-se a danos progressivos nos sistemas nervoso central e periférico, resultando em polineurite sensorial (nas extremidades distais) e ataxia. Déficits de memória, disfunções cognitivas, demência e transtornos depressivos também são comuns. Embora geralmente mais tardios, os danos neurológicos podem ocorrer mesmo na ausência de anemia, pois independem da ação do folato na síntese de hemácias.

Biotina

A biotina, coenzima em reações de carboxilação (transporta CO_2 ativado), é amplamente distribuída em alimentos, sendo fígado, leite e gema de ovo as fontes mais ricas. A ingestão de clara de ovo crua pode induzir a deficiência de biotina, pois a clara tem avidina, uma glicoproteína que se liga fortemente à biotina, impedindo a absorção desta. Entretanto, são necessários 20 ovos crus por dia para que ocorra síndrome de deficiência. As manifestações da deficiência são dermatite, glossite, perda do apetite e náuseas.

Ácido pantotênico

O ácido pantotênico é encontrado nos alimentos como componente da coenzima A (CoA) e da proteína carreadora de ácidos graxos (ACP). No intestino delgado, ocorre liberação da vitamina, onde é absorvida e transportada para o sangue. Nos tecidos, o ácido pantotênico participa de reações relacionadas com a CoA e a ACP na geração de energia via acetil CoA, na síntese e degradação de ácidos graxos e colesterol, na produção do ácido succínico (ciclo de Krebs), no metabolismo do ácido propiônico e no catabolismo de α-cetoácidos. Como o ácido pantotênico existe em abundância em todos os alimentos, sua carência é muito rara.

Vitamina C (ácido ascórbico)

A vitamina C participa de reações de hidroxilação em resíduos de prolina e lisina, originando hidroxiprolina e hidroxilisina, comuns no colágeno e na elastina. A vitamina atua também na hidroxilação de compostos aromáticos, na produção de ácidos biliares e de carnitina e na síntese de produtos neuroendócrinos como bombesina, gastrina e hormônio liberador da tireotrofina (TRH). Sua absorção é ampla, mas ocorre principalmente de forma ativa no intestino delgado proximal; absorção passiva só ocorre em altas doses. A excreção é principalmente renal, mas nos casos de megadoses (acima de 3 g/dia) grandes quantidades são encontradas nas fezes. A hipervitaminose é rara, ocorrendo em casos de megadoses de suplementos. As principais manifestações são diarreia e nefrolitíase.

O quadro clássico da deficiência da vitamina é o *escorbuto* (ver Capítulo 6), que se caracteriza por anormalidades no tecido conjuntivo. Na doença, o colágeno é defeituoso por causa da deficiente hidroxilação da prolina e da lisina, o que torna as moléculas menos resistentes à força mecânica e à degradação enzimática. As repercussões principais ocorrem nos vasos sanguíneos (que são mais frágeis e originam hemorragias frequentes); também comuns são lesões ósseas, em parte pelas hemorragias e em parte por defeitos na matriz óssea. As manifestações clínicas iniciam-se com hemorragia em mucosas e dores nos grupos musculares de maior uso (como os da panturrilha). Após alguns meses, a pele torna-se amarelada e aparece hiperceratose folicular. Em seguida, surgem hemorragias intramusculares e gengivite, que pode progredir para a goma escorbútica.

A vitamina C funciona também como antioxidante de ambientes aquosos, o que reduz os efeitos do estresse oxidativo. Os níveis de vitamina C são baixos em indivíduos com aterosclerose e em fumantes, já que neles a produção de substâncias oxidantes está aumentada.

Postulou-se que a vitamina C seria benéfica no tratamento e na profilaxia do resfriado comum. No entanto, a análise cuidadosa de vários estudos clínicos controlados disponíveis na literatura mundial não confirmou tal efeito. Há apenas indícios de pequena proteção em atletas que treinam em condições muito frias. Quanto à gravidade dos sintomas, pode haver pequena redução na sua duração (possivelmente pela ação anti-histamínica da vitamina), mas sua intensidade não é alterada. O

Quadro 13.3 resume os principais estudos controlados sobre o papel da vitamina C no resfriado comum.

Quadro 13.3 Efeitos da vitamina C na prevenção e no tratamento do resfriado comum

Situação analisada	Resultados
Vitamina C em atletas profissionais	Total: 642 atletas Reduz o risco naqueles submetidos a baixas temperaturas com treinamento intenso Risco relativo de 0,5 (0,38 a 0,68)
Vitamina C profilática (indivíduos em ambiente propício: asilos, creches etc.)	Total: 9.676 episódios de resfriado Redução da duração do resfriado em 8% dos adultos e em 13,5% das crianças
Vitamina C no tratamento (redução da duração do resfriado)	Total: 3.294 episódios de resfriado Sem diferenças na duração do resfriado quando comparado a placebo
Vitamina C na gravidade (intensidade) do resfriado	Total: 2.753 episódios de resfriado Sem diferença com placebo

Resultado de metanálise – Cochrane Database 2007 – baseada em 30 estudos envolvendo 11.350 participantes, que receberam doses acima de 0,2 g/dia.
A conclusão desse estudo é que não há motivo para suplementação na população geral; indivíduos em ambiente propício ou atletas profissionais submetidos a frio intenso podem se beneficiar.

■ Alterações na homeostase de vitaminas lipossolúveis

Vitamina A

Os retinoides são uma família de moléculas relacionadas com a vitamina A, as quais são essenciais para a visão, a reprodução, o crescimento e a manutenção de tecidos epiteliais. As fontes dietéticas da vitamina são produtos animais (carnes, ovos, leite, especialmente fígado e outras vísceras). Os carotenos, precursores da vitamina, são encontrados em folhas, tubérculos e frutas. Após absorção, os retinoides são transportados pelos quilomícrons e armazenados no fígado, que libera a vitamina para a circulação ligada à proteína ligadora do retinol (*retinol binding protein* – RBP).

Entre os retinoides, encontram-se o retinol, os ésteres de retinil e os compostos glicuronados. O retinol é a forma de transporte da vitamina no organismo e componente intermediário no metabolismo; os ésteres de retinil são a forma de armazenamento no fígado; compostos glicuronados são a sua forma de excreção.

As formas ativas desses compostos são o retinal e o ácido retinoico (AR). O retinal é utilizado no processo da visão, como componente da rodopsina de cones e bastonetes. A rodopsina consiste na proteína opsina ligada ao 11-cis-retinal. Quando a rodopsina é exposta à luz (400 a 600 nm), ocorre uma série de reações que resulta em alteração no pigmento visual e na liberação do trans-retinal e da opsina. Este processo gera impulsos nervosos, por meio de uma cascata de reações mediadas por proteínas G e GMP cíclico. O sinal, então, é transmitido pelo nervo óptico ao cérebro. A regeneração da rodopsina requer a transformação do trans-retinal em 11-cis-retinal, que se combina espontaneamente com a opsina.

O AR regula a taxa de crescimento e a diferenciação de vários tipos celulares. De acordo com as configurações cis-trans da cadeia lateral, existem vários isômeros do AR: *all-trans*-AR (tretinoína), 13-cis-AR (isotretinoína) e 9-cis-AR. O ácido retinoico liga-se a receptores no núcleo das células-alvo, como o receptor para o ácido retinoico (RAR) e o receptor X retinoide (RXR). O ácido trans-retinoico (tretinoína) é um forte ligante de RAR, enquanto o 9-cis-AR liga-se ao RAR e RXR. A isotretinoína não interage com nenhum dos receptores, mas é transformada *in vivo* em *all-trans* e 9-cis, ativando RAR e RXR. A ativação do RXR pelo ácido retinoico faz com que se forme um heterodímero RAR/RXR. Este heterodímero liga-se ao elemento de resposta ao ácido retinoico na região promotora dos genes-alvo e ativa a expressão de genes cujos produtos são importantes na supressão da proliferação celular, na embriogênese, na proliferação, no desenvolvimento e na manutenção dos epitélios do pulmão, de mucosas e da pele.

No epitélio respiratório, a deficiência de AR causa alterações nas células ciliadas e nas produtoras de muco, resultando em metaplasia escamosa. Com isso, há queda na capacidade de eliminar agentes agressores e aumento na suscetibilidade a infecções pulmonares. Produtos da combustão do fumo, como o benzopireno, depletam os estoques pulmonares de AR,

contribuindo para o surgimento do carcinoma pulmonar. O AR também controla a morfogênese no período embrionário. Deficiência ou uso clínico do AR (p. ex., para tratamento de acne) pode causar malformações congênitas, como espinha bífida, fenda palatina e defeitos nos membros superiores e inferiores.

O ácido 9-cis-retinoico liga-se ao RXR (Figura 13.5), que pode formar heterodímero com PPAR (*peroxisome proliferation activator receptors*), semelhante a outros receptores nucleares que reconhecem esteroides, vitamina D e ácido retinoico. PPAR possuem vários agonistas, inclusive ácidos graxos e alguns de seus derivados (prostaglandinas), e podem ser influenciados por moléculas que atuam em sítios diferentes do local de ligação com o agonista. São conhecidos três tipos: PPARα, PPARγ e PPARδ, cuja expressão varia em diferentes tecidos. O PPARα ativa a transcrição de genes que favorecem a lipo-oxidação e o desacoplamento da fosforilação, favorecendo o gasto energético. O PPARγ é essencialmente lipogenético, ativando genes que favorecem a captação de ácidos graxos e sua utilização na síntese de triglicerídeos, sendo indispensáveis na diferenciação de adipócitos. O PPARδ é o menos conhecido.

O sinal clássico e inicial de deficiência de vitamina A é a *cegueira noturna* e, por isso mesmo, tem sido usado como evidência diagnóstica de sua carência. Inicialmente, surge ressecamento da conjuntiva (xerose conjuntival) por causa de ceratinização do epitélio do canal lacrimal. Em seguida, aparecem as manchas de Bitot, que se formam pelo acúmulo de restos de ceratina na córnea. Xeroftalmia pode levar à erosão e destruição da córnea (ceratomalácia) e cegueira.

Modificações no epitélio das vias urinárias promovem descamação celular e acúmulo de restos de ceratina no trato urinário, predispondo à formação de cálculos. Há também ceratinização em outros sítios, como em glândulas exócrinas e trato gastrointestinal.

A vitamina A tem papel também na estimulação do sistema imunitário; na sua deficiência, pode haver baixa resposta imunológica. Infecções, por seu lado, podem reduzir a biodisponibilidade da vitamina A, por inibirem a síntese de RBP, o que leva a redução do retinol circulante e da sua disponibilidade para estimular o sistema imunitário.

Clinicamente, os retinoides são empregados no tratamento de doenças da pele (acne grave e certas formas de psoríase) e da leucemia promielocítica aguda (esta resulta de fusão gênica truncada que leva à codificação de RAR anormal que bloqueia a diferenciação das células mieloides). O ácido trans-retinoico é capaz de reverter este bloqueio, promovendo a diferenciação das células leucêmicas em neutrófilos.

Os sintomas de toxicidade aguda da vitamina A incluem dor de cabeça, tonturas, vômitos, torpor e visão turva. O ácido retinoico também estimula a multiplicação e a atividade de osteoclastos, o que leva ao aumento da reabsorção óssea e alto risco de fraturas. Toxicidade crônica associa-se com perda de peso, anorexia, náuseas, vômitos e dores ósseas e articulares. Apesar de retinoides sintéticos utilizados no tratamento da acne não se associarem a essas manifestações, o seu uso na gravidez deve ser evitado por causa dos efeitos teratogênicos.

Quando em excesso, os carotenoides, de origem vegetal, podem causar manifestações clínicas. Como são armazenados no tecido adiposo, indivíduos com alta ingestão ou com suscetibilidade genética para seu acúmulo apresentam pele amarelada, mas, diferentemente da icterícia, a cor das mucosas fica preservada. Embora possa causar problemas estéticos, o excesso de carotenoides na alimentação não é tóxico nem carcinogênico.

Vitamina D

As duas formas da vitamina D são o colecalciferol (D_3) e o ergocalciferol (D_2), ambos sintetizados na pele por ação da luz ultravioleta sobre o 7-desidrocolesterol (derivado do colesterol) e ergosterol (derivado de fungos e plantas). D_2 e D_3 são hidroxilados, respectivamente, nas posições 25 (fígado) e 1 (rim), dando origem ao calcitriol (1,25 $(OH)_2D$). Em caso de excesso de calcitriol, ocorre regulação negativa, com aumento da produção do composto inativo 1,24 $(OH)_2D$. A ação do calcitriol depende de sua ligação a receptores intracelulares. O complexo calcitriol-receptor interage com o DNA no núcleo das células-alvo e estimula ou reprime seletivamente a expressão gênica. A ação mais importante da vitamina D é na homeostase de cálcio e fósforo.

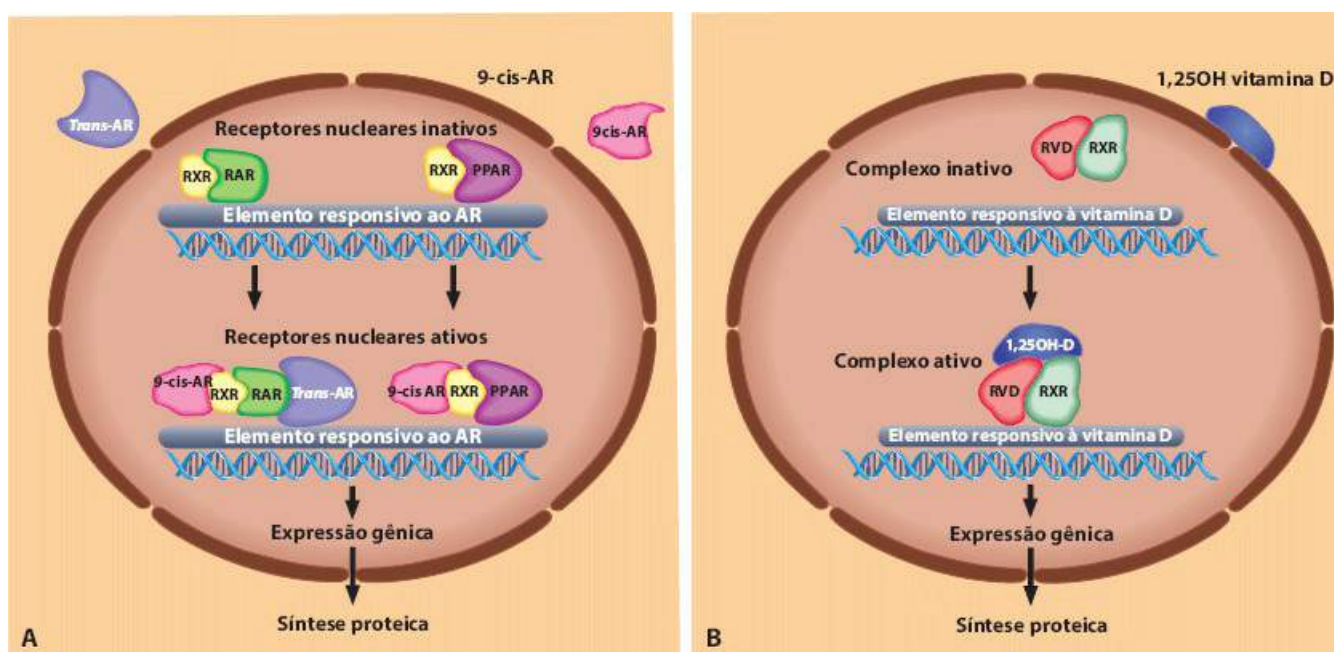



Figura 13.5 A. Sumário da sinalização intracelular da vitamina A. *All-trans*-AR e 9-cis-AR são transportados para o núcleo ligados a proteínas de ligação do ácido retinoico. No núcleo, o ácido retinoico (AR) liga-se a proteínas receptoras. *All-trans*-AR liga-se a receptores de ácido retinoico (RAR) e 9-cis-AR liga-se a receptores de retinoide X (RXR). RAR e RXR formam RAR/RXR heterodímeros que se ligam a regiões regulatórias do cromossomo chamados *elementos de resposta do ácido retinoico* (RARE). A ligação de *all-trans*-AR e 9-cis-AR com RAR e RXR permite que o complexo regule a transcrição gênica, influenciando a síntese de certas proteínas. RXR pode também formar heterodímeros com outros receptores, como o receptor de vitamina D (RVD) ou PPAR (*peroxisome proliferator-activated receptor*). **B.** A maioria dos efeitos a longo prazo da vitamina A é mediada por sua ligação ao receptor nuclear de alta afinidade (RVD), formando um complexo com o RXR. O complexo ativado RVD-RXR, juntamente com coativadores, liga-se a um elemento de resposta de vitamina D (VDRE) localizado nos promotores de alguns genes, influenciando a síntese de certas proteínas.

O calcitriol estimula a absorção intestinal de cálcio no duodeno, por meio da interação com o receptor nuclear da vitamina D e da formação de um complexo com RXR (Figura 13.5 B). O complexo liga-se a elementos responsivos à vitamina D e ativa a síntese de uma proteína que faz parte de um canal de transporte de cálcio, aumentando sua absorção. Acredita-se ser esta proteína e não a calbindina (como se pensava no passado) o alvo de ação da vitamina D na absorção intestinal do cálcio.

A vitamina D aumenta a reabsorção de cálcio e a excreção de fosfato nos túbulos renais distais por mecanismos não totalmente esclarecidos. Muitas células respondem ao 1,25 $(OH)_2D$ provavelmente por ativação de canais de cálcio dependentes de voltagem, que regula o transporte do íon através da membrana citoplasmática. Deficiência da vitamina associa-se também a fraqueza de músculos cardíaco e esqueléticos, sugerindo alguma ação nos tecidos musculares. O 1,25 $(OH)_2D$ também interfere na secreção da insulina, na diferenciação celular na pele e na inibição da proliferação de certos tumores. A vitamina participa ainda da deposição de cálcio na matriz óssea.

O *raquitismo* é a forma clássica de manifestação da carência de vitamina D. A lesão básica é a falta de calcificação da matriz do disco epifisário; com isso, os condrócitos não morrem e a cartilagem não é invadida por fibroblastos e capilares, como acontece na ossificação endocondral. O resultado é que a zona de crescimento continua a desenvolver-se, e o disco epifisário fica mais espesso (a junção osteocondral torna-se irregular). Como a mineralização dos ossos é deficiente, a proporção de matéria orgânica (matriz) aumenta, tornando os ossos moles, sujeitos a compressão, deformidades, deslocamentos, curvaturas e fraturas provocadas até mesmo pelo próprio peso corporal. As alterações esqueléticas dependem da intensidade e duração do processo e, em particular, do modo de uso dos ossos: em bebês de colo, a pressão é maior na cabeça e no tórax, enquanto em crianças maiores ocorre principalmente nos membros (curvatura nos membros inferiores). O crescimento excessivo da cartilagem da junção costocondral em relação ao osso resulta em protuberâncias nas junções, produzindo o chamado *rosário raquítico*. Outro sinal em crianças é o *peito de pombo*, resultado da ação dos músculos respiratórios nas áreas enfraquecidas das costelas, que se deformam e levam à protrusão anterior do esterno.

Quando a deficiência da vitamina D se instala após a ossificicação dos centros epifisários, ocorre a *osteomalácia*, que se caracteriza por desmineralização óssea e maior suscetibilidade a fraturas.

Hipocalcemia por hipovitaminose D ou por outras condições patológicas causa hiperexcitabilidade neuromuscular, podendo levar a tetania.

Vitamina E (tocoferóis)

A vitamina E agrupa compostos lipossolúveis como os tocoferóis e tocotrienóis, todos com atividade de vitamina E;

entre eles, o α-tocoferol é o mais ativo. A vitamina E é componente das membranas celulares, onde atua como antioxidante, protegendo-as da ação dos radicais livres.

As principais fontes da vitamina são óleos vegetais, fígado e ovos. A necessidade de vitamina E aumenta com a ingestão de ácidos graxos poli-insaturados, já que estes estão mais sujeitos ao ataque de radicais livres. A vitamina é absorvida no intestino junto com os demais lipídeos e daí é transportada por quilomícrons até o fígado, onde se incorpora à lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL). A maior parte da vitamina é armazenada no tecido adiposo e músculos sob a forma de ésteres de tocoferol.

Deficiência primária de vitamina E é praticamente restrita a bebês prematuros. Quando encontrada em adultos, está associada à má absorção de lipídeos. O sinal da deficiência é hemólise, por maior sensibilidade das hemácias ao estresse oxidativo e pela lise de outras membranas celulares. Megadoses de vitamina E têm sido prescritas a pacientes com doença isquêmica do coração, pois o aumento da oxidação de LDL é fator de risco para aterosclerose. No entanto, numerosos estudos clínicos não comprovaram benefícios da sua suplementação, não se justificando seu uso para esse fim.

Vitamina K

A vitamina K da dieta, absorvida no intestino delgado na dependência de ácidos biliares, é transportada pelos quilomícrons na circulação sistêmica. Embora a vitamina possa ser produzida no cólon pela microbiota intestinal, nele sua absorção é insignificante, uma vez que a concentração de ácidos biliares nesse local é baixa.

A principal função da vitamina K é ser coenzima da γ-glutamilcarboxilase na síntese de fatores da coagulação dependentes de cálcio (fatores II, VII, IX, X, proteína C e proteína S). A enzima é responsável pela incorporação de uma carboxila extra em resíduos de ácido glutâmico na sequência proteica original. O resultado é a formação do ácido carboxiglutâmico, sítio de ligação do cálcio nessas proteínas. A vitamina participa também na formação (carboxilação) da osteocalcina, uma proteína óssea que inibe a mobilização do cálcio durante a menopausa. Fármacos como a warfarina são anticoagulantes por antagonizarem o papel da vitamina como cofator da γ-glutamilcarboxilase.

Deficiência de vitamina K em seres humanos é rara. Recém-nascidos apresentam baixas quantidades dessa vitamina, uma vez que a placenta não é boa transportadora de lipídeos. A deficiência pode ocorrer também em adultos com má absorção intestinal, insuficiência biliar, cirrose hepática ou insuficiência pancreática. A principal consequência é a diminuição da coagulabilidade do sangue, que pode ser aferida pelos tempos de coagulação e de protombina aumentados. O aparecimento de hemorragias ou de diátese hemorrágica representa a manifestação principal dessa hipovitaminose.

■ Minerais

Os minerais exercem ações importantes no organismo, atuando na sustentação óssea, como grupos prostéticos de enzimas e como componentes de outras proteínas. Além disso, são importantes na sinalização celular e nas diversas secreções do organismo. Alguns deles estão resumidos no Quadro 13.4 e serão descritos a seguir.

▸ **Ferro.** O ferro é componente de moléculas essenciais como hemoglobina, mioglobina, citocromos e enzimas. Sua absorção intestinal é regulada pelas necessidades do organismo, não havendo mecanismo de excreção. Na alimentação normal, são ingeridos aproximadamente 10 mg/dia de ferro, mas apenas 0,5 a 2 mg são absorvidos, quantidade suficiente para atender a demanda do organismo. As perdas de ferro ocorrem por descamação da pele e das mucosas, pelo suor e por hemorragias. Pelo último motivo, a necessidade desse metal é maior em mulheres na idade fértil. O processo de absorção do ferro envolve várias etapas e moléculas, como esquematizado na Figura 7.8.

Quadro 13.4 Funções, causas de deficiência e manifestações clínicas de alterações de alguns minerais

Mineral	Funções	Deficiência	Achados clínicos
Cobre	Componente da citocromo c oxidase, metabolismo da dopamina, formação de colágeno	Deficiência alimentar por escassez no solo e na água	Fraqueza muscular, deficiência no colágeno, alterações neurológicas
Ferro	Componente da hemoglobina e de metaloproteínas	Ingestão inadequada, perda crônica de sangue	Anemia hipocrômica e microcítica, fraqueza
Iodo	Síntese dos hormônios tireoidianos	Carência nutricional (escassez no solo, alimentos não fortificados)	Bócio, hipotireoidismo, cretinismo
	Componente da glutationa	Carência nutricional (escassez no	

Selênio	peroxidase, antioxidante	solo, alimentos)	Miopatia, doença de Keshan
Zinco	Componente de enzimas, sobretudo oxidases	Suplementação inadequada no suporte nutricional, erros inatos do metabolismo, interação com outros nutrientes que reduzem a absorção	Dermatite periorificial (acrodermatite enteropática), alterações no crescimento e na função cognitiva, imunodeficiência e dificuldade de cicatrização

O ferro exerce três funções principais: (1) transporte de oxigênio; (2) transporte de elétrons (como na cadeia respiratória); (3) reações enzimáticas de oxirredução. Em caso de deficiência, nem todas as reações dependentes de Fe são comprometidas da mesma forma. No início, é afetada a hematopoese; se a deficiência persiste, a atividade de enzimas dependentes de Fe começa a ser reduzida.

Carência de ferro é a causa mais comum de anemia em todo o mundo. Em países desenvolvidos, cerca de 20% das crianças, 30% dos adolescentes, 30% das mulheres em idade fértil, 3% dos homens e 60% das gestantes apresentam deficiência de ferro.

Sinais e sintomas precoces de deficiência de ferro são alterações nas mucosas oral e esofágica, cefaleia, fadiga e tonturas. Quando aparece a anemia ferropriva, esta acompanha-se de sensação de frio e de alterações no sistema imunitário, no sistema nervoso simpático e na tireoide. Muitas vezes, a anemia ferropriva é descoberta por acaso, pois os pacientes em geral adaptam-se à anemia e continuam suas atividades rotineiras. Fadiga, irritabilidade, palpitações, vertigens, falta de ar e dor de cabeça são queixas comuns e não indicam, por si sós, deficiência de ferro. Porém, alguns achados são sugestivos de anemia ferropriva avançada, entre eles clorose (palidez esverdeada), adelgaçamento e achatamento das unhas e unhas em forma de colher (coiloníquia). Geofagia (ingestão de terra) pode ser tanto um sinal quanto uma causa (o barro pode funcionar como um agente quelante do ferro) de deficiência de ferro. A ingestão de gelo (pagofagia) é particularmente comum.

Os achados laboratoriais são diminuição de hemácias circulantes (o grau de redução depende da intensidade e da duração da deficiência) e de todos os índices hematimétricos. O esfregaço de sangue revela área de palidez central nas hemácias (hipocromia) e células com diferentes tamanhos (anisocitose) e formas (poiquilocitose).

A dose recomendada para a reposição é de 50 a 200 mg de ferro elementar/dia para adultos ou 6 mg/kg/dia para crianças. A ingestão feita concomitantemente com ácido ascórbico mantém o ferro na forma reduzida (ferrosa – Fe^{++}) e melhora sua absorção.

▸ **Cálcio.** A maior parte do cálcio do organismo encontra-se nos ossos, de onde é mobilizado para manter os níveis sanguíneos fisiológicos. Sua absorção ocorre por transporte ativo, no duodeno e no jejuno proximal, embora transporte paracelular ocorra em todo o intestino, possibilitando que 20 a 60% do cálcio ingerido sejam absorvidos. A taxa de absorção depende de regulação hormonal, da solubilidade dos compostos de cálcio e da presença de fatores que aumentam (aminoácidos, monossacarídeos) ou reduzem (fitato, oxalato) sua absorção. A lactose era considerada fator importante na absorção do cálcio, porém são os produtos de sua hidrólise (glicose e galactose) os responsáveis por tal ação (em indivíduos com deficiência de lactase, a lactose não exerce nenhum efeito na absorção do cálcio). As principais fontes de cálcio na dieta são produtos lácteos (leite, iogurte, queijo), vegetais verde-escuros e peixes com espinhas.

O cálcio é rapidamente distribuído para os diversos tecidos e, por isso, sua concentração sérica não sofre grandes variações. A cada dia, cerca de 1.000 mg de cálcio são movimentados dos ossos, dependendo da ação de osteoclastos e osteoblastos, bem como o fosfato liberado pela fosfatase alcalina. Sua excreção é feita pelos rins e regulada por alguns hormônios.

Além de sua função na mineralização, o cálcio tem importante papel como sinalizador celular (segundo mensageiro) e acoplador eletromecânico. Vários canais de cálcio (bombas de troca de íons) e proteínas carreadoras intracelulares (calmodulina) são ligantes de cálcio. Na contração muscular, a ligação cálcio-troponina C desencadeia a contração, enquanto a ligação cálcio-calmodulina viabiliza a energia, por meio de uma cascata de reações.

A homeostasia do cálcio sérico é complexa. Sua concentração sérica é mantida em uma estreita faixa de normalidade (2,2 a 2,6 mmol/L). Uma pequena redução desses níveis é detectada por receptores de superfície sensíveis ao cálcio, desencadeando a liberação do paratormônio (PTH) pelas paratireoides. O PTH estimula a hidroxilase renal a produzir vitamina D ativa, a 1,25 $(OH)_2D$, além de ativar osteoclastos, que promovem reabsorção de cálcio e fósforo do esqueleto. Ao mesmo tempo, PTH e 1,25 $(OH)_2D$ estimulam a reabsorção renal de cálcio, aumentando sua concentração sanguínea. Quando os níveis séricos são normalizados, há redução da liberação do PTH e inibição da atividade osteoclástica. A calcitonina (produzida nas células C da tireoide) possui efeito oposto, por inibir a atividade de osteoclastos e, provavelmente, por reduzir sua absorção óssea. Em humanos, a calcitonina tem papel menor na homeostase do cálcio do que o PTH. O excesso de cálcio livre exerce vários efeitos renais: aumenta a atividade da 1-hidroxilase renal, reduz a taxa de filtração glomerular, tem efeito diurético nos túbulos proximais e inibe o hormônio antidiurético (ADH).

Osteoporose é a doença caracterizada por perda de massa óssea acompanhada de alterações na microarquitetura do tecido ósseo, resultando em aumento do risco de fraturas (ver Capítulo 27). Osteoporose e baixa massa óssea constituem, hoje, grande problema de saúde pública em homens e mulheres acima de 50 anos. Nutrição adequada, sobretudo em termos de cálcio e vitamina D, desempenha papel importante na prevenção e no tratamento da osteoporose. Numerosos estudos mostram que maior ingestão de cálcio em crianças, adultos jovens e mulheres após a menopausa está associada a maior densidade óssea em comparação com a massa óssea daqueles com menor consumo de cálcio. O pico de massa óssea, que ocorre na adolescência, pode também ser maximizado aumentando-se a ingestão de cálcio. Em mulheres após a menopausa, são claros os benefícios da suplementação de vitamina D e cálcio na prevenção de perda óssea e na diminuição de fraturas não vertebrais. Ingestão inadequada de cálcio, de vitamina D ou de ambos influencia os níveis de cálcio e sua regulação hormonal. Deficiência dietética de cálcio ou vitamina D leva a redução na absorção de cálcio e em menor concentração de cálcio ionizado circulante.

Suplementação de cálcio em crianças e adolescentes pode aumentar o acúmulo de cálcio na massa óssea total entre 1 e 6% ao ano. Em mulheres após a menopausa, a suplementação de cálcio aumenta a densidade óssea em 1,1% ao ano. No entanto, o benefício da suplementação de cálcio desaparece quando esta é interrompida. Estes dados sugerem que a ingestão adequada de cálcio deve ser mantida durante toda a infância, adolescência e idade adulta para se ter impacto duradouro na massa óssea. A intensidade desse efeito é modificada por fatores como idade, tempo desde a menopausa, ingestão prévia de cálcio (antes da suplementação) e, possivelmente, nível de atividade física.

▸ **Magnésio.** O corpo humano contém cerca de 25 g de magnésio (Mg). Destes, 55% estão contidos nos ossos, e 27%, nos músculos. O magnésio é o segundo cátion intracelular mais abundante e desempenha papel importante em enzimas e no transporte de íons através de membranas. A absorção intestinal do magnésio é modesta, sendo cerca de 60 a 70% do ingerido excretados nas fezes. Sua excreção renal pode ser eficientemente modulada e até nula no caso de deficiência.

A principal ação do magnésio é atuar como cofator de cerca de 300 enzimas, sendo essencial em todas as vias anabólicas e catabólicas; muitas dessas ações ocorrem por meio do complexo Mg-ATP em reações de transfosforilação.

O magnésio pode ser considerado um antagonista do cálcio, pois muitas de suas ações controlam o cálcio intracelular, modulando o influxo intracelular deste íon através de canais de cálcio específicos; ao lado disso, também afeta os canais de potássio, particularmente no músculo cardíaco.

As manifestações da deficiência de magnésio são distúrbios neuromusclares, incluindo tetania, cãimbras musculares ou inibição de contrações uterinas, convulsões, depressão, intolerância a carboidratos, hipocalcemia, hipopotassemia, cardiotoxicidade à digoxina e taquiarritmias resistentes à terapia padrão.

▸ **Zinco.** Em seres humanos, o zinco é essencial para o funcionamento de cerca de 50 enzimas, como fosfatase alcalina, anidrase carbônica, diversas desidrogenases, timidina cinase e carboxipeptidase A. O zinco tem também importante papel na imunidade, por sua função como cofator do hormônio timulina, que regula a transformação de timócitos em linfócitos T; também participa na proliferação de linfócitos T e estimula a síntese de IL-2, o que explica a imunossupressão vista na sua deficiência. Sua absorção faz-se ao longo de todo o intestino delgado. Elementos ingeridos ou produzidos endogenamente influenciam a disponibilidade do zinco, incluindo metionina, histidina, cisteína, glutationa reduzida, citrato e prostaglandina E_2.

A deficiência de zinco em humanos é atribuível a fatores nutricionais e a vários estados patológicos. Alto teor de fitatos em cereais diminui a disponibilidade de zinco, sendo a causa da elevada prevalência de deficiência de zinco em populações que consomem proteínas vindas sobretudo de cereais. Deficiência ocorre também em pacientes com síndrome de má absorção intestinal, doença renal crônica, cirrose hepática, anemia falciforme e outras doenças crônicas debilitantes. Retardo do crescimento, hipogonadismo masculino, alterações na pele (dermatite periorificial), falta de apetite, letargia mental e cicatrização retardada são algumas das manifestações da deficiência crônica de zinco. A acrodermatite enteropática, doença rara de herança autossômica recessiva que causa má absorção de zinco, manifesta-se com lesões eritematosas na pele, principalmente em torno dos orifícios corporais, e alterações em mucosas, o que leva a infecções oportunistas e a diarreia grave.

▸ **Cobre.** O cobre é elemento essencial para todos os animais, podendo sua carência ser letal. Um homem adulto tem cerca de 75 mg de cobre no corpo. À semelhança do ferro, o cobre tem sua absorção regulada pela necessidade. A proteína tioneína é responsável pela absorção do metal; se a tioneína estiver saturada com cobre, não há absorção deste elemento. Ácido ascórbico junto com cobre prejudica a absorção do metal. O cobre participa também no sistema antioxidante endógeno. De um lado, enzimas como a cobre-zinco superóxido dismutase (CuZn SOD – transforma $O_2^{\bullet}$ em H_2O_2 + O_2) e citocromo c oxidase (transporte mitocondrial de elétrons) usam cobre como cofator. De outro lado, o cobre participa na reação de Fenton (ver Capítulo 3), que gera radicais livres. As manifestações de deficiência são alterações gastrointestinais, síndrome nefrótica e, possivelmente, doenças cardíacas. A toxicidade do cobre é relativamente baixa e não ocorre pelo simples aumento da ingestão alimentar. Exposição ao cobre no ambiente de trabalho pode causar manifestações inespecíficas e, na toxicidade crônica, levar à insuficiência hepática. Deposição de cobre nos tecidos é responsável pela doença de Wilson (ver Capítulos 23 e 26).

▸ **Iodo.** O iodo, absorvido nas formas de iodeto, iodotirosina e iodotironina, os dois últimos sem desiodação, é componente essencial dos hormônios tireoidianos. Para a formação desses hormônios, o iodo é inicialmente incorporado a resíduos de tirosina na molécula de tireoglobulina, originando mono e di-iodotirosina. Em seguida, há acoplamento oxidativo de iodotirosinas e formação de tri-iodotironina (T_3) e tetraiodotironina ou tiroxina (T_4), que ficam armazenadas no coloide contido nos folículos tireoidianos. Quando há redução desses hormônios no sangue, ocorre liberação de T_3 e T_4 na circulação, que se ligam à globulina ligadora de tiroxina (TBG) e alcançam as células de todo o organismo. A T_4 é pouco ativa quando comparada à T_3, mas sua concentração no sangue é 20 vezes maior do que a de T_3. Nas células-alvo, a T_4 é convertida na forma ativa T_3. Assim, os níveis circulantes de T_4 podem ser considerados um importante reservatório de hormônios tireoidianos.

Mixedema, que consiste no acúmulo de glicosaminoglicanos hidrofílicos na derme e em outros órgãos (p. ex., miocárdio), é manisfestação frequente de hipotireoidismo. No hipotireoidismo ocorrem também alterações na ossificação, especialmente na endocondral, resultando em nanismo tireoidiano, disgenesia epifisária etc. As lesões do sistema nervoso são graves e se manifestam como cretinismo; surdez também pode ocorrer.

Deficiência de iodo é a causa principal de *bócio*, muito comum no passado. Com a suplementação de iodo em alimentos (especialmente no sal de cozinha), hoje a doença é muito menos frequente. A fortificação do iodo nos alimentos causou preocupação à época de sua implantação, pela possibilidade de alergia ou de efeitos deletérios em pessoas com hipertireoidismo. Depois de muitos anos dessa prática, não se verificaram efeitos adversos significativos em pacientes com hipertireoidismo manifesto (doença de Graves); nos indivíduos com hipertireoidismo subclínico, o consumo de alimentos fortificados leva a sua manifestação clínica, possibilitando o diagnóstico precoce. Alergia ao iodo da dieta é raramente encontrada; na prática clínica, alergia ocorre pelo uso de contrastes iodados.

▸ **Selênio.** O selênio atua como antioxidante, sendo cofator de enzimas como a glutationa peroxidase (GPx), a selenoproteína P e as desiodases. A GPx reduz peroxidolipídeos e hidroperóxidos, ocupando papel importante no equilíbrio redox; a enzima possui uma selenocisteína incorporada em cada uma das suas quatro unidades. A incorporação do selênio ocorre durante a síntese proteica, quando um RNA transportador específico reconhece o códon UGA e, assim, uma selenocisteína é incorporada na sequência proteica. A selenoproteína P é a principal responsável pelo transporte do selênio no sangue, além de atuar como antioxidante extracelular, reduzindo o nível de peróxido nitrito no endotélio. As desiodases, que convertem a T_4 em T_3, e a tioredoxina redutase são também enzimas dependentes de selênio.

Os sinais clínicos da deficiência de selênio são vistos na doença de Keshan, uma cardiomiopatia que afeta crianças e mulheres em idade fértil. A doença é frequente em algumas regiões da China, onde o consumo de selênio é baixo (< 15 mg/dia). As concentrações de selênio são inversamente associadas a alguns cânceres, infertilidade e diminuição da função imunitária. Doenças associadas a aumento de radicais livres podem estar relacionadas com ingestão subótima de selênio. Alguns estudos epidemiológicos sugerem que níveis plasmáticos de selênio abaixo de 60 μg/L estão inversamente associados a cardiopatia isquêmica e neoplasias malignas. A suplementação de selênio traz benefícios em pacientes septicêmicos ou com queimaduras graves.

O selênio é encontrado predominantemente como selenometionina e selenocisteína em alimentos como pão, cereais, nozes, carnes, peixes e outros frutos do mar; sua concentração nos alimentos depende do teor de selênio no solo.

▸ **Outros minerais.** Diversos outros minerais também atuam no metabolismo, como: flúor, manganês, fosfato, cromo, molibdênio, vanádio, níquel, estanho e cobalto são alguns exemplos. Muitos sistemas enzimáticos dos quais esses elementos participam são conhecidos, mas raramente ocorrem deficiências espontâneas a ponto de prejudicar o metabolismo. Deficiência de alguns deles foi detectada em pacientes submetidos a nutrição enteral e parenteral.

▸ Obesidade

Definida como excesso de gordura corporal, a obesidade tem enorme importância na atualidade por sua elevada prevalência e associação com inúmeras enfermidades, sobretudo doenças cardiovasculares, diabetes melito do tipo 2 e hipertensão arterial. Nas últimas décadas, a incidência de obesidade vem crescendo globalmente de modo preocupante. De acordo com a Organização Mundial da Saúde (OMS), em 2005 aproximadamente 1,6 bilhão de adultos maiores de 15 anos tinham sobrepeso e mais de 400 milhões eram obesos. Estima-se que, em 2015, aproximadamente 2,3 bilhões de adultos tenham sobrepeso e mais de 700 milhões sejam obesos. De acordo com o Ministério da Saúde, dados da pesquisa VIGITEL Brasil 2011 (Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico), a prevalência de obesidade no Brasil aumentou de 11,4% em 2006 para 17,9% em 2014. Em 2006, 47,2% dos homens e 38,5% das mulheres estavam acima do peso, enquanto, em 2014, essas cifras passaram para 56,5 e 49,1%, respectivamente. Por tudo isso, obesidade é considerada hoje um dos principais problemas mundiais de saúde pública.

Fatores que regulam a ingestão alimentar

A ingestão alimentar e o balanço de energia dependem de inúmeros fatores: neuronais, endócrinos, adipocitários e intestinais. Sinais que partem de várias regiões do organismo chegam ao cérebro e atuam no hipotálamo, que possui grupos de neuropeptídeos envolvidos nos processos orexígenos ou anorexígenos. Os principais fatores e neuropeptídeos envolvidos no processo estão descritos a seguir.

- Os neuropeptídeos orexígenos são o neuropeptídeo Y (NPY) e o peptídeo agouti (AgRP); os anorexígenos são o hormônio estimulador do melanócito alfa (α-MSH) e o transcrito relacionado com a cocaína e a anfetamina (CART). Os neurônios que sintetizam tais neuropeptídeos interagem entre si e com os sinais periféricos, entre eles leptina, insulina e grelina. A localização precisa dos receptores para os sinais orexigênicos e anorexigênicos ainda não foi totalmente identificada. Sabe-se, no entanto, que tais receptores estão concentrados no núcleo paraventricular, mas podem estar presentes também em outras regiões hipotalâmicas
- Os sinais periféricos mais relevantes no controle da ingestão são a leptina e a insulina. A leptina, produzida no tecido adiposo amarelo, atua em receptores hipotalâmicos induzindo saciedade. Sua ação é mediada sobretudo por NPY e AgRP. Em alta concentração, ocorre resistência à leptina, limitando seu efeito anoréxico. A insulina tem participação importante no processo; sua concentração sérica é proporcional à adiposidade. Com a captação celular de glicose mediada pela insulina, ocorrem queda da glicemia e estímulo do apetite. A insulina pode também induzir saciedade no sistema nervoso central e aumentar o gasto energético. A insulina interfere ainda na secreção do *glucagon-like-peptide* (GLP1), que inibe o esvaziamento gástrico e leva à sensação de saciedade prolongada
- A existência de alimentos no trato digestivo também contribui para a modulação do apetite. A colecistocinina (CCK), produzida pelas células I do trato gastrointestinal, além de induzir as secreções pancreática e biliar em resposta à presença de gorduras e proteínas, também inibe a ingestão alimentar
- O peptídeo YY (PYY), sintetizado na mucosa do íleo e do cólon, e a amilina, cossecretada com a insulina pelas células beta do pâncreas, também inibem a ingestão alimentar, pois parecem estimular neurônios hipotalâmicos que expressam CART, o que reduz a ingestão de alimentos. Obesos apresentam menor elevação pós-prandial dos níveis de PYY, especialmente em refeições noturnas, o que leva a maior ingestão calórica
- A grelina, produzida no estômago e no núcleo arqueado do hipotálamo, é o único peptídeo conhecido que estimula a ingestão alimentar. Sua concentração mantém-se alta nos períodos de jejum, caindo imediatamente após a alimentação. Embora o mecanismo de ação da grelina não tenha sido totalmente identificado, estudos sugerem que ela estimula os neurônios produtores de NPY/AgRP. A grelina estimula também as secreções digestivas e a motilidade gástrica. Em indivíduos obesos, a supressão pós-prandial de grelina é menor, o que pode levar ao maior aporte de alimentos e à manutenção da obesidade
- A oxintomodulina (OXM) é um supressor da ingestão alimentar a curto prazo secretado no intestino distal, que parece agir diretamente nos centros hipotalâmicos para reduzir o apetite e os níveis séricos de grelina. A OXM atua principalmente em condições especiais, como após cirurgia bariátrica.

Tipos e consequências

O *índice de massa corporal* (IMC) é a forma mais utilizada para se classificar a obesidade, pela boa correlação com os dados sobre gordura corporal obtidos por métodos-padrão de avaliação. A obesidade pode ser também classificada quanto ao percentual de gordura corporal, de acordo com a idade e o gênero (Quadro 13.5).

Quanto à distribuição da gordura, a obesidade pode ser classificada em androide ou ginecoide. A distribuição androide (ou central) é mais frequente em homens. Nela, a gordura localiza-se preferencialmente no abdome (deposição visceral), mantendo braços e pernas relativamente magros. Epidemiologicamente, a obesidade central está associada a maior risco de complicações metabólicas (diabetes, hipertensão arterial e doença coronariana). Já na distribuição ginecoide ou periférica, mais comum em mulheres, a gordura deposita-se principalmente nos quadris e nas coxas (deposição subcutânea), sendo menor o risco de doenças metabólicas.

Quadro 13.5 Classificação da obesidade de acordo com o percentual de massa gorda e o índice de massa corporal (IMC)

Segundo a adiposidade

Classificação	Homens	Mulheres
Desnutrição	< 5	< 8
Magro	5 a 7	8 a 12
Adequado (eutrofia)	8 a 15	13 a 23
Adiposidade discreta	16 a 20	24 a 27
Adiposidade aumentada	21 a 24	28 a 32
Obesidade	> 25	> 33

Segundo o IMC

Classificação	IMC (kg/m²)
Magreza grau 3 (grave)	< 16
Magreza grau 2 (moderada)	16 a 16,9
Magreza grau 1 (discreta)	17 a 18,4
Adequado (eutrofia)	18,5 a 24,9
Sobrepeso	25 a 29,9
Obesidade grau I	30 a 34,9
Obesidade grau II	35 a 39,9
Obesidade grau III	> 40

Praticamente não há órgão ou sistema que não possa ser afetado na obesidade; as principais complicações estão resumidas na Figura 13.6. De especial importância são diabetes melito 2, doença coronariana, hipertensão arterial, acidente vascular cerebral e síndrome de hipoventilação, pois aumentam grandemente a morbimortalidade. Outras condições associadas à obesidade são esteato-hepatite não alcoólica, colelitíase e osteoartrose.

A obesidade visceral é um dos principais fatores ligados ao desenvolvimento de resistência à insulina e diabetes melito tipo 2; além dessas, associam-se também dislipidemia, hipertensão arterial e trombose. Estas condições clinicopatológicas guardam relação direta com a expansão do tecido adiposo, evidenciando sua participação na gênese de alterações metabólicas e inflamatórias. A medida da circunferência da cintura, que é um bom indicador da gordura visceral, é considerada critério prognóstico da obesidade.

Etiopatogênese | Fisiopatologia

A etiopatogênese da obesidade é reconhecidamente complexa. De maneira simplificada e a exemplo do que ocorre em tantas outras doenças, a obesidade decorre de predisposição genética associada a fatores ambientais. Como resultado de uma ampla interação entre componentes do indivíduo e do ambiente, tem-se o desequilíbrio energético, em que o aporte de energia é maior do que o gasto.

Inúmeras condições levam a balanço positivo de energia, entre elas sedentarismo, alterações hormonais, aumento da ingestão calórica e alterações psicocomportamentais, além do componente genético. Por isso mesmo, a obesidade resulta da interação de fatores que regulam o apetite e a saciedade, os quais sofrem influência de fatores genéticos, nutricionais, ambientais e psicossociais, culminando em ganho de gordura corporal. Nesse contexto, o próprio tecido adiposo ocupa lugar de destaque.

Nas últimas décadas, o papel do tecido adiposo como órgão endócrino ganhou grande interesse e importância. Hoje, a obesidade é vista como uma doença inflamatória crônica de baixo grau secundária a alterações que ocorrem com a expansão do tecido adiposo. O estado inflamatório na obesidade explica-se pela liberação de citocinas e quimiocinas pró-inflamatórias e pela migração de macrófagos para o tecido gorduroso. Para facilitar a compreensão da etiopatogênese e da fisiopatologia da obesidade, a seguir serão comentadas brevemente algumas propriedades e características do tecido adiposo que se relacionam com o risco da doença e suas repercussões.

Tecido adiposo

Existem dois tipos de tecido adiposo: marrom (ou pardo) e branco (ou amarelo, com três tipos de adipócitos. O *tecido adiposo marrom* (TAM) tem essa denominação por causa da abundância de mitocôndrias; é especializado na produção de calor, pela grande quantidade da proteína desacopladora UCP-1 mitocondrial, que faz com que a produção de calor seja maior do que a gerada pelo ATP (pelo desacoplamento da cadeia respiratória da fosforilação oxidativa nas mitocôndrias). Em humanos, o tecido adiposo marrom está presente em recém-nascidos, principalmente nas regiões cervical e axilar, e decresce com a idade. Quando ativado por estímulos β-adrenérgicos ou pelo frio, os adipócitos marrons dissipam a energia química armazenada na forma lipídica, contribuindo para a manutenção da temperatura corporal. Em humanos, exposição repetida a baixas temperaturas aumenta a atividade do TAM, reduzindo a sensibilidade ao frio.

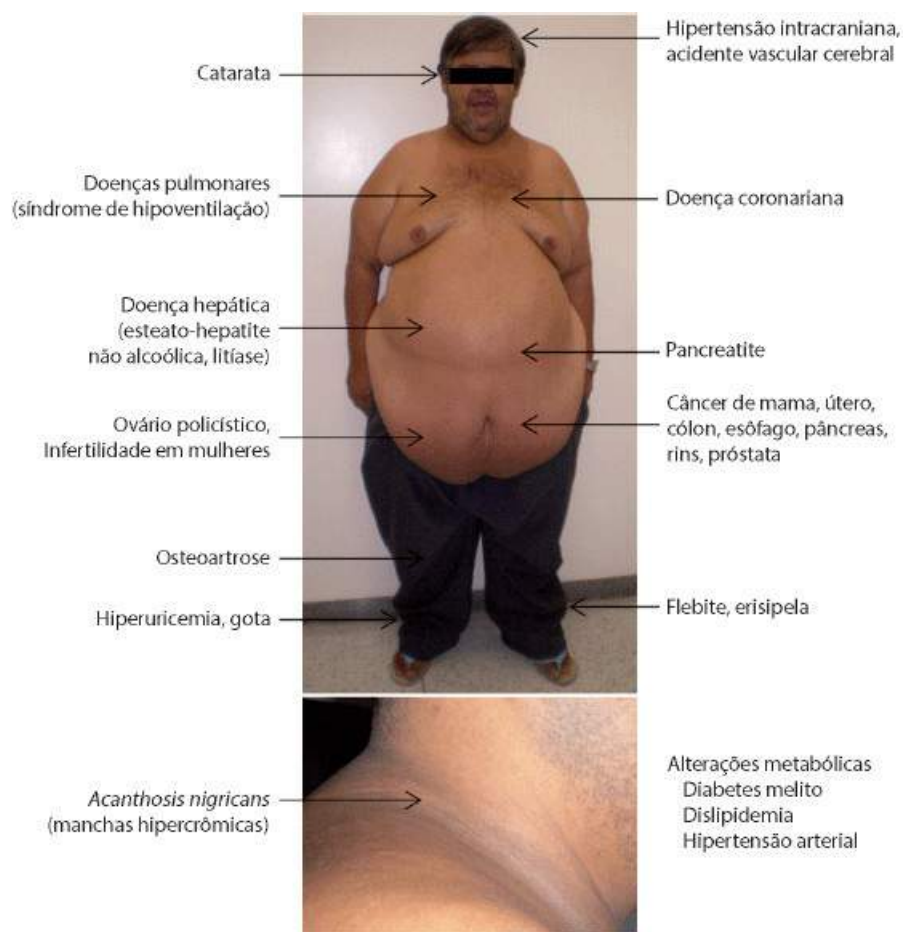



Figura 13.6 Principais complicações da obesidade.

Histologicamente, o tecido adiposo marrom diferencia-se do amarelo sobretudo pelo arranjo das gotículas de gordura nos adipócitos. Nos adipócitos do tecido marrom, existem múltiplas gotículas lipídicas, que servem para maximizar a superfície disponível para lipólise rápida, o que contrasta com adipócitos do tecido amarelo, nos quais existe normalmente uma única gotícula lipídica (estrutura unilocular). A quantidade total de triacilgliceróis armazenados nos adipócitos do tecido marrom é menor do que a de adipócitos do tecido amarelo (20 a 40% do peso celular em comparação com até 85% nos adipócitos do tecido amarelo). A principal característica ultraestrutural dos adipócitos dos tecidos marrom e amarelo é o número de mitocôndrias, que, nos adipócitos do tecido marrom, é muito maior e com maior densidade de cristas do que os adipócitos do tecido amarelo. Estímulos adrenérgicos, frio e alimentação aumentam a atividade do tecido adiposo marrom, favorecendo a diferenciação de pré-adipócitos e a expressão da proteína UCP-1. Já o tecido adiposo amarelo é influenciado pela alimentação e tem a lipólise sob controle da insulina e de hormônios adrenérgicos, embora de modo diferente nos tecidos adiposos subcutâneo e visceral.

O *tecido adiposo amarelo* (pelo acúmulo de carotenoides) é constituído por adipócitos, macrófagos e células mesenquimais. A proporção de adipócitos maduros no tecido adiposo amarelo varia de 25 a 60%. Em geral, cerca de metade de todas as células é representada por pré-adipócitos, fibroblastos, células endoteliais, mastócitos e macrófagos. Embora semelhantes morfologicamente, os tecidos adiposos de diferentes locais têm propriedades distintas; é o caso, por exemplo, da maior sensibilidade do tecido adiposo mamário e das coxas aos hormônios sexuais e os da região dorsal e do pescoço aos corticoides. Tais diferenças tornam-se bem evidentes em diferentes formas de lipodistrofia. Na lipodistrofia generalizada (síndrome de Berardinelli-Seip), não se forma tecido adiposo subcutâneo, visceral e da medula óssea, mas é normal o tecido adiposo retro-orbitário, palmar, plantar e das bochechas. Na lipodistrofia familiar parcial de Duningan (mutação no gene da lamina A/C), há atrofia do tecido adiposo subcutâneo nas extremidades e no tronco, mas não no tecido adiposo do pescoço, da face ou visceral. Estudos comparativos de expressão de genes em adipócitos do subcutâneo e do tecido adiposo visceral mostram diferenças acentuadas. Parece que os vários tecidos adiposos amarelos do corpo originam-se em diferentes áreas do mesoderma, sofrem diferentes processos de diferenciação e têm algumas funções distintas.

Um novo tipo de adipócito foi identificado e tem sido alvo de diversos estudos: o *adipócito bege*. Esses adipócitos desenvolvem-se no tecido adiposo amarelo (branco em roedores) no processo conhecido como *browning*. Em camundongos, os adipócitos beges são encontrados no tecido adiposo inguinal, um tipo de tecido adiposo subcutâneo; adipócitos marrons são vistos no tecido adiposo interescapular e os brancos no visceral (epididimal e gonadal). Em humanos, a localização dos adipócitos beje ainda é controversa. Os adipócitos beges (também chamados de marrons induzíveis ou *brown-in-white* ou *brite*) despertam o interesse dos pesquisadores por seu potencial terapêutico no tratamento da obesidade e distúrbios relacionados. Os adipócitos beges apresentam morfologia multilocular, possuem grande número de mitocôndrias e expressam

UCP-1, ao contrário dos adipócitos amarelos, que não possuem essa proteína.

Apesar de possuírem características morfológicas semelhantes aos adipócitos marrons, os adipócitos beges surgem a partir de diferentes precursores. As células adiposas clássicas marrons derivam da linhagem miogência Myf-5+ e não de linhagens adipogênicas. Os adipócitos beges originam-se no tecido adiposo branco por geração *de novo* a partir de pré-adipócitos, compartilhando precursores comuns aos adipócitos brancos. Há ainda um processo alternativo de transdiferenciação, que mostra que adipócitos beges formados por geração *de novo* após indução pelo frio podem se diferenciar em adipócitos brancos em períodos de termoneutralidade ou de estímulo por dieta hiperlipídica. Após novo estímulo, os mesmos adipócitos podem readquirir a morfologia multilocular, por transdiferenciação. Ambos os processos podem coexistir de forma independente.

O processo de *browning* e a diferenciação dos adipócitos marrons no TAM são influenciados por diversos fatores. Por ser crucial para a função dos adipócitos beges e marrons, a regulação da expressão da UCP-1 é importante no controle do *browning* e em funções metabólicas dessas células. O PGC1α (um coativador de PPAR) tem sido considerado o regulador mais importante da termogênese, por ligar-se ao PPARα ou PPARγ para ativar a expressão da UCP-1 e enzimas mitocondriais-chave da cadeia respiratória.

Em humanos, a localização do tecido adiposo amarelo associa-se a subtipos conhecidos: tecido adiposo subcutâneo e tecido adiposo visceral (gordura intra-abdominal e intratorácica). Os tecidos adiposos viscerais (intra-abdominal, subepicárdico e mediastinal) originam-se do mesoderma esplancnoplêurico associado ao intestino primitivo, diferentemente do tecido adiposo subcutâneo, originário, em parte, do mesoderma da somatopleura. Esses dois tipos de tecido adiposo exibem diferenças marcantes, principalmente quanto às suas funções. O Quadro 13.6 lista as principais substâncias produzidas nos tecidos adiposos visceral e subcutâneo.

O desenvolvimento e a distribuição corporal do tecido adiposo sofrem influência genética: estudos em gêmeos mostram que o índice de massa corporal e a relação cintura-quadril são traços influenciados por fatores hereditários. De modo semelhante, acúmulo de gordura subcutânea no quadril, especialmente na região glútea (esteatopígia) em mulheres, é determinado em parte por fatores hereditários. Influências hormonal e do ambiente também afetam os tecidos adiposos marrom e amarelo. Estímulos adrenérgicos, frio e alimentação aumentam a atividade do tecido adiposo marrom, favorecendo a diferenciação de pré-adipócitos e a expressão da proteína UCP-1. Já o tecido adiposo amarelo é influenciado pela alimentação e tem a lipólise sob controle pela insulina e por hormônios adrenérgicos, embora de modo diferente nos tecidos adiposos subcutâneo e visceral.

Acredita-se que o número total de adipócitos de um indivíduo é estabelecida sobretudo durante a infância e a adolescência, além do período gestacional em mulheres. Indivíduos obesos nesses períodos da vida terão mais adipócitos do que os indivíduos magros (na idade adulta, hiperplasia de células gordurosas é rara). Alterações posteriores no peso só reduzem ou aumentam a quantidade de lipídeos nos adipócitos, que podem se tornar hipertróficos. Portanto, embora a massa gorda em uma pessoa adulta possa aumentar por meio do aumento volumétrico dos adipócitos existentes, o número destes é finamente controlado e predeterminado na infância e na adolescência. A exceção a esses casos são obesos extremos em que a hipertrofia é de tal magnitude que leva à ativação e à diferenciação de pré-adipócitos em adipócitos.

Quadro 13.6 Substâncias produzidas em maior quantidade e propriedades mais evidentes nos tecidos adiposos visceral e subcutâneo
Tecido adiposo visceral
Resistina
Visfatina
PAI-1
Receptores β-adrenérgicos
Ação lipolítica de catecolaminas
Frequência de deleção do gene do receptor de insulina
Receptores de glicocorticoides
Receptores de androgênios
Tecido adiposo subcutâneo
Leptina
Adiponectina

Atividade inibidora do AMPc pelo receptor a
Afinidade no receptor para insulina
Expressão de IRS-1 e 2*

**Insulin receptor substrate.*

O tecido adiposo amarelo sofre renovação constante de suas células, aparentemente em ritmo lento: adipócitos apoptóticos e corpos apoptóticos endocitados por macrófagos são normalmente vistos no tecido adiposo normal. Em modelo experimental de indução maciça de apoptose no tecido adiposo em camundongos, observam-se regeneração de adipócitos e recuperação, em poucas semanas, da população celular normal.

Por muito tempo, considerou-se que o tecido adiposo tinha como única função armazenar energia. Hoje, sabe-se que ele tem muitas outras importantes funções, inclusive endócrina. Adipocinas, citocinas e quimiocinas liberadas no tecido adiposo afetam o metabolismo de lipídeos e carboidratos, induzem inflamação, aumentam o estado pró-trombótico e a pressão arterial e modificam o comportamento alimentar. Por tudo isso, as alterações na adiposidade repercutem no funcionamento de vários órgãos e tecidos, como músculos, fígado, vasos sanguíneos e cérebro (Figura 13.7)

As moléculas sintetizadas no tecido adiposo são chamadas em conjunto de *adipocinas*. O padrão de adipocinas secretadas, contudo, não é uniforme no tecido adiposo de todos os locais. Em geral, depósitos de gordura visceral secretam mais citocinas pró-inflamatórias do que o tecido adiposo subcutâneo. Quando o tecido adiposo se expande, podem ocorrer hipertrofia e hiperplasia de adipócitos, infiltração de macrófagos e ativação de células endoteliais. O volume dos adipócitos está relacionado com a secreção desregulada de adipocinas. Na obesidade, a síntese de adiponectina, uma adipocina implicada na melhora da sensibilidade à insulina, encontra-se diminuída, enquanto as adipocinas pró-inflamatórias, que contribuem para o aumento da resistência à insulina em tecidos periféricos, estão aumentadas.

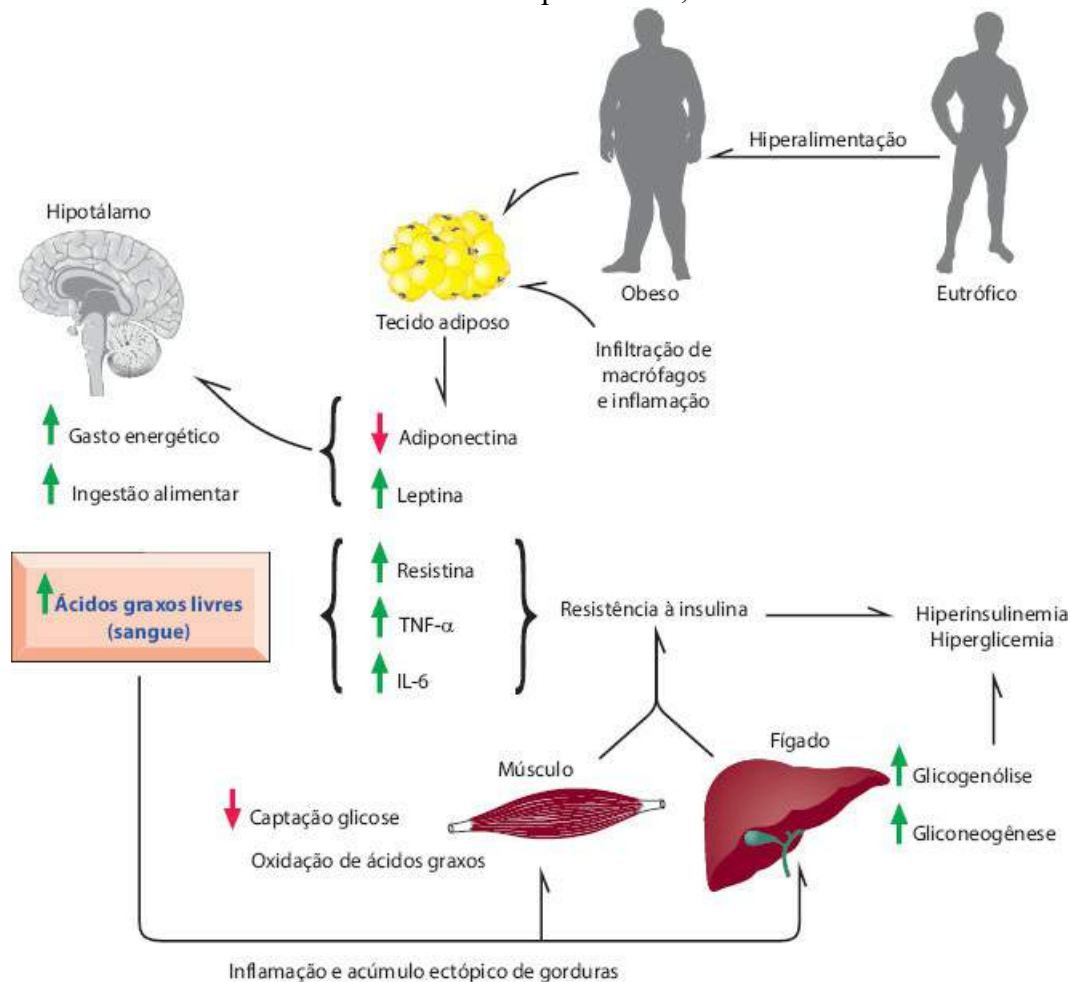



Figura 13.7 Principais adipocinas e seus efeitos no metabolismo celular.

A obesidade associa-se também a mudanças fenotípicas nos macrófagos existentes no tecido adiposo; os macrófagos residentes expressam mais citocinas anti-inflamatórias, enquanto os macrófagos migrados por estímulo de adipocinas secretam principalmente citocinas pró-inflamatórias; macrófagos migrados também liberam radicais livres, sugerindo relação entre inflamação e maior estresse oxidativo no tecido adiposo (Figura 13.8). A infiltração de macrófagos e o aumento do número deles no estresse oxidativo induzem secreção de adipocinas pró-inflamatórias e queda na produção de adiponectina (anti-inflamatória).

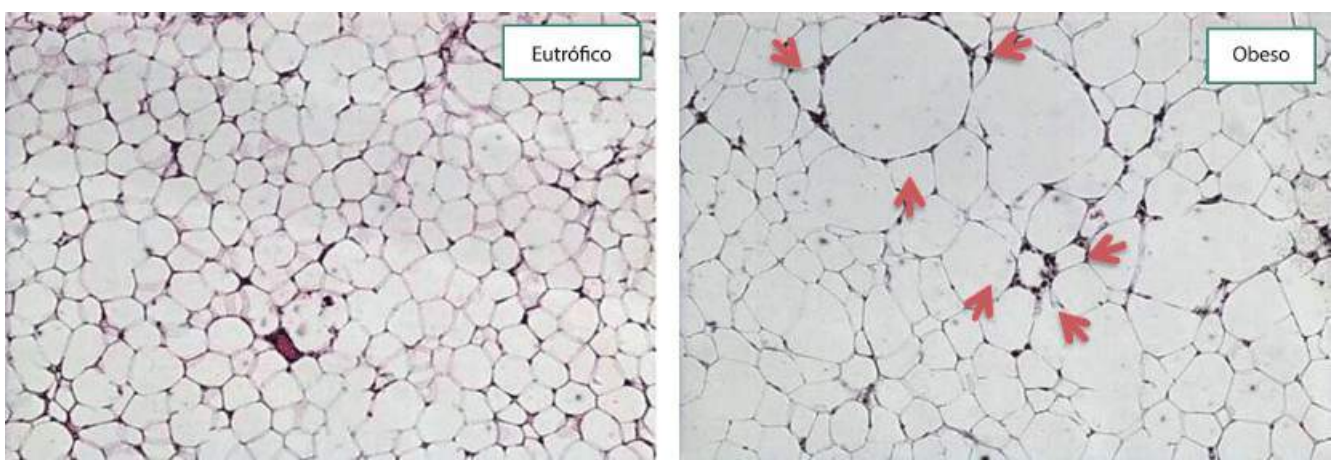



Figura 13.8 Tecido adiposo de animais eutróficos e obesos. Notar a maior área (superfície) dos adipócitos nos obesos assim como infiltração de macrógafos em torno de alguns adipócitos (*setas*), formando estruturas semelhantes a coroas.

Adipocinas

As adipocinas, moléculas que atuam local ou sistemicamente, são produzidas por adipócitos, macrófagos e células do estroma do tecido adiposo. As adipocinas atuam no metabolismo lipídico, na resistência à insulina, no controle da pressão arterial, na coagulação sanguínea e na resposta inflamatória. A produção e a secreção de adipocinas são reguladas dinamicamente de acordo com as condições nutricionais. As principais adipocinas estão descritas adiante (Quadro 13.7).

▸ **Leptina.** A identificação de uma mutação no gene ob (que codifica a leptina) em camundongos geneticamente obesos constituiu um marco no estudo da obesidade. Nesses animais, a ausência de leptina leva a ganho de peso descontrolado, evidenciando sua importância no controle do balanço energético. Sintetizada principalmente por adipócitos, a leptina liga-se a receptores celulares e age como sinalizador central da saciedade, por meio da estimulação de neurônios do hipotálamo que produzem neuropeptídeos anorexígenos (p. ex., MSH) e regula a composição corporal e o gasto energético, este mediante estímulo da atividade física e da produção de calor. Em humanos, porém, na maioria dos casos a obesidade transcorre sem deficiência de leptina, sendo até hiperleptinemia o quadro mais comum. Em pessoas obesas, níveis elevados de leptina estão associados a mutações em genes do seu peptído, do seu receptor ou de proteínas envolvidas na transdução de sinais.

A leptina inibe a secreção de insulina por ativação de canais de potássio dependentes de ATP ou por sinalização via proteína cinase ativada por AMP (AMPK). No tecido adiposo, a leptina reduz o acúmulo de gordura por inibir a lipogênese e estimular a lipólise. Nos músculos esqueléticos, ativação da AMPK inibe a acetil-CoA carboxilase, enzima-chave na síntese de ácidos graxos, além de estimular a β-oxidação. Este efeito resulta em maior oxidação de lipídeos intramusculares, reduzindo a resistência à insulina causada pela lipotoxicidade. A leptina também estimula a produção de calor e o gasto de energia. A termogênese induzida pela leptina é controlada por sinais hipotalâmicos que aumentam a liberação de noradrenalina nas terminações nervosas simpáticas no tecido adiposo.

Embora seu alvo principal seja o controle central do balanço energético, a leptina atua também na atividade reprodutiva, na hematopoese, na angiogênese e na formação óssea. Além desses efeitos, a leptina pode funcionar também como citocina pró-inflamatória. Um dos receptores da leptina é estruturalmente muito semelhante ao receptor da IL-6, sendo capaz de ativar a via JAK/STAT.

▸ **Adiponectina.** A adiponectina, uma proteína secretada por adipócitos, tem homologia estrutural com o fator C1q do sistema complemento e os colágenos VIII e X. A adiponectina circula no plasma sob várias formas, desde trímeros de baixo peso molecular até dodecâmeros de alto peso molecular, havendo evidências de que a forma complexa, de alto peso molecular, seja a mais ativa e a responsável por seus efeitos.

Em contraste com a maioria das adipocinas, a produção de adiponectina diminui com o aumento da adiposidade e é maior no tecido adiposo subcutâneo do que no visceral. Além disso, há forte correlação negativa entre níveis plasmáticos de adiponectina e eventos cardiovasculares, resistência à insulina e diabetes melito 2.

A adiponectina, que tem amplo espectro de efeitos metabólicos e anti-inflamatórios, liga-se preferencialmente a dois receptores: AdipoR1, encontrado sobretudo nos músculos esqueléticos, e AdipoR2, existente no fígado. Os efeitos metabólicos da adiponectina resultam em maior oxidação de ácidos graxos, aumento da sensibilidade à insulina e redução na liberação de glicose pelo fígado; nos músculos, estimula a glicólise e acelera a oxidação de ácidos graxos. Com isso, estimula o consumo de ácidos graxos e promove o seu acúmulo no tecido adiposo. A adiponectina também é um fator antiaterogênico, pois inibe a adesão e a ativação de macrófagos ao endotélio vascular e a proliferação de células musculares lisas na parede vascular. A concentração sérica de adiponectina está inversamente associada ao risco de cânceres relacionados à obesidade (mama, próstata e endométrio). Adiponectina é o único hormônio produzido por adipócitos que possui propriedades anti-inflamatórias, antiaterogênicas e antidiabéticas.

Quadro 13.7 Adipocinas produzidas no tecido adiposo e suas funções

Adipocina	Ações
Leptina	Atua no controle do apetite e do metabolismo energético. Seus níveis circulantes aumentam após alimentação e diminuem no jejum Reduz o acúmulo de gordura por inibir a lipogênese e estimular a lipólise (aumenta a β-oxidação de lipídeos) Diminui a secreção de insulina Estimula a atividade física, a produção de calor e o gasto de energia Tem ação pró-inflamatória.
Adiponectina	Aumenta a ?-oxidação de lipídeos Aumenta a sensibilidade à insulina É antiaterogênica (inibe a adesão de macrófagos ao endotélio e a ativação deles; reduz a proliferação de células musculares na íntima) Tem ação anti-inflamatória Reduz a liberação hepática de glicose.
TNF-?	Reduz a síntese de adiponectina Estimula a produção de citocinas pró-inflamatórias (IL-6, MCP-1) Tem atividade aterogênica (aumenta a expressão de moléculas de adesão ao endotélio) Promove resistência à insulina, por diminuir a ativação do substrato do receptor de insulina (IRS), inibir a lipase lipoproteica e mobilizar ácidos graxos do tecido adiposo Aumenta a liberação de ácidos graxos no sangue.
IL-6	Tem ação pró-inflamatória (aumenta a síntese de citocinas pró-inflamatórias) Promove intolerância à glicose Aumenta a resistência à insulina por diminuir a ativação do substrato do receptor da insulina (IRS) e inibir a lipase liproproteica Reduz a síntese hepática de glicogênio.
Resistina	Aumenta a resistência à insulina (em humanos, esse efeito não é comprovado) Parece ter ação pró-inflamatória.
Óxido nítrico	É vasodilatador Atua como antiagregador plaquetário Diminui a aderência de leucócitos ao endotélio Reduz a proliferação de células musculares lisas.
Proteína quimiotática para macrófagos (MCP-1 ou CCL-2)	Aumenta a infiltração de macrófagos no tecido adiposo, promovendo estado pró-inflamatório.
	É necessária para a síntese de insulina

Visfatina	Aumenta a sensibilidade à insulina Tem ação hipoglicemiante.
Inibidor do ativador do plasminogênio1 (PAI-1)	Inibe a fibrinólise Aumenta a coagulação sanguínea (aumenta o risco de trombose e embolia) Níveis elevados associam-se à síndrome metabólica e à aterosclerose.
Angiotensinogênio	É precursor da angiotensina II, a qual aumenta a pressão arterial.
Proteína C reativa (PCR)	É marcador de resposta inflamatória Níveis elevados associam-se a diabetes melito do tipo 2 e doenças cardiovasculares.
Corticoides	Aumentam a produção de adipocinas que induzem resistência à insulina e intolerância à glicose.

▸ **Fator de necrose tumoral alfa (TNF-a).** O TNF-α foi a primeira adipocina implicada na associação entre obesidade, inflamação e diabetes melito. Macrófagos residentes no tecido adiposo são a principal fonte de TNF-α. Triglicerídeos e ácidos graxos livres induzem sua produção no tecido adiposo, principalmente no tecido visceral. O TNF-α atua pelas vias parácrina e autócrina e tem como ações: (1) diminui a síntese de adiponectina e aumenta a de citocinas pró-inflamatórias, como IL-6, CCL2/MCP-1 e o próprio TNF-α; (2) atividade pró-aterogênica, pois induz a expressão da molécula de adesão vascular 1 (VCAM-1), da molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) e da MCP-1, todas importantes na migração de células do sistema imunitário para a região subendotelial; (3) induz a expressão de receptores de remoção (*scavengers*), responsáveis pela captação de LDL oxidada por macrófagos e células musculares lisas na camada íntima de artérias; (4) aumenta a resistência à insulina em adipócitos, por reduzir a expressão de proteínas da via de sinalização da insulina. Os mecanismos envolvem menor ativação do substrato do receptor de insulina 1 (IRS-1), inibição da lipase lipoproteica e aumento na mobilização de ácidos graxos livres do tecido adiposo para a corrente sanguínea. Em conjunto, tais ações promovem resistência à insulina em tecidos periféricos, como fígado e músculos.

▸ **Interleucina 6.** A IL-6 é uma citocina pró-inflamatória e associada a resistência à insulina. Parte considerável dela presente no sangue (10 a 35%) é sintetizada pelo tecido adiposo, principalmente por macrófagos, células endoteliais e pré-adipócitos. Os níveis circulantes de IL-6 e a sua produção no tecido adiposo estão diretamente correlacionados com obesidade, intolerância à glicose e resistência à insulina. Hipertrofia de adipócitos e estímulos inflamatórios, como TNF-α, aumentam a liberação de IL-6, que induz a síntese hepática de proteínas inflamatórias, como a proteína C reativa (PCR), considerada importante marcador de risco cardiovascular.

Os mecanismos que associam a IL-6 à resistência à insulina assemelham-se aos descritos para o TNF-α: redução da ativação do substrato do receptor de insulina 1 (IRS-1) e inibição da lipase lipoproteica, o que libera ácidos graxos livres do tecido adiposo. Inibição da fosforilação de IRS-1 leva à resistência hepática à insulina. No fígado, a IL-6 reduz a síntese hepática de glicogênio dependente de insulina por suprimir a via de transdução de sinal SOCS-3 (supressor da sinalização de citocina tipo 3).

▸ **Resistina.** A resistina pertence à família de proteínas ricas em cisteína, as quais estão relacionadas com a resposta inflamatória; associa-se também a resistência à insulina e encontra-se em níveis aumentados em animais obesos e diabéticos. Há evidências de que dieta hiperlipídica e mutações no gene da leptina associam-se a elevação da resistina no sangue nesses animais.

Em humanos, a expressão de resistina no tecido adiposo ocorre somente em indivíduos obesos, embora correlação entre a sua quantidade e massa corporal, adiposidade e resistência à insulina não esteja bem definida. É possível que a resistina no tecido adiposo de indivíduos obesos possa contribuir para o processo inflamatório associado à obesidade. Seu papel na resistência à insulina em humanos, no entanto, ainda precisa ser estabelecido.

▸ **Sintase induzida do óxido nítrico.** O óxido nítrico (NO) é produzido pela enzima óxido nítrico sintase (NOS), que catalisa a oxidação da L-arginina para formar óxido nítrico e L-citrulina (ver Figura 4.7). O NO tem efeitos vasodilatador e antiagregador plaquetário, reduz a aderência de leucócitos ao endotélio e suprime a proliferação de células musculares lisas. Em humanos, existem três formas de NOS: eNOS (endotelial, constitutiva), nNOS (neuronal) e iNOS (induzida, sobretudo em macrófagos). A síntese de iNOS ocorre em inúmeras células, incluindo macrófagos, células endoteliais, células da musculatura lisa vascular e miócitos cardíacos, na presença de estímulos como lipopolissacarídeos (LPS) e citocinas inflamatórias, como IL-1β, TFN-α, IFN-γ e IL-6. Por tudo isso, a síntese de iNOS e a produção de NO são marcadores inflamatórios associados à resposta antimicrobiana.

A iNOS pode ser produzida por macrófagos no tecido adiposo; reação inflamatória aumenta a síntese de iNOS nesses

macrófagos, levando à produção excessiva de NO. Níveis aumentados de iNOS estão presentes na obesidade, no diabetes melito 2 e na aterosclerose, como parte do processo inflamatório existente nessas doenças.

Quando há excesso de NO concomitantemente a aumento da liberação de radicais livres de oxigênio no mesmo ambiente, forma-se o peróxido nitrito (NOO), capaz de lesar membranas celulares.

▸ **Proteína quimiotática para monócitos 1 (MCP-1).** Também chamada CCL-2, a MCP-1 é uma citocina que induz a migração de monócitos para o local onde é produzida. Pré-adipócitos e adipócitos produzem MCP-1 em resposta a estímulos como óxido nítrico, TNF-α, IL-1β, IL-4 e IFN-γ. MCP-1 aumenta a infiltração de macrófagos no tecido adiposo, mantendo o estado inflamatório. Indivíduos obesos ou diabéticos tipo 2 que perdem peso apresentam queda nos níveis circulantes de MCP-1, sugerindo regressão do processo inflamatório.

▸ **Visfatina.** Visfatina é uma adipocina envolvida na homeostase da glicose, por meio do seu efeito hipoglicemiante. Seu nome deriva do principal sítio de sua síntese, o tecido adiposo visceral (*visceral fat = visfatin*). Os níveis circulantes de visfatina aumentam com o aumento da massa de gordura. Por isso mesmo, indivíduos obesos apresentam visfatinemia maior do que indivíduos magros, refletindo a expansão da massa adiposa visceral.

Inicialmente, supunha-se que a visfatina teria funções semelhantes às da insulina, estimulando a utilização periférica de glicose, isto é, reduzindo a resistência a sua captação. Hoje, a visfatina é considerada uma forma extracelular da enzima nicotinamida fosforribosiltransferase, necessária para a síntese de NAD (dinucleotídeo de nicotinamida e adenina) e para a secreção pancreática de insulina. O principal estímulo para a produção de visfatina é o aumento da glicemia.

Indivíduos com síndrome metabólica (cuja principal característica é o aumento da gordura visceral) apresentam níveis maiores de visfatina sérica do que aqueles sem a síndrome (por causa da expansão do tecido adiposo visceral). Pessoas com resistência à insulina e hiperglicemia apresentam aumento de visfatina circulante em comparação aos sem resistência. Além da resistência à insulina presente em obesos, a hiperglicemia que a acompanha também estimula a produção de visfatina pelo tecido adiposo. Porém, seus efeitos na secreção pancreática de insulina não são suficientes para reverter a síndrome.

▸ **Inibidor do ativador do plasminogênio 1 (PAI-1).** PAI-1 é o principal inibidor fisiológico da fibrinólise e, quando em excesso, causa hipercoagulabilidade, resultando em trombose e embolia. Aumento da coagulação sanguínea aumenta grandemente o risco de complicações cardiovasculares em obesos. Além disso, níveis elevados de PAI-1 correlacionam-se com hiperinsulinemia, hipertrigliceridemia e obesidade central.

Em indivíduos obsesos, pré-adipócitos, principalmente no tecido adiposo visceral, constituem a principal fonte de PAI-1. Insulina, TGF-β, TNF-α e IL-1β induzem a síntese de PAI-1 no tecido adiposo, contribuindo para o seu aumento nos indivíduos obesos e resistentes à insulina.

▸ **Fibrinogênio.** Aumento de fibrinogênio, frequente em indivíduos obesos, é hoje reconhecido um fator de risco para aterosclerose. Os níveis séricos do fibrinogênio aumentam com o aumento da adiposidade e são mais altos nos indivíduos com obesidade grau III. Hipertensos e diabéticos, independentemente do índice de massa corporal, têm níveis mais elevados de fibrinogênio do que seus controles.

▸ **Angiotensinogênio e outras proteínas do sistema renina-angiotensina (SRA).** As proteínas desse sistema englobam renina, angiotensinogênio, angiotensinas I e II e enzima conversora da angiotensina. Os adipócitos não só dispõem de todo o maquinário para a síntese de angiotensina II como também possuem receptores AT1 em sua membrana. A quantidade de mRNA de angiotensinogênio é 60% maior no tecido adiposo do que no fígado, este considerado sua principal fonte. A produção de angiotensinogênio é regulada por ácidos graxos livres; glicocorticoides aumentam sua síntese, enquanto insulina tem efeito oposto. Entre as propriedades da angiotensina produzida no tecido adiposo estão vasoconstrição, diminuição de lipólise, aumento da lipogênese, da gliconeogênese e da glicogenólise e resistência à insulina.

▸ **Proteína C reativa (PCR).** Os níveis circulantes de PCR, marcador inflamatório produzido predominantemente no fígado em resposta à IL-6, associam-se a maior risco para diabetes melito tipo 2 e doenças cardiovasculares. Concentrações elevadas de PCR são habitualmente encontradas em pessoas com quadros infecciosos agudos; níveis mais baixos de PCR aparecem em estados inflamatórios crônicos. Excesso de tecido adiposo está associado a aumento tanto de IL-6 como de PCR; altas concentrações destes relacionam-se com hipertrofia de adipócitos. Associação de adiposidade e níveis aumentados de PCR é encontrada em crianças obesas, sugerindo ser um evento precoce no desenvolvimento de algumas doenças crônicas, como aterosclerose e síndrome metabólica.

▸ **Hormônios esteroides.** Embora as suprarrenais e as gônadas sejam os principais órgãos produtores de hormônios esteroides, algumas enzimas esteroidogênicas são também expressas no tecido adiposo, especialmente quando em expansão na obesidade visceral. Pela grande massa de tecido adiposo corporal, a contribuição relativa desse tecido não é insignificante. Em mulheres na pré e na pós-menopausa, a contribuição do tecido adiposo nas concentrações circulantes de estrógenos pode chegar a 50 e 100%, respectivamente.

As adipocinas descritas anteriormente estão envolvidas no aparecimento e na gravidade das complicações da obesidade e da síndrome metabólica (ver adiante), como a doença cardiovascular. CCL2/MCP-1 é importante na migração de macrófagos para o tecido adiposo, artérias, fígado e rins, o que pode induzir ou acelerar o desenvolvimento de inflamação ligada a resistência à insulina, aterosclerose e doença renal crônica. Além disso, os níveis plasmáticos PAI-1 estão geralmente

aumentados em pacientes obesos e naqueles com diabetes tipo 2. O aumento de PAI-1 reduz a ativação da plasmina e leva a um estado pró-trombótico, o que pode favorecer a aterogênese e aumentar o risco de doenças cardiovasculares. Inversamente, redução na ativação da plasmina associa-se à redução da ativação do TGF-β, molécula importante na supressão da migração e da proliferação de células musculares lisas que contribuem na formação de placas ateromatosas.

▸ **Glicocorticoides.** O metabolismo dos corticoides nos diferentes tecidos é determinado primariamente pela enzima 11-β-hidroxiesteroide desidrogenase tipo 1 (11-βHSD1), que catalisa a conversão de cortisona em cortisol. Embora a 11-βHSD1 seja expressa no tecido adiposo, particularmente no visceral, a contribuição desse tecido para os níveis circulantes de glicocorticoides é modesta. Porém, alterações na 11-βHSD1 e modificações nos níveis circulantes de corticoides estão associados a obesidade, hipertensão arterial, dislipidemia e ovários policísticos. Inibidores da 11-βHSD1 aumentam a sensibidade à insulina.

As vias de sinalização envolvidos na resistência à insulina e outras comorbidades relacionadas com a obesidade incluem a sinalização através do alvo de rapamicina em mamíferos (mTOR, *mammalian target of rapamycin*), uma serina-treonina cinase que serve como um ponto de convergência para sinais que controlam a proliferação celular, o metabolismo energético, a disponibilidade de nutrientes e o estresse metabólico. Via de sinalização da mTOR é frequentemente ativada em vários tecidos durante condições de excesso de ingestão de nutrientes. Parece que a ativação de mTOR funciona como uma resposta metabólica adaptativa que leva à resistência à insulina como forma de proteção das células contra estímulos contínuos, como excesso de nutrientes. Atualmente, inibidores de mTOR estão sendo avaliados em várias desordens ligadas à obesidade.

Comorbidades relacionadas com a obesidade

O estado pró-inflamatório presente na obesidade promove resistência à insulina, disfunção endotelial, hipertensão arterial e dislipidemia, fatores que contribuem para o aparecimento do diabetes melito tipo 2 (DM2), doença cardíaca coronariana, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca congestiva. Muitos desses efeitos estão relacionados como inflamassomos, ativados pelo excesso de ácidos graxos circulantes.

Inflamassomos são complexos multiproteicos que transformam as citocinas inativas pró-IL-1β e IL-18 nas suas formas ativas, criando ambiente pró-inflamatório e alterando alguns processos metabólicos (ver Figura 4.4). A ativação de inflamassomos envolve três elementos: (1) receptores de reconhecimento, como receptores *toll-like* (TLR) e receptores NOD-*like* (NLR), intracelulares (NLR); (2) a molécula adaptadora ASC (*apoptosis associated speck-like protein containg CARD*); (3) caspase-1 (Figura 13.9). Vários inflamassomos foram identificados, sendo o NLRP3 (*NOD-like receptor family, pyrin domain containing 3*) o mais estudado e relacionado com destruição de células β, DM2, obesidade e aterosclerose.

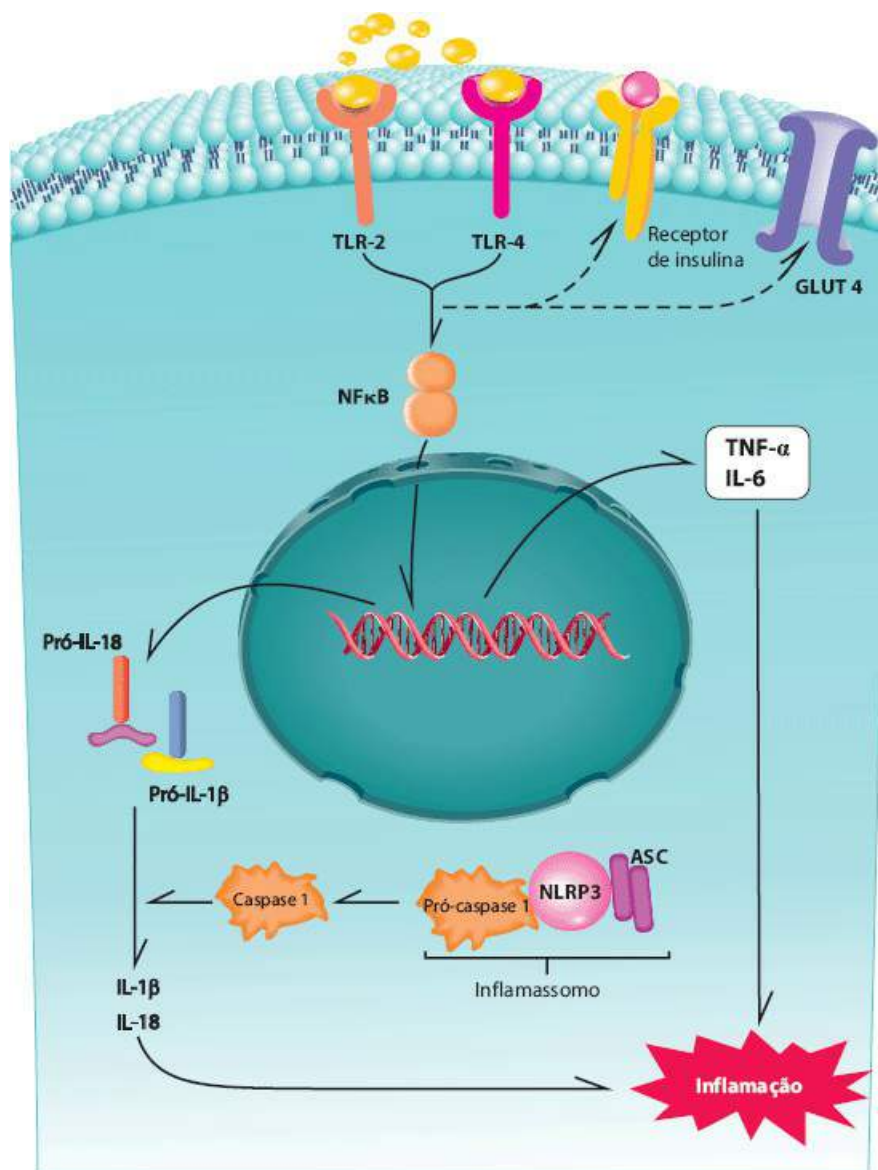



Figura 13.9 Papel de inflamassomos na inflamação associada à obesidade e à síndrome metabólica.

O processo ocorre porque os TLR são ativados por uma variedade de fatores dietéticos e sinais endógenos gerados pelas alterações metabólicas encontradas na obesidade. Um dos principais sinais são ácidos graxos livres, que se ligam aos TLR2 e TLR4. Outros estímulos inflamatórios, como ceramidas e LDL oxidada, comuns na obesidade e DM2, podem ligar-se e ativar o TLR4.

A cascata de sinalização de TLR2 e de TLR4 ativa o fator nuclear NFκB, que inibe a sinalização da insulina pela fosforilação em serina no substrato 1 do receptor de insulina (IRS-1). Além disso, o NFκB estimula a síntese de citocinas pró-inflamatórias (TNF-α e IL-6) e à produção das formas inativas das citocinas IL-1β e IL-18 (pró-IL-1β e pró-IL-18).

NLRP3 é ativado por ácidos graxos de cadeia longa, ceramidas, LDL oxidada, hiperglicemia e outros fatores ligados ao estresse oxidativo. Após ativação, o NLRP3 liga-se à molécula adaptadora ASC e à pró-caspase 1, formando o complexo multiproteico denominado *inflamassomo*. Este cliva as citocinas inativas pró-IL-1β e pró-IL-18, gerando as citocinas pró-inflamatórias IL-1β e IL-18. No DM2 a amilina, proteína produzida nas ilhotas pancreáticas e cossecretada com a insulina, deposita-se no interstício sob a forma de material amiloide e também induz a formação de inflamassomo, contribuindo para as lesões pancreáticas.

Macrófagos ativados e adipócitos induzem a formação de inflamassomos no tecido adiposo. Em animais de laboratório, a deleção de NLRP3 leva a ganho de peso mais lento, aumento na taxa metabólica e melhora na sensibilidade à insulina. Dados clínicos mostram que NLRP3 é altamente expresso no tecido adiposo visceral de indivíduos obesos. Em pacientes com DM2 que perdem peso, tanto a perda de peso quanto a melhora à sensibilidade à insulina estão associadas à redução de IL1-β e de NLRP3 no tecido adiposo subcutâneo.

Em geral, o risco de multimorbidade (co-ocorrência de desordens crônicas) aumenta com o aumento do IMC em homens e mulheres. O risco de DM2 aumenta com o grau e a duração do excesso de peso ou obesidade, bem como com os níveis crescentes de adiposidade visceral. A relação entre obesidade e DM2 é progressiva e contínua, mesmo considerando indivíduos com sobrepeso. Pessoas com IMC entre 25 e 26,9 kg/m² são 2,3 vezes mais propensos a desenvolver DM2 do que aqueles com IMC 23 a 24,9 kg/m²; naqueles com IMC ≥ 31 kg/m², o risco aumenta 5,8 vezes. Adultos com obesidade abdominal e IMC normal são mais propensos a serem hipertensos do que aqueles sem obesidade visceral.

Quando se analisa a associação entre IMC e todas as causas de mortalidade, nota-se que existe aumento constante e progressivo do risco, com o ponto mais baixo no IMC de 22 kg/m². Quando o IMC é classificado como sobrepeso e por grau de obesidade, nem sempre o excesso de peso pode ser associado com risco aumentado e, em alguns estudos, associa-se a menor risco de morte por qualquer causa. Tal fato pode dever-se a vários fatores, incluindo aqueles que mantém o sobrepeso por aumento de massa magra (atletas e desportistas) e não por excesso de adiposidade. Por esta razão, em 2013 três associações americanas (American Heart Association, American College of Cardiology e The Obesity Society) recomendaram que o IMC seja utilizado como triagem. A perda de peso só está indicada para pacientes com excesso de peso e com um ou mais fatores de risco.

A obesidade está associada não só a alterações metabólicas como também a distúrbios musculoesqueléticos, síndrome de hipoventilação (apneia do sono), litíase biliar e distúrbios do trato gastrointestinal, como hérnia de hiato, doença do refluxo e esôfago de Barrett. Além disso, existe associação entre obesidade e câncer de mama, colo do útero, cólon, endométrio, esôfago, rim, fígado, ovários, próstata e reto. Em mulheres, a obesidade associa-se também a depressão, menorragia, amenorreia, incontinência urinária de esforço, síndrome de ovários policísticos e infertilidade. Durante a gravidez, a obesidade leva a maior risco de complicações maternas e fetais. Crianças obesas são mais propensas a sofrer asma, dores musculoesqueléticas, lesões e fraturas, além de rejeição social e *bullying*.

Síndrome metabólica

A síndrome metabólica (SM), expressão cunhada primeiramente por Haller e Hanefeld em 1975, caracteriza-se por distúrbio complexo associado a várias alterações metabólicas e risco aumentado de diabetes melito do tipo 2 (DM2) e doenças cardiovasculares, independentemente da presença de obesidade. Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da síndrome são sedentarismo e dieta rica em gorduras e carboidratos, o que contribui para as duas características clínicas principais da entidade: obesidade central e resistência à insulina.

Nas duas últimas décadas, verificou-se aumento preocupante no número de pessoas com SM em todo o mundo, corroborando a epidemia global de obesidade e diabetes melito. Ao lado disso, e com incidência cada vez maior, a SM é considerada fator de risco tão importante quanto o tabagismo no desenvolvimento de doenças cardiovasculares. A prevalência da SM nos EUA aumenta de 6,7% em pessoas entre 20 e 29 anos para 43,5% naquelas entre 60 e 69 anos. No Brasil, a prevalência é de 35,5% em pessoas com doenças cardiovasculares e em 8,6% naquelas sem essas doenças. A SM aumenta a mortalidade cardiovascular em até seis vezes.

Os componentes subjacentes da SM e a própria existência da SM como risco adicional de doenças é ainda motivo de muito debate. Alguns estudos demonstram que existe apenas risco puramente aditivo ao se comparar com os componentes da SM individualmente. Duas importantes organizações de saúde, a Associação Europeia para o Estudo da Diabetes e a American Diabetes Association, afirmam que a SM não é uma entidade fisiopatológica única, que a sua identificação não tem utilidade clínica e que, por isso, a ênfase clínica deve ser centrada no tratamento eficaz dos fatores de risco cardiovascular existentes. Por outro lado, alguns autores e outras associações, como a Federação Internacional de Diabetes (IDF), defendem o uso da denominação síndrome metabólica com base no fato de que ela chama a atenção para alguma condição patológica subjacente, mesmo em nível abaixo daquele utilizado para diagnóstico de componentes individuais da síndrome. Ainda segundo a IDF, a SM é considerada uma síndrome porque segue a definição desta, ou seja, *um grupo ou padrão reconhecível de manifestações ou sintomas que indicam a tendência de uma doença ou anormalidade*. Independentemente de a SM ser ou não uma verdadeira síndrome, ela fornece uma ferramenta útil para identificar pessoas com maior risco de doenças (p. ex., DM2 e doenças cardiovasculares) e para instituir tratamento apropriado.

Vários grupos empregam uma definição de SM com critérios próprios, mas semelhantes na maioria dos parâmetros. Em 2009, várias entidades da área firmaram uma definição conjunta em que três de cinco alterações seriam suficientes para o diagnóstico de SM: circunferência da cintura, pressão arterial, glicemia de jejum, colesterol em HDL e triacilglicerol. Os parâmetros de normalidade da circunferência da cintura são específicos para grupos étnicos e devem ser considerados na definição (Quadro 13.8).

Uma variedade de alterações clínicas pode coexistir com os principais componentes da SM, incluindo hiperuricemia, apolipoproteína (apo)B e LDL pequena e densa aumentadas, fatores pró-trombóticos e pró-inflamatórios presentes, doença hepática gordurosa não alcoólica, apneia obstrutiva do sono e síndrome de ovários policísticos. Muitas dessas condições podem contribuir para explicar a relação entre SM e o aumento do risco de doenças crônicas.

Quadro 13.8 Síndrome metabólica de acordo com a Federação Internacional de Diabetes (IDF)*

Componentes		Níveis
Circunferência abdominal**	Homens	> 90 cm
	Mulheres	> 80 cm
Colesterol em HDL	Homens	< 40 mg/dL

	Mulheres	< 50 mg/dL ou tratamento específico para o distúrbio
Triglicerídeos		≥ 150 mg/dL ou tratamento específico para o distúrbio
Pressão arterial		≥ 130 mmHg (sistólica) ou ? 85 mmHg (diastólica) ou uso de medicação hipotensora
Glicemia de jejum***		≥ 100 mg/dL ou diagnóstico prévio de DM2

*O diagnóstico é feito quando estão presentes pelo menos três dos cinco fatores listados.
**Para os valores de corte da circunferência abdominal, considera-se a população em estudo: para europeus caucasianos e africanos (abaixo do Saara), os valores são ≥ 94 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres; para as populações do Sul – asiáticos, centro e sul americanos, chineses e japoneses, os valores são ≥ 90 cm para homens e ≥ 80 cm para mulheres. A I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica assume como ponto de corte 102 cm para homens e 88 cm para mulheres.
***A Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica assume o ponto de corte para glicemia de jejum 110 mg/dL.

Embora o peso corporal não seja sozinho um definidor diagnóstico da síndrome, a maioria das pessoas com SM é obesa ou tem sobrepeso. Predisposição genética, inatividade física, tabagismo, ganho ponderal progressivo, dieta rica em carboidratos refinados e gorduras saturadas e pobre em fibras alimentares contribuem para o desenvolvimento da SM. A prevenção primária da SM constitui um grande desafio contemporâneo e tem inegável repercussão na saúde das pessoas.

Patogênese

A síndrome metabólica é entidade complexa, cuja patogênese ainda não é completamente conhecida. Tudo indica, porém, que dislipidemia, resistência à insulina e obesidade abdominal são elementos importantes na sua origem e progressão. A hipótese patogenética mais aceita baseia-se nas modificações metabólicas causadas pela maior quantidade de ácidos graxos livres (AGL) nas células, o que interfere na ação da insulina.

A insulina favorece a entrada de glicose nas células. O receptor de insulina (RI) é um heterodímero transmembranoso que possui atividade cinásica intrínseca (capaz de autofosforilação). Quando a insulina se liga ao RI, ocorre autofosforilação na subunidade B do receptor, que cria um sítio para ligação do IRS (substrato do receptor de insulina, que é uma proteína citoplasmática). Com isso, o IRS é fosforilado em resíduos de tirosina e torna-se ativo, ativando, na sequência, a PI3K, cinase que fosforila o fosfatidilinositol bifosfato (PIP_2) em fosfatidilinositol trifosfato (PIP_3). PIP_3 ativa a AKT2 (proteína cinase B – PKB) e a proteína cinase C (PKC). AKT2 e PKC promovem, entre outras ações, a translocação da proteína transportadora de glicose 4 (GLUT4) do citoplasma para a membrana citoplasmática; GLUT4 é a molécula que possibilita a entrada de glicose nas células (Figura 13.10). No citoplasma, a glicose tem três destinos: (1) é fosforilada por uma hexocinase, transformando-se em glicose-6-fosfato, que é utilizada na via glicolítica (produção de energia); (2) é utilizada na síntese de glicogênio; (3) em menor quantidade, no fígado é usada na síntese de gorduras (lipogênese).

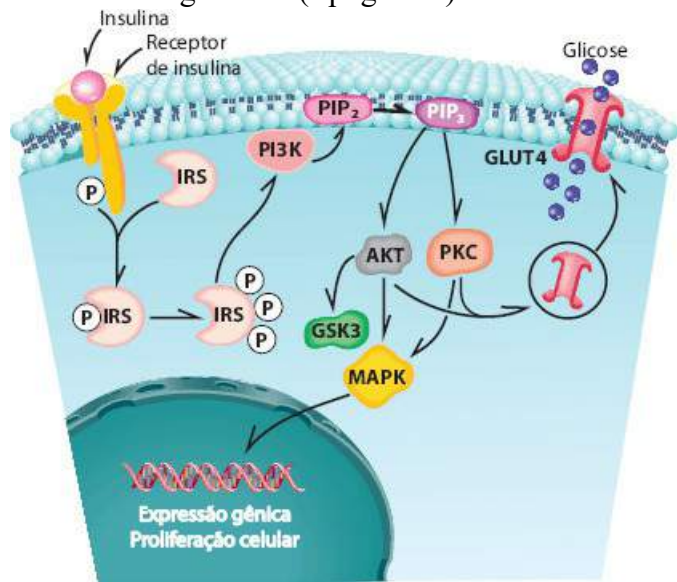



Figura 13.10 Ações da insulina nas células. Quando a insulina se liga ao seu receptor, a subunidade B deste sofre autofosforilação e cria um sítio para ligação ao substrato do receptor de insulina (IRS), o qual se torna fosforilado no resíduo tirosina e ativa a PI3K (fosfatidilinositol-3-cinase), que fosforila o fosfatidilinositol bifosfato (PIP_2) em fosfatidilinositol trifosfato (PIP_3). PIP_3 ativa a AKT2 (proteína cinase B – PKB) e a PKC. AKT2 e PKC promovem a transloção da proteína transportadora de glicose 4 (GLUT4) para a membrana citoplasmática, a qual possibilita a entrada de glicose nas células. Além de atuar na entrada de glicose nas células e na síntese de glicogênio, lipídeos e proteínas, a ativação de AKT2 e PKC

induz vias metabólicas diversas que resultam em muitos outros efeitos (expressão de vários genes, proliferação e diferenciação celulares etc.).

Quando há excesso de AGL nas células (por maior aporte alimentar, por incremento na síntese intracelular ou por redução na β-oxidação mitocondrial deles), surge um sinal que estimula uma isoforma de PKC (PKC Θ) a fosforilar o IRS em resíduos serina/treonina. Com isso, o IRS não é ativado e não exerce o seu papel nas ações seguintes, inclusive a translocação da GLUT4 para a membrana citoplasmática, resultando em prejuízo na entrada de glicose nas células (Figura 13.11). Ao mesmo tempo, sem ação da insulina a lipase sensível a hormônio existente no tecido adiposo hidrolisa os triglicerídeos dos adipócitos (a insulina inibe essa enzima), aumentando ainda mais a quantidade de AGL na circulação. Excesso de AGL estimula os adipócitos, sobretudo os viscerais, a aumentar de volume; atingido um certo volume crítico, os adipócitos liberam adipocinas. TNF-α e MCP-1 estimulam a migração de macrófagos que, por sua vez, produzem mais TNF-α e IL-6, que também inibem a ativação do IRS e, assim, bloqueiam a ação da insulina.

A resistência à insulina manifesta-se primeiro no fígado, onde o hormônio deixa de controlar a glicogenólise, a gliconeogênese e a glicogenogênese, e depois nos músculos esquelético e cardíaco. Resistência à insulina no fígado e nos músculos aumenta a taxa de glicose na circulação (hiperglicemia), o que estimula as células beta das ilhotas pancreáticas. Para produzir mais insulina, as células beta sofrem hipertrofia e hiperplasia. Como a resistência à insulina aumenta progressivamente, hipertrofia e hiperplasia das células beta não se mantêm indefinidamente, sobrevindo sua exaustão, o que agrava o quadro de diabetes melito tipo 2.

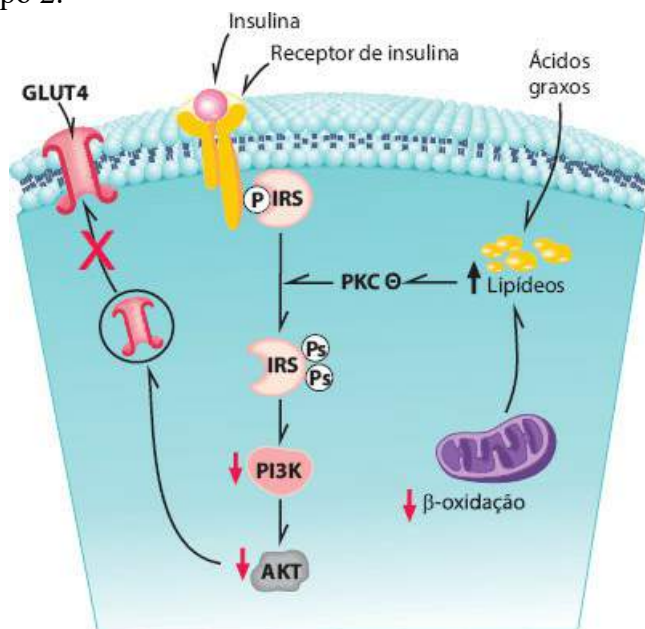



Figura 13.11 Síndrome metabólica. Quando há excesso de lipídeos no citoplasma (por maior aporte ou por redução da β-oxidação nas mitocôndrias), a PKCΘ fosforila o IRS em resíduos de serina (P-S). Neste caso, o IRS não é ativado e, portanto, a PI3K não fosforila o PIP_2 em PIP_3 (ver Figura 13.10); sem PIP_3, não há ativação de AKT2. Sem AKT2 ativa, não há translocação da GLUT4 para a membrana citoplasmática. PKCΘ = proteína cinase C Θ; IRS = substrato do receptor de insulina; PI3K = fosfatidilinositol-3-cinase; PIP_2, PIP_3 = fosfatidilinositol bi e trifosfato; AKT2 = PKB = proteína cinase B; GLUT4 = proteína transportadora de glicose 4.

A obesidade abdominal é a mais envolvida no processo, porque os depósitos viscerais de gordura respondem mais à lipase sensível a hormônio do que os adipócitos do subcutâneo. Outro agravante é o fato de o tecido adiposo abdominal, por sua localização, liberar grande quantidade de AGL diretamente no sistema porta, os quais são captados em maior quantidade no fígado.

O acúmulo de gordura abdominal e a hiperinsulinemia associam-se também a um perfil trombogênico e inflamatório. Aumento de gordura visceral correlaciona-se a elevação de fibrinogênio, aumentando o risco de trombose.

A hipertensão arterial que acompanha a síndrome resulta da maior produção de angiotensinogênio no tecido adiposo expandido e da resistência à insulina. Como a insulina é vasodilatadora, a resistência a ela contribui para agravar a hipertensão arterial induzida pela angiotensina.

A SM pode ser tratada por correções no estilo de vida. Adequação do peso corporal, combate ao sedentarismo e adesão a alimentação adequada são medidas obrigatórias. Dieta equilibrada é uma das principais ações e deve contemplar perda de peso e da gordura visceral, além da normalização da pressão arterial e da dislipidemia. Dietas ricas em fibras, pobres em gorduras saturadas e colesterol e com reduzida quantidade de açúcares simples são úteis para esse objetivo. O controle da SM por medidas não farmacológicas pode reduzir em até 50% a incidência de diabetes melito do tipo 2 em cinco anos.

Segundo revisão feita em 2013 com base em estudos realizados no mundo todo, a prevalência média de SM em crianças foi de 3,3%, sendo que em crianças com excesso de peso a prevalência foi de 11,9% e na população com obesidade, 29,2%.

A maior prevalência de SM é encontrada em crianças obesas em comparação com crianças eutróficas e com sobrepeso, bem como em meninos em relação às meninas.

Alguns estudos que analisam crianças em alto risco para síndrome metabólica indicam que a coexistência de baixo peso ao nascer, adiposidade abdominal, circunferência cefálica pequena e história familiar de sobrepeso ou obesidade podem ser úteis para detectar crianças em risco de desenvolver SM na adolescência. Bebês nascidos grandes para a idade gestacional estão em alto risco de SM e alteração no perfil lipídico (baixo colesterol em HDL e triglicerídeos elevados). Entre os vários parâmetros considerados, o IMC na infância é o melhor preditor de SM em adultos, sugerindo que a identificação precoce de crianças em risco pode reduzir o risco da doença cardiovascular aterosclerótica e DM2 em adultos.

Não há consenso quanto à definição e, consequentemente, ao diagnóstico da síndrome metabólica em crianças e adolescentes. Na definição mais utilizada, a adoção de percentis do ponto de corte da circunferência da cintura é o mais aceito, por causa das mudanças frequentes na composição corporal de crianças e adolescentes. O aumento é definido quando os valores são maiores do que p90 ou p95. A definição de SM preconizada pela IDF considera três faixas etárias: seis a 10 anos, 10 a 16 anos e mais de 16 anos. Em crianças menores de seis anos, a SM não é considerada, porque os dados são insuficientes para definir os seus componentes. Em crianças entre seis e 10 anos com obesidade ou circunferência da cintura acima do percentil 90, aconselha-se reduzir o peso e avaliar com frequência. Em crianças com 10 anos ou mais, a SM pode ser diagnosticada por maior circunferência da cintura associada a, pelo menos, dois dos seguintes elementos: triglicerídeos elevados, colesterol em HDL baixo, pressão arterial elevada ou hiperglicemia. Os pontos de corte para triglicerídeos, colesterol em HDL e pressão arterial elevada não foram definidos. Nas pessoas com mais de 16 anos, são usados os critérios da IDF para adultos.

As principais estratégias para prevenir ou tratar a SM são principalmente o combate ao sobrepeso e a implementação de bom estilo de vida. Dieta saudável e incentivo à atividade física são medidas importantes na conduta em tais situações. Prevenir o ganho de peso ou manter o peso atual em crianças é o principal objetivo.

Quando o diagnóstico da SM é feito, o tratamento deve ser o de reduzir o risco de doenças cardiovasculares e DM2, devendo os pacientes ser submetidos a avaliação do risco cardiovascular completa.

A IDF recomenda que o tratamento primário para a SM é estilo de vida saudável. Isto inclui a restrição calórica moderada com mudanças na composição da dieta e aumento moderado da atividade física. O intuito é atingir perda de 5 a 10% do peso corporal no primeiro ano de tratamento.

Nos indivíduos em que tais mudanças no estilo de vida não são suficientes e naqueles em alto risco para doenças cardiovasculares, o tratamento medicamentoso pode ser necessário; este visa reduzir as consequências metabólicas e cardiovasculares em longo prazo. Como muitos mecanismos da SM são ainda desconhecidos, agentes farmacológicos específicos para tratamento da síndrome não estão disponíveis. Dessa forma, o tratamento visa reduzir os riscos associados a cada componente, o que deve diminuir o impacto global na doença cardiovascular e o risco de DM2.

■ Deficiências nutricionais após cirurgia bariátrica

Em grandes obesos, quando as complicações ligadas à obesidade colocam a vida em risco, uma alternativa ao tratamento clínico convencional é a cirurgia bariátrica. O consenso bariátrico da Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica de 2008 indica cirurgia bariátrica independentemente da técnica a ser utilizada, considerando os parâmetros de massa corpórea, idade e duração do quadro. Em relação à massa corpórea, a cirurgia está indicada naqueles com: (1) IMC > 40, independentemente de comorbidades; (2) IMC entre 35 e 40 na presença de comorbidade; (3) IMC entre 30 e 35 na presença de comorbidade que tenha obrigatoriamente a classificação “grave” e intratatável clinicamente feita por um médico especialista na respectiva área da doença.

Quanto à idade, indivíduos entre 16 e 18 anos são candidatos, sempre que houver indicação e consenso entre a família e a equipe multidisciplinar. Nos indivíduos entre 18 e 65 anos, não há restrições quanto à idade; acima de 65 anos, é necessária avaliação individual pela equipe multidisciplinar, considerando o risco cirúrgico e a presença de comorbidades. Abaixo de 16 anos, não há estudos suficientes sobre a indicação, exceto nos pacientes com a síndrome de Prader-Willi ou outras síndromes genéticas, que devem ser operados com o consentimento da família, a qual deve comprometer-se com o acompanhamento de longo prazo do paciente.

Em relação ao tempo de doença, os indivíduos devem apresentar IMC e comorbidades em faixa de risco há, pelo menos, dois anos e ter realizado tratamentos convencionais prévios sem insucesso ou recidiva do peso, a partir de dados colhidos na história clínica. Tal exigência não se aplica aos pacientes com IMC maior que 50 e para pacientes com IMC entre 35 e 50 com doenças progressivas ou com risco elevado.

A magnitude da perda de peso depende do procedimento realizado. O sucesso do tratamento é definido como a perda de, no mínimo, 50% do excesso de peso ou 50% do excesso de IMC mantido por pelo menos cinco anos. Assim, em um indivíduo com IMC pré-cirúrgico de 40 kg/m^2 (ou seja, com excesso de 15 kg/m^2, considerando o ideal de 25 kg/m^2), o sucesso ocorre quando seu IMC chega a 32,5 kg/m^2.

Além da perda do excesso de peso, a avaliação da melhora das comorbidades graves (DM2, dislipidemias, hipertensão arterial, apneia do sono etc.) e da qualidade de vida (independência nas atividades diárias, redução de dores osteoarticulares,

capacidade de fazer atividades físicas, retorno ao trabalho etc.) são parâmetros que devem ser considerados dentro do conceito de sucesso da cirurgia.

Os procedimentos cirúrgicos são divididos em três grupos: técnicas restritivas, mistas (restritivas e disabsortivas) e puramente disabsortivas (Quadro 13.9).

Os procedimentos puramente restritivos, como gastroplastia e bandagem gástrica, têm como objetivo apenas a redução da ingestão alimentar pela restrição do volume gástrico; este passa de 700 mL em um indivíduo normal para 50 mL no submetido ao procedimento. Embora a perda de peso seja modesta, as alterações nutricionais no pós-operatório são infrequentes e de pouca gravidade.

O procedimento misto é representado pelo *bypass* gástrico em Y de Roux (RYGB), em que o jejuno distal é seccionado, sendo a sua extremidade distal anastomosada à bolsa gástrica (*ramo de Roux ou alimentar*); o lado proximal da secção, chamado *ramo biliopancreático*, é formado pelo duodeno e jejuno proximal. Com isso, os alimentos ingeridos passam pelo ramo alimentar, mas sem ter contato com as enzimas para digestão. O ramo biliopancreático, que possui grande área absortiva e recebe as secreções digestivas, é anastomosado 50 a 100 cm acima da válvula ileocecal, criando-se um ramo comum onde, finalmente, os alimentos e as enzimas digestivas entram em contato. Com esse procedimento, a capacidade gástrica fica reduzida como na gastroplastia; além disso, esse procedimento permite menor digestão e absorção dos alimentos, causando perda satisfatória do excesso de peso (60 a 70%).

Os procedimentos disabsortivos usam técnicas semelhantes às utilizadas no procedimento misto, mas o ramo comum é bem menor. Um exemplo é o *bypass* biliopancreático, que consiste em uma pequena restrição gástrica associada a um longo ramo biliopancreático, deixando o ramo comum com apenas 50 a 75 cm. Como consequência, a digestão e a absorção dos alimentos são bastante reduzidas, podendo haver perda do excesso de peso de até 75 a 80%. Um procedimento de tal magnitude acarreta grandes mudanças na digestão e absorção dos alimentos, sendo esperadas inúmeras alterações nutricionais.

Devido às características dessas cirurgias, deficiências de proteínas, minerais e vitaminas são comuns no período pós-operatório. As deficiências mais comuns são as de ferro, folato, vitamina B_{12}, cálcio e proteínas. Por serem mais prevalentes, tais deficiências devem ser especialmente pesquisadas nas avaliações periódicas. As principais situações e suas abordagens estão descritas adiante.

▸ **Desnutrição proteica e perda de massa magra.** Após cirurgia bariátrica, a perda de massa proteica pode chegar a 25% do total do peso perdido, perda essa que é comum em qualquer situação de restrição dietética vigorosa. Perda de massa magra acima de 25% do peso perdido sugere deficiência proteica associada.

Nos primeiros meses após a cirurgia, o consumo calórico é baixo, sendo cerca de 300 a 1.000 kcal/dia. Assim, as necessidades proteicas (0,8 g/kg de peso corporal ou 15% das quilocalorias ingeridas) nem sempre são alcançadas. Um mínimo de 60 g de proteínas/dia (cerca de 240 kcal) deve ser garantido aos pacientes. Naqueles com intolerância a carnes vermelhas ou à lactose, a deficiência proteica é mais frequente. As principais causas de perda de massa magra no pós-operatório são baixa ingestão alimentar, balanço nitrogenado negativo (característico após um procedimento cirúrgico), volume gástrico reduzido, capacidade individual de adaptação à absorção intestinal e hábitos alimentares errôneos ou orientações nutricionais equivocadas.

Quadro 13.9 Procedimentos operatórios em cirurgia bariátrica

	Técnica restritiva	Técnica disabsortiva	Técnica mista
Objetivos	↓ capacidade gástrica ↓ ingestão alimentar	↓ da superfície absortiva	Restritiva + disabsortiva
Exemplos	Balão intragástrico Gastroplastia vertical Banda gástrica ajustável	Scopinaro (derivação biliopancreática)	Derivação gastrojejunal em Y de Roux (Fobi-Capella)

Vantagens	Técnica simples ↓ de complicações e deficiências	Grande perda do excesso de peso	↓ mortalidade e complicações
Desvantagens	Fácil de ser burlada	↑ risco de deficiências e desnutrição	Risco de deficiências
Percentual de perda de peso	40 a 50%	75 a 80%	60 a 70%

▸ **Ferro.** A deficiência de ferro após a cirurgia, muito frequente sobretudo nos pacientes que ingerem carnes vermelhas apenas esporadicamente (menos de 1 vez/semana), resulta de baixa ingestão, má digestão de alimentos que contêm ferro ou má absorção intestinal. A redução na acidez gástrica (esta necessária para reduzir o Fe^{+++} em Fe^{++}) diminui a absorção do ferro não heme. A menor superfície absortiva do duodeno e jejuno proximal, áreas preferenciais da absorção do ferro não heme, também contribui para a deficiência. Ingestão de ferro concomitantemente com vitamina C torna a absorção mais eficiente quando comparada à ingestão de ferro sozinho.

▸ **Cálcio.** Reabsorção óssea e osteoporose podem ocorrer em qualquer situação que leve a má absorção intestinal, inclusive RYGB ou *bypass* biliopancreático. A prevalência da deficiência de cálcio pode ser subestimada, já que sua concentração sérica não é um bom índice do estado orgânico desse mineral. Por esse motivo, a suplementação de cálcio deve ser profilática para evitar o desenvolvimento de alterações ósseas. Após essas cirurgias, a deficiência de cálcio deve-se a menor absorção da vitamina D e a menor ingestão ou absorção do cálcio pela exclusão do duodeno. Deficiência de cálcio estimula a liberação do PTH, que, por sua vez, aumenta a liberação de 1,25 $(OH)_2D$, aumentando a reabsorção de cálcio dos ossos – processo que culmina em osteoporose. Doenças osteometabólicas em pacientes operados incluem hiperparatireoidismo secundário, osteoporose e osteomalácia. Assim, o monitoramento periódico de cálcio, fósforo, fosfatase alcalina e 25-hidroxivitamina D deve ser feito em todo paciente submetido a esse tipo de cirurgia.

▸ **Zinco.** O intestino delgado é importante no metabolismo e na homeostase do zinco, que é absorvido no duodeno. Diarreia e má absorção (como nos procedimentos disabsortivos) aumentam o risco de deficiência de zinco.

▸ **Magnésio.** Embora o magnésio seja absorvido ao longo do trato digestivo, a maior parte é absorvida no jejuno. Pacientes com deficiência marginal previamente à cirurgia podem manifestar a deficiência quando ocorrem situações adversas. Em pacientes operados, a deficiência resulta principalmente de baixa ingestão alimentar. O quadro típico é de tremor, espasmos musculares, anorexia, vômitos e mudanças no comportamento e na personalidade.

▸ **Tiamina.** Em pacientes submetidos a cirurgia bariátrica, ocorre deficiência da vitamina pela baixa ingestão e por vômitos constantes. A deficiência apresenta-se sob a forma de manifestações neurológicas, como neuropatia periférica e encefalopatia de Wernicke.

▸ **Vitamina B_{12} e ácido fólico.** Embora os estoques de *vitamina* B_{12} sejam substanciais (cerca de 2.000 µg) em relação à pequena necessidade (cerca de 2 µg/dia), deficiência de cobalamina é encontrada em cerca de 50% dos pacientes após o primeiro ano de *bypass* gástrico. A razão disso é que o procedimento interfere em várias etapas da absorção da vitamina: (1) reduz a acidez e a pepsina gástricas, importantes na quebra da ligação da cobalamina com as proteínas alimentares; (2) impede a liberação completa da vitamina de seus ligantes; (3) diminui a disponibilidade do fator intrínseco. Pode haver deficiência assintomática por longo período antes do aparecimento de sinais ou sintomas clínicos.

Embora sua absorção ocorra em todo o intestino delgado, o *folato* é absorvido preferencialmente no terço inicial do intestino delgado. Deficiência de folato é menos prevalente do que a da vitamina B_{12}; resulta, especialmente, da redução na ingestão alimentar e pode ser facilmente prevenida e tratada com o uso dos polivitamínicos no pós-operatório. A disponibilidade de folato está relacionada não só com sua própria disponibilidade, mas também com a de vitamina B_{12} e piridoxina, que influenciam seu metabolismo. Assim, o equilíbrio na ingestão dessas três vitaminas é importante para evitar sua deficiência e a anemia associada.

▸ **Vitaminas lipossolúveis antioxidantes.** Devido à baixa ingestão de gorduras imposta pela cirurgia e/ou má absorção, a deficiência dessas vitaminas é mais frequente no *bypass* biliopancreático.

▸ Transtornos da alimentação

Distúrbios no comportamento alimentar, incluindo a anorexia nervosa e a bulimia nervosa, muito mais comuns em mulheres na adolescência ou na juventude, estão cada vez mais presentes na sociedade moderna. Mais ainda, com a valorização crescente da magreza como ideal de beleza, muitas mulheres mais velhas e mesmo adolescentes do gênero masculino apresentam tais quadros. Tanto a anorexia nervosa como a bulimia nervosa constituem transtornos psiquiátricos com manifestações nutricionais e não doenças nutricionais específicas.

Anorexia nervosa

A anorexia nervosa caracteriza-se por perda de peso acentuada e autoimposta, em que a pessoa restringe a dieta com o

objetivo de se atingir o peso idealizado (no caso, a magreza). Outras características da entidade são distorção da imagem corporal e alterações no ciclo menstrual.

Na anorexia nervosa, o controle sobre a alimentação é total: a ingestão alimentar é muito reduzida, eliminando-se lanches, doces e alimentos altamente calóricos. Quando a refeição ocorre, a pessoa escolhe alimentos com baixa energia, como verduras de folha, cenoura, frutas etc. Muitas vezes, há história de abusos ou traumas sexuais, e a paciente evita alimentos que lembram ou têm conotação sexual. Além disso, são frequentes distúrbios da autoimagem (a pessoa se vê gorda, principalmente na área do ventre), depressão e suicídio. Esse quadro faz com que a anorexia seja a doença psiquiátrica com maior índice de mortalidade: cerca de 10% nos primeiros 10 anos após o diagnóstico. A morte ocorre não só devido ao suicídio, como também por infecções associadas à desnutrição, pelo fato de a pessoa sucumbir aos efeitos da fome crônica ou por arritmias cardíacas secundárias à hipopotassemia.

Na sua fase inicial, a doença pode cursar sem nenhuma alteração nos exames clínico e laboratoriais, a não ser a perda de peso e do tecido adiposo. Avaliação clínica cuidadosa sem encontrar alterações ao exame objetivo reforça a convicção dos pacientes de que não há nada de errado. Com a manutenção do quadro, porém, as reservas se esgotam e aparecem sinais de desnutrição. A partir daí, surge redução de hormônios, como os sexuais, tireoidianos e insulina; instala-se amenorreia e a pele torna-se seca, hipotrófica, magra e sem elasticidade. Bradicardia, hipotensão arterial e intolerância ao frio podem ocorrer. Os pacientes queixam-se de dores abdominais, empaxamento abdominal e constipação intestinal. Os cabelos tornam-se finos e caem com frequência. A personalidade é perfeccionista, com alto rendimento acadêmico antes da instalação da doença, mas com pouca espontaneidade nos relacionamentos. As atividades físicas são supervalorizadas e usadas como forma de perder peso. Embora ocorra hiperatividade, os pacientes são frequentemente deprimidos. Não é incomum que pacientes anoréticos mudem seu padrão de controle, tornando-se bulímicas. Os critérios diagnósticos da anorexia nervosa estão resumidos no Quadro 13.10.

Quadro 13.10 Critérios diagnósticos para anorexia nervosa de acordo com a Classificação Internacional de Doenças 10 (CID-10)
Perda de peso ou, em crianças, falta de ganho de peso, sendo o peso corporal mantido em pelo menos 15% abaixo do esperado
Perda de peso autoinduzida
Distorção na imagem corporal, que se manifesta como uma psicopatologia específica (pavor de engordar)
Distúrbio endócrino generalizado envolvendo o eixo hipotalâmico-hipofisário-gonadal manifestado em mulheres como amenorreia e em homens como perda do interesse e da potência sexuais (uma exceção aparente é a persistência de sangramento vaginal em mulheres anoréxicas que estão recebendo terapia de reposição hormonal, mais comumente pílula contraceptiva)
Comentários: se o início for pré-puberal, a sequência de eventos da puberdade será demorada ou mesmo detida (o crescimento cessa; nas garotas, as mamas não se desenvolvem e há amenorreia primária; nos garotos, os genitais permanecem juvenis). Com a recuperação, em geral a puberdade completa-se normalmente, porém a menarca é tardia. Os seguintes aspectos corroboram o diagnóstico, mas não são elementos essenciais: vômitos autoinduzidos, purgação autoinduzida, exercícios excessivos e uso de anorexígenos e/ou diuréticos.

Bulimia nervosa

Na bulimia nervosa, o autocontrole total não é alcançado como na anorexia nervosa e, após curtos períodos de jejum, a paciente entra no ciclo de ingestão compulsiva e vômitos, o que demonstra uma personalidade muito menos elaborada do que nas pessoas anoréticas, que mantêm a restrição alimentar continuamente. Embora exista também nas bulímicas, o ideal de magreza extrema raramente é alcançado. Como os episódios de menor ingestão ocorrem em sigilo e não há magreza excessiva, a doença pode evoluir por anos sem ser detectada. Ao contrário do que se passa na anorexia nervosa, em que a pessoa nega ter qualquer alteração alimentar, muitos pacientes com bulimia nervosa admitem ter um padrão alimentar atípico e, na maioria das vezes, procuram sigilosamente algum tipo de ajuda.

A doença caracteriza-se por perda do controle alimentar, que leva à ingestão de grande quantidade de alimentos em curto espaço de tempo (mais de 2.000 kcal em 10 a 15 min, por exemplo), os chamados episódios bulímicos. Estes, associados à preocupação excessiva com o peso e a imagem corporal, levam os pacientes a utilizar métodos compensatórios inadequados para controlar o peso, como vômitos autoinduzidos, uso de medicamentos (diuréticos, inibidores de apetite e laxantes), dietas hipocalóricas restritivas e exercícios físicos. No Quadro 13.11 estão resumidos os critérios diagnósticos da bulimia nervosa.

Quadro 13.11 Critérios diagnósticos de bulimia de acordo com a Classificação Internacional de Doenças 10 (CID-10)
O paciente sucumbe a episódios de hiperfagia, nos quais grandes quantidades de alimentos são consumidas em curto

tempo (pelo menos duas vezes por semana, durante um período de 3 meses)
Preocupação constante com o comer e um forte desejo ou sentimento de compulsão de comer
O paciente tenta neutralizar os efeitos "de engordar" dos alimentos por meio de um ou mais do que se segue: vômitos autoinduzidos, purgação autoinduzida, períodos de alternância de inanição e uso de fármacos (anorexígenos, preparados tireoidianos ou diuréticos). Quando a bulimia ocorre em diabéticos, os pacientes podem negligenciar o tratamento insulínico
Percepção de estar muito gordo(a), com pavor intenso de engordar, e prática de exercícios excessivos ou jejuns

A mortalidade associada à bulimia nervosa é cerca de 1% nos primeiros 10 anos após o diagnóstico. Essa cifra, porém, parece subestimada, porque em algumas pessoas anoréticas que se tornam bulímicas o diagnóstico inicial de anorexia é mantido como a causa do óbito. A morte raramente ocorre por inanição, sendo as causas mais frequentes distúrbios hidroeletrolíticos e suicídio.

Com certa frequência, pacientes bulímicos não demonstram nenhuma alteração orgânica, mantendo o peso corporal normal ou até apresentam pequeno excesso de peso. O quadro se acompanha de aumento não doloroso das glândulas salivares, devido à grande quantidade de alimentos ingeridos, assim como perda do esmalte dentário e unhas fracas, quebradiças e sem brilho, consequentes aos vômitos. Outro sinal são calosidades no dorso das mãos, pela pressão dos dentes nessa região durante o ato de induzir vômitos. O uso de laxativos e diuréticos leva a distúrbios hidroeletrolíticos, com fraqueza muscular, arritmias cardíacas, insuficiência renal e morte.

A regulação dos níveis de serotonina é fator importante tanto na anorexia como na bulimia nervosa. Vários estudos sugerem que alterações no sistema serotoninérgico podem afetar o comportamento alimentar, uma vez que a serotonina aumenta a resposta sacietogênica, que está comprometida na bulimia. Resistência à insulina, que pode estar presente na anorexia e na bulimia, reduz a produção de serotonina a partir do L-triptofano. Dietas restritas e perda de peso podem baixar os níveis plasmáticos do L-triptofano e, com isso, reduzir a síntese de insulina. Atividade física compulsiva também parece relacionada à serotonina, pois alguns estudos mostram redução deste padrão em pacientes em uso de inibidores da recaptação da serotonina.

■ Aterosclerose

A aterosclerose é uma das doenças mais importantes no mundo, por sua frequência e gravidade. A lesão principal é estreitamento da luz das artérias pelas próprias placas ateromatosas (ateromas) ou suas complicações, como trombose, embolia e espasmos vasculares (ver Figura 16.12). A consequência mais importante é, portanto, isquemia de órgãos, sobretudo coração, encéfalo, intestinos, rins e membros inferiores. Outra consequência importante da doença são aneurismas, particularmente na aorta. Neste capítulo, serão comentados apenas os aspectos nutricionais envolvidos na patogênese das lesões (para maiores informações sobre a doença, ver Capítulo 16).

Papel dos lipídeos

Os lipídeos são transportados no sangue junto com proteínas, constituindo as lipoproteínas. Lipoproteínas são formadas por uma camada externa contendo várias proteínas (apoproteínas – Apo) e lipídeos polares (fosfolipídeos e colesterol não esterificado) que envolve o centro hidrofóbico mais interno, rico em lipídeos neutros (triglicerídeos, ésteres de colesterol e vitaminas lipossolúveis). Além de contribuírem para a emulsificação lipídica no sangue, as apoproteínas funcionam também como coenzimas em reações relacionadas ao transporte e captação de lipídeos do sangue (Apo CII e Apo AI, que são cofatores das enzimas lipase lipoproteica e lecitina-colesterol-acil-transferase, respectivamente) ou como ligantes de receptores para captação dessas lipoproteínas por células de diversos tecidos (Apo E e Apo B100). Os principais eventos no transporte de lipídeos no sangue estão descritos sumariamente a seguir e resumidos na Figura 13.12.

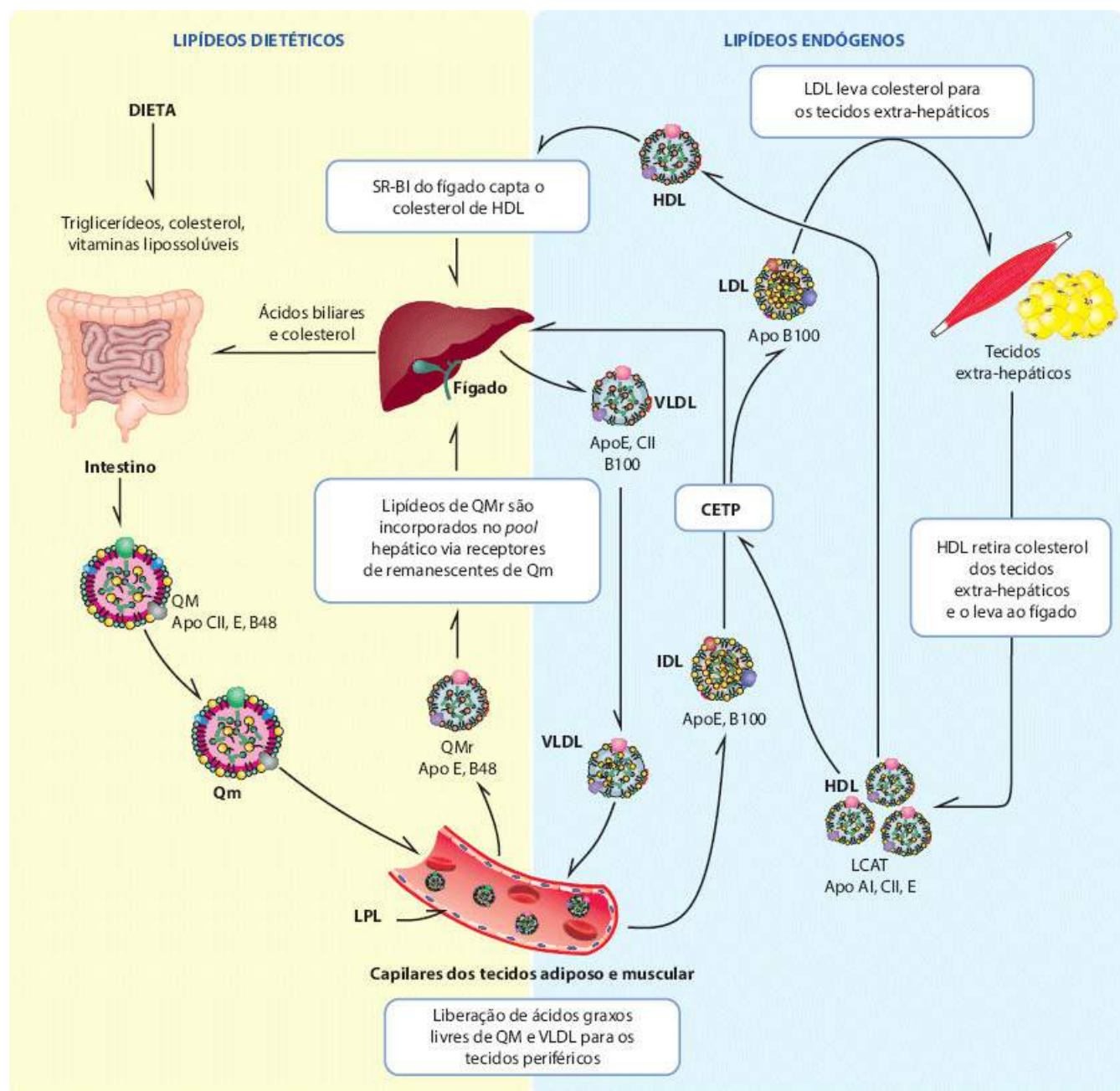



Figura 13.12 Metabolismo das lipoproteínas. Os lipídeos da dieta absorvidos no intestino são transportados como quilomícrons (QM), que contêm Apo B48, CII e E. Nos vasos sanguíneos, os QM perdem ácidos graxos dos triglicerídeos (TG) por ação da lipase lipoproteica (LPL), originando QM remanescentes (QMr), que são captados no fígado por receptores de remanescentes de QM. No fígado, forma-se a lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL), que é rica em TG e possui Apo B100 e CII. Nos vasos, a VLDL sofre ação da LPL e dá origem à lipoproteína de densidade intermediária (IDL). A IDL pode ser captada no fígado ou interagir com a lipoproteína de alta densidade (HDL), esta formada por proteína e colesterol dos tecidos extra-hepáticos. A proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP), contida em HDL, faz a permuta entre colesterol de HDL por TG de IDL. O resultado é a transformação de IDL em lipoproteína de baixa densidade (LDL) e HDL mais carregada de TG. A LDL transporta colesterol para as células extra-hepáticas. A HDL faz o transporte reverso do colesterol após sua esterificação pela lecitina colesterol aciltransferase (LCAT), tendo a Apo AI como cofator. A HDL leva ao fígado o colesterol removido dos tecidos, o qual é captado por receptores SRBI hepáticos. Do fígado, o colesterol é eliminado junto com a bile.

Após digestão e absorção no intestino, os lipídeos da dieta são transportados pelo ducto torácico sob a forma de quilomícrons (QM), os quais ganham a circulação sistêmica e alcançam os capilares dos tecidos adiposo e muscular. Nestes tecidos, os QM sofrem hidrólise de seus triglicerídeos por ação da lipase lipoproteica (tendo a Apo CII como cofator), originando os remanescentes de quilomícrons (QMr), os quais são captados rapidamente pelos hepatócitos mediante ligação da Apo E a seus receptores.

A lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL) é uma partícula rica em triglicerídeos liberada pelo fígado. Da mesma forma que os QM, a VLDL sofre ação da lipase lipoproteica/Apo CII nos capilares dos tecidos periféricos, originando o remanescente de VLDL, também chamada lipoproteína de densidade intermediária (IDL). A IDL, que possui quantidades semelhantes de colesterol e triglicerídeos, é captada pelos hepatócitos por meio da ligação de suas Apo E e B100 aos

receptores de remanescentes. A IDL pode também sofrer catabolismo adicional, transformando-se na lipoproteína de densidade baixa (LDL). Nesta transformação, a proteína de transferência de ésteres de colesterol (CETP) presente na lipoproteína de alta densidade (HDL) interage com a IDL, transferindo ésteres de colesterol da HDL em troca de triglicerídeos de IDL. O resultado é a trasformação da IDL em LDL (mais rica em colesterol esterificado e pobre em triglicerídeos) e a formação de uma HDL mais rica em triglicerídeos.

LDL, a principal carreadora de colesterol na circulação, transporta colesterol para os tecidos extra-hepáticos, cujas membranas contêm seus receptores. Após captação da LDL nas células, ocorre hidrólise da Apo B100 e do colesterol esterificado; aumento na concentração intracelular de colesterol livre estimula os mecanismos de regulação intracelular, com inibição da síntese do colesterol pela enzima hidroximetil-glutaril CoA (HMG CoA)-redutase, e inibição da expressão dos receptores LDL.

A Lp(a) é uma variante da LDL que possui a proteína denominada Apo(a). Altas concentrações circulantes de Lp(a) associam-se a risco elevado de doença cardiovascular, devido à homologia da Apo(a) com o plasminogênio. Por sua similaridade com esta proteína, a Apo(a) liga-se à rede de fibrina na parede arterial e ocupa os sítios de ligação do plasminogênio. Com isso, não se forma plasmina suficiente para lisar trombos eventualmente formados nas lesões ateroscleróticas, motivo do maior risco de obstrução arterial e isquemia.

A HDL está envolvida no transporte inverso do colesterol, processo pelo qual o colesterol livre não utilizado nos tecidos periféricos é transportado para o fígado, para reaproveitamento ou excreção. O efeito antiaterogênico da HDL vem do fato de ela ser capaz de retirar o excesso de colesterol livre não só de membranas celulares como também de placas ateromatosas, além de possuir inúmeras proteínas antioxidantes na sua concha externa. Assim, HDL transporta o colesterol em excesso dos tecidos periféricos e das lipoproteínas e o encaminha ao fígado, que retira o colesterol de HDL graças à ligação deste com os receptores hepáticos SRB-1.

Dislipidemias caracterizadas por níveis elevados de LDL e/ou reduzidos de HDL estão associadas a aterogênese acelerada. LDL não captada pelos tecidos pode sofrer oxidação (formação de peróxidos nos fosfolipídeos da concha externa) ou glicação de suas apoproteínas, tornando-se anormais (modificadas). LDL modificada não é mais reconhecida por seus receptores nos tecidos periféricos e atravessa o endotélio, ativando-o. LDL oxidada/glicada, por sua vez, é reconhecida pelos receptores *scavengers* (SR) ou de limpeza/remoção, como o SRA-I, SRA-II e CD36, expressos em macrófagos e células musculares lisas que migram para a camada íntima das artérias. Como os SR não são autorreguláveis, quando há excesso de lipídeos, os macrófagos e as células musculares lisas tornam-se abarrotados de colesterol e adquirem aspecto semelhante ao de adipócitos, sendo chamados *células espumosas*.

Linfócitos T também são encontrados nas lesões ateromatosas e contribuem para o processo inflamatório instalado, liberando citocinas e quimiocinas inflamatórias. Fatores pró-coagulantes, como fibrinogênio, fator tecidual, protrombina e outros, também são produzidos ou se acumulam na área afetada. Por tudo isso, instala-se um quadro de inflamação e hipercoagulabilidade que confere à aterosclerose o caráter de doença inflamatória. Nesse processo, células musculares lisas dão origem a miofibroblastos, os quais são responsáveis pela formação de uma capa fibrosa na porção superficial da lesão. Nas lesões mais recentes, encontra-se um núcleo às vezes volumoso contendo colesterol e restos celulares (placas moles ou instáveis, mais sujeitas a sofrer complicações, como erosão/ulceração e trombose); nas mais antigas, predomina a conjuntivização (placas duras ou estáveis).

Os principais fatores de risco independentes da aterosclerose são hiperlipidemia (particularmente hipercolesterolemia), tabagismo, hipertensão arterial, história familiar de morte súbita ou infarto do miocárdio em parentes de primeiro grau e idade acima de 45 anos para homens ou 55 anos para mulheres (Quadro 13.12. Diabetes melito também se associa frequentemente a aterosclerose e doença coronariana. Fatores de risco emergentes associam-se positivamente com risco de infarto do miocárdio e incluem níveis circulantes aumentados de Lp(a), de fibrinogênio ou de proteína C reativa, hiper-homocisteinemia e processos inflamatórios crônicos.

Hiperlipidemias podem ter causa genética ou ser secundárias a transtornos alimentares, sedentarismo, obesidade e síndrome metabólica. Em geral, as outras manifestações clínicas das hiperlipidemias, além da aterosclerose, são vistas apenas nas formas genéticas, em que surgem lesões principalmente na pele e nos tendões. Xantoma e xantelasma (Figura 13.13) são lesões cutâneas amareladas, elevadas ou planas, resultantes da deposição lipídica na pele, constituídas essencialmente por células fagocitárias (macrófagos, células dendríticas) abarrotadas de lipídeos. Nesses locais, lipoproteínas em excesso ultrapassam a parede capilar e são captadas por macrófagos, que se acumulam em regiões de grande atrito ou tensão, como bainhas de tendões, dobras cutâneas, cotovelos, joelhos, dorso das mãos e pálpebras. Nem sempre, no entanto, os xantomas são sinal de dislipidemia, pois podem aparecer em pessoas normolipêmicas. Além de xantomas, nas dislipidemias podem-se encontrar, ao exame oftalmológico, arco corneano ao redor da íris e hiperlipemia retinal.

Quadro 13.12 Fatores de risco da aterosclerose
Independentes
História de pais ou irmãos com morte súbita ou doença cardiovascular antes de 55 anos para homens e 65 anos para

mulheres
Idade superior a 45 anos para homens e 55 anos para mulheres
Dislipidemias (exceto alteração no colesterol LDL), principalmente colesterol HDL baixo
Hipertensão arterial sistêmica
Tabagismo
Emergentes
Níveis circulantes elevados de Lp(a)*
Níveis circulantes elevados de fibrinogênio
Níveis circulantes elevados de proteína C reativa
Hiper-homocisteinemia

*Variante de LDL que apresenta a proteína Apo(a).

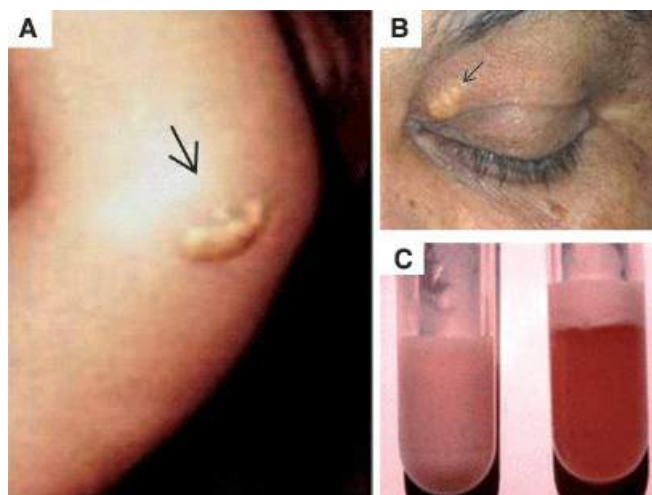



Figura 13.13 Manifestações das dislipidemias. **A.** Xantoma (lesão nodular) na região do cotovelo. **B.** Xantelasma (lesão plana na pálpebra). **C.** Aspecto do soro nas dislipidemias graves (genéticas). Notar o aspecto leitoso (*à esquerda*) e camada espessa de lipoproteínas ricas em triglicerídeos (*à direita*).

Todos os pacientes com dislipidemia isolada ou com risco cardiovascular aumentado devem ser orientados quanto às medidas relacionadas com mudança no estilo de vida, ou seja, manter o peso adequado, adotar dieta equilibrada e evitar o sedentarismo. Os medicamentos hipolipemiantes só devem ser administrados àqueles que não conseguem manter níveis normais de LDL com medidas de estilo de vida ou aos indivíduos de alto risco, nos quais esses fármacos devem ser prescritos simultaneamente com alterações no estilo de vida. Nos pacientes com doença aterosclerótica já instalada, diminuição de LDL para até 70 mg/dL traz redução adicional na incidência de eventos cardiovasculares. Recomenda-se como diretriz concentração de LDL igual ou inferior a 70 mg/dL para todos os indivíduos com doença aterosclerótica estabelecida. De todas as alterações na dieta, redução na ingestão de gorduras saturadas e aumento de gorduras monoinsaturadas (azeite de oliva) são as bases do tratamento não farmacológico das dislipidemias (Quadro 13.13).

Quadro 13.13 Recomendações de ingestão alimentar no tratamento da hipercolesterolemia

Parâmetros		Recomendações
Peso corporal		Atingir e manter o peso ideal
Proteínas		10 a 20% das quilocalorias totais
Gorduras totais	Saturada	≤ 7% das quilocalorias totais
	Poli-insaturada	≤ 10% das quilocalorias totais
	Monoinsaturada	≤ 20% das quilocalorias totais
Colesterol		< 200 mg/dia
Carboidratos		50 a 60% das quilocalorias totais

Fibras	20 a 30 g/dia

Gorduras saturadas e colesterol dietéticos influenciam diferentemente os níveis de colesterol no sangue. Quanto ao colesterol, existem dois tipos de indivíduos: os hiporresponsivos, que não aumentam significativamente o colesterol plasmático com maior ingestão de colesterol (a absorção intestinal é limitada), e os hiper-responsivos, os quais apresentam alterações acentuadas no colesterol quando a ingestão deste é aumentada.

A influência das gorduras saturadas, no entanto, é bem maior. O excesso dessas gorduras no fígado (advindo do excesso de ingestão calórica alimentar) é o principal desencadeador da liberação de VLDL no plasma, que resulta em aumento de LDL. Embora em menor intensidade, gorduras saturadas também aumentam HDL circulante. Assim, quando as gorduras saturadas são substituídas por carboidratos, ocorre redução não só de LDL como também de HDL.

As gorduras poli-insaturadas e monoinsaturadas também exercem efeitos distintos na colesterolemia. Quando as gorduras saturadas da dieta são substituídas por gorduras poli-insaturadas (presentes em óleos vegetais e peixes), há queda tanto de LDL como de HDL. Ácidos graxos ω-3, presentes em óleos de peixes de água fria (como o salmão), são poli-insaturados e apresentam vantagens adicionais em relação aos poli-insaturados da família ω-6 (óleos vegetais, como soja). Especificamente, o ácido eicosapentaenoico (EPA, ω-3) e docosa-hexaenoico (DHA, ω-3) têm ação antiagregante plaquetária e anti-inflamatória, reduzindo a tendência à inflamação e à formação de trombos, ambos importantes na gênese da aterosclerose, isso porque as enzimas ciclo-oxigenase e lipo-oxigenase utilizam como substrato tanto o ácido araquidônico (ω-6) quanto o EPA (ω-3). Porém, os produtos resultantes são prostaglandinas e leucotrienos com efeitos diferentes: aqueles vindos do ω-6 são responsáveis por aumentar a agregação plaquetária e a inflamação, enquanto os derivados do ω-3 apresentam menor efeito na coagulação ou têm ação anti-inflamatória. Adicionalmente, ácidos graxos ω-3 reduzem em até 84% os níveis de triglicerídeos plasmáticos (níveis elevados destes associam-se a risco aumentado para aterosclerose e pancreatite).

Entre os ácidos graxos, os monoinsaturados da família ω-9 (como o ácido oleico, presente no azeite de oliva) são os que exercem o melhor efeito: reduzem a fração LDL e aumentam a fração HDL. Por essa razão, recomenda-se que cerca de 20% das calorias da dieta venham de gorduras monoinsaturadas.

De todas as gorduras ingeridas, os ácidos graxos trans (como a gordura vegetal hidrogenada), produzidos pela hidrogenação de óleos sob pressão, são os que causam o pior perfil lipídico, por aumentarem a fração LDL e diminuírem a fração HDL. Por esse motivo, tais gorduras devem ser excluídas da dieta.

Ácidos graxos de cadeia média (presentes na gordura de coco e dendê), embora saturados, têm efeitos controversos sobre os lipídeos plasmáticos. Alguns estudos mostram que aumentam a fração LDL, enquanto outros indicam serem neutros, pois, após absorção, são levados diretamente ao fígado, não provocando aumento de triglicerídeos nos quilomícrons. Além disso, tais ácidos graxos não induzem liberação de VLDL pelo fígado. Assim, são úteis nos casos de hiperquilomicronemia e nas fístulas que atingem o ducto torácico.

Papel dos carboidratos e outros fatores

Aumento na ingestão de carboidratos à custa de redução de gorduras reduz os níveis de HDL; excesso de carboidratos simples está implicado no aumento de triglicerídeos plasmáticos. Por outro lado, ingestão de carboidratos complexos e integrais traz a vantagem de aumentar o aporte de fibras e seus benefícios no controle da colesterolemia. Porém, a medida mais importante é manter a ingestão calórica total adequada para o peso e a atividade do indivíduo, já que todo excesso de energia, independentemente da fonte, é convertido no fígado em ácidos graxos saturados.

Além das medidas já comentadas, recomenda-se aumentar o teor de fibras alimentares solúveis. Algumas fibras, como psílio, gomas, pectinas e mucilagens, reduzem o colesterol total e em LDL. A quantidade necessária para tal efeito depende do tipo de fibra, variando entre 6 e 40 g/dia para pectina, 25 a 100 g/dia para farelo de aveia ou 10 a 30 g/dia para psílio. Com isso, pode haver redução da LDL circulante em cerca de 10%. Fibras insolúveis, como celulose e lignina, não têm nenhum efeito sobre o colesterol sanguíneo.

Esteroides vegetais são benéficos no tratamento de dislipidemias, já que reduzem a colesterolemia em cerca de 15%. Como a concentração de esteroides vegetais preconizada para o tratamento (2 a 3 g/dia) é cerca de 10 a 20 vezes maior do que a do colesterol na luz intestinal (200 mg/dia), ocorre descolamento do colesterol das micelas mistas em favor dos esteroides vegetais, reduzindo a disponibilidade do colesterol para absorção e aumentando sua excreção fecal. A absorção dos esteroides vegetais é modesta (cerca de 2% da quantidade ingerida), sendo a maioria excretada juntamente com o colesterol. Além disso, os esteroides absorvidos são excretados na bile, não causando alterações nas lipoproteínas.

Os antioxidantes dietéticos, entre eles os flavonoides, podem potencialmente auxiliar na prevenção da aterosclerose por inibirem a oxidação de LDL, diminuindo sua aterogenicidade. Os flavonoides são polifenóis encontrados em alimentos, principalmente em verduras, frutas e grãos, além de algumas bebidas, como vinho tinto, suco de uva e chá. Outros antioxidantes alimentares são as vitaminas E, C e betacaroteno. Embora potencialmente benéficos, até o momento não há evidências suficientes de que suplementos dessas vitaminas antioxidantes previnam ou retardem a evolução da aterosclerose, não sendo recomendados para esse fim.

Bebidas alcoólicas podem afetar os triglicerídeos e HDL plasmáticos, dependendo os efeitos da dose ingerida. Doses

moderadas (1 a 2 doses/dia) são capazes de aumentar o colesterol em HDL, além de, no caso do vinho tinto, fornecer quantidades adicionais de antioxidantes potencialmente benéficos contra a aterosclerose. Entretanto, doses maiores de álcool elevam os triglicerídeos plasmáticos e podem causar pancreatite. Por causa disso e devido ao grande risco de alcoolismo, a indicação da ingestão de álcool deve ser vista com muita cautela.

Atividade física regular constitui medida auxiliar para o controle das dislipidemias e tratamento da doença arterial coronariana. Embora não reduza a LDL, a prática de exercícios físicos aeróbicos diminui os níveis circulantes de triglicerídeos e aumenta os de HDL. Além disso, atividade física melhora a circulação sanguínea, reduz a pressão arterial e ajuda a controlar o peso.

■ Nutrição e câncer

O câncer é doença complexa caracterizada por multiplicação celular descontrolada em consequência de alterações em genes cujos produtos controlam a divisão, a diferenciação e a morte das células. Como visto no Capítulo 10, nas neoplasias existem diversas alterações em moléculas reguladoras do ciclo celular. O câncer origina-se da proliferação anormal de um clone celular que perdeu o controle de sua multiplicação (proliferação monoclonal). O equilíbrio entre proliferação e morte celular depende de vários mecanismos homeostáticos. Quando existe balanço entre fatores de crescimento e fatores antiproliferativos, há equilíbrio em uma população celular, o que permite a manutenção do número de células. Poucos cânceres resultam de defeitos diretos em um gene associado a neoplasias, sendo que a grande maioria decorre de danos ou alterações acumulados no genoma ao longo da vida dos indivíduos. Embora as causas do câncer não sejam completamente conhecidas, vários fatores ambientais participam nesse processo, incluindo tabaco, radiações, substâncias químicas variadas (inclusive industriais), certas bebidas e alguns alimentos (Quadro 13.14 e Figura 13.14).

Estudos sugerem que componentes da dieta podem afetar a expressão gênica por mecanismos epigenéticos. Modificações epigenéticas são alterações potencialmente reversíveis na expressão de genes sem a exigência de modificações na sequência de DNA. Os principais mecanismos de controle epigenético humanos são modificações das histonas, metilação do DNA e silenciamento de RNA (ver Capítulo 12). Muitos compostos bioativos como epigalocatequinas (chá verde), resveratrol (vinho), curcumina (urucuo), isoflavonas (soja) e butirato (manteiga) podem levar a modificações epigenéticas e influenciar negativa ou positivamente a incidência de vários tipos de câncer (Quadro 13.15).

Alguns componentes alimentares são considerados carcinogênicos pela Agência Internacional de Pesquisa em Câncer. Gorduras, carnes vermelhas, álcool e sal são os componentes dietéticos de maior destaque sobre o desenvolvimento do câncer. Em 2015, essa Agência incluiu as carnes processadas entre os agentes sabidamente cancerígenos. No entanto, é difícil estimar a parcela de casos devida diretamente à ação de cada um desses fatores isoladamente. Embora em muitos casos os estudos tratem de determinados nutrientes, as evidências mais claras dizem respeito aos alimentos como um todo, uma vez que a suplementação de nutrientes específicos nem sempre mantém os efeitos encontrados nos alimentos que os contêm. De outro lado, muitos alimentos são associados à prevenção de câncer. A Figura 13.15 relaciona os principais alimentos e bebidas associados ao câncer, segundo o Painel Conjunto do Fundo Mundial para Pesquisa em Câncer e do Instituto Americano de Pesquisa em Câncer.

Quadro 13.14 Causas endógenas e exógenas de câncer
Causas endógenas
Mutações em células germinativas
Estresse oxidativo
Inflamação
Hormônios (p. ex., contraceptivos orais)
Causas exógenas
Tabagismo
Agentes infecciosos
Radiações
Medicamentos (dietilestilbestrol e alguns quimioterápicos)
Agentes cancerígenos em alimentos (aflatoxina B, fumonisina B, aminas heterocíclicas formadas em carnes grelhadas ou em churrasco)

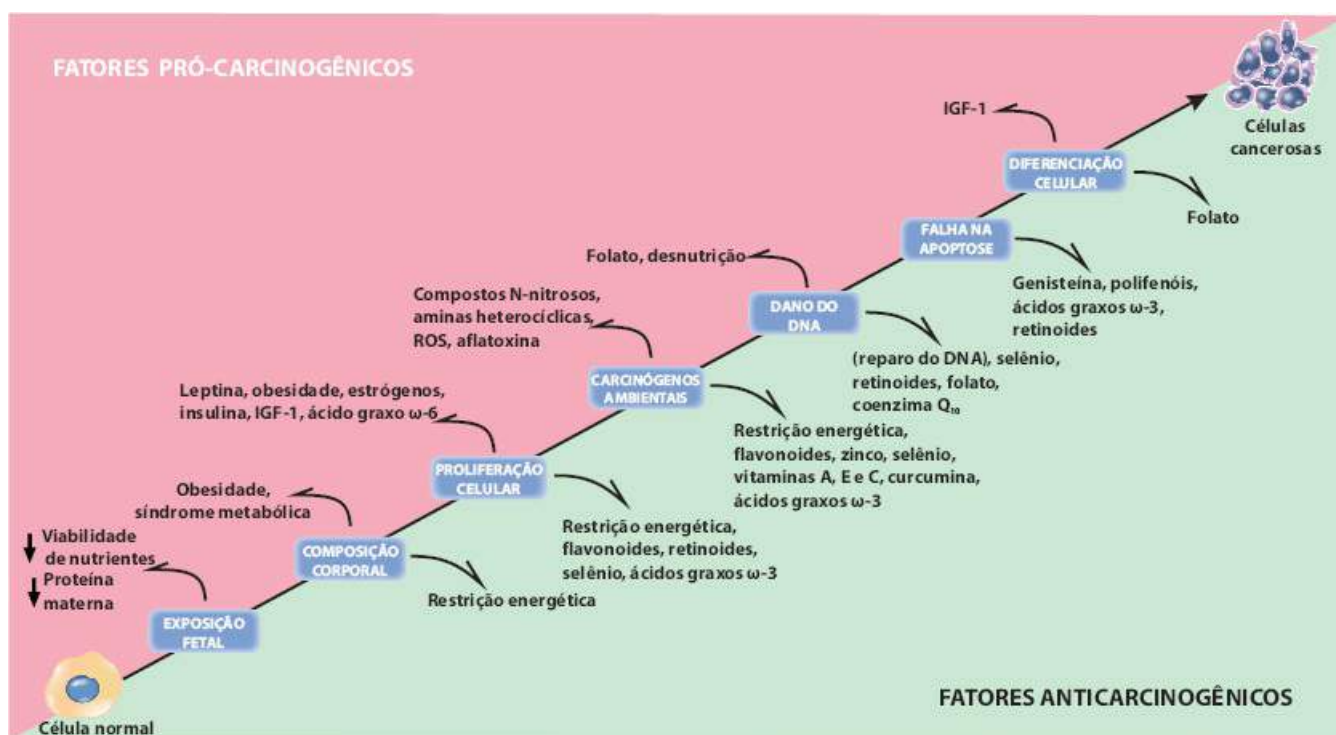



Figura 13.14 Influência de alimentos, nutrientes e composição corporal nas etapas de desenvolvimento do câncer. Fonte: American Institute of Cancer Research, 2007.

Quadro 13.15 Fatores alimentares relacionados com modificações epigenéticas

Metilação de DNA	Modificação em histonas	Silenciamento de RNA
Genisteína	Isoflavonas	Folato
Selênio	Butirato	EGCG
Cafeína	EGCG	Genisteína
Polifenóis	Flavonas	Quercetina
Folato	Curcumina	Curcumina
EGCG	Genisteína	Resveratrol

EGCG = epigalocatecina 3 galato.

Segundo o relatório desse painel, as ações com evidências suficientemente convincentes da interferência de compostos alimentares com câncer são (1) limitar ou evitar os produtos lácteos para reduzir o risco de câncer de próstata; (2) limitar ou evitar o álcool para reduzir o risco de câncer de boca, faringe, laringe, esôfago, cólon, reto e mama; (3) evitar carnes vermelhas e processadas para reduzir o risco de câncer do cólon e do reto; (4) evitar carnes grelhadas, fritas e assadas para reduzir o risco de câncer do cólon, reto, mama, próstata, rim e pâncreas; (5) o consumo de produtos de soja durante a adolescência pode reduzir o risco de câncer da mama na vida adulta e de recorrência e mortalidade em mulheres que já tiveram o câncer; (6) ingestão de frutas e verduras associa-se a menor risco de várias formas de câncer.

Há sugestões de efeito anticancerigênico de vegetais do tipo *allium* (principalmente alho e cebola) e seus componentes associados organossulfurados contra vários tipos de câncer. Os dados disponíveis sugerem que o consumo de cebola e principalmente de alho reduz a incidência do câncer gástrico. Contudo, existem limitações metodológicas nesses estudos, incluindo a dificuldade de estabelecer relação dose-risco, razão pela qual se deve ter cautela na interpretação dos resultados.

Atividade física é outro elemento importante na prevenção do câncer, a qual é definida como qualquer movimento que utiliza os músculos, incluindo exercícios, atividades recreativas, caminhadas ou qualquer outra atividade que aumente os batimentos cardíacos acima da taxa basal. Evidências convincentes apontam para o fato de que atividade física (exceto aquela em níveis extremos) protege contra o câncer do cólon. Os dados disponíveis sugerem também que atividade física possa proteger contra o câncer endometrial ou da mama em mulheres após a menopausa.

Obesidade está inequivocamente ligada a alguns tipos de câncer, por vários motivos, que incluem sedentarismo, alta ingestão energética e excesso de alimentos refinados. Quando apenas a ingestão energética e a adiposidade corporal são analisadas, o excesso de gordura corporal é convincentemente relacionado com cânceres de esôfago, pâncreas, colorretal, endométrio e rim. Obesidade central (abdominal) correlaciona-se especificamente com risco aumentado de câncer colorretal.

Em animais de laboratório, restrição da ingestão de energia é a intervenção isolada mais eficaz na prevenção de câncer. Restrição alimentar em roedores aumenta a expectativa de vida, reduz o desenvolvimento de tumores e suprime os efeitos de vários agentes carcinogênicos. Tais dados estão relacionados a redução na proliferação celular e a menor risco de dano de replicação incorreta do DNA. Redução no metabolismo também gera menos espécies reativas de oxigênio e, consequentemente, menor exposição do DNA a dano oxidativo. Além disso, com a restrição calórica, reduz-se a secreção de insulina e do fator de crescimento semelhante à insulina (IGF-1, que estimula a progressão pelo ciclo celular de G1 para a fase S), que estão associados a aumento da proliferação celular, como no câncer da mama. Restrição alimentar também reduz a expressão de algumas ciclinas envolvidas na proliferação celular. Apesar de todos esses indícios, tais dados devem ser analisados com cautela, pois não há evidências epidemiológicas nem clínicas suficientes para sustentar o mesmo efeito em humanos.

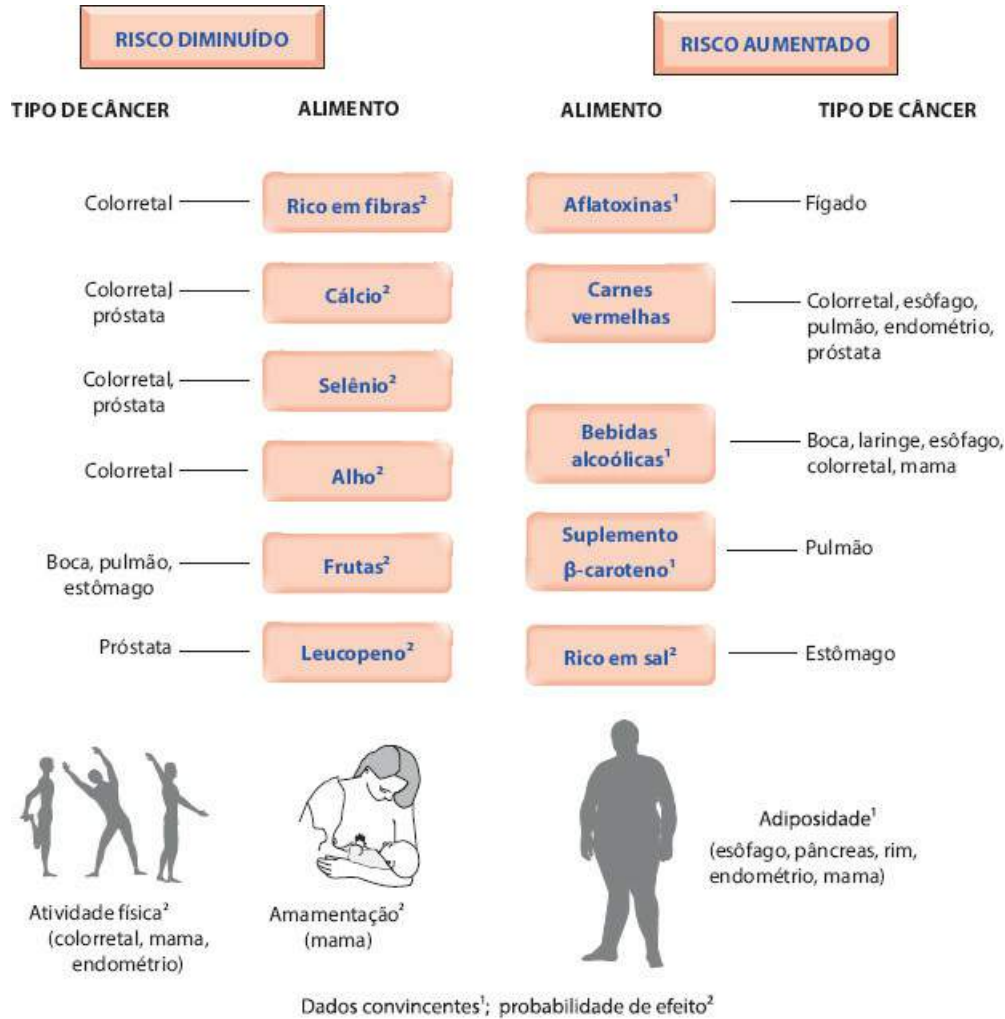



Figura 13.15 Principais alimentos e bebidas associados ao câncer, segundo o Painel Conjunto do Fundo Mundial para Pesquisa em Câncer e do Instituto Americano de Pesquisa em Câncer. (Segundo o American Institute of Cancer Research, 2007.)

Com base em evidências obtidas em inúmeros estudos realizados no mundo todo, algumas recomendações são sugeridas para reduzir o risco de câncer (Quadro 13.16).

Síndrome da anorexia-caquexia do câncer

A síndrome da anorexia-caquexia, encontrada em até 80% dos pacientes com câncer em estágio avançado, é fator de risco independente de morte e responsável pelo óbito de aproximadamente 20% dos pacientes cancerosos, os quais têm desnutrição em frequência significativamente maior do que indivíduos sem a doença. Anorexia-caquexia no câncer é mais comum em crianças e idosos e torna-se mais pronunciada com a progressão da doença, comprometendo de modo notável o estado nutricional e a qualidade de vida.

A síndrome caracteriza-se por anorexia, diminuição na ingestão alimentar, perda tecidual e redução de peso associadas a diminuição da massa muscular e do tecido adiposo. Perda de 30% do peso corporal total corresponde a redução de 75% das proteínas musculares e de 80% do tecido adiposo. Perda muscular é característica na síndrome, sendo a causa principal de distúrbio funcional, fadiga e complicações respiratórias. Ocorrem também anemia e alterações no metabolismo de carboidratos, proteínas e lipídeos. Além de alterações no metabolismo de macronutrientes, outras anormalidades estão presentes, como mudanças hormonais, maior produção de citocinas, resistência à insulina, proteólise muscular acelerada, aumento na síntese de proteínas de fase aguda e utilização alterada de nutrientes. A caquexia no câncer associa-se a: (1)

citocinas; (2) hormônios e outras moléculas envolvidas no processo metabólico; (3) menor ingestão e/ou absorção de nutrientes; (4) desequilíbrio energético; (5) tratamento antineoplásico.

Quadro 13.16 Recomendações gerais para redução do risco de câncer

Gordura corporal	Ser o mais magro possível dentro da variação normal e saudável de peso (índice de massa corporal entre 18,5 e 24,9 kg/m2)
Atividade física	Manter-se fisicamente ativo diariamente como parte de um estilo de vida duradouro
Alimentos e bebidas	Limitar ou excluir o consumo de alimentos com densidade calórica muito alta. Evitar bebidas adoçadas
Alimentos vegetais	Incluir o máximo possível de alimentos de origem vegetal na rotina diária
Bebidas alcoólicas	Limitar
Alimentos conservados ou processados	Não consumir alimentos mofados e evitar os processados ou conservados com sal
Suplementos dietéticos	Não utilizar, a não ser por indicação específica de doença. Alcançar as necessidades nutricionais por meio da alimentação
Aleitamento materno	Mães que amamentam e crianças amamentadas são menos propensas a câncer
Sobreviventes de câncer	Seguir as mesmas recomendações para a prevenção primária

Algumas citocinas estão envolvidas na patogênese da síndrome anorexia-caquexia, sobretudo TNF-α, IL-1, IL-6 e IFN-γ, cujos níveis se correlacionam com a progressão do tumor. Hormônios e neuropeptídeos relacionados com a ingestão alimentar e o gasto energético também estão envolvidos no processo, como a leptina, o neuropeptídeo Y, a melanocortina e o hormônio liberador de corticotrofina. Fatores derivados do tumor também têm importante papel, como o fator indutor de proteólise, o fator mobilizador de lipídeos e o fator mobilizador de proteínas. Todos esses mediadores agem de forma conjunta para promover o quadro característico de desnutrição.

Vários fatores contribuem para a redução da ingestão e/ou da absorção de nutrientes em pacientes cancerosos: (1) fatores que interferem negativamente na ingestão oral, como alterações no paladar (após quimioterapia e radioterapia), náuseas, vômitos e anorexia; (2) efeitos relacionados com a localização do tumor, como disfagia, obstrução gástrica ou intestinal, saciedade precoce e síndrome de má absorção; (3) fatores psicológicos: aversão a certos alimentos, ansiedade, depressão e estresse.

Pacientes com câncer possuem gasto energético de repouso elevado quando comparados com indivíduos sem câncer; entretanto, nem todos eles são hipermetabólicos. Existe variação ampla no perfil metabólico desses pacientes, dependendo do tipo e do estadiamento do tumor. A frequência de desnutrição guarda estreita relação com a origem do tumor; tumores do sistema digestivo (esôfago, estômago, pâncreas e intestino) são os mais associados a desnutrição, ao lado de tumores da cabeça e do pescoço. Entre os tumores com menor incidência de desnutrição, estão os do testículo e da mama.

Além das características do tumor, a modalidade terapêutica também influencia o estado nutricional. O efeito de cirurgias como desencadeador de desnutrição deve-se a fatores como as diversas intercorrências, o tipo de procedimento e as complicações (fístulas digestivas, má absorção após ressecção intestinal, mastigação e deglutição deficientes, insuficiência pancreática, síndrome pós-gastrectomia, estenose da boca anastomótica), além do período de jejum e da resposta metabólica alterada inerente ao período pós-operatório. Quimioterapia e radioterapia também têm impacto negativo no estado nutricional. Náuseas, vômitos, alterações no paladar e olfato, diarreia, estomatite e mucosite são efeitos secundários aos quimioterápicos. A radioterapia pode provocar ainda odinofagia, disfagia, xerostomia, estenose e fístulas, fatores que favorecem o agravamento da desnutrição.

Dieta e tratamento de pacientes com câncer

Suplementos e vitaminas são amplamente utilizados por pacientes com câncer como componente adicional ao tratamento convencional. O custo de suplementos dietéticos e megavitaminas em pacientes com câncer nos Estados Unidos foi estimada em 60 milhões de dólares e vem crescendo continuamente. Muitas vezes, a dieta é tida como um tratamento alternativo que substitui ou complementa a terapêutica convencional. No entanto, a maioria das revisões bem conduzidas sobre o assunto não mostraram quaisquer benefícios de tais condutas. Assim, a função da terapia nutricional, quer seja oral, enteral ou parenteral, é evitar complicações nutricionais ligadas ao câncer ou ao seu tratamento. Ao lado disso, intervenções nutricionais são comuns na prática clínica como adjuvante no tratamento, em particular dietas vegetarianas restritivas ou suplementação com antioxidantes, fibras e outros. Nenhuma dessas condutas, no entanto, traz vantagens para o tratamento, o prognóstico ou a qualidade de vida. Em muitos casos, tais suplementos até pioram o quadro, como é o caso do betacaroteno em fumantes com

câncer do pulmão (aumentou a mortalidade) ou de megassuplementação de fibras em pacientes com pólipos colorretais (aumentou os efeitos adversos). Portanto, é equivocada a ideia de que as intervenções nutricionais, *se não são benéficas, também não pioram o quadro*.

A terapia nutricional precoce deve ser introduzida com o objetivo de melhorar a resposta ao tratamento oncológico, a evolução no pós-operatório e a qualidade de vida e de reduzir as complicações e o tempo de permanência hospitalar. Diante da incapacidade de ingestão alimentar adequada, deve-se utilizar formas alternativas de administração de alimentos. Suplementações hipercalórica e hiperproteica por via oral podem ser de grande auxílio em pacientes sem distúrbios na deglutição ou na absorção de alimentos mas que não atingem o perfil calórico-proteico necessário. Se há comprometimento na deglutição ou obstrução no esôfago ou no estômago, pode ser feita nutrição enteral caso o intestino delgado e o cólon tenham função preservada. A nutrição enteral pode ser administrada de forma contínua, o que favorece a absorção de nutrientes. Diversas fórmulas estão disponíveis no mercado, facilitando ainda mais a individualização do tratamento. Além de fórmulas completas, é possível a adição de nutrientes específicos que possam otimizar a resposta clínica do paciente. Nesse sentido, é importante levar em consideração os nutrientes imunomoduladores. Em pacientes impossibilitados de receber dieta por via oral ou enteral, há a opção da nutrição parenteral. Segundo as Diretrizes da Associação Médica Brasileira, a nutrição parenteral está reservada aos casos em que há toxicidade gastrointestinal secundária à quimioterapia ou outras complicações que impedem a ingestão adequada por sete a 14 dias.

Incentivar uma dieta saudável é, certamente, medida importante, pois muitos pacientes com câncer ou com lesões pré-cancerosas irão viver por um longo tempo e poderão sofrer outras doenças relacionadas com a dieta. Até que haja alguma evidência sobre os possíveis benefícios nutricionais em melhorar a sobrevida do paciente com câncer, os profissionais de saúde devem apenas aconselhar o consumo de uma dieta saudável, sem indicar que se trata de uma prioridade no controle do próprio câncer.

▸ Leitura complementar

2006 Canadian Clinical Practice Guidelines on the Management and Prevention of Obesity in Adults and Children [Summary]. *CMAJ:176* (Suppl. 8):S1-13, 2007.

ALVAREZ-LEITE, JI, OLIVEIRA, DR, PELUZIO, MCG. Dislipidemias. In: TEIXEIRA NETO, F (ed.). Nutrição Clínica. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 2003, p. 196-211.

ASSOCIAÇÃO MÉDICA BRASILEIRA E CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA. Projeto Diretrizes: Terapia Nutricional em oncologia (elaboração final em 31/08/2011). Disponível em: http://www.projetodiretrizes.org.br/9_volume/terapia_nutricional_na_oncologia.pdf

BIESALSKI, HF, GRIMM P (ed). Pocket Atlas of Nutrition. Thieme, New York, 2005, 381 p.

BURCKART, K., BECA, S., URBAN, RJ, SHEFFIELD-MOORE, M. Pathogenesis of muscle wasting in cancer cachexia: targeted anabolic and anticatabolic therapies. *Current Opinion in Clinical Nutrition and Metabolic Care*, 13:410-16, 2010.

CHAUDHRI, OB, WYNNE K, BLOOM, SR. Can Gut Hormones Control Appetite and Prevent Obesity? *Care, 31*(Suppl. 2):S284–S289, 2008.

Diagnosis and Management of the Metabolic Syndrome: An American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement Executive Summary. *Circulation, 112*:e285-e290, 2005.

DOUGLAS, RM, HEMILÄ, H, CHALKER, E, TREACY, B. Vitamin C for Preventing and Treating the Common Cold. Cochrane Database Syst Rev, *18*(3):CD000980, 2007.

FRIEND, A, CRAIG, L, TURNER, S. The prevalence of metabolic syndrome in children: a systematic review of the literature. *Metab Syndr Relat Disord, 11*:71-80, 2013.

GONZALES, JF, BARNARD, ND, JENKINS, DJ *et al.* Applying the precautionary principle to nutrition and cancer. *J Am Coll Nutr, 33(3)*:239-46, 2014.

GUERCIO, V, GALEONE, C, TURATI, F *et al*. Gastric cancer and allium vegetable intake: a critical review of the experimental and epidemiologic evidence. *Nutr Cancer, 66(5):*757-73, 2014.

HALPERN, ZSC, RODRIGUES, MDB, COSTA, RF. Determinantes fisiológicos do controle do peso e apetite. *Rev Psiq Clin., 31*(4):150-153, 2004.

IDF consensus worldwide definition of the metabolic syndrome. http://www.idf.org/webdata/docs/MetSyndrome_FINAL.pdf).

I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 84*(Supl. I), abril 2005.

IV Diretriz Brasileira sobre Dislipidemias e Prevenção da Aterosclerose. Departamento de Aterosclerose da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arquivos Brasileitos de Cardiologia, 88*(Supl. I), abril 2007.

KADOWAK, T, YAMAUCHIA, T, KUBOTAA, N. Minireview: The physiological and pathophysiological role of adiponectin and adiponectin receptors in the peripheral tissues and CNS. *FEBS Letters, 582*:74-80, 2008.

LOHMAN, TG, ROCHE, AF, MARTORELL, R. Anthropometric standardization reference manual. Champaign, Human Kinetics, 1988.

MAHAN, L, ESCOTT-STUMP, S (ed.). Krause Alimentos, Nutricão & Dietoterapia. 11 ed. São Paulo, Roca, 2005.

ROSENWALD, M, WOLFRUM, C. The origin and definition of brite versus white and classical brown adipocytes. *Adipocyte, 3(1)*:4-9, 2014.

SHILS, ME, OLSON, JA, SHIKE, M, ROSS, AC (ed.). Tratado de Nutrição Moderna na Saúde e na Doença. 9. ed. São Paulo, Manole, 2003. 2.025p.

SÖDERSTEN, P, BERGH, C, ZANDIAN, M. Understanding eating disorders. *Hormones and Behavior, 50*:572-78, 2006.

SCHELBERT, KB. Comorbidities of obesity. *Prim Care Clin Office Pract., 36*:271-85, 2009.

SKOLNIK, NS, RYAN, DH. Pathophysiology, epidemiology, and assessment of obesity in adults. *J Fam Pract, 63(7)*:S3-S10, 2014.

SUPIC, G, JAGODIC, M, MAGIC, Z. Epigenetics: a new link between nutrition and cancer. *Nutr Cancer, 65(6)*:781-92, 2013.

WAITZBERG, DL. Dieta, Nutrição e Câncer. 1.ed. São Paulo, Atheneu, 2006.

World Cancer Research Fund/American Institute for Cancer Research. Food, Nutrition, Physical Activity, and the Prevention of Cancer: a Global Perspective. Washington DC, AIRC, 2007.

14

Pulmões

Fabíola Del Carlo Bernardi ■ Luiz Fernando Ferraz da Silva ■ Marisa Dolhnikoff ■ Patrícia Maluf Cury ■ Paulo Hilário Nascimento Saldiva ■ Thais Mauad

■ Aspectos da normalidade

Os pulmões são órgãos com extraordinária interação entre os meios externo e interno do indivíduo. Através de uma área de troca de aproximadamente 100 m^2 (em um indivíduo adulto), ocorre absorção de O_2 e sua ligação à hemoglobina, efetua-se a liberação da maior parte do CO_2 produzido no organismo e são realizadas importantes reações no metabolismo de hormônios (p. ex., conversão de angiotensina I em angiotensina II) e inativação de xenobióticos. Esses processos são possíveis somente graças a uma grande especialização celular e histoarquitetural, a qual permite a filtragem do ar inspirado, a manutenção da estabilidade mecânica de centenas de milhões de alvéolos, o fluxo de fluidos e gases através da barreira alvéolo-capilar e a adequada distribuição de todo o débito cardíaco proveniente das câmaras cardíacas direitas ao longo do parênquima alveolar, de forma a permitir uma eficiente relação entre ventilação e perfusão. Para melhor entendimento das doenças pulmonares e sua fisiopatologia, serão comentados brevemente alguns aspectos da histologia e microanatomia pulmonar, necessários para a compreensão dos processos patológicos que afetam os pulmões. Para fins didáticos, os pulmões serão descritos em termos de dois dos seus compartimentos principais: o segmento de condução de gases e o território de trocas gasosas.

O ar inspirado necessita de um condicionamento prévio antes de atingir o território de trocas gasosas. O aquecimento até 37°C, a saturação com vapor de água e a retenção de partículas e microrganismos do ar proveniente do meio externo são condições necessárias para a manutenção da homeostase alveolar. Tais processos ocorrem no território de condução de gases, que se inicia nas vias aéreas superiores e termina com o aparecimento dos primeiros alvéolos, nos bronquíolos respiratórios. Se considerada a traqueia como ponto de referência, o ser humano possui, em média, 16 gerações de vias aéreas até que o último segmento do território envolvido exclusivamente com condução de gases – o *bronquíolo terminal* – seja alcançado. A partir do bronquíolo terminal, aparece a unidade funcional do território de trocas gasosas – o *ácino pulmonar* –, representado pelo conjunto de vias aéreas e alvéolos ventilados pelo bronquíolo respiratório (Figura 14.1). Este ponto de demarcação de funções entre troca e condução de gases é importante na Patologia, pois doenças dos segmentos proximais aos bronquíolos respiratórios geralmente levam a prejuízos da ventilação pulmonar, ao passo que os processos patológicos do território de trocas causam transtornos fisiopatológicos por distúrbios na difusão ou alteração na relação entre ventilação e perfusão. Um conjunto de 3 a 5 bronquíolos terminais adjacentes e seus ácinos forma o *lóbulo pulmonar*, que fica delimitado por finos septos de tecido conjuntivo e pode ser reconhecido macroscopicamente (Figura 14.2).

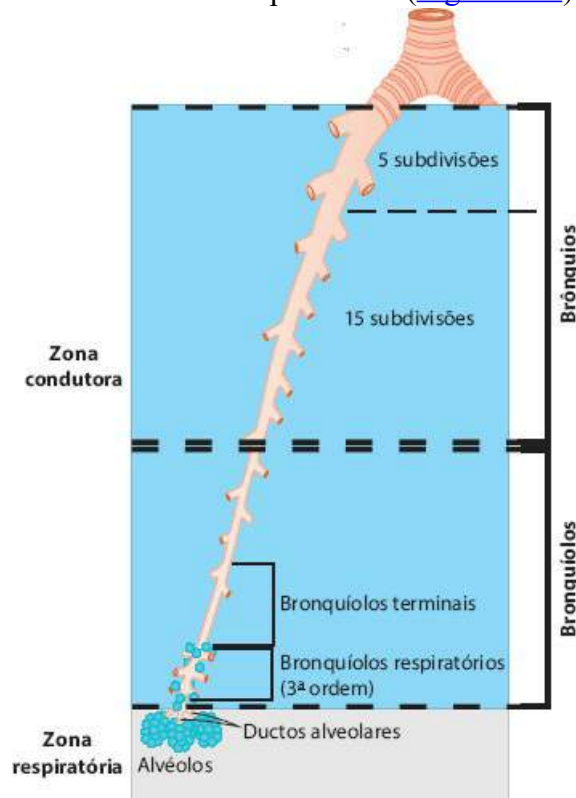



Figura 14.1 Esquema das gerações dicotômicas das vias aéreas, mostrando a existência de segmentos de condução e de trocas gasosas da árvore respiratória.

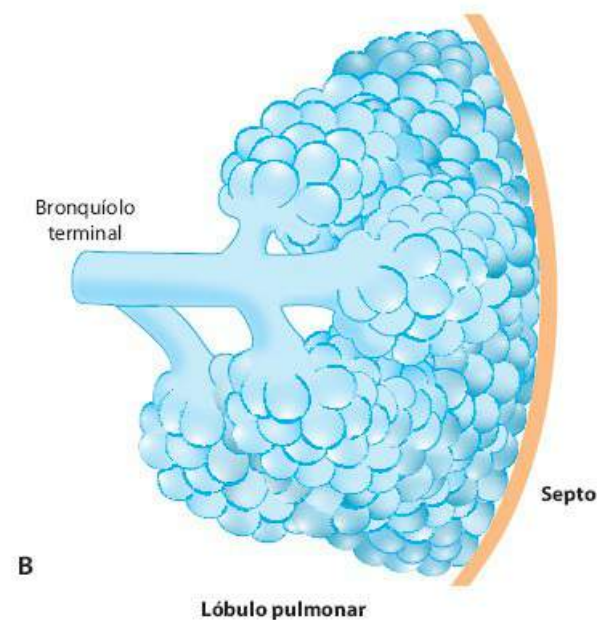
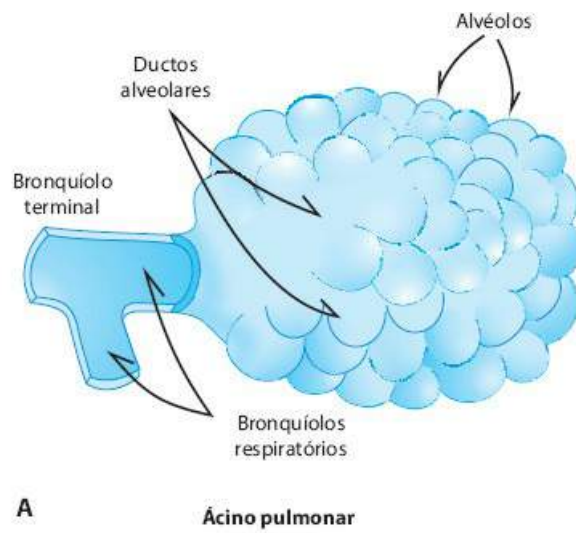



Figura 14.2 A. Representação de um ácino pulmonar. **B.** O conjunto de ácinos adjacentes forma um lóbulo pulmonar, que fica envolvido por septo de tecido conjuntivo.

A arquitetura das vias aéreas de condução é fundamental para suas funções de condicionamento do ar inspirado. A disposição de bifurcações em série, propiciada por divisões dicotômicas sucessivas, faz com que um número significativo das partículas inaladas e transportadas pelo fluxo inspiratório para o interior dos pulmões possa chocar-se com as paredes das vias aéreas e, consequentemente, ser retido antes de atingir o território de trocas gasosas. Esse fenômeno, conhecido como *impactação inercial*, representa um dos mecanismos mais eficientes para a contenção de partículas patogênicas no território de condução, impedindo seu acesso aos alvéolos (Figura 14.3).

O sistema de bifurcação dicotômica resulta também em aumento progressivo da área de secção transversa do território de condução. Este aumento de área ocorre pelo fato de que, embora os segmentos resultantes da bifurcação de uma via aérea matriz tenham calibre cerca de 70 a 80% da via aérea original, a soma da área das duas vias aéreas "filhas" representa um aumento sequencial absoluto de cerca de 40 a 60% de área aerodinâmica efetiva para cada bifurcação. Esta situação faz com que o fluxo aéreo seja progressivamente reduzido à medida que se caminha para os segmentos mais distais dos pulmões, propiciando que as partículas inaladas percam momento cinético e sejam depositadas na parede, pela ação da gravidade, antes de atingir os alvéolos. Essa propriedade, denominada *sedimentação gravitacional*, representa outro importante mecanismo de defesa dos pulmões contra patógenos inalados.

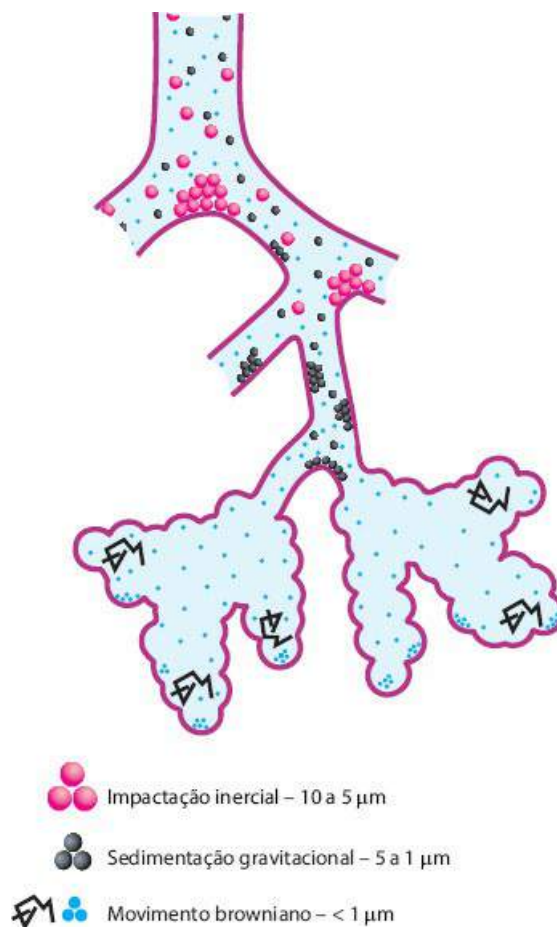



Figura 14.3 Esquema sobre os movimentos de impactação inercial, gravitacional e brownianos das partículas inaladas nas vias aéreas.

As partículas que ultrapassam as barreiras de impactação e sedimentação são muito pequenas, usualmente inferiores a 1 μm de diâmetro aerodinâmico, fato esse que as torna suscetíveis à ação de *movimentos brownianos* das moléculas de vapor de água presentes no ambiente saturado das pequenas vias aéreas. Uma vez atingidas por moléculas de água, é favorecida a formação de núcleos de condensação de partículas, facilitando sua deposição.

Com base nesses elementos, fica claro como as vias aéreas representam uma importante barreira contra a entrada de patógenos inalados, fazendo com que o organismo possa conviver sadiamente com ambientes muitas vezes adversos e poluídos, como as grandes cidades e as áreas industriais, ou densamente povoados por microrganismos, como o ambiente hospitalar.

Uma vez que as vias aéreas tomam a si muitas das tarefas de defesa dos pulmões, pressupõe-se que devem, ao mesmo tempo, possuir mecanismos de remoção de agentes agressores nelas retidos. Para isso, a composição celular das vias aéreas possui um repertório suficientemente vasto para contribuir com a defesa pulmonar. As principais células das vias aéreas são:

- **Células ciliadas**. São bastante especializadas e as mais comuns nos segmentos proximais das vias aéreas. Em sua forma típica, cada célula ciliada possui cerca de 200 cílios, os quais possuem coordenação de batimento tanto intra como intercelular. Vibrando de forma harmônica e na mesma direção, a uma frequência média de 10 a 14 Hz, o conjunto de células ciliadas é responsável pela motilidade do aparelho mucociliar (Figuras 14.4 e 14.5). Os cílios possuem nove pares de fibrilas tubulares, que circundam um par de filamentos centrais. Os pares de filamentos são interligados por pontes de dineína e de nexina, que são proteínas importantes para a função ciliar, uma vez que sua ausência resulta em imotilidade do cílio (Figura 14.6)
- **Células mucossecretoras**. A secreção de mucinas para a luz das vias aéreas é feita por células mucossecretoras existentes no epitélio e nas glândulas da lâmina própria (Figura 14.5). Na luz das vias aéreas, as mucinas organizam-se sob a forma de um biopolímero, com propriedades viscoelásticas complexas e definidas para uma perfeita interação com os cílios subjacentes. Há dois tipos principais de mucinas secretadas pelo epitélio respiratório: MUC5AC (secretada pelas células caliciformes) e MUC5B (secretada pelas glândulas submucosas). Como em outros epitélios e mucosas, a secreção de mucinas exerce efeito citoprotetor importante tanto do ponto de vista de barreira mecânica como pela presença de outros agentes em sua composição, como receptores para microrganismos, imunoglobulinas, antioxidantes e tampões orgânicos
- **Células serosas**. Ao lado das células mucosas, as células serosas são responsáveis pela maior parte dos componentes orgânicos que formam o fluido que reveste internamente as vias aéreas, além de contribuírem para sua hidratação. Tais células, que estão presentes tanto na superfície epitelial como nas glândulas da lâmina própria, são

responsáveis pela secreção de componentes importantes para a defesa pulmonar, como lisozima, lactoferrina e a peça secretora da IgA produzida por plasmócitos presentes na mucosa

■ **Células claviformes (***club cell***),** anteriormente chamadas células de Clara. São mais numerosas nos segmentos distais das vias aéreas, onde o fluxo aéreo é mais lento, permitindo maior interação com componentes químicos inalados. Apresentam formato cilíndrico irregular, onde uma das extremidades é maior e mais larga (formato em clava). A função mais importante das células claviformes é a metabolização de xenobióticos, uma vez que elas possuem oxidases e outros sistemas enzimáticos capazes de realizar as reações de fase I de metabolização. Em algumas situações, as células claviformes podem participar da ativação de substâncias por reações de óxido-redução, contribuindo para a geração de intermediários carcinogênicos

■ **Células neuroendócrinas**. Como no trato digestivo, o sistema respiratório possui células neuroendócrinas, tanto sob a forma isolada como na forma de agregados celulares, conhecidos como corpos neuroepiteliais. As células neuroendócrinas estão intimamente relacionadas com as terminações nervosas existentes na mucosa respiratória, tendo função tanto sensitiva como secretora. As células neuroendócrinas são capazes de responder a estímulos variados, como hipóxia, variações de temperatura e modificações na osmolaridade do fluido brônquico. Seus produtos de secreção atuam predominantemente de forma parácrina, sendo capazes de modular a proliferação celular, a reparação brônquica, a permeabilidade vascular e o tônus da musculatura dos vasos e brônquios. Além de seu papel na patogênese da asma, células neuroendócrinas originam os tumores carcinoides típico e atípico.

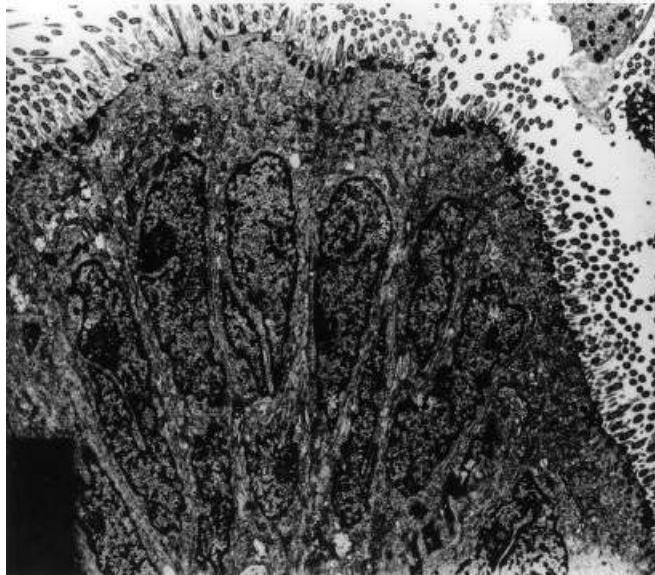



Figura 14.4 Elétron-micrografia de células ciliadas do epitélio respiratório. Os cílios encontram-se em posição apical na célula.

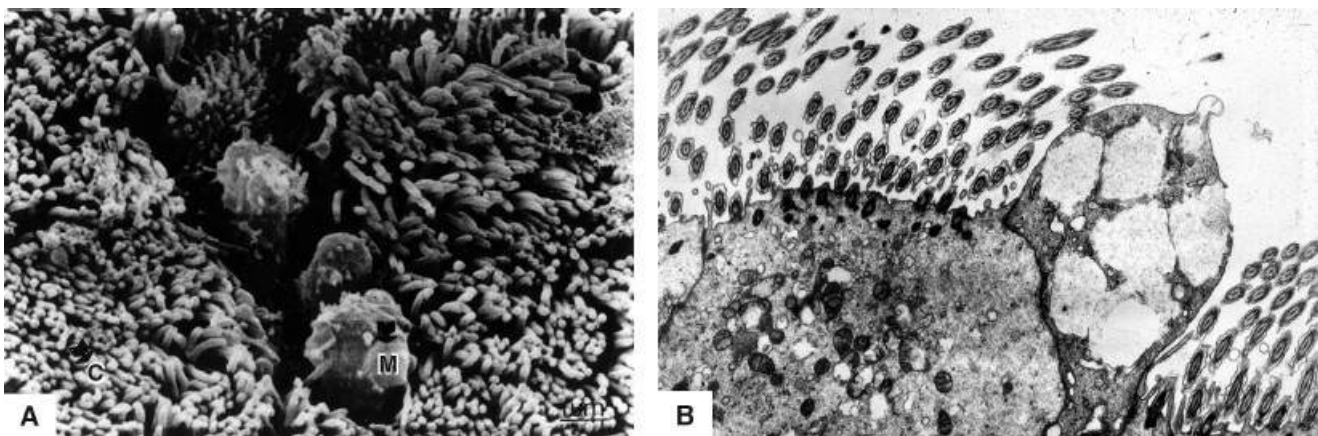



Figura 14.5 A. Micrografia de varredura mostrando a superfície ciliada de epitélio respiratório de girino. M = célula mucosa, C = cílio. **B.** Elétron-micrografia de célula mucosa do epitélio respiratório; a célula contém grandes vacúolos preenchendo o seu citoplasma e localiza-se entre as células ciliadas.

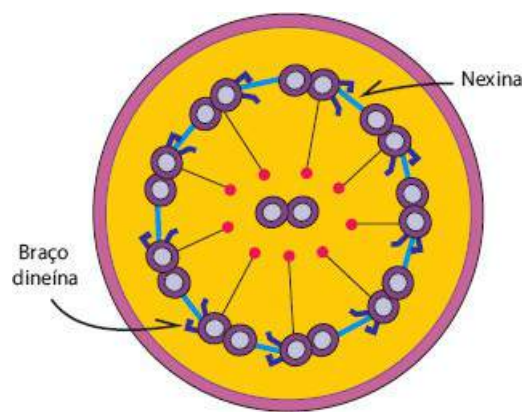



Figura 14.6 Diagrama da secção transversal de um cílio do epitélio respiratório.

O território de trocas gasosas dos pulmões também possui notável especialização estrutural, de forma a cumprir a sua função. Nos alvéolos, existe íntima interação entre sangue e ar, através de uma barreira muito delgada – a *barreira alvéolo-capilar* –, que possui espessura média inferior a 1 μm (Figura 14.7). Em nenhum outro compartimento do organismo existe limitação estrutural tão tênue entre os meios externo e interno, tornando clara a necessidade de mecanismos de controle homeostático eficientes. De forma resumida, a estrutura dos alvéolos é representada pelos seguintes componentes:

- **Pneumócitos tipo I**. Constituem as células que revestem a maior parte da superfície alveolar (ao redor de 95%), possuem citoplasma bastante extenso e pobre em organelas, como pretendendo revestir a maior superfície possível com a menor espessura compatível com a impermeabilização do sistema. Os pneumócitos do tipo I são células com diferenciação terminal, sendo, portanto, incapazes de dividir-se
- **Pneumócitos tipo II**. São células muito sofisticadas do ponto de vista de repertório enzimático. Compete aos pneumócitos tipo II: (a) repor as células epiteliais quando ocorre destruição do parênquima, provendo não somente novos pneumócitos tipo II como também sua diferenciação em pneumócitos tipo I; (b) produzir surfactante, tanto a fase proteica como a lipídica da molécula. O surfactante possui a função de controlar as forças de tensão superficial da interface ar-líquido alveolar, como também, por meio de opsonização, facilitar a fagocitose de microrganismos pelos macrófagos alveolares (Figura 14.8)
- **Macrófagos alveolares**. Originam-se de monócitos circulantes ou são provenientes dos próprios pulmões, a partir provavelmente de remanescentes mielopoéticos existentes no território alveolar. Diferentemente dos macrófagos de outras regiões, os macrófagos alveolares possuem metabolismo aeróbico bastante desenvolvido. Cada alvéolo possui dois ou três macrófagos residentes, que representam a primeira linha de defesa do compartimento alveolar. Nesse particular, os pulmões fogem um pouco dos padrões descritos na Patologia Geral, que prescrevem que os neutrófilos são as primeiras células presentes nos focos inflamatórios. Nos pulmões, os macrófagos exercem esta função por já estarem no interior dos alvéolos, como de prontidão
- **Células endoteliais**. O endotélio pulmonar possui características peculiares. Primeiro, as junções dos capilares alveolares são muito resistentes à abertura induzida por mediadores inflamatórios. Esta propriedade deve-se à necessidade de minimizar a possibilidade de inundação do território de trocas gasosas por fluidos. Além disso, o endotélio pulmonar é metabolicamente muito ativo, justificando a situação do pulmão como órgão endócrino; a maior parte da conversão da angiotensina I em angiotensina II, por exemplo, ocorre pela ação da enzima conversora da angiotensina (ECA) existente no endotélio pulmonar.

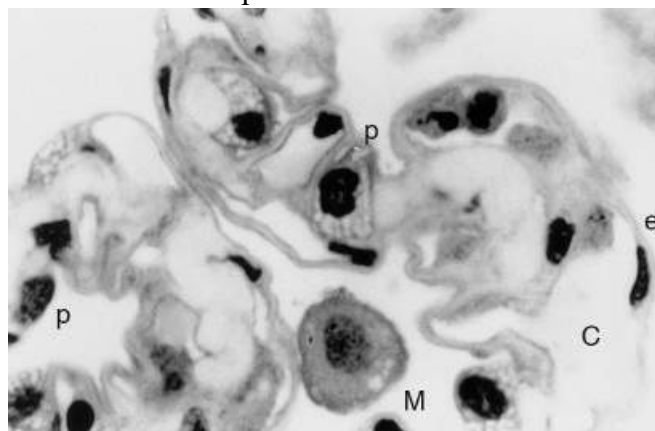



Figura 14.7 Barreira alvéolo-capilar pulmonar. Corte "semifino" mostrando septo alveolar com capilares, endotélio, pneumócitos e um macrófago intra-alveolar. e = endotélio, M = macrófago, C = capilar e p = pneumócito.

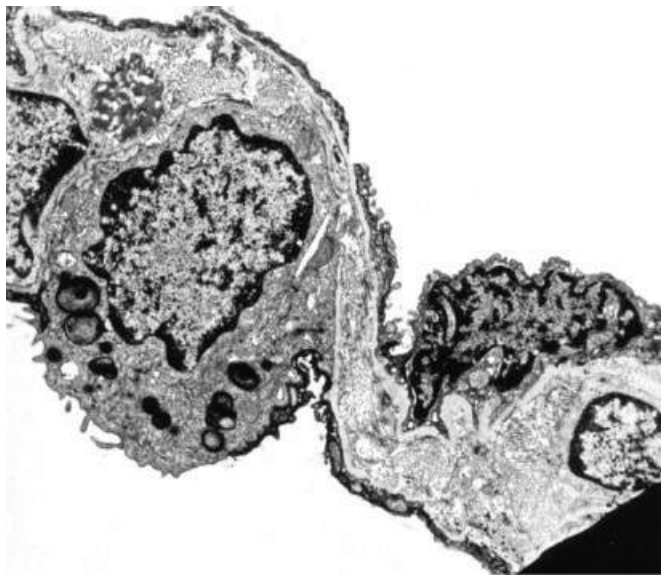



Figura 14.8 Elétron-micrografia de pneumócitos tipos I e II. O pneumócito tipo I é a célula menor, de aspecto ovalado, com citoplasma que se estende ao longo do septo alveolar. O pneumócito tipo II é uma célula maior, cuboidal e com corpos lamelares no seu citoplasma.

A principal característica da vascularização pulmonar é a existência de dupla circulação, pulmonar e brônquica. As artérias pulmonares originam-se no ventrículo direito e, a partir do território intrapulmonar, tendem a acompanhar o padrão de bifurcação da árvore brônquica, recebendo todo o débito cardíaco direito num sistema de baixa pressão, suficiente para distribuir o sangue por todo o pulmão. Os ramos das artérias pulmonares ramificam-se paralelamente às vias aéreas, formando pares arteriobrônquicos onde o diâmetro arterial é semelhante ao do brônquio associado. Esse padrão mantém-se até os bronquíolos respiratórios. Nas regiões periféricas, os ramos arteriais dividem-se para formar uma rede capilar que se origina a partir dos ductos alveolares, envolvendo todos os alvéolos.

Os ramos arteriais maiores apresentam estrutura elástica desenvolvida, necessária para a recepção do fluxo sanguíneo originado de cada batimento cardíaco. A estrutura muscular das artérias de médio e pequeno calibres confere a capacidade de contração desses vasos, com importante papel na regulação da relação ventilação/perfusão. Os ramos arteriais de trocas gasosas são representados pela microcirculação pulmonar.

Existem muitas diferenças estruturais e funcionais entre a circulação pulmonar e a circulação sistêmica. A *circulação pulmonar* tem baixa pressão, alta capacitância e baixa resistência. A pressão na artéria pulmonar corresponde aproximadamente a 1/6 da pressão da circulação sistêmica, podendo sua pressão sistólica fisiológica variar de 18 a 25 mmHg. Em comparação com artérias sistêmicas de calibre semelhante, as artérias pulmonares apresentam parede mais fina e lúmen maior. Ao contrário das artérias sistêmicas, os vasos pulmonares respondem à hipóxia com vascoconstrição, regulando a relação ventilação-perfusão.

A partir de capilares da pleura e dos septos alveolares, as pequenas veias unem-se para formar as veias pulmonares. Os ramos venosos seguem um trajeto independente das vias aéreas, dispondo-se aproximadamente numa situação equidistante entre dois pares arteriobrônquicos. No hilo, essas veias convergem em pelo menos duas veias principais de cada lado, que drenam no átrio esquerdo.

As artérias brônquicas originam-se da aorta e das artérias intercostais, acompanhando, como as artérias pulmonares, o trajeto dos brônquios. Destinam-se a nutrir os componentes pulmonares axiais (brônquios e artérias pulmonares) até os bronquíolos terminais, sendo distribuídas nas paredes dos brônquios, nas suas glândulas e no tecido conjuntivo interlobular que caminha em direção à pleura.

Nas vias aéreas extraparenquimatosas, o sangue é drenado por veias brônquicas que terminam no coração direito. Entretanto, a maior parte da drenagem da circulação brônquica faz-se através das veias pulmonares. Nas vias aéreas intraparenquimatosas, as veias brônquicas, que se originam em plexos venosos peribrônquicos, drenam nas veias pulmonares, seguindo para o coração esquerdo.

O parênquima pulmonar, os pequenos bronquíolos e os vasos obtêm seu suprimento de O_2 a partir do sangue que chega pelas artérias pulmonares. O fato de esse sangue ser venoso não prejudica a oxigenação do parênquima pulmonar porque o O_2 é facilmente obtido do ar. Perifericamente, existem anastomoses entre as circulações pulmonar e brônquica, o que confere ao território alveolar grande proteção contra hipóxia quando há obstrução da circulação pulmonar, cujo principal exemplo é a tromboembolia pulmonar.

O sistema linfático desempenha papel importante na manutenção da homeostase do fluido pulmonar, drenando o excesso de líquido retido no interstício pulmonar, preservando a superfície de trocas gasosas representada pela barreira alvéolo-capilar. Além disso, o sistema linfático, por meio do tecido linfoide distribuído na árvore brônquica, participa ativamente dos mecanismos de defesa pulmonar.

Os vasos linfáticos pulmonares localizam-se no tecido conjuntivo da pleura, dos septos interlobulares e ao longo do eixo axial peribrônquico e perivascular, drenando em direção aos linfonodos do hilo pulmonar e à circulação sistêmica via ducto torácico. O interstício pulmonar tem papel importante no transporte de líquido da região alveolar em direção aos vasos linfáticos peribronquiolares.

Além dos componentes celulares, o interstício alveolar também possui características peculiares fundamentais para o adequado desempenho das funções de trocas gasosas. A histoarquitetura do território alveolar permite que os septos tenham duas faces comprometidas com as trocas gasosas, entre as quais está o interstício. Responsável pela sustentação mecânica dos alvéolos, o interstício é um compartimento pequeno situado entre as membranas basais endotelial e epitelial. O interstício é povoado por células diversas, como células inflamatórias, fibroblastos, células mioepiteliais e pericitos, que ficam em meio a fibras elásticas, colágeno e proteoglicanos altamente hidrofílicos capazes de absorver fluido a partir da luz alveolar ou dos capilares septais. O líquido transudado dos capilares alveolares não entra na luz alveolar devido à baixa permeabilidade do epitélio alveolar. A partir do interstício, esse líquido é transportado aos vasos linfáticos peribronquiolares através de um sistema de pressão negativa, gerada a cada movimento inspiratório, quando os componentes peribronquiolares são tracionados no sentido radial.

■ Mecanismos de defesa pulmonar

O fato de os pulmões estarem normalmente livres de infecção é prova da eficiência do seu sistema de defesa, que permite que o ar inspirado esteja filtrado, aquecido e umidificado após cinco ou seis gerações de vias aéreas. Apesar da clássica ideia de que o ar inspirado seja estéril a partir dessa região, estudos recentes identificaram, por meio de técnicas de biologia molecular, a presença de colônias bacterianas nos pulmões de indivíduos saudáveis (*microbioma pulmonar*, ver adiante na seção Infecções pulmonares). O papel do microbioma no desenvolvimento de doenças pulmonares vem sendo estudado com grande interesse.

Como os primeiros alvéolos surgem, em média, após 16 gerações a partir da traqueia, pode-se caracterizar o sistema respiratório como possuidor de uma grande capacidade de defesa. Os principais mecanismos envolvidos na defesa do sistema respiratório estão descritos a seguir.

- **Tosse**, reflexo mediado pela estimulação de receptores de irritação existentes sobretudo nas vias aéreas proximais
- **Broncoconstrição**, secundária à estimulação das terminações nervosas presentes nas vias aéreas por mecanismos reflexos vagais ou pela secreção parácrina de mediadores inflamatórios
- **Secreção de muco e outras substâncias citoprotetoras**, como mucinas, lisozima, lactoferrina e antioxidantes, produzidas por células secretoras existentes ao longo do trato respiratório e parte do sistema imunitário. O fluido das mucosas dos pulmões contém muitos elementos humorais com ação primordial e específica na defesa pulmonar, como as colectinas, entre as quais se inclui o surfactante. Estas proteínas ligam-se a lipopolissacarídeos de bactérias, seja para neutralizá-las, seja para apresentá-las ao sistema imunitário. Uma grande variedade de moléculas, como defensinas e catelicidinas, aderem às bactérias e as destroem (ver Figura 14.10). O Quadro 12.1 mostra os principais agentes antimicrobianos naturais e suas funções
- **Transporte mucociliar**, que consiste no batimento ordenado do epitélio ciliar que propele, em direção à orofaringe, as secreções respiratórias. O aparelho mucociliar é responsável pela depuração das partículas inaladas que se depositam nas vias aéreas por impactação inercial e sedimentação gravitacional. Para o perfeito funcionamento desse sistema, é necessário que sejam preservadas as propriedades físico-químicas do muco, bem como as características funcionais do batimento ciliar. A secreção que reveste as vias aéreas possui duas fases: uma epifase gel, descontínua, e uma hipofase sol, contínua desde a traqueia até os bronquíolos. Durante o batimento efetivo, ou seja, feito no sentido de se propelir o muco, o topo do cílio toca a camada gel. O retorno do cílio faz-se de maneira mais lenta e através da camada sol, de menor densidade. Dessa maneira, o movimento retrógrado é minimizado, aumentando a eficiência do sistema (Figura 14.9).

Quadro 14.1 Principais fatores antimicrobianos existentes no trato respiratório

Fatores	Atividade antimicrobiana	Células produtoras
Lisozima	Lise e morte de bactérias	Células serosas, MA, PMN
Complemento	Lesão da membrana bacteriana	MA
	Opsonização de microrganismos	Pneumócito tipo II
	Aumento da atividade fagocitária	Fibroblastos
	Quimiotaxia	

Imunoglobulinas A e G	Neutralização de toxinas e vírus	Linfócitos B
	Inibição do crescimento e aderência de microrganismos	Plasmócitos
	Opsonização de microrganismos	
	Aumento da atividade fagocitária	
	Ativação de complemento	
Fibronectina	Opsonização de microrganismos	MA
	Aumento da atividade fagocitária	Fibroblastos
	Inibição da aderência bacteriana	Células epiteliais
	Quimiotaxia	
	Aumento da produção de citocinas	
Lactoferrina	Morte e aglutinação de bactérias	Células serosas
	Aumenta motilidade e aderência de PMN	PMN
	Produção de superóxidos por PMN	
Catelicidina	Morte de bactérias	Células epiteliais
		PMN
Defensinas a e b	Permeabilização da membrana de microrganismos	Células epiteliais
	Aumento da adesão de PMN	PMN
	Ativação de complemento	
	Aumento da produção de citocinas	
	Quimiotaxia	
Colectina (SP-A e SP-D)	Inibição da virulência e aderência de microrganismos	Pneumócito tipo II
	Aumento da atividade fagocitária	Células epiteliais
	Quimiotaxia	
	Modulação da produção de citocinas	

MA = macrófago alveolar; PMN = polimorfonuclear neutrófilo.

Quando existe disfunção desses mecanismos ou, alternativamente, hipersolicitação dos mesmos por agentes agressores, têm-se condições que favorecem doenças respiratórias. Algumas situações ilustram o fenômeno: distúrbios no transporte mucociliar e aumento compensatório na remoção de secreções pelo mecanismo de tosse são o marcador clínico mais importante tanto da bronquite crônica como de outras doenças inflamatórias crônicas das vias aéreas, como bronquiectasia ou fibrose cística; ativação excessiva da resposta broncoconstritora representa o evento mais característico da asma brônquica de natureza alérgica.

Se um patógeno ou um estímulo inflamatório não é eliminado pelo sistema mucociliar e atinge a superfície epitelial dos pulmões, é desencadeada uma rápida resposta imunitária inata. Esta depende de um número limitado de receptores geneticamente determinados que reconhecem estruturas conservadas de um grande grupo de microrganismos. O sistema imunitário desenvolveu-se para reconhecer componentes de patógenos conservados e essenciais para a virulência e viabilidade destes e que, portanto, são menos sujeitos a modificações. Tais componentes moleculares patógeno-específicos são chamados genericamente *padrões moleculares associados a patógenos* (*pathogen-associated mollecular patterns*, PAMP), e os receptores que os reconhecem são os *receptores de reconhecimento de padrão* (*pattern recognition receptors*, PRR).

Além de comandar a resposta inicial aos patógenos, a imunidade inata estimula o desenvolvimento da resposta imunitária adaptativa e influencia a natureza desta. A imunidade inata serve como sinal de alerta para o sistema imunitário montar uma resposta adaptativa. Diferentes componentes da resposta inata respondem de maneira distinta a diversos patógenos (p. ex., microrganismo intracelular *versus* extracelular), influenciando o tipo de resposta adaptativa (celular ou humoral).

Os receptores *toll-like* (*toll-like receptors*, TLR) são considerados protótipos de receptores da resposta inata. Dez membros desta família já foram identificados em humanos (TLR1 a TLR9 e TLR11). Os TLR permitem o reconhecimento de PAMP e a resposta a estes, possibilitando ao sistema imunitário discriminar entre grupos de patógenos e induzir respostas efetoras. Células da resposta imediata e inata (monócitos, macrófagos, células dendríticas, mastócitos, células NK e neutrófilos) e muitas outras, como células epiteliais e células musculares lisas, expressam TLR. Ativação de TLR resulta na transcrição gênica de mediadores pró-inflamatórios, via o fator de transcrição nuclear κB (NFκB) (ver Figura 4.3).

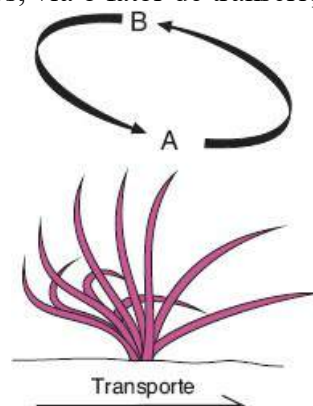



Figura 14.9 Representação esquemática do batimento ciliar, mostrando o batimento preparatório (**A**) e o batimento efetivo (**B**). A seta aponta o sentido do transporte. Ao elevar-se em **B**, o topo do cílio propele a camada gel do muco brônquico.

Os macrófagos alveolares são a principal célula efetora da resposta inata nos alvéolos, podendo exercer suas funções também com a ajuda da resposta imunitária humoral, lipoproteínas e glicoproteínas dispersas no fluido alveolar. Quando os fagócitos e os demais mecanismos de defesa locais são insuficientes, inicia-se uma reação inflamatória com migração de polimorfonucleares, componentes do complemento, mediadores da resposta vascular e elementos da reação imunitária humoral de fontes sistêmicas.

Bactérias aspiradas ou inaladas que atingem os alvéolos encontram substâncias capazes de inativá-las: (1) em contato com a parede alveolar, os microrganismos são envolvidos pelo fluido alveolar, que contém IgG, fração C3b do complemento e opsoninas, como fibronectina, sendo englobadas pelos fagócitos; (2) opsoninas alveolares. O surfactante secretado pelos pneumócitos II pode ter ação bactericida contra estafilococos e bactérias Gram-negativas. IgA e IgG do fluido alveolar agem como anticorpos opsonizantes para bactérias. Após ativação pelas vias clássica ou alternativa, o complemento atua como agente bactericida. Tais mecanismos preparam as bactérias para ingestão por macrófagos alveolares ou provocam sua lise direta por meio da ativação do complemento. A fagocitose de bactérias nos alvéolos se faz em etapas sucessivas (ver Capítulo 4): aderência da partícula à superfície celular, internalização e lise intracelular.

- **Aderência de partículas à superfície celular**. Passo inicial na fagocitose, é facilitada pela opsonização da partícula por anticorpos IgG ou fração C3b do complemento. Os macrófagos possuem receptores de superfície (para Fc de IgG ou C3b), cujo número e função podem ser modulados pelo IFN-γ liberado por linfócitos T. A ingestão de partículas ligadas à membrana celular demanda energia e envolve o sistema actina/miosina da célula fagocítica
- **Internalização bacteriana**. A membrana citoplasmática da célula fagocitária envolve a partícula a ser ingerida e forma um vacúolo de endocitose
- **Lise**. O patógeno internalizado é submetido a um sistema organizado e bem desenvolvido de lise. O vacúolo endocítico funde-se aos lisossomos e expõe o microrganismo engolfado a enzimas hidrolíticas (proteínas bactericidas) do tipo mieloperoxidase e a oxidantes. Um componente do sistema antimicrobiano fagocítico é sua habilidade em gerar radicais livres de O_2: O_2° (ânion superóxido), H_2O_2 (peróxido de hidrogênio) e $^{\circ}OH$ (radical hidroxila). Em resposta ao estímulo fagocítico, neutrófilos, monócitos e macrófagos realizam a *explosão respiratória*, que resulta no aumento do consumo de O_2, com geração de NADPH e produção de metabólitos reduzidos do O_2. Da ação conjunta da mieloperoxidase, H_2O_2 e cloro resultam produtos com atividade antimicrobiana (ver Capítulo 4).

Os macrófagos alveolares possuem grande mobilidade e procuram remover os microrganismos fagocitados para fora do ambiente alveolar, tendendo a migrar em direção ao bronquíolo terminal. A partir deste, os macrófagos contendo partículas podem ser eliminados pelo transporte mucociliar ou, após atravessar o epitélio bronquiolar, atingir os vasos linfáticos do interstício pulmonar e ser transportados em direção aos linfonodos hilares ou à pleura.

Quando a resposta macrofágica não é suficiente para conter a proliferação de microrganismos no microambiente alveolar, ocorre recrutamento de polimorfonucleares neutrófilos (PMN) para a região, atraídos principalmente por mediadores inflamatórios liberados por macrófagos ativados e pela expressão de moléculas de adesão no endotélio alveolar. Pelo menos dois fatores amplificam a migração de PMN: (1) endotoxinas bacterianas. Bactérias Gram-negativas contendo endotoxinas determinam: (a) ativação da via alternativa do complemento e produzem C5a, potente estímulo quimiotático para PMN; (b) ativação do sistema de cininas, que resulta na geração de calicreína e bradicinina, que são capazes de aumentar a

permeabilidade capilar, contribuindo para o acúmulo de fluido e células nos alvéolos; (2) opsonização. Uma bactéria opsonizada é fagocitada por macrófagos que passam a secretar fatores quimiotáticos para PMN.

Se a resposta inata falha em conter o patógeno, a resposta imunitária adaptativa torna-se criticamente importante. A resposta adaptativa é tardia e se inicia com a geração de linfócitos que foram estimulados por células apresentadoras de antígenos nos linfonodos adjacentes ou no tecido linfoide associado aos brônquios, o que leva a uma imunidade protetora específica. Além da eliminação da infecção primária, uma reinfecção é rapidamente reconhecida por linfócitos B ou T de memória. Das células recuperadas do lavado broncoalveolar (LBA), 7 a 10% são linfócitos, o que indica a importância desse tipo celular na homeostase alveolar. No LBA, 70% dos linfócitos são células T, 5% são células B e 5 a 8% são células *natural killer* (NK). Com marcadores fenotípicos, as células T dividem-se em: (1) linfócitos T auxiliares-indutores (Th), 45% do total de células T; (2) linfócitos T supressores (Ts), 25% do número de linfócitos T. A relação Th/Ts no LBA é de 1,5, igual à do sangue periférico. Cerca de 1 a 5% dos linfócitos pulmonares sintetizam e secretam imunoglobulinas dos tipos IgA e IgM.

Muitas vezes, linfócitos e plasmócitos acumulam-se na parede das vias aéreas e organizam-se em estruturas linfoides similares a linfonodos. O conjunto dessas células é conhecido como *sistema linfoide associado aos brônquios (BALT)*, também importante na defesa dos pulmões contra infecções.

Um resumo dos mecanismos de defesa está ilustrado na Figura 14.10.

Anomalias congênitas

Malformações broncopulmonares, raras, podem ser lesões isoladas ou fazer parte de malformações múltiplas. A anomalia mais comum, embora não estritamente broncopulmonar, é a hérnia diafragmática, presente em 1/2.000 a 5.000 nascimentos vivos e com taxa de mortalidade de 40 a 50% no período perinatal ou neonatal precoce.

A compreensão adequada das anomalias congênitas dos pulmões é facilitada pelo conhecimento da sua embriologia. A partir de um sulco que se forma no assoalho da faringe primitiva, forma-se o brotamento pulmonar, que se alonga caudalmente e penetra no mesênquima primitivo. O brotamento pulmonar inicia uma série de divisões dicotômicas no 26º dia do desenvolvimento embrionário, iniciando a chamada fase *embrionária*, que se encerra ao final de seis semanas, com a formação das vias aéreas principais. A partir desse momento, acentua-se o desenvolvimento das vias aéreas e artérias brônquicas na fase denominada *pseudoglandular*, que termina ao final da 16ª semana, com a formação dos bronquíolos terminais. A fase subsequente, definida como *canalicular*, é marcada pelo desenvolvimento dos ácinos pulmonares e sua vascularização, terminando ao redor da 28ª semana. A partir daí, inicia-se a fase *sacular*, na qual os sáculos alveolares primitivos começam a apresentar subdivisões, que são o substrato para o surgimento dos futuros alvéolos. A fase sacular estende-se até a 36ª semana de gestação, a partir da qual se inicia a formação de alvéolos com a estrutura da fase adulta, definindo, dessa forma, a fase *alveolar*, que se prolonga até o quarto ano da vida pós-natal.

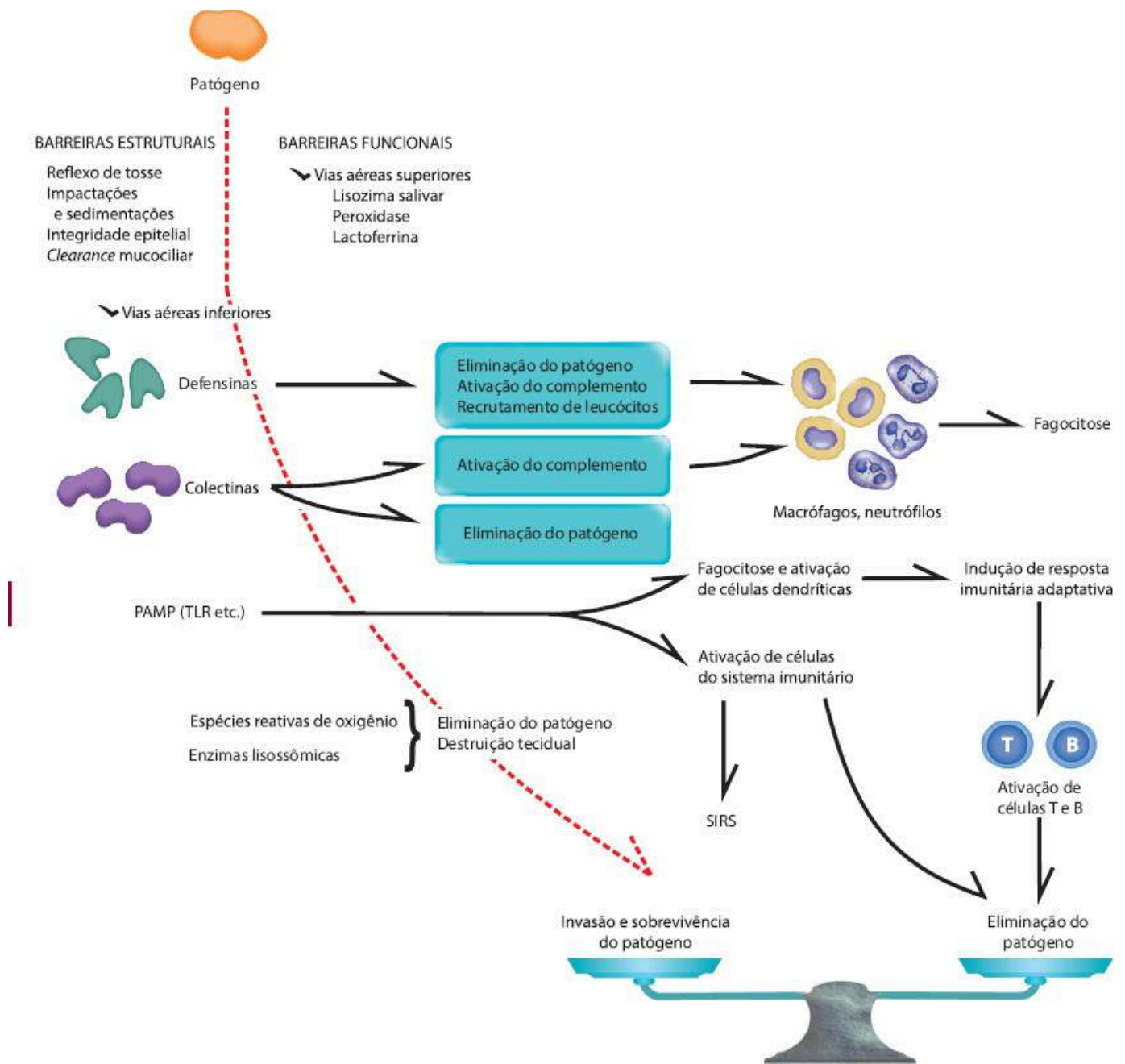



Figura 14.10 Esquema dos principais mecanismos de defesa e sua relação com a resposta a patógenos. PAMP = *pathogen-associated mollecular pattern*; SIRS = síndrome da resposta inflamatória sistêmica.

A artéria pulmonar é formada a partir do sexto arco branquial, que surge em torno do 32º dia de desenvolvimento do embrião. A partir desse momento, os brotos vasculares se alinham ao longo do broto pulmonar em desenvolvimento, formando uma unidade broncovascular contínua. As veias pulmonares originam-se de uma evaginação da região sinoatrial.

Árvore traqueobrônquica

Anomalias congênitas da *traqueia* são representadas por agenesia, estenose, traqueomalácia, fístula traqueoesofágica e anormalidades do comprimento do órgão (encurtamento ou traqueomegalia). Malformações *brônquicas* incluem atresia, estenose, distúrbios de ramificação e fístula broncobiliar.

Os *cistos broncogênicos*, cujo tamanho varia de 1 a 10 cm, são massas císticas extrapulmonares, localizadas mais comumente no mediastino ou na região hilar, adjacentes à árvore traqueobrônquica, mas sem comunicação com esta. A parede do cisto é formada por tecido fibromuscular, cartilagem e glândulas, sendo revestida por epitélio brônquico, por vezes com metaplasia escamosa em áreas inflamadas. Por compressão, o cisto pode causar insuficiência respiratória em recém-nascidos; em crianças mais velhas, pode provocar manifestações relacionadas com infecções secundárias. Em 15% dos casos, o cisto é achado incidental de necrópsia ou cirurgia.

Parênquima pulmonar

Anormalidades da forma e do tamanho incluem agenesia pulmonar uni ou bilateral, pulmão em "ferradura" e diversas anomalias na formação dos lobos. *Hipoplasia pulmonar* é encontrada nas condições que, direta ou indiretamente, comprometem o espaço intratorácico necessário para o crescimento pulmonar; na maioria das vezes, no entanto, hipoplasia pulmonar é secundária a outras anomalias e não constitui uma malformação pulmonar propriamente dita. Entre as causas mais

comuns, estão anormalidades diafragmáticas (p. ex., hérnia diafragmática) e distúrbios do sistema urinário que levam a oligo-hidrâmnio e "compressão" fetal intrauterina (ver Capítulo 21). Mais raramente, a hipoplasia é idiopática.

Sequestro pulmonar, considerado um defeito do desenvolvimento, consiste em massa de parênquima pulmonar anormal sem comunicação com a árvore traqueobrônquica e que recebe suprimento sanguíneo através de uma artéria sistêmica. O *sequestro extralobar* caracteriza-se por massa pulmonar fora da pleura visceral, podendo ser torácico (entre o lobo inferior e o diafragma) ou extratorácico. É mais encontrado nos seis primeiros meses de vida e associado a outras malformações, especialmente hérnia diafragmática. Microscopicamente, a lesão é formada por bronquíolos, ductos alveolares e alvéolos uniformemente dilatados, às vezes associados a brônquio bem formado (Figura 14.11). O *sequestro intralobar*, mais comum que o extralobar, fica contido dentro da pleura visceral, geralmente na porção posterior do lobo inferior esquerdo. Embora em alguns casos possa ser anomalia congênita, na maioria dos casos é lesão adquirida, geralmente após infecções. Histologicamente, trata-se de massa atelectasiada formada por múltiplos cistos revestidos por epitélio cuboidal ou colunar com sinais inflamatórios ao longo de alvéolos e vias aéreas residuais. Em geral, o cisto é diagnosticado em pacientes em torno de 20 anos de idade, os quais apresentam tosse, secreção e infecções recorrentes; em 15% dos casos, é assintomático.

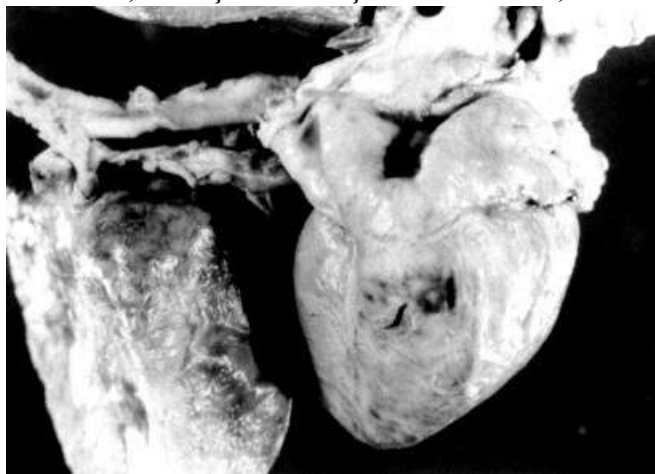



Figura 14.11 Sequestro intralobar (lobo inferior esquerdo) em recém-nascido que faleceu com cinco dias de vida por insuficiência respiratória. Massa de parênquima pulmonar não aerado com suprimento sanguíneo direto de ramo arterial sistêmico (ramo da aorta torácica).

Malformação pulmonar congênita das vias aéreas (MPCVA) ou *malformação adenomatoide cística (MAC)* constitui massa de parênquima pulmonar malformado que tem em comum características de imaturidade e malformação das vias aéreas e do parênquima distal. Alterações na expressão de genes relacionados a fatores de crescimento são descritas nas crianças afetadas. A malformação é dividida em cinco subtipos, dependendo da área da árvore traqueobrônquica em que supostamente a anomalia genética se desenvolveu. A MPCVA tipo 0 representa anormalidade da traqueia e dos grandes brônquios; o tipo 1, da região brônquica proximal; o tipo 2, da região bronquiolar; o tipo 3, da região bronquiolar/ductos alveolares e o tipo 4, da região acinar distal/alveolar (Figura 14.12). Em geral, as lesões são diagnosticadas ao nascimento, em recém-nato que desenvolve insuficiência respiratória aguda, mas que podem ser descobertas em crianças mais velhas e, mais raramente, em adolescentes ou adultos. O tratamento é cirúrgico, e o prognóstico é favorável na maioria dos casos. Adenocarcinoma mucinoso é descrito em alguns casos, principalmente em associação com MPCVA tipo 1. Por isso, a ressecção completa da lesão é necessária.

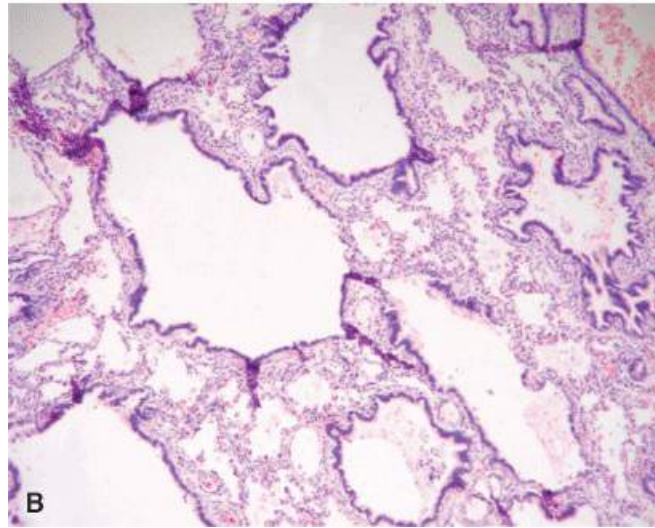
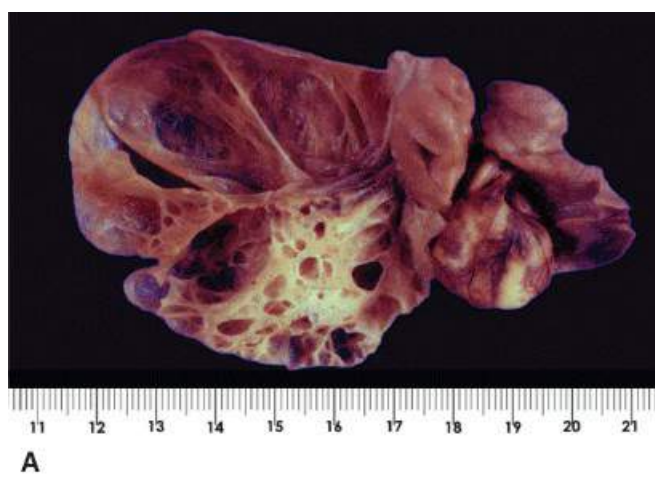



Figura 14.12 Malformação adenomatoide cística. **A.** Formações císticas irregulares de tamanhos variados que substituem o tecido pulmonar normal. **B.** Cistos irregulares em meio ao parênquima pulmonar, revestidos por epitélio cuboide.

O *enfisema lobar congênito* constitui a anomalia congênita pulmonar mais frequente e uma das causas mais comuns de insuficiência respiratória em recém-nascidos. Trata-se de hiperinsuflação de um lobo pulmonar secundário a obstrução das vias aéreas, intrínseca ou extrínseca, adquirida ou congênita. A obstrução pode se dever a estenoses brônquicas, broncomalácia ou compressão extrínseca por anomalias nos vasos; em alguns casos, não se identificam lesões compressivas ou estenosantes que justifiquem o quadro. O lobo hiperinsuflado pode comprimir o pulmão não afetado e causar balanço mediastinal, havendo necessidade de cirurgia de urgência. A lesão manifesta-se até seis meses de idade e acomete principalmente os lobos superiores. Histologicamente, encontram-se apenas alvéolos hiperinsuflados, distendidos, sem destruição parenquimatosa.

A *linfangiectasia pulmonar congênita/linfangiomatose* é anomalia infrequente, caracterizada por dilatação intensa dos vasos linfáticos pulmonares. A linfangiomatose parece representar malformação difusa dos linfáticos; a linfangiectasia caracteriza-se por dilatação dos vasos linfáticos preexistentes, podendo ser secundária a malformações cardíacas com bloqueio da drenagem venosa pulmonar ou fazer parte de uma síndrome de linfangiectasia generalizada. Em recém-nascidos, causa desconforto respiratório precoce e tem prognóstico sombrio.

Hérnia diafragmática resulta de falha no fechamento dos pregueamentos pleuroperitoneais posteriores e ocorre em 1 a cada 2.000 a 5.000 nascimentos, sendo uma das anomalias congênitas mais frequentes dos pulmões e do tórax. A lesão é mais comum no lado esquerdo, onde permite a passagem de alças intestinais, baço e fígado para a cavidade torácica. Nesses casos, manifesta-se precocemente após o nascimento com grave dificuldade respiratória e alta taxa de mortalidade. A presença de órgãos abdominais na cavidade torácica inibe o crescimento pulmonar, resultando em hipoplasia pulmonar. Em 25% dos casos, outras malformações congênitas, principalmente cardíacas, estão associadas.

Discinesia ciliar

Junto com a fibrose cística e a deficiência de α_1-antitripsina, a discinesia ciliar primária é uma das três afecções genéticas causadoras de doença pulmonar crônica. A doença caracteriza-se por alteração na ultraestrutura e/ou função do cílio móvel, com alterações no transporte mucociliar, o que leva a um espectro de manifestações clínicas que incluem desconforto respiratório neonatal ao nascimento, doenças oto-sino-pulmonares de repetição, infertilidade masculina e defeitos de lateralidade em 50% dos pacientes. A lesão tem base genética heterogênea, tipicamente autossômica recessiva, com cerca de 70% dos genes já identificados. As infecções respiratórias de repetição, por acúmulo de muco causado pelas anormalidade

nos cílios, culminam com perda progressiva da função pulmonar e bronquiectasia grave na vida adulta. O diagnóstico baseia-se na associação de: (1) níveis reduzidos de óxido nítrico nasal exalado (marcador da doença); (2) movimento ciliar alterado em vídeos gravados com alta velocidade; (3) alterações na ultraestrutura ciliar vistas à microscopia eletrônica (Figura 14.13); (4) anormalidades gênicas evidenciadas por imunofluorescência dos cílios com anticorpos marcados para mutações específicas ou pesquisa de mutações por testes moleculares. A evolução da doença pulmonar depende de tratamento precoce, desde o nascimento (antibioticoterapia e fisioterapia respiratórias), e de genótipos associados com menor gravidade.

Figura 14.13 Elétron-micrografia de seção transversal de cílio exibindo ausência dos braços de dineína entre os pares de microtúbulos.

Fibrose cística

O melhor conhecimento sobre a doença, a identificação do gene responsável pelas anormalidades fisiopatológicas, a possibilidade de transplante pulmonar e o desenvolvimento de terapia gênica colocaram a fibrose cística em maior evidência nos anos recentes. Trata-se de doença de herança autossômica recessiva sistêmica mais comum em caucasianos e que, nos EUA, afeta cerca de 1/2.500 crianças. O defeito resulta de inúmeras mutações no gene regulador da condutância transmembranosa da fibrose cística (CFTR), localizado no braço longo do cromossomo 7. A proteína codificada pelo gene regula o transporte bidirecional de Cl^- através das membranas epiteliais. Em consequência de anormalidades na proteína, surge doença nas glândulas exócrinas, com envolvimento pulmonar frequente e grave (ver também Capítulos 12 e 24). O denominador comum é o aumento de cloro nas secreções dessas glândulas e alterações nas suas propriedades físicas. Como em outros órgãos afetados, nos pulmões o muco formado é espesso e pouco hidratado, prejudicando o *clearance* mucociliar das bactérias, o que ocasiona surtos repetidos de infecção brônquica que terminam por causar bronquiectasia. Na doença instalada, encontram-se mucostase, bronquite crônica supurativa, bronquiectasia, atelectasia e pneumonia necrosante (Figura 14.14). Proteases liberadas por neutrófilos contribuem para a destruição do parênquima pulmonar. Os microrganismos mais associados às frequentes infecções são *Pseudomonas aeruginosa*, *Haemophilus influenzae* e *Staphylococcus pyogenes*. A cepa mucoide da *P. aeruginosa* parece implicar pior prognóstico.

■ Anormalidades neonatais adquiridas

Doença das membranas hialinas

Ao nascimento, os pulmões transformam-se de órgãos previamente redundantes em estruturas respiratórias plenamente funcionantes. Essa transição domina os problemas da patologia perinatal, sendo o principal exemplo a doença das membranas hialinas, que é o termo correlato da *síndrome da angústia respiratória do recém-nascido* empregado na clínica. A doença da membrana hialina é muito mais comum em recém-nascidos prematuros, os quais possuem pulmões estrutural e bioquimicamente imaturos.

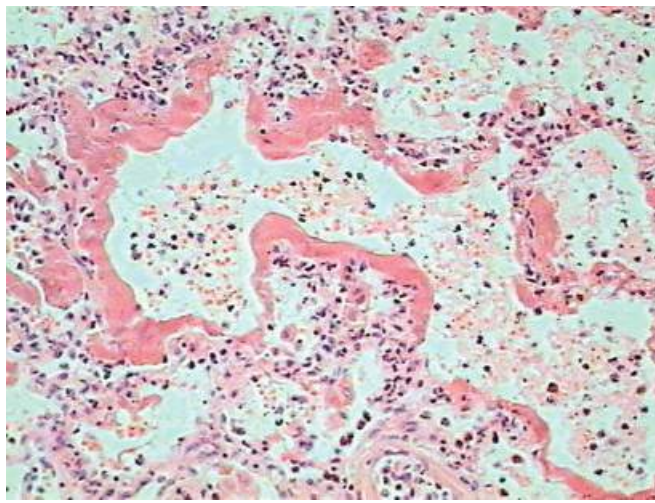



Figura 14.15 Doença das membranas hialinas. Depósito de material fibrinoso, denso e eosinofílico revestindo internamente os septos alveolares (membranas hialinas) em pulmão de recém-nascido prematuro com insuficiência respiratória precoce.

Membranas hialinas formam-se quando há deficiência do surfactante ou nas situações em que ocorre agressão epitelial/endotelial, como será visto adiante (síndrome da angústia respiratória aguda). O surfactante, constituído por uma mistura de lecitina e proteínas, é sintetizado pelos pneumócitos tipo II; sua produção atinge níveis fisiológicos a partir da 35ª semana de gravidez. Corticoides estimulam a produção de surfactante, enquanto insulina tem ação inversa. Pelo "estresse" que induz, parto normal estimula a síntese do surfactante. Além de prematuridade, que é a principal causa de deficiência do surfactante, outros fatores predisponentes são diabetes materno (diabetes materno induz hiperinsulinismo no feto), cesariana, retardo de crescimento intrauterino e gestações múltiplas.

Por reduzir a tensão superficial dos alvéolos, o surfactante permite a abertura eficaz deles após os primeiros movimentos respiratórios. Sem surfactante, ocorre colapso alveolar após cada inspiração, com repercussões na perfusão e na ventilação. Tudo isso exige maior esforço mecânico para manter a respiração, o que é particularmente difícil para um prematuro. Com a hipóxia, surgem lesão em células epiteliais e endoteliais e passagem de macromoléculas para os alvéolos. A mistura de restos celulares com fibrina forma as membranas hialinas.

Macroscopicamente, os pulmões são vinhosos e têm consistência sólida. Ao microscópio, encontra-se colabamento dos espaços aéreos distais e necrose do epitélio dos bronquíolos terminais e ductos alveolares, que ficam delineados por densas membranas eosinofílicas, as chamadas *membranas hialinas* (Figura 14.15). As membranas formam-se em geral duas horas após o nascimento. O processo é acompanhado por congestão, edema e hemorragia pulmonar.

Clinicamente, a doença manifesta-se por insuficiência respiratória em geral uma hora após o nascimento. A radiografia mostra opacificação em vidro fosco dos campos pulmonares, com broncogramas aéreos evidentes. Graças ao tratamento com surfactante e ao emprego de técnicas adequadas de ventilação assistida, hoje a mortalidade pela doença caiu bastante. Na grande maioria dos pacientes que sobrevivem, os pulmões recuperam sua estrutura e função; em alguns, pode ocorrer displasia broncopulmonar (ver adiante). Administração antenatal de corticoides à mãe induz a síntese de surfactante no feto e, portanto, reduz a possibilidade da doença.

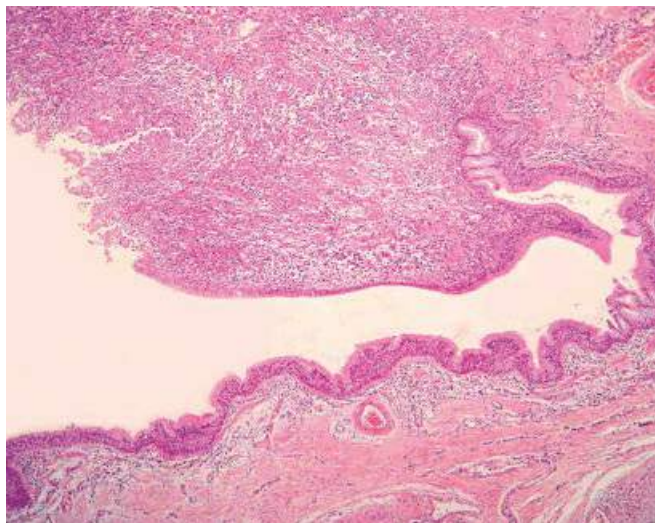



Figura 14.14 Fibrose cística. Parede brônquica com dilatação irregular da luz, ulceração do epitélio de revestimento e tecido de granulação na submucosa.

Doença pulmonar crônica do prematuro

Doença pulmonar crônica do prematuro (broncodisplasia – BPD) é mais frequente em crianças com peso ao nascimento

menor que 1.500 g a 1.000 g e que foram tratadas para a síndrome do desconforto respiratório. A doença surge em 10 a 40% dos recém-nascidos de muito baixo ou extremo baixo peso.

Os avanços na tecnologia médica (corticosteroides pré-natais, surfactante artificial e estratégias de proteção não invasivas de ventilação) levaram a um aumento na sobrevivência de bebês muito prematuros. Essas crianças nascem durante a fase canalicular do desenvolvimento pulmonar, antes que os espaços aéreos terminais tenham se formado. Sobrevivência antes deste estágio de maturação só é possível quando se faz oxigenação extracorpórea (margem de viabilidade). Com o aumento da sobrevivência de recém-nascidos com baixo peso, a incidência de BPD também aumentou; cerca de 70% das crianças extremamente imaturas apresentam BPD.

A etiopatogênese da broncodisplasia é multifatorial. Pulmões prematuros têm estruturas de suporte das vias aéreas pouco desenvolvidas, deficiência de surfactante, redução da complacência, mecanismos antioxidantes imaturos e depuração inadequada de líquidos. Inflamação causada por toxicidade de O_2, ventilação mecânica e/ou infecção também desempenham papel importante. As crianças mais afetadas são bebês prematuros dependentes de ventilação mecânica que tiveram doença das membranas hialinas grave e receberam terapia com surfactante.

A principal característica da BPD é a interrupção do desenvolvimento acinar. Os pulmões mostram morfologia acinar simplificada devido à diminuição da septação alveolar e à hipoplasia pulmonar. Suporte adequado e tratamento com surfactante reduzem a incidência de bronquiolite necrosante e fibrose de septos encontrados na brondisplasia.

Enfisema intersticial

Fenômenos de vazamento de ar, como enfisema intersticial, pneumotórax, pneumomediastino, pneumopericárdio e embolia gasosa são complicações importantes da terapia ventilatória em pacientes com doença das membranas hialinas ou displasia broncopulmonar. Enfisema intersticial e pneumotórax podem ocorrer também espontaneamente ou secundariamente a aspiração de mecônio. Histologicamente, encontram-se bolhas de ar arredondadas ou ovaladas sob a pleura, entre os septos interlobulares e distorcendo os feixes vasculobrônquicos. A presença crônica de ar desencadeia reação gigantocelular do tipo corpo estranho e neoformação conjuntiva.

Síndrome de aspiração meconial

A eliminação de mecônio pelo feto no útero ou no canal do parto pode resultar em sua aspiração, que se manifesta por sintomas respiratórios e, à radiografia, por atelectasia. Histologicamente, encontram-se tampões de mecônio (escamas e corpúsculos meconiais) obstruindo as vias aéreas, o que resulta em áreas de atelectasia ou de hiperdistensão, estas últimas podendo culminar em enfisema intersticial (Figura 14.16). O quadro pode ser acompanhado por membranas hialinas e persistência do padrão fetal da circulação pulmonar.

Infecções neonatais e perinatais

Infecções *bacterianas* podem ser precoces ou tardias. As precoces são adquiridas logo antes ou durante o nascimento e resultam de aspiração de sangue, secreções vaginais ou líquido amniótico. Os microrganismos mais envolvidos são estreptococos do grupo B, bactérias entéricas ou estafilococos. O quadro histológico é de pneumonia inespecífica associada a membranas hialinas. As infecções tardias ocorrem em geral no final da primeira semana de vida e as mesmas bactérias são implicadas, além de ocasionalmente estarem envolvidos *Proteus* e *Pseudomonas*. Agentes menos comuns são *Lysteria monocytogenes* e *Chlamydia trachomatis*. Das infecções por *fungos*, geralmente adquiridas pelo uso de cateteres intravenosos, a mais comum é a provocada por *Candida*.

Entre as infecções *virais*, a causada pelo *citomegalovírus* (CMV) é comumente transmitida intraútero e resulta em pneumonite intersticial em apenas 1% dos casos. Infecção perinatal ou neonatal, adquirida no canal do parto, pelo leite ou por transfusões contaminadas, cursa com pneumonite que, histologicamente, se caracteriza por infiltrado inflamatório intersticial, dano alveolar, membranas hialinas e inclusões nucleares típicas em células epiteliais ou macrófagos, que se tornam volumosos (Figura 14.17). A infecção pelo vírus *Herpes simples* é sintomática e geralmente adquirida no canal do parto. A infecção é geralmente generalizada, sendo o sistema nervoso central acometido em 80% dos casos. Pneumonite herpética é menos frequente e caracteriza-se por lesão pulmonar necrosante e hemorrágica contendo as inclusões nucleares típicas (ver Figura 14.27). O *vírus sincicial respiratório*, que é o patógeno mais importante nas infecções do trato respiratório baixo, costuma acometer crianças mais velhas. As lesões são de dois tipos: (a) padrão bronquiolar, na qual os bronquíolos estão preenchidos por muco, detritos inflamatórios e descamação epitelial; (b) padrão distal, alveolar, em que os alvéolos ficam ocupados por detritos celulares e células gigantes com inclusões paranucleares (Figura 14.18). Infecção pelo *adenovírus* acomete geralmente crianças e causa bronquiolite grave; em recém-nascidos, é frequentemente disseminada e fatal. A lesão clássica é necrose extensa de brônquios e bronquíolos, que ficam recobertos por uma camada necrótica densamente eosinofílica, onde podem ser visualizadas as *smudge cells*, células que contêm as inclusões virais de aspecto nuclear “borrado” (Figura 14.19). Quando as inclusões não são típicas para o diagnóstico etiológico, o agente pode ser demonstrado pela imuno-histoquímica ou por hibridação *in situ*.

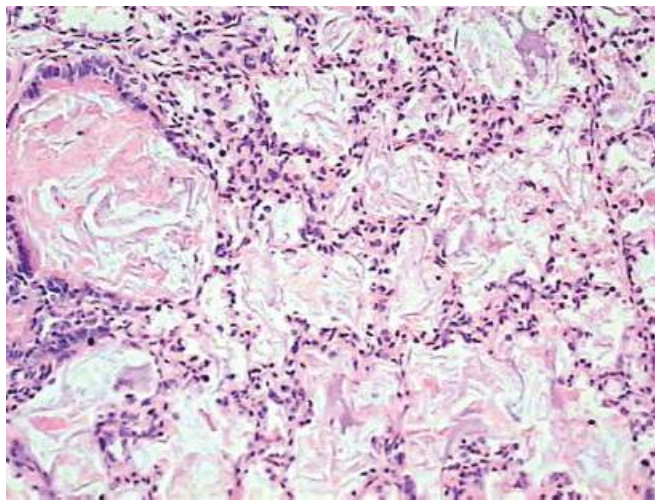



Figura 14.16 Aspiração meconial. Corte histológico de pulmão mostrando grande quantidade de escamas e corpúsculos meconiais em vias aéreas e parênquima alveolado de recém-nascido que faleceu por aspiração meconial por sofrimento fetal intrauterino.

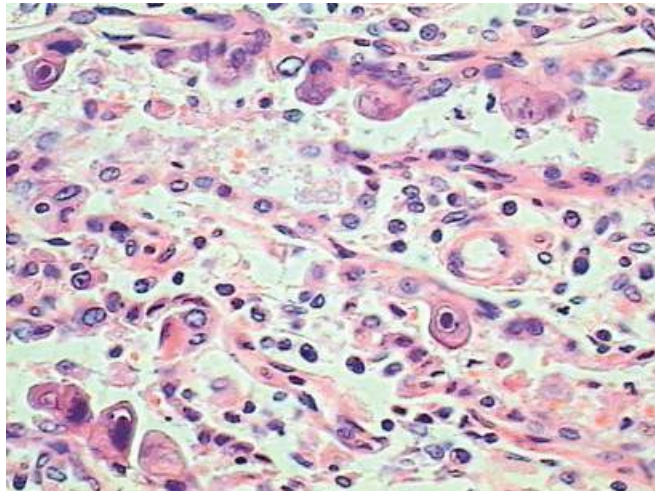



Figura 14.17 Pneumonite intersticial por citomegalovírus. As células que revestem os septos alveolares exibem efeito viral típico: volume aumentado e inclusões nucleares com o aspecto em "olho de coruja".

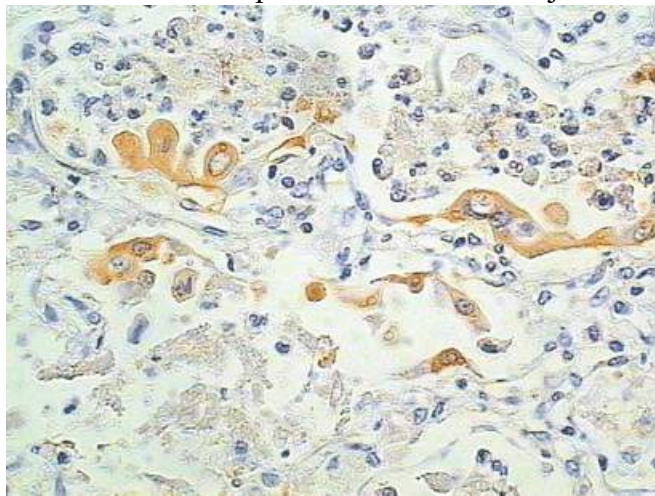



Figura 14.18 Pneumonite intersticial por vírus sincicial respiratório (VSR). A imuno-histoquímica mostra positividade (em coloração amarronzada) de células multinucleadas de aspecto sincicial que revestem os septos alveolares, características da infecção pelo VSR.

Bronquiolite obliterante pós-infecciosa

Bronquiolite obliterante refere-se a uma síndrome de obstrução crônica do fluxo aéreo associada a inflamação das pequenas vias aéreas. Em crianças, a doença é incomum e tem patogênese pouco compreendida; em geral, ocorre após episódio agudo viral aparentemente não resolvido, principalmente por adenovírus. O quadro cursa com tosse, sibilos, estertores e anormalidades radiográficas (espessamento peribrônquico, bronquiectasia, hiperinsuflação e atelectasia) que permanecem por meses ou anos após infecção aguda das vias respiratórias. O tipo histológico mais frequente em crianças é a constritiva, isto é, aquela cuja limitação ao fluxo aéreo é causada por fibrose e inflamação bronquiolar e peribronquiolar (Figura 14.20).

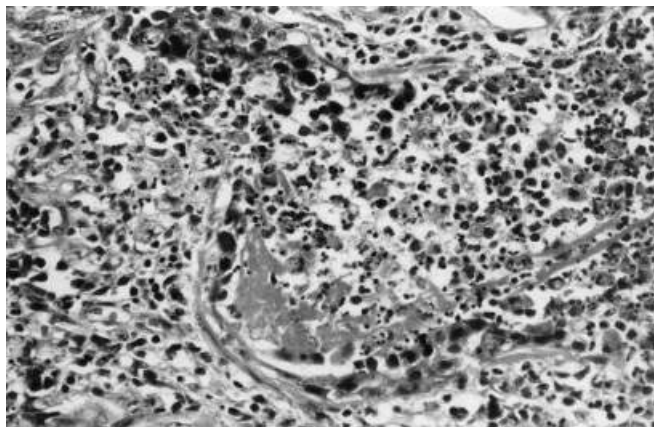



Figura 14.19 Bronquiolite necrosante extensa por adenovírus. Grande quantidade de detritos celulares na luz de bronquíolo, cujo epitélio tem cromatina escura e borrada, aspecto típico do efeito citopático do adenovírus.

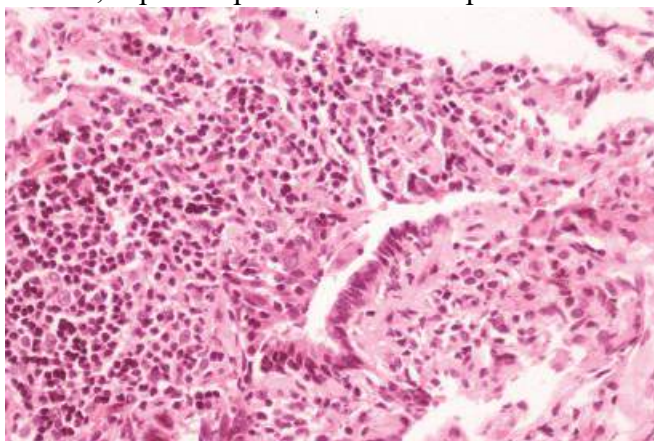



Figura 14.20 Bronquiolite obliterante da infância. Bronquíolo com parede parcialmente destruída e tortuosa, com fibrose e estreitamento da luz. Observa-se ainda intenso infiltrado inflamatório peribronquiolar.

▸ Infecções pulmonares

Desde os primórdios do estudo da patologia pulmonar até a década passada, o pulmão era considerado um órgão estéril em que a presença local de bactérias era indicativo claro de distúrbio na homeostase pulmonar, seja por comprometimento dos mecanismos gerais de defesa, seja pela deficiência na resposta imunitária. Recentemente, muitos estudos mostram a presença de colônias microbianas em pulmões de indivíduos saudáveis (*microbioma pulmonar*), utilizando diferentes técnicas de cultivo e identificação. O perfil de microrganismos varia de acordo com a região do trato respiratório, particularmente nas vias aéreas superiores, nas vias aéreas inferiores e no parênquima pulmonar (alvéolos). A identificação desses microrganismos não é simples, já que nem todos são passíveis de cultivo e identificação utilizando os métodos tradicionais de cultura. Mesmo assim, já foram identificados nessa "microbiota normal" espécies de proteobactérias, fusobactérias, firmicutes, actinobactérias, entre outras.

A relação entre a presença desses microrganismos e a suscetibilidade e o desenvolvimento ou manutenção de doenças que comprometem o sistema respiratório, no entanto, ainda não é totalmente esclarecido. Alguns estudos mostram que colonização bacteriana associa-se com maior desenvolvimento do fenótipo de bronquite crônica nos casos de DPOC, além de aumento do risco de exacerbações e perda da função pulmonar. Um estudo mostrou que a detecção de *Streptococcus pneumoniae*, *Moraxella catarrhalis*, *Haemophilus influenzae* ou sua combinação na hipofaringe de crianças de um mês de idade associou-se a aumento da prevalência de asma aos cinco anos de vida.

Este é ainda um campo aberto de pesquisas, com diversos desdobramentos a serem conhecidos nos próximos anos, mas já é possível ter claro, antes de se iniciar o estudo aprofundado das infecções pulmonares, que os microrganismos desempenham papéis singulares em sua relação com o hospedeiro e, portanto, todos os efeitos patogênicos a eles associados não devem ser creditados exclusivamente ao microrganismo mas a uma complexa relação de comensalismo e/ou simbiose.

Colonização e infecção do sistema respiratório

Em um "sistema aberto" como o trato respiratório, é de se esperar que existam microrganismos em diferentes níveis da árvore respiratória, não significando, necessariamente, um estado de doença. Tal constatação cria um dos dilemas mais importantes na conduta de pacientes no ambiente hospitalar, especialmente em unidades de tratamento intensivo, pois nem sempre o encontro de um microrganismo em alguma parte dos pulmões representa uma pneumonia. Dentro dessas considerações, *colonização* pode ser definida como a existência de bactérias em um local do corpo sem evidência de resposta do hospedeiro; *infecção* pressupõe invasão e multiplicação de microrganismos nos tecidos, acompanhadas de agressão e reação destes.

Habitualmente, pequeno número de bactérias presentes no ar ambiente ou compondo a microbiota normal da boca e orofaringe é inalada para as porções periféricas dos pulmões. Durante o sono, secreções da orofaringe são frequentemente aspiradas. Nessas situações, os mecanismos de defesa antibacterianos dos pulmões são altamente eficazes para inativar e/ou remover os agentes, reduzindo o número de organismos viáveis, mas não os extinguindo.

■ Pneumonias

Por *pneumonia* entende-se o quadro de *infecção do parênquima pulmonar com expressão clínica*. Nas pneumonias, bronquíolos respiratórios e alvéolos são preenchidos por exsudato inflamatório, comprometendo a função de troca gasosa. Qualquer agente infeccioso – bactérias, vírus, fungos, parasitos e outros microrganismos – pode causar pneumonia, embora a grande maioria seja causada por bactérias.

Agentes infecciosos atingem os pulmões preferencialmente através do ar inalado, embora em algumas situações possam atingi-los pela corrente sanguínea. O desenvolvimento de quadro infeccioso no parênquima pulmonar envolve três componentes: patogenicidade do agente, mecanismos de defesa (resumidos no início do capítulo) e capacidade de resposta do hospedeiro. Antes de tudo, é importante considerar que o tênue equilíbrio na interação entre um agente infeccioso e os mecanismos de defesa pulmonar pode ser constantemente alterado. Ao lado disso, outros fatores que passaram a atuar sobretudo nos últimos anos acrescentam maior complexidade: (1) o uso de antibióticos de espectro cada vez mais amplo pode estar envolvido no aumento da patogenicidade dos agentes circulantes, especialmente pela seleção de organismos resistentes; (2) a ampliação de procedimentos diagnósticos e terapêuticos invasivos que criam portas de entrada para os microrganismos por redução da barreira física; (3) as situações de imunossupressão associadas a certas doenças (p. ex., síndrome da imunodeficiência adquirida) ou a outras condições (pós-transplante ou tratamento de doenças autoimunes) facilitam infecções não apenas por agentes comuns, como também por agentes oportunistas, já que nesses casos a diminuição da resistência do hospedeiro favorece o desenvolvimento do quadro infeccioso. O conjunto desses fatores faz com que, a despeito do enorme avanço no desenvolvimento de novos medicamentos antimicrobianos, as pneumonias continuem a representar causa importante de óbito em pacientes hospitalizados. Por tudo isso, o conhecimento da etiopatogênese, das manifestações clínicas, dos achados de imagens e do tratamento dos principais tipos de pneumonias é fundamental na atuação dos profissionais de saúde.

A grande maioria das infecções bacterianas é precedida por colonização da bactéria agressiva antes da doença invasiva. Há dois padrões de colonização: (1) por organismos altamente virulentos, substituindo a microbiota normal em indivíduos saudáveis. É o que ocorre com a *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus hemolyticus*, *Streptococcus pneumoniae*; (2) por organismos com diferentes graus de virulência em indivíduos com baixa de suas defesas pulmonares.

A propensão a infecções bacterianas pode ser facilitada por propriedades dos agentes infecciosos (p. ex., moléculas na parede celular que facilitam a aderência e a penetração no epitélio respiratório) ou por infecções virais prévias (necrose do epitélio pelo vírus da influenza, que aumenta a exposição tecidual e facilita a aderência de bactérias). Além disso, outras doenças pulmonares que alteram os mecanismos de defesa podem facilitar a colonização e a infecção bacterianas, como ocorre em indivíduos com bronquite que possuem microbiota persistente nas vias aéreas distais, uma vez que inflamação crônica das vias respiratórias resulta em impedimento da função mucociliar, redução da drenagem linfática e retenção de secreções que favorecem a proliferação bacteriana.

Infecção pulmonar, portanto, ocorre quando as defesas do organismo são incapazes de impedir a colonização e a proliferação de microrganismos, o que ocorre quando há alterações de qualquer dos mecanismos de defesa descritos no início deste capítulo.

Classificação

As pneumonias podem ser classificadas de acordo com vários parâmetros: (a) origem (hospitalar ou da comunidade); (b) etiologia (bactérias, vírus, fungos ou protozoários); (c) lesões morfológicas (específicas ou inespecíficas); (d) distribuição anatômica. De acordo com a distribuição das lesões no território pulmonar, as pneumonias podem ser:

- ■ **Pneumonia lobar**. O processo inflamatório tem disseminação relativamente uniforme nos lobos pulmonares, dando ao parênquima padrão homogêneo de acometimento (Figura 14.21 A). O microrganismo mais associado à pneumonia lobar é o pneumococo (*Streptococcus pneumoniae*), frequentemente associado a pneumonias adquiridas na comunidade
- ■ **Pneumonia lobular ou broncopneumonia**. A infecção apresenta-se como focos inflamatórios múltiplos que acometem lóbulos pulmonares, caracterizando disseminação do agente através das pequenas vias aéreas distais (Figura 14.21 B). Trata-se de doença infecciosa muito frequente na prática médica e que acomete mais comumente crianças, idosos ou indivíduos debilitados
- ■ **Pneumonia intersticial**. Caracteriza-se por reação inflamatória que afeta predominantemente o interstício pulmonar. Diversos vírus, e *Mycoplasma sp.* são agentes infecciosos associados a pneumonias com padrão intersticial.

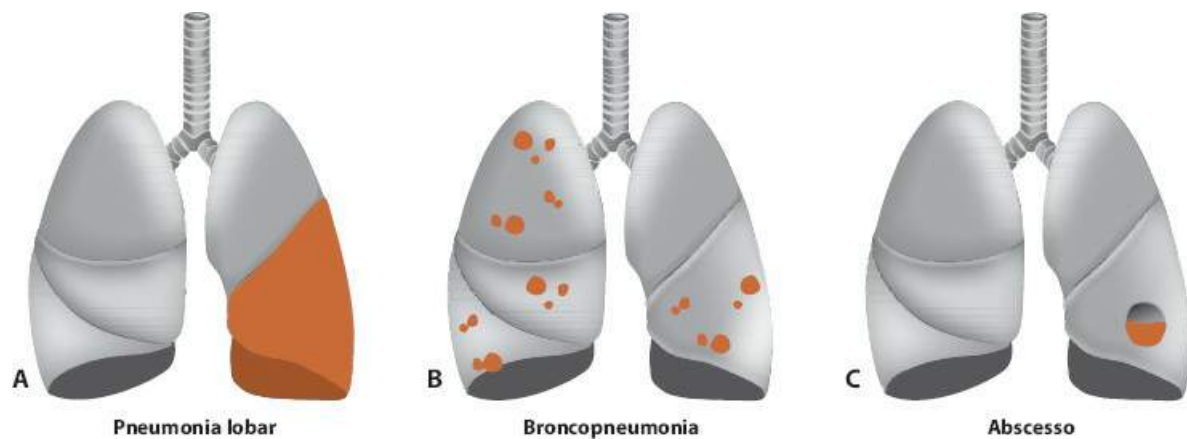



Figura 14.21 Esquema mostrando o comprometimento na pneumonia lobar (**A**), broncopneumonia (**B**) e abscesso pulmonar (**C**).

Na pneumonia lobar, o lobo atingido consolida-se de forma homogênea pela substituição do ar dos alvéolos e sacos alveolares por exsudato inflamatório, enquanto as vias aéreas maiores permanecem permeáveis (Figura 14.22). Se não tratada, a doença evolui em quatro fases: (1) *inicial ou de congestão*, em que há hiperemia intensa dos capilares septais e edema, poucos neutrófilos e numerosas bactérias nos alvéolos; (2) *hepatização vermelha*, quando, além da hiperemia, os alvéolos ficam cheios de fluido, fibrina e bactérias. O lobo adquire consistência firme e semelhante à do fígado, daí o termo *hepatização*; (3) *hepatização cinzenta*, em que há aumento de células inflamatórias e fibrina nos alvéolos, além de diminuição da hiperemia e do número de bactérias. A liberação de grande quantidade de enzimas pelas células inflamatórias leva a degradação de fibras elásticas da matriz extracelular, tornando o parênquima bastante friável; (4) *resolução*, quando há lise da fibrina e redução progressiva do exsudato, permitindo a penetração de ar nos alvéolos. De forma característica, na pneumonia lobar não há destruição das paredes alveolares (Figura 14.23). Exsudação de fibrina na pleura é frequente (pleurite fibrinosa).

Figura 14.22 Pneumonia lobar. Condensação de todo um lobo pulmonar, caracterizada pela coloração amarelada homogênea (hepatização cinzenta).

A broncopneumonia é um processo caracterizado por focos múltiplos, às vezes bilaterais, de inflamação purulenta no parênquima pulmonar; em alguns casos, os focos são confluentes e podem comprometer grande parte do pulmão. Microscopicamente, encontram-se hiperemia, edema e exsudato purulento na luz dos alvéolos e bronquíolos, com destruição da parede dessas estruturas. As mesmas fases da pneumonia lobar podem acontecer no desenvolvimento do processo, porém com distribuição focal.

Na pneumonia intersticial o acometimento pode ser zonal ou difuso, às vezes bilateral. Macroscopicamente, o quadro é pouco característico, podendo haver apenas hiperemia. Ao microscópio, o achado dominante é inflamação nitidamente intersticial, em que os septos alveolares tornam-se alargados por edema e infiltrado de mononucleares. Os alvéolos contêm pequena quantidade de líquido e, nos casos graves, apresentam membranas hialinas, indicativas de dano alveolar. Dependendo do agente etiológico, podem ser encontrados elementos específicos. Nas viroses, são vistos necrose do epitélio alveolar e bronquiolar, células gigantes e, em alguns casos, inclusões características.

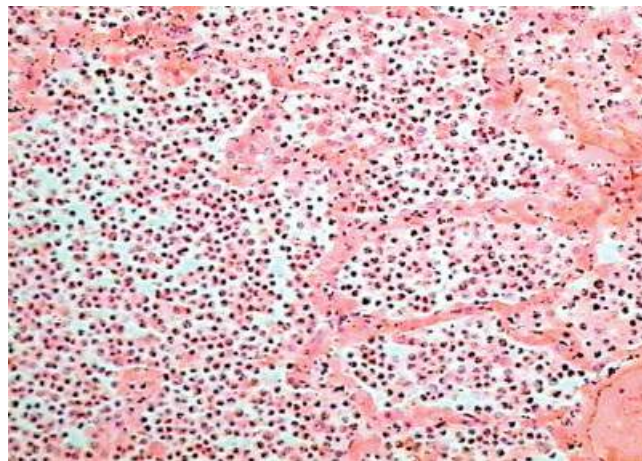



Figura 14.23 Aspecto histológico da pneumonia lobar, mostrando preenchimento dos alvéolos por leucócitos polimorfonucleares e preservação da estrutura dos septos alveolares.

Pneumonias bacterianas

O padrão anatômico é de pneumonia lobar ou broncopneumonia. Alguns exemplos mais importantes de pneumonia bacteriana estão apresentados a seguir.

▶ **Pneumonia pneumocócica.** O *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) é parte da microbiota normal de cerca de 20% dos indivíduos adultos e responsável por 90% dos casos de pneumonia lobar, comprometendo usualmente indivíduos entre 30 e 50 anos. Antes do advento dos antibióticos, era a causa mais comum de morte por pneumonia. O pneumococo, bactéria Gram-positiva que se dispõe aos pares, é discretamente achatada nas extremidades e não produz toxinas. A patogênese envolve multiplicação bacteriana, que induz resposta exsudativa neutrofílica. A complicação mais comum é dano alveolar difuso (ver adiante). Morfologicamente, a pneumonia pneumocócica é do tipo lobar ou broncopneumonia, preservando caracteristicamente a histoarquitetura pulmonar na fase aguda (Figura 14.23). Vacina contra o *S. pneumoniae* é utilizada apenas em indivíduos com condições predisponentes a infecções por microrganismos Gram-positivos.

▶ **Pneumonia por *Klebsiella*.** *Klebsiella pneumonie* é a principal bactéria Gram-negativa causadora de pneumonia. O microrganismo é causa comum de pneumonia em alcoólatras (40 a 60 anos), usualmente com higiene oral precária. Neles, aspiração de secreções contendo microrganismos para os pulmões é potencializada pela inibição da fagocitose pulmonar causada pelo álcool. Na forma *aguda*, a característica principal é a distribuição lobar das lesões, com envolvimento de mais de um lobo, resultando em pulmão consolidado e com aparência mucoide. São comuns pleurite fibrinosa e necrose extensa (em contraste com a pneumonia pneumocócica), esta proporcional à duração da doença. Nas áreas de necrose, formam-se abscessos, muito comuns nesse tipo de pneumonia. Histologicamente, encontra-se exsudato intralveolar difuso com grande número de neutrófilos e macrófagos, estes com aparência xantomizada característica pela presença de numerosos bacilos Gram-negativos. Os bacilos contêm cápsula mucoide positiva à coloração pela prata que, associada à propriedade Gram-negativa, é achado altamente valioso no diagnóstico em necrópsia ou biópsia. A forma *crônica* caracteriza-se por fibrose extensa e múltiplos abscessos contendo bacilos viáveis, que muitas vezes evoluem para bronquiectasia.

▶ **Pneumonia por *Haemophylus*.** *Haemophylus influenzae* é importante agente etiológico de pneumonias em crianças, podendo causar também meningite. Trata-se de bactéria Gram-negativa cuja patogenicidade é mediada por um prolongamento na sua superfície que favorece a aderência ao epitélio respiratório e pela secreção de enzimas que afetam os batimentos ciliares e inativam a IgA secretória. O agente compromete em geral indivíduos com bronquite crônica e/ou bronquiectasia e geralmente encontra-se associado a infecções virais que, por destruição do epitélio, favorecem a aderência de bactérias. Com isso, o microrganismo causa extensa pneumonia destrutiva (lobar ou broncopneumonia) que pode evoluir para bronquiolite obliterante. Como complicação podem se formar abscessos, cuja cicatrização extensa predispõe a bronquiectasia.

▶ **Pneumonia estafilocócica.** A característica principal da pneumonia estafilocócica (*Staphylococcus aureus*) são focos de hemorragia parenquimatosa e abscessos. Uma das complicações é a invasão da pleura, causando empiema. Em geral, a pneumonia é precedida por quadro viral agudo ou subagudo tipo influenza ou por septicemia secundária a infecção extrapulmonar. O quadro clínico pode ser frustro ou com início abrupto de tosse, dor pleural, hemoptise e febre.

▶ **Pneumonia por *Legionella*.** Apresenta-se sob as formas epidêmica, esporádica (comunidade) ou em imunossuprimidos. Em geral, o quadro pneumônico é precedido por febre, mal-estar, mialgias, insuficiência renal, diarreia e encefalopatia. Os pulmões são comprometidos sob a forma de pneumonia lobar ou de broncopneumonia. O quadro histológico assemelha-se ao da pneumonia pneumocócica (pneumonia fibrinopurulenta aguda). O exsudato contém neutrófilos e numerosos macrófagos presos em malhas de fibrina no interior de alvéolos e bronquíolos. O interstício mostra-se preservado, e abscessos são incomuns. Usualmente, a *Legionella* não é visualizada pelas colorações de rotina (método de Gram), mas impregna-se pela prata no método Dieterle ou Warthin-Starry modificado.

▶ **Pneumonia por pseudômonas.** É mais frequente em pacientes com doenças pulmonares crônicas (forma bacteriêmica),

com queimaduras, em imunossuprimidos ou com neoplasias malignas hematológicas (forma abacteriêmica). O lobo inferior é o mais acometido. Trata-se de broncopneumonia hemorrágica multifocal que poupa os ápices pulmonares e se associa a derrame pleural serossanguinolento, áreas de necrose e abscessos. Histologicamente, encontra-se exsudato de polimorfonucleares associado a múltiplas áreas de hemorragia. A necrose é mais facilmente identificada em colorações para fibras reticulares. O quadro característico é inflamação aguda com necrose fibrinoide da parede de pequenas artérias e veias. No interior dos vasos, são identificados numerosos bacilos Gram-negativos.

▸ **Pneumonia crônica.** A maioria das pneumonias é resolvida sem deixar cicatrizes. Habitualmente, a fibrina intralveolar é digerida pelas enzimas proteolíticas das células inflamatórias degeneradas, sendo os detritos remanescentes absorvidos ou eliminados com o escarro. Em algumas formas de pneumonia, tanto a virulência do agente agressor como a resposta do hospedeiro podem causar dano ao arcabouço reticulínico e elástico do pulmão, resultando em fibrose. Se o agente infeccioso permanece nos pulmões, formam-se abscessos e cicatrizes. Nesses casos, duas doenças devem ser reconhecidas pelas suas implicações terapêuticas. A *actinomicose torácica* é causada por bactérias filamentosas Grocott e Gram-positivas que, caracteristicamente, são reconhecidas nos cortes corados pela hematoxilina e eosina pela presença de grânulos azuis nos múltiplos abscessos neutrofílicos. A doença evolui ainda com derrame pleural e dor torácica. A *nocardiose* representa uma forma de pneumonia crônica ou aguda progressiva de indivíduos imunocomprometidos. Na forma crônica, predominam granulomas epitelioides múltiplos com microabscessos e fibrose, contendo numerosos bacilos álcool-acidorresistentes identificados pelo método de Ziehl-Neelsen e Grocott. A nocardiose apresenta ainda associação não usual com a proteinose alveolar.

Abscesso pulmonar

Abscesso pulmonar é uma coleção de pus na intimidade do órgão resultante de agressão e destruição tecidual com formação de cavidade onde se acumula secreção purulenta constituída por restos celulares, microrganismos e células inflamatórias. Os principais microrganismos envolvidos na gênese de abscessos pulmonares são os anaeróbios da microbiota bucal, embora agentes causadores de pneumonias possam estar também envolvidos.

Abscessos pulmonares formam-se em diversas condições: (1) complicação de pneumonias bacterianas, especialmente naquelas com grande lesão tecidual, como acontece nas infecções por *S. aureus* e *K. pneumoniae*; (2) aspiração de material contaminado; (3) infecção secundária em lesões prévias (tumores, infartos etc.). Algumas vezes, um câncer pulmonar apresenta-se como abscesso; (4) embolia séptica; (5) lesões torácicas perfurantes.

Os abscessos podem variar desde pequenos (menores que 1 cm, microabscessos) até lesões cavitadas volumosas, com vários centímetros (Figura 14.24), podendo haver confluência de lesões adjacentes. O interior do abscesso normalmente contém restos celulares resultantes de necrose tecidual, células inflamatórias e microrganismos. O conjunto desses elementos forma um característico nível líquido na cavidade, o qual pode ser identificado em exames de imagem.

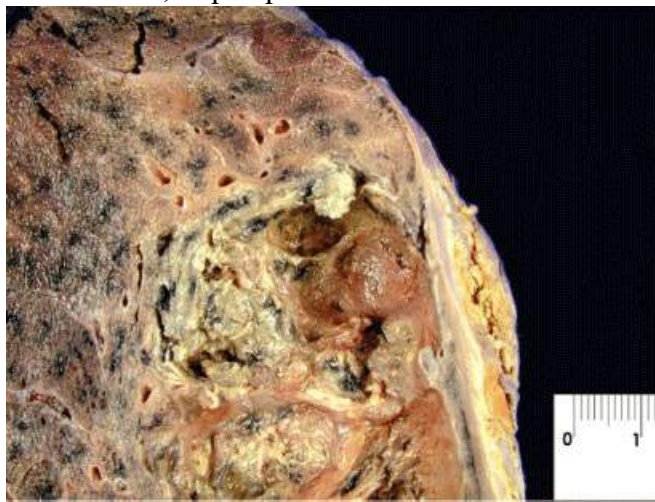



Figura 14.24 Abscesso pulmonar. Cavidade com conteúdo necrótico e purulento. Intenso espessamento pleural em correspondência com o abscesso.

Pneumonias virais

Geralmente comprometem o interstício, resultando em pneumonia intersticial. Os agentes virais mais comuns e importantes são:

▸ **Influenza.** Os vírus do grupo Influenza são vírus de RNA classificados nos tipos A, B ou C de acordo com sua nucleoproteína e em subtipos conforme a combinação de sua hemaglutinina (H1 a H3) e neuraminidase (N1 ou N2). Embora a ativação da imunidade adaptativa contra a hemaglutinina e a neuraminidase virais tenda a reduzir a gravidade da infecção, as frequentes mutações no vírus (diretas ou por cruzamento entre cepas de diferentes espécies) permitem o escape do sistema imunitário, causando surtos epidêmicos e pandêmicos da doença, como ocorrido nas epidemias de gripe espanhola, gripe aviária (influenza A – H5N1) e, mais recentemente, gripe suína (influenza A – H1N1). Morfologicamente, tais infecções são

caracterizadas por hiperemia, edema e lesão das vias aéreas superiores e inferiores com infiltrado de macrófagos e linfócitos, quadro que leva a produção de abundante secreção mucoide. Como já comentado, lesão epitelial favorece infecções bacterianas secundárias.

A infecção pelo *vírus da influenza A (H1N1)*, também conhecida como gripe suína (devido a propriedades da cepa infectante, que contém parte do material genético existente na cepa que infecta suínos), é transmitida exclusivamente entre humanos e foi inicialmente descrita na Cidade do México, em 2009, disseminando-se em seguida para o restante da América do Norte. A grande mobilidade da população mundial facilitada pelos meios de transporte de alta velocidade resultou em rápida difusão do vírus para a Europa e, por fim, para as regiões do Hemisfério Sul: América do Sul, África e Oceania. No segundo semestre de 2009, a Organização Mundial da Saúde a considerou uma *pandemia global*.

Após período de incubação de até 15 dias, os indivíduos infectados com o vírus H1N1 apresentam quadro gripal caracterizado por febre, inapetência, cefaleia, mialgias e dispneia que pode progredir rapidamente para insuficiência respiratória aguda grave, especialmente em pacientes de risco (gestantes, imunossuprimidos, idosos, crianças e pessoas com neoplasias malignas ou doenças crônicas). A detecção do vírus pode ser feita por PCR, geralmente no lavado broncoalveolar.

Morfologicamente, as lesões são as mesmas das infecções por outros tipos de influenza. Nos quadros graves, que cursam com insuficiência respiratória, os pulmões e as vias aéreas podem apresentar três padrões de acometimento, na seguinte ordem decrescente de frequência: (1) dano alveolar difuso; (2) dano alveolar difuso associado a bronquiolite necrosante; (3) dano alveolar difuso com hemorragia alveolar grave (Figura 14.25). Independentemente do padrão de lesão, pode haver metaplasia escamosa no epitélio das vias aéreas e, em inúmeras células epiteliais das vias aéreas e alvéolos, efeito citopático viral caracterizado por células multinucleadas com citoplasma amplo e núcleos irregulares e pleomórficos (Figura 14.26).

▸ ***Herpes simplex.*** A pneumonia induzida pelo *Herpes simplex* tem comprometimento focal, nodular ou confluente do interstício, com áreas de necrose centradas nos bronquíolos (broncopneumonia). Por causa da necrose, surgem caracteristicamente “fantasmas” das paredes alveolares. O quadro histológico completa-se com a presença de exsudato proteináceo, detritos celulares e neutrófilos nos espaços alveolares remanescentes. Nas células alveolares e nos macrófagos, são vistas as típicas inclusões intranucleares tipo Cowdry A (olho de coruja, Figura 14.27) e células multinucleadas.

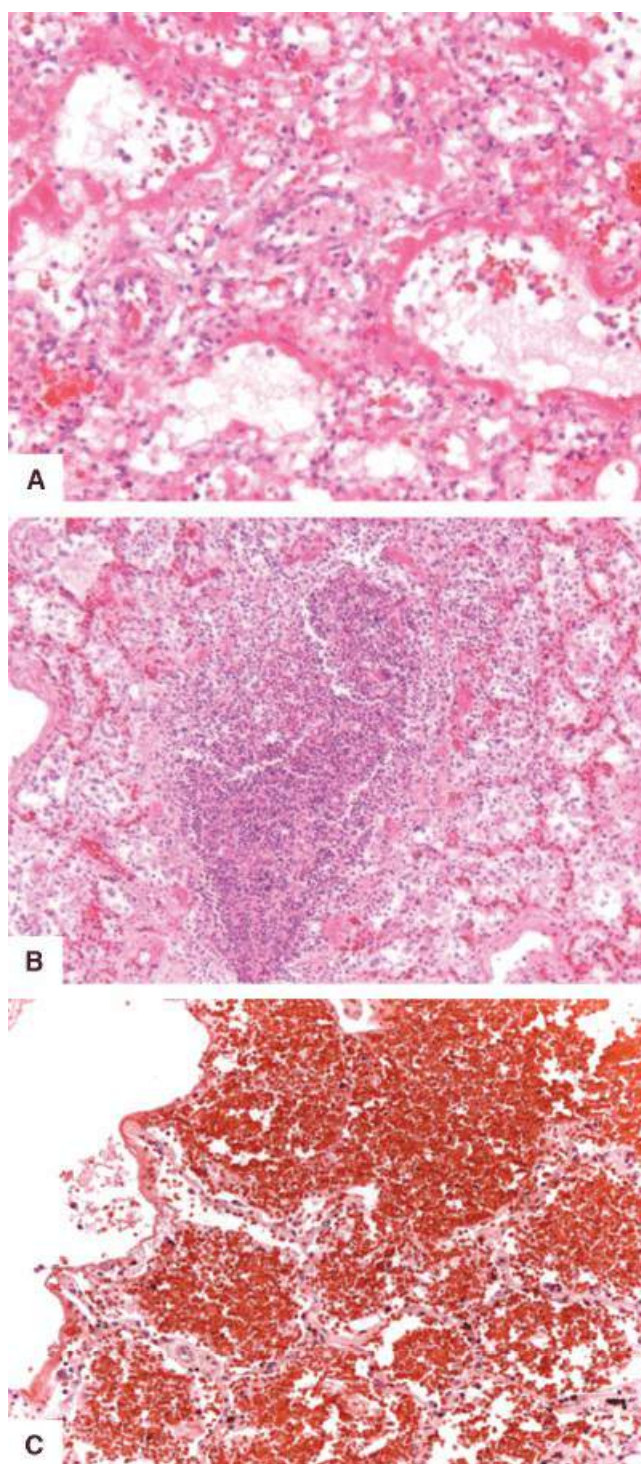



Figura 14.25 Painel mostrando os diferentes padrões de acometimento pulmonar na infecção pelo vírus da influenza A (H1N1). **A.** Dano alveolar difuso. **B.** Dano alveolar difuso associado a bronquiolite. **C.** Dano alveolar difuso associado a hemorragia alveolar.

▸ **Varicela-zóster.** Os vírus do grupo varicela-zóster causam inflamação morfologicamente semelhante à induzida pelo *Herpes simplex*: pneumonia intersticial, membranas hialinas, exsudato proteico amorfo e necrose de distribuição peribronquiolar.

▸ **Adenovírus.** A característica histológica mais evidente é a destruição de bronquíolos por necrose de coagulação e infiltrado de mononucleares, além de inclusões virais no epitélio alveolar e bronquiolar (Figura 14.20).

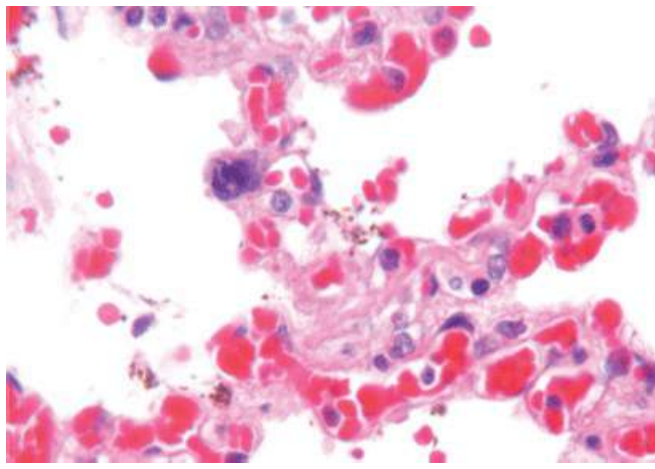



Figura 14.26 Efeito citopático do vírus da influenza A (H1N1).

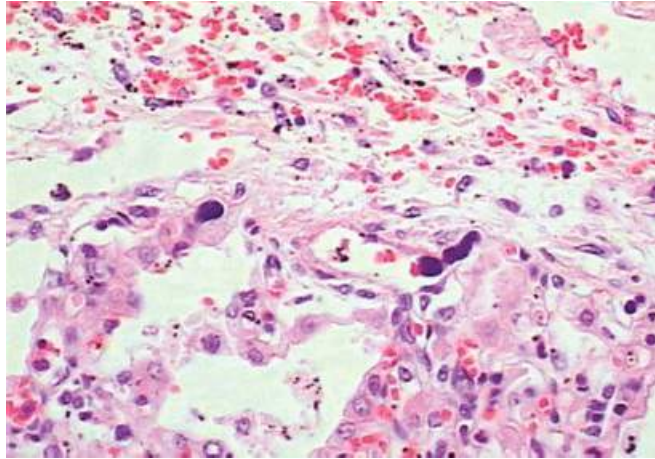



Figura 14.27 Pneumonia por *Herpes simplex*. Inclusões nucleares típicas do vírus em células do revestimento alveolar.

▸ **Citomegalovírus.** A expressão histopatológica marcante do efeito viral do citomegalovírus é o aumento do volume das células infectadas, que apresentam inclusões intranucleares e intracitoplasmáticas. No núcleo, as inclusões são centrais e de cor vermelho-púrpura, separadas da cromatina adjacente por halo claro característico (Figura 14.17). No citoplasma, as inclusões tomam a forma de granulações grosseiras e basofílicas. Os macrófagos alveolares são as células que mais contêm inclusões, sendo as células alveolares, endoteliais, intersticiais e epiteliais bronquiolares menos afetadas.

▸ **Sarampo.** A pneumonia por sarampo é, juntamente com a encefalite, a complicação grave mais frequente dessa virose. A doença acomete classicamente indivíduos imunossuprimidos e crianças malnutridas. Muitas vezes, é fatal. Histologicamente, o quadro caracteriza-se por dano alveolar difuso e bronquiolite necrosante, com metaplasia escamosa e células gigantes contendo inclusões virais (Figura 14.28). O efeito citopático viral aparece como inclusões eosinofílicas nucleares e intracitoplasmáticas, sendo encontradas em macrófagos, endotélio e células do epitélio alveolar.

Pneumonias fúngicas

Pneumonias por fungos representam um grupo de importância crescente na prática médica, sobretudo pelo aumento do número de pacientes imunossuprimidos e pelo aspecto invasivo que a infecção assume nessas condições.

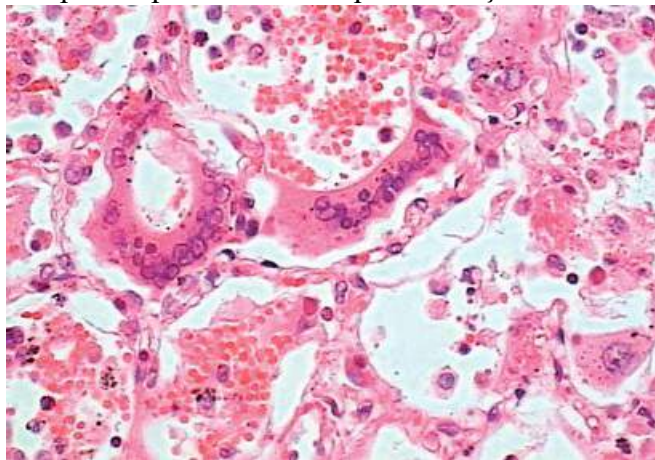



Figura 14.28 Pneumonia por sarampo. Células gigantes multinucleadas típicas, com inclusões virais nucleares e citoplasmáticas.

▸ ***Aspergillus.*** O achado clássico da infecção por *Aspergillus* é infarto hemorrágico com infiltrado inflamatório escasso e no qual as hifas do fungo são encontradas invadindo as paredes dos vasos sanguíneos e permeando os septos alveolares

(Figuras 14.29). As hifas são finas, longas e septadas e dicotomizam em ângulos agudos. Os micélios arranjam-se em paralelo e irradiam-se a partir de um ponto central.

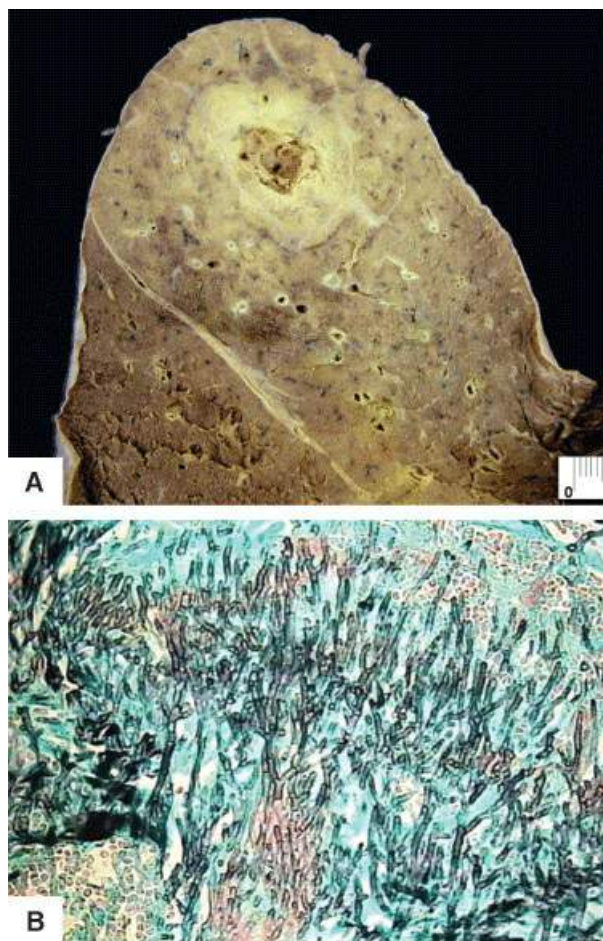



Figura 14.29 Aspergilose pulmonar. **A.** Lesão apical com halo fibroso e centro cavitado. **B.** Detalhe das hifas, que são longas, septadas e dicotomizam em ângulos agudos. Coloração de Grocott.

▸ ***Candida*.** Apresenta duas formas de comprometimento. A *hematogênica* caracteriza-se por nódulos miliares distribuídos difusamente nos pulmões. Os nódulos são constituídos por área central de necrose e inflamação aguda de intensidade variada. Grupos de pseudo-hifas e gemulações arranjam-se em filamentos longos que podem ser visualizados na coloração pela HE, mas são mais bem impregnados pelas colorações à base de prata ou PAS (Figuras 14.30). A forma *aspirativa* é geralmente um evento terminal e sem significado prático; acomete a cavidade oral, esôfago, laringe ou traqueia. Por serem aspirativas, as lesões localizam-se nos bronquíolos e frequentemente contêm células vegetais. A candidíase pode originar broncopneumonia e abscessos.

▸ ***Cryptococcus neoformans*.** Trata-se de fungo saprófita associado a fungemias e infecções profundas em indivíduos imunossuprimidos. Em geral, o comprometimento pulmonar é secundário à disseminação da doença. A lesão caracteriza-se por necrose extensa associada a inflamação aguda e crônica, ocasionalmente com microabscessos. Os fungos são pequenos, redondos ou ovalados, basofílicos na coloração HE, bem visualizados nas colorações pela prata e característicos pela coloração com mucicarmin, que evidencia sua cápsula gelatinosa (Figuras 14.31).

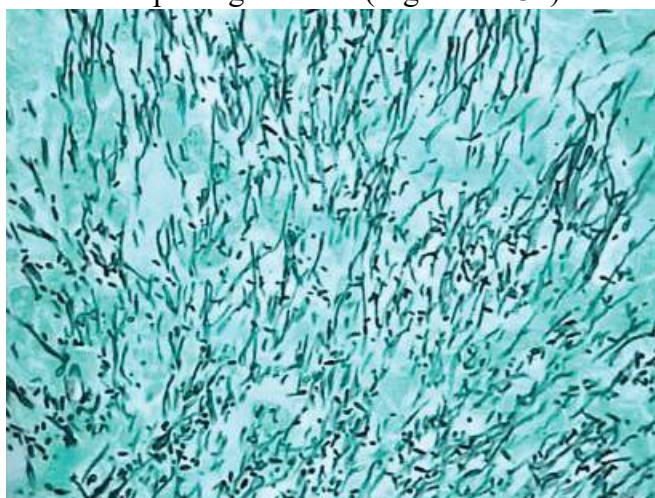



Figura 14.30 *Candida* sp. Pseudo-hifas e gemulações sob a forma de longos filamentos. Coloração de Grocott.

▸ ***Pneumocystis jiroveci*.** Também conhecida como pneumonia de células plasmocitárias, compromete crianças e adultos com imunossupressão causada por desnutrição, neoplasias malignas e, particularmente, infecção pelo HIV (ver Capítulo 33). Histologicamente, os alvéolos encontram-se preenchidos por material proteico xantomizado que, com impregnação pela prata, permite visualizar as formas características em semiluas do microrganismo (Figuras 14.32). Os septos alveolares mostram-se discreta ou moderadamente alargados por infiltrado mononuclear predominantemente plasmocitário.

▸ ***Paracoccidioides braziliensis*.** A paracoccidioidomicose será estudada no Capítulo 34.

Pneumonias por helmintos

Infecção pulmonar por helmintos é evento raro e invariavelmente associado a imunossupressão. O exemplo mais característico deste grupo é a infecção causada pelo *Strongyloides stercoralis*, helminto responsável por complicação pulmonar grave que provoca inflamação aguda, lesão da microcirculação e hemorragia extensa. Os pulmões e as pleuras são raramente afetados pela *cisticercose*, ao contrário dos músculos da parede torácica. Clinicamente, as lesões pulmonares são, em geral, assintomáticas, podendo apresentar-se como nódulos isolados ou fazer parte de doença generalizada. Enquanto a larva está viva nos tecidos, não há reação tecidual. Após a morte do organismo, substâncias são liberadas e induzem reação inflamatória.

Pneumonia por aspiração

Pneumonia aspirativa é a lesão resultante da penetração de alimentos ou conteúdo gástrico nos pulmões. O processo ocorre nas seguintes situações: (1) broncoaspiração aguda. Pode resultar de: (a) vômitos em indivíduos com redução do nível de consciência (lesões encefálicas, estados de coma, anestesia etc.) ou com transtornos no reflexo de tosse. Nesses casos, há aspiração de grande quantidade de conteúdo gástrico; (b) doenças do esôfago em que há retenção do bolo alimentar no órgão ou fístulas traqueo/broncoesofágicas, que favorecem a penetração do material deglutido nas vias aéreas; (2) broncoaspiração crônica, associada geralmente a refluxo gastroesofágico. Como o material é aspirado em pequena quantidade, a agressão não é suficiente para provocar comprometimento maciço dos pulmões, embora cause pneumonia recorrente e alterações das vias aéreas, como bronquiectasia. As lesões pulmonares por aspiração devem-se a dois componentes: (1) agressão química produzida pela secreção ácida gástrica em contato com a mucosa; (2) infecção por microrganismos da microbiota bucal, especialmente microrganismos anaeróbios.

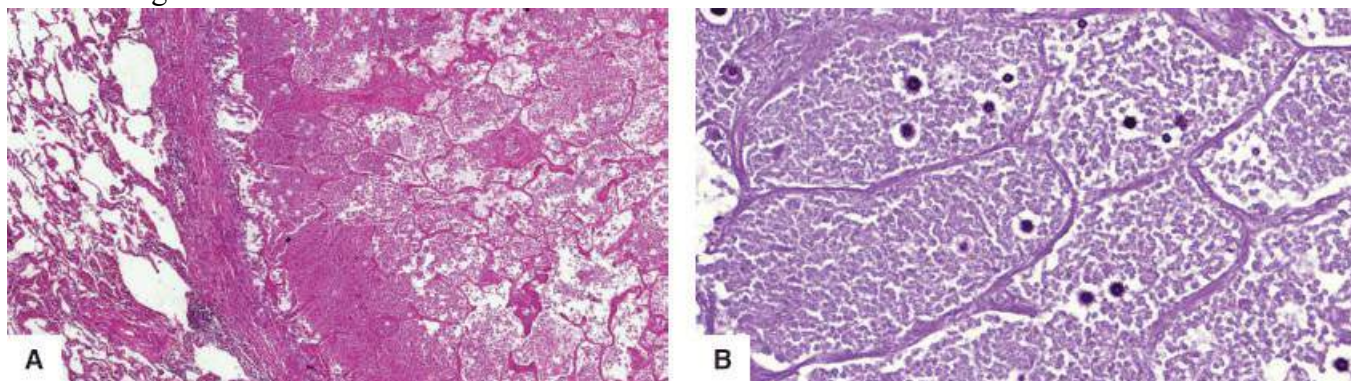



Figura 14.31 Pneumonia por criptococos. **A.** Lesão encapsulada no parênquima pulmonar formada por denso infiltrado inflamatório no interior dos alvéolos, no meio do qual se veem numerosos fungos. **B.** Detalhe de **A** para mostrar fungos redondos ou ovais, bem destacados na coloração de PAS (Cortesia do Prof. Carlos Alberto Ribeiro, Belo Horizonte-MG.)

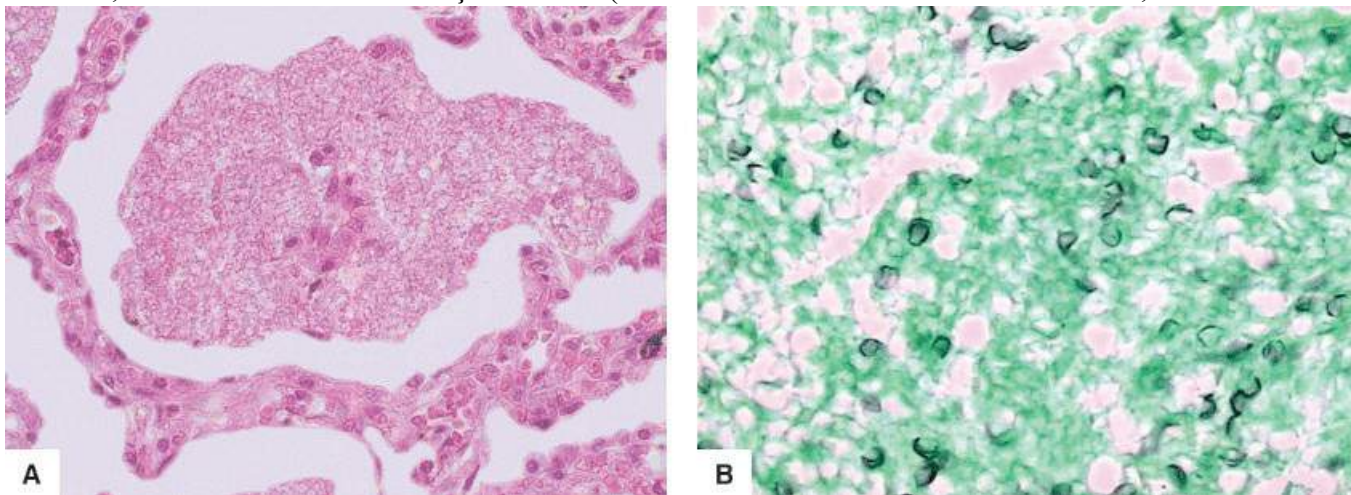



Figura 14.32 Pneumocistose. **A.** Aspecto histológico, caracterizado por exsudato “algodonoso” intra-alveolar com escassa reação inflamatória. **B.** A coloração pela prata (Grocott) revela múltiplas estruturas arredondadas ou em forma de meia-lua (coradas em preto) em meio ao exsudato “algodonoso” intra-alveolar.

O padrão morfológico de lesões varia conforme o grau de aspiração, que vai desde pequenos focos até necrose maciça e

formação de abscessos. Microscopicamente, encontra-se material aspirado na luz de alvéolos e vias aéreas, sendo mais característico quando existem corpos estranhos ou restos de células vegetais (Figura 14.33). Nos casos graves, surge dano alveolar difuso (DAD, ver adiante).

■ Tuberculose

A tuberculose é uma das doenças mais antigas de que se tem conhecimento, tendo sido descrita em múmias egípcias anos antes de Cristo. Conhecida de longa data, foi descrita morfologicamente por Laennec em 1804, quando foi associada à pobreza; nesse contexto, o Brasil sempre foi considerado um centro endêmico. Com o advento do esquema tríplice de tratamento por volta de 1950, a doença foi praticamente erradicada nos países industrializados da Europa e nos EUA. No Brasil, ainda prevalece como doença de país subdesenvolvido. Nas últimas décadas, no entanto, a tuberculose voltou a ter grande interesse no mundo todo por causa de sua estreita associação com a síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS). Apesar dos esforços das autoridades de saúde para o controle da doença (diagnóstico e tratamento) em vários países, inclusive no Brasil, a tuberculose continua sendo enfermidade de alta morbidade e mortalidade. Segundo estimativas da OMS, a cada ano são registrados 8 milhões de novos casos e quase dois milhões de pessoas morrem em consequência da doença. Historicamente, a tuberculose associa-se com pobreza, condições de vida (saneamento básico, alimentação etc.) e doenças debilitantes.

A tuberculose representa uma doença da imunidade, ou seja, da capacidade do indivíduo em se defender contra um microrganismo. Nesse sentido, a AIDS, como uma doença ligada à redução das defesas do organismo, representa um importante fator predisponente que tem colocado novamente a tuberculose no palco das doenças nos EUA e Europa. Além da AIDS, outros fatores têm tornado a tuberculose frequente, grave e, às vezes, fatal. Assim, condições que alteram as defesas do hospedeiro, como desnutrição, alcoolismo e imunossupressores, largamente utilizadas na prática médica, podem ser tomadas como o ponto de partida para a tuberculose pulmonar.

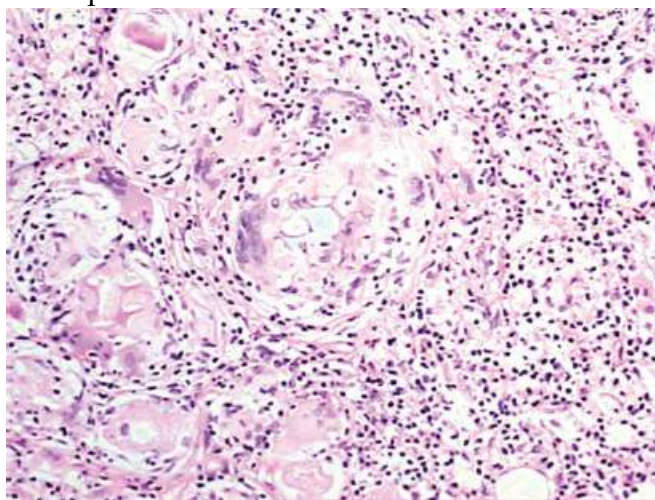



Figura 14.33 Pneumonia aspirativa. Células gigantes e material alimentar contendo parede celular de células vegetais.

A transmissão do agente (*Mycobacterium tuberculosis*, ou bacilo de Koch – BK, isolado em 1882) se faz de pessoa a pessoa, através de aerossóis. Os pulmões são, portanto, o primeiro local a entrar em contato com a bactéria e a sofrer lesões. A infecção leva a uma reação de hipersensibilidade a antígenos do bacilo, a qual pode ser avaliada pelo teste cutâneo à tuberculina.

Reações do hospedeiro

Como discutido nos Capítulos 3 e 4, a agressão por um microrganismo é seguida de uma reação inflamatória inespecífica (resposta imunitária inata), que consiste na migração de leucócitos (células efetoras) para os tecidos a fim de eliminar ou conter o agente invasor. Em geral, essa reação consegue conter a multiplicação da maioria dos agentes agressores. Quando esse mecanismo é insuficiente, o organismo dispõe de outra forma de resposta, que é a reação imunitária adaptativa, específica; na tuberculose, esta se faz mediante reação inflamatória granulomatosa.

O *Mycobacterium tuberculosis* possui três componentes em sua parede, cada um com determinada função na reação inflamatória: (1) lipídeos, que são responsáveis pela ativação de monócitos e macrófagos e sua posterior transformação em células epitelioides e células gigantes multinucleadas; (2) proteínas (tuberculoproteína), que conferem sensibilização ao bacilo e contribuem para a formação de células epitelioides e células gigantes; (3) carboidratos, responsáveis pela reação neutrofílica.

Dependendo da carga inalada, alguns bacilos escapam dos mecanismos habituais de fagocitose e ganham acesso aos alvéolos, após vencerem as defesas usuais nas porções superior e inferior do trato respiratório. Por características anatômicas da ventilação pulmonar, a maior quantidade de bacilos aloja-se inicialmente na região superior do lobo inferior ou segmento inferior do lobo superior, onde se forma o nódulo subpleural do complexo primário (ver adiante). Dessa região, pode haver disseminação linfática ou hematogênica para outros órgãos, onde mais tarde pode surgir a tuberculose de órgãos isolados.

Uma vez nos alvéolos e com todas as condições de aeração, inicia-se a sequência de reações descritas a seguir.

Tuberculose primária

Tuberculose primária, que ocorre em indivíduos que não tiveram contato prévio com o *M. tuberculosis*, é mais comum em crianças, mas pode acometer também adultos ou idosos que se mudam de ambiente pouco contaminado para locais com maior risco de contágio. Na maioria dos indivíduos, a tuberculose primária é assintomática e tem evolução "benigna". O primeiro contato do bacilo com o indivíduo (primoinfecção) determina diversas reações: exsudativa (nódulo exsudativo), produtiva (granuloma duro), produtivo-caseosa (granuloma com necrose caseosa) ou cicatrizante (nódulo calcificado).

▸ **Reação exsudativa.** O bacilos inalados chegam aos alvéolos, onde macrófagos alveolares e polimorfonucleares neutrófilos atraídos pela fração de carboidrato da bactéria são a primeira linha de defesa do hospedeiro. Nas três primeiras semanas de infecção, a resposta inflamatória pulmonar é inespecífica (pneumonia) e feita por neutrófilos e macrófagos. Apesar de fagocitarem os bacilos, os macrófagos não os destroem, pois componentes do BK bloqueiam a fusão dos fagossomos com os lisossomos por meio da inibição da acidificação e do aumento de Ca^{++} no citoplasma. Com isso, os bacilos permanecem vivos e proliferam. Em alguns indivíduos, há liberação de substâncias oxidantes e elastases, sobretudo pelos neutrófilos, que originam um foco de alveolite aguda exsudativa caracterizada por necrose de alvéolos, exsudação de fibrina, neutrófilos degenerados e grande número de bacilos viáveis (forma anérgica). No passado, essa forma da doença era difícil de ser vista, mas, hoje, é possível encontrá-la em indivíduos imunossuprimidos.

▸ **Reação produtiva.** Como a resposta puramente exsudativa não é suficiente para conter o avanço do bacilo, é acionada uma segunda linha de defesa. Macrófagos contendo bacilos liberam IL-12, que estimula linfócitos T (Th1) a liberar citocinas, sobretudo interferon-γ (IFN-γ), que é o principal ativador de macrófagos, tornando-os capazes de matar os microrganismos. Ao mesmo tempo, os macrófagos ativados liberam outras citocinas (p. ex., TNF-α) e quimiocinas que comandam a reação de hipersensibilidade (teste cutâneo à tuberculina) e a formação de granulomas. Por ação do IFN-γ, macrófagos ativados transformam-se em células epitelioides; estas tendem a se aglomerar e a formar sincícios, originando células gigantes multinucleadas. Com a organização dessas células, a inflamação adquire o padrão granulomatoso. Na tuberculose, os granulomas contêm uma ou mais células gigantes no centro, ao redor das quais existem células epitelioides; na periferia, encontram-se linfócitos, macrófagos e poucos plasmócitos. Como regra geral, no centro do granuloma há necrose caseosa de extensão variada (Figura 14.34).

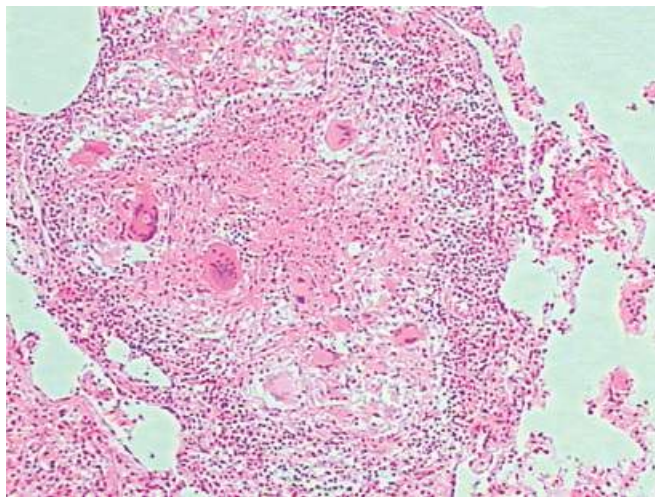



Figura 14.34 Tuberculose produtiva. Granuloma com células gigantes e escassa necrose caseosa central.

▸ **Reação produtivo-caseosa.** Macrófagos, células epitelioides e linfócitos T causam a morte dos bacilos existentes no granuloma. Dependendo do número de bacilos presentes e do grau de hipersensibilidade do hospedeiro, surge necrose caseosa no centro do granuloma (Figuras 14.35 e 14.36). Quanto maior a carga de bacilos e maior o grau de hipersensibilidade do hospedeiro, maior é a extensão da necrose nos granulomas.

▸ **Reação de cicatrização.** Com a morte dos bacilos e o controle da multiplicação bacteriana, o granuloma segue o curso natural de reparação de toda reação inflamatória, que é sua colagenização induzida pelo fator de crescimento de fibroblastos (FGF) secretado por macrófagos. Com isso, a lesão entra em processo de cicatrização, hialinização e calcificação.

Complexo de Ghon

A reação inflamatória inicial e os granulomas, com ou sem necrose, formam-se preferencialmente na região inferior do lobo superior ou na superior do lobo inferior. O conjunto desses granulomas recebe o nome de *nódulo de Ghon*. A partir deste, os bacilos alcançam os vasos linfáticos e os linfonodos hilares, onde promovem o mesmo tipo de reação inflamatória, ou seja, linfadenite granulomatosa. Ao conjunto de nódulo de Ghon e linfadenite (Figura 14.37) dá-se o nome de *complexo primário* ou *complexo de Ghon*.

O complexo primário pode ter dois destinos: (1) *cura*, que ocorre na grande maioria dos casos. A cura se dá pela destruição do microrganismo e por cicatrização e calcificação das lesões, tanto no parênquima pulmonar quanto nos

linfonodos; a infecção deixa apenas uma pequena cicatriz, indicativa de que algum dia o indivíduo entrou em contato com o bacilo, desenvolveu hipersensibilidade, conseguiu controlar o crescimento bacteriano e não desenvolveu a doença. Em certas pessoas, alguns bacilos podem permanecer latentes (viáveis) nesses locais por muito tempo, mas sem provocar lesões (*forma latente*). Se, por qualquer motivo, o indivíduo sofre queda de suas defesas, os microrganismos voltam a se multiplicar e originam doença (tuberculose secundária – ver adiante); (2) *tuberculose-doença*. Quando não há cura da infecção, os bacilos persistem nos tecidos, multiplicam-se e podem se disseminar para os próprios pulmões (pelas vias aéreas) ou para outros órgãos (pela via sanguínea). Esse quadro constitui a *tuberculose primária progressiva*, que acomete a minoria dos indivíduos que têm o primeiro contato com o bacilo (< 5%), geralmente acontece na infância e se apresenta sob as formas de pneumonia caseosa ou de tuberculose miliar, ambas muito graves.

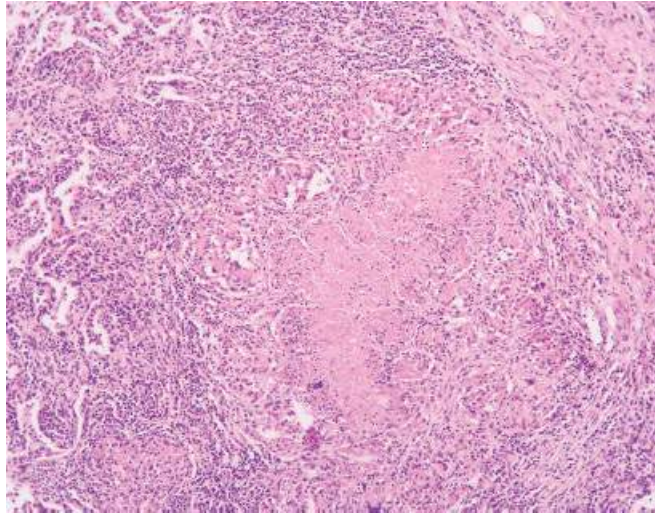



Figura 14.35 Tuberculose produtivo-caseosa. Granuloma com células gigantes e necrose caseosa central.

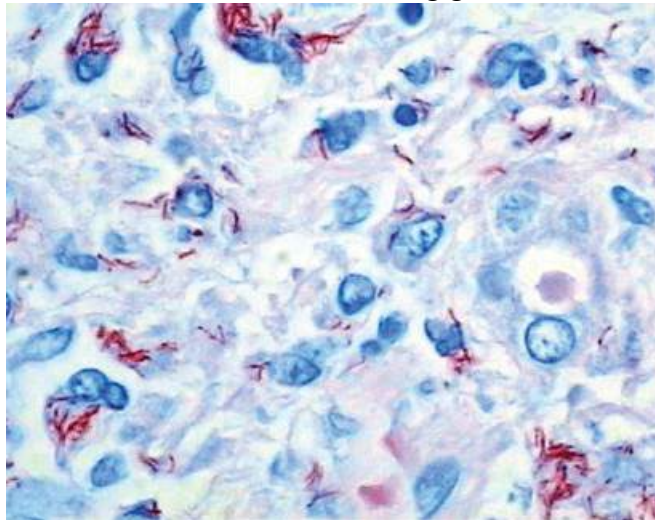



Figura 14.36 Tuberculose. Coloração de Ziehl-Neelsen mostra numerosos bacilos álcool-acidorresistentes.

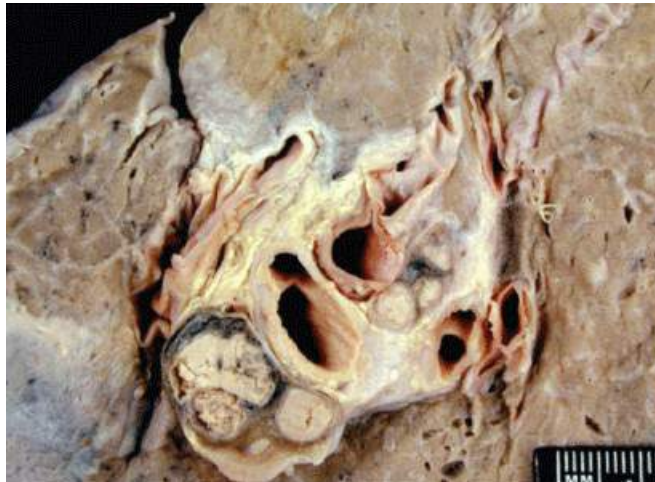



Figura 14.37 Tuberculose linfonodal. Linfonodos hilares aumentados de volume e com necrose caseosa.

▸ **Pneumonia caseosa.** Resulta da disseminação dos bacilos para os alvéolos adjacentes através dos poros de Khon, resultando na expansão das lesões exsudativas e dos granulomas. Com isso, forma-se uma pneumonia alveolar cujas lesões tendem a comprometer ácinos uniformemente.

▸ **Tuberculose miliar.** Com a expansão das lesões destrutivas, os bacilos podem penetrar nos vasos sanguíneos, através dos quais são levados a outros pontos no próprio pulmão e a vários outros órgãos, sobretudo fígado, baço, rins, meninges e medula óssea. Forma-se assim grande número de pequenos nódulos inflamatórios nos locais atingidos (nódulos miliares), constituindo a tuberculose miliar (Figuras 14.38).

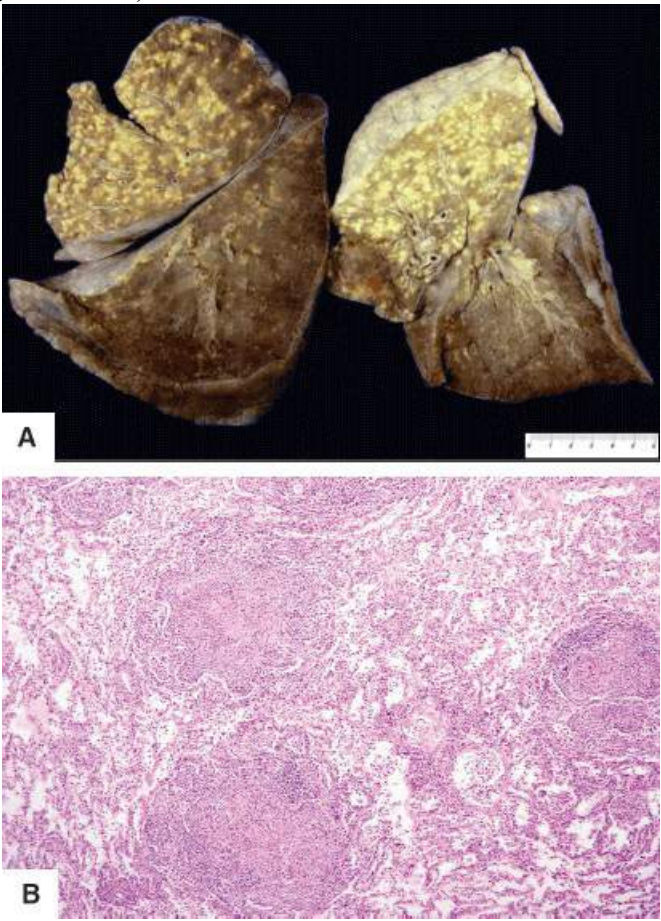



Figura 14.38 Tuberculose miliar. **A.** Múltiplos micronódulos distribuídos difusamente no parênquima pulmonar. **B.** Múltiplos granulomas nos pulmões.

Tuberculose secundária

Mais comum em adultos, é aquela que ocorre em indivíduo que teve anteriormente a primoinfecção. Como já comentado, após a infecção primária os bacilos podem se retirar a um estado latente e metabolicamente inerte. Na vida adulta, por qualquer condição que resulte em queda da imunidade, os bacilos latentes voltam a se multiplicar e dão origem a novos granulomas e a novas lesões (*tuberculose por reativação*). Por serem aeróbios, os bacilos multiplicam-se preferencialmente nos ápices pulmonares (porções mais aeradas, com maior tensão de oxigênio e menor fluxo sanguíneo), onde as lesões da tuberculose secundária são mais comuns.

Outras vezes, o indivíduo que teve a primoinfecção curada bacteriologicamente sofre uma nova infecção. Por isso, a tuberculose secundária é também conhecida como tuberculose do adulto ou tuberculose de reinfecção, podendo esta ser endógena ou exógena. As lesões da tuberculose secundária apresentam-se em quatro formas macroscópicas: apical, cavernosa, ácino-nodosa e miliar.

▸ **Tuberculose apical.** A reativação dos bacilos dá origem a granulomas produtivos, granulomas produtivo-caseosos e nódulos fibrocalcificados, em razão de surtos repetidos de ativação, formação de granulomas e neoformação conjuntiva. Por essa razão, nesses casos são frequentes extensas lesões fibrocaseosas nos ápices pulmonares.

▸ **Tuberculose ácino-nodosa.** A partir da lesão apical ou de reativação da lesão primária, pode haver proliferação dos bacilos e sua disseminação pelas vias aéreas. O transporte dos bacilos através dos brônquios por ação dos movimentos respiratórios leva ao aparecimento de lesões axiais peribrônquicas que acompanham a histoarquitetura pulmonar. Nesses casos, a inflamação granulomatosa compromete caracteristicamente ácinos pulmonares inteiros, podendo ser reconhecida macroscopicamente como condensação parenquimatosa com a forma acinar. Quando ácinos adjacentes são acometidos, formam-se as lesões *em trevo*. Se os bacilos atingem a pleura, forma-se pleurite tuberculosa, com derrame pleural.

▸ **Tuberculose cavernosa.** Quando ocorre necrose extensa nos locais atingidos, o material necrótico se liquefaz e é drenado por um brônquio, dando origem a grandes cavitações conhecidas como *cavernas tuberculosas* (Figuras 14.39). Quando há destruição também de vasos sanguíneos, surge hemoptise. O número, o tamanho e a forma das cavernas variam bastante. Com a fibrose que se forma na sua parede e no parênquima adjacente, às vezes podem surgir outras lesões pulmonares (obstrução brônquica, bronquiectasia, enfisema cicatricial etc.).

▸ **Tuberculose miliar.** Tal como na tuberculose primária progressiva, a penetração dos bacilos nos vasos sanguíneos leva ao implante do agente em outras áreas do pulmão e em outros órgãos, formando as lesões miliares já descritas.

Conforme se pode depreender das formas anatomopatológicas da doença, a tuberculose pode simular praticamente qualquer pneumopatia, desde infecções a tumores, devendo, portanto, fazer parte do diagnóstico diferencial de praticamente toda doença pulmonar. A Figura 14.40 resume as principais formas da tuberculose.

A tuberculose pulmonar pode se disseminar também para outros órgãos. Por contiguidade, pode atingir a pleura, causando pleurite tuberculosa. Pela via aérea, pode provocar infecção da laringe. Bacilos deglutidos passam pelo estômago e chegam ao intestino delgado, onde provocam tuberculose intestinal. Por via sanguínea, além da forma miliar, pode haver disseminação dos bacilos para diversos órgãos (rins, ossos, sistema nervoso, órgãos genitais etc.), constituindo a tuberculose de órgãos isolados.

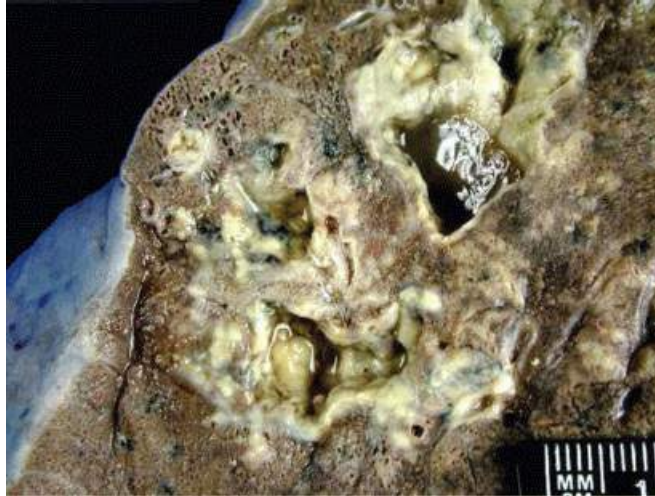



Figura 14.39 Tuberculose apical cavernosa. O ápice do lobo superior mostra cavidades tuberculosas circundadas por tecido fibroso, além de pequenos nódulos.

Micobactérias atípicas (micobactérias não tuberculosas)

As principais micobactérias não tuberculosas patogênicas são *Mycobacterium avium-intracellulare, Mycobacterium kansaii, Mycobacterium xenopi* e *Mycobacterium fortuitum-chelonei*. Tais agentes vivem no meio ambiente ou em vários animais e reservatórios não biológicos, solo e água. Trata-se de bactérias do meio ambiente, aeróbias e Gram-positivas, que são incluídas no grupo dos bacilos álcool-acidorresistentes (BAAR).

As micobactérias atípicas comportam-se como microrganismos oportunistas, pois infectam pessoas com algum tipo de imunodeficiência e baixo número de linfócitos T CD4+, especialmente em: (a) indivíduos infectados pelo HIV; (b) situações em que a ativação de macrófagos por linfócitos NK está reduzida; (c) quando há prejuízo na resposta ao IFN-γ. Em alguns indivíduos, a suscetibilidade a essas bactérias tem componente genético.

A apresentação clínica e anatomopatológica é variável, podendo se apresentar como nódulo único, cavitações, bronquiectasia ou micronódulos. As lesões podem ser semelhantes às da tuberculose, como granulomas e necrose caseosa. Por ocorrer em indivíduos imunodeprimidos, com deficiência na resposta granulomatosa, em alguns casos pode haver grande número de macrófagos xantomizados, maior envolvimento das vias aéreas, formação de bronquiectasia e granulomas com neutrófilos (microabscessos), mas pequeno número de células gigantes multinucleadas.

Uma forma particular de apresentação é a de pneumonia de hipersensibilidade, associada à inalação de grande quantidade de bacilos provenientes de água contaminada de várias fontes, como ar-condicionado, saunas, umidificadores de ar ou chuveiros. Essa forma ocorre usualmente em indivíduos imunocompetentes.

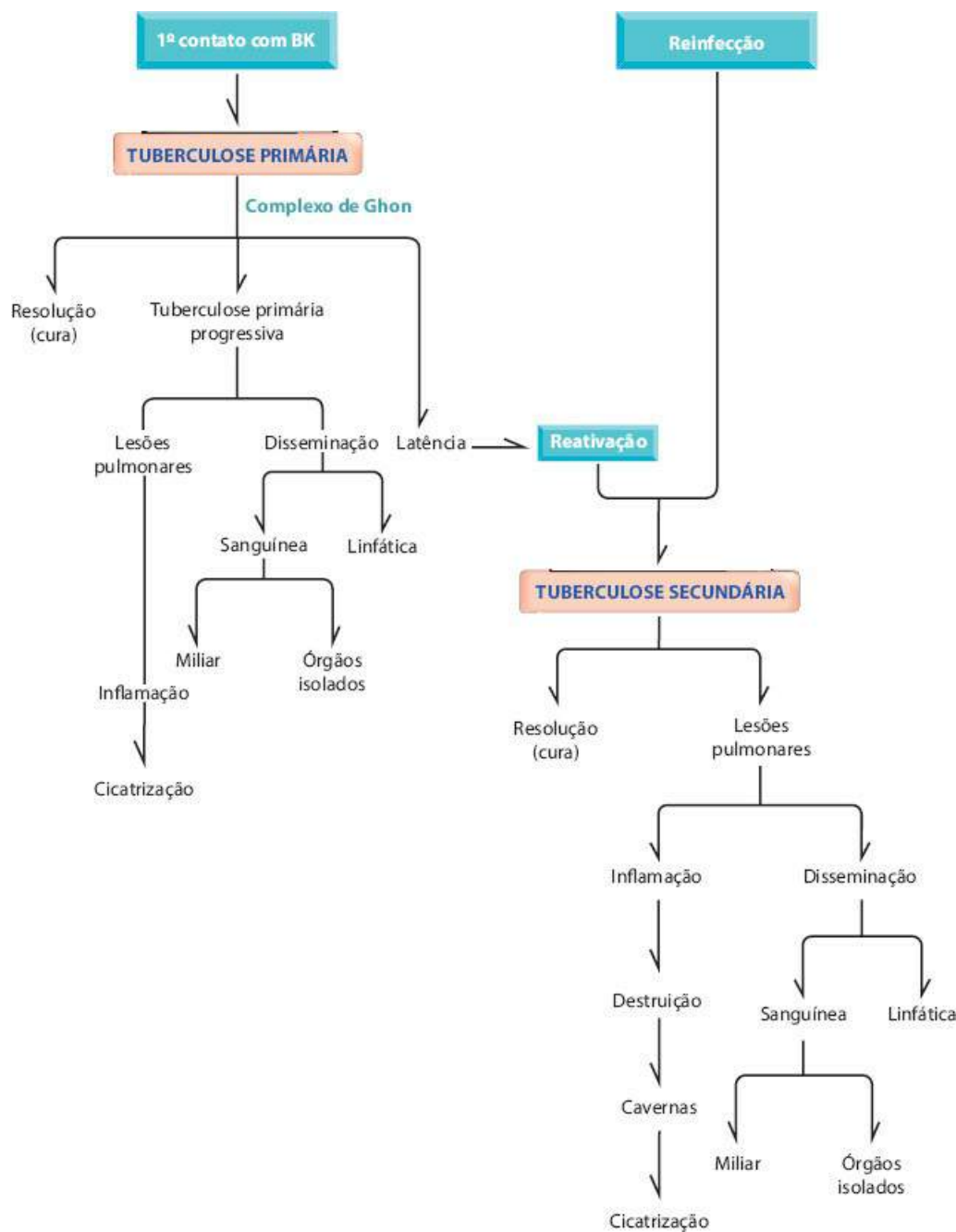



Figura 14.40 Principais formas da tuberculose.

Atelectasia

Também conhecida como colapso pulmonar, atelectasia refere-se à expansão incompleta dos pulmões ou ao colabamento de pulmão previamente inflado. A doença pode ser causada por: (1) compressão externa do parênquima pulmonar, por derrames pleurais, hemotórax, piotórax, pneumotórax ou elevação do diafragma por afeções abdominais variadas. Atelectasia crônica pode resultar em aumento da espessura dos septos alveolares por deposição de colágeno, dificultando a reexpansão do parênquima pulmonar. É a chamada *atelectasia por compressão*; (2) obstrução brônquica completa, por tumores, corpos estranhos, secreções espessas ou linfonodos hilares muito aumentados. No caso, como não há entrada de ar nos alvéolos, o ar contido nos espaços aéreos correspondentes é reabsorvido e o parênquima sofre colapso. Esta constitui a *atelectasia por absorção*; (3) deficiência de surfactante, em recém-nascidos ou adultos, como na doença das membranas hialinas ou na síndrome do desconforto (angústia) respiratória aguda (ver adiante). Esta atelectasia pode ser difusa ou local; (4) lesões fibróticas locais ou difusas podem impedir a expansão pulmonar, causando *atelectasia por contração*. A Figura 14.41 mostra os principais tipos de atelectasia.

A atelectasia reduz a oxigenação e predispõe a infecções pulmonares. Dependendo da sua extensão, pode comprometer a função respiratória. Como é uma lesão reversível (exceto na atelectasia por contração), com a eliminação da causa pode haver reexpansão pulmonar (exercícios respiratórios apropriados ajudam bastante na recuperação dos pacientes).

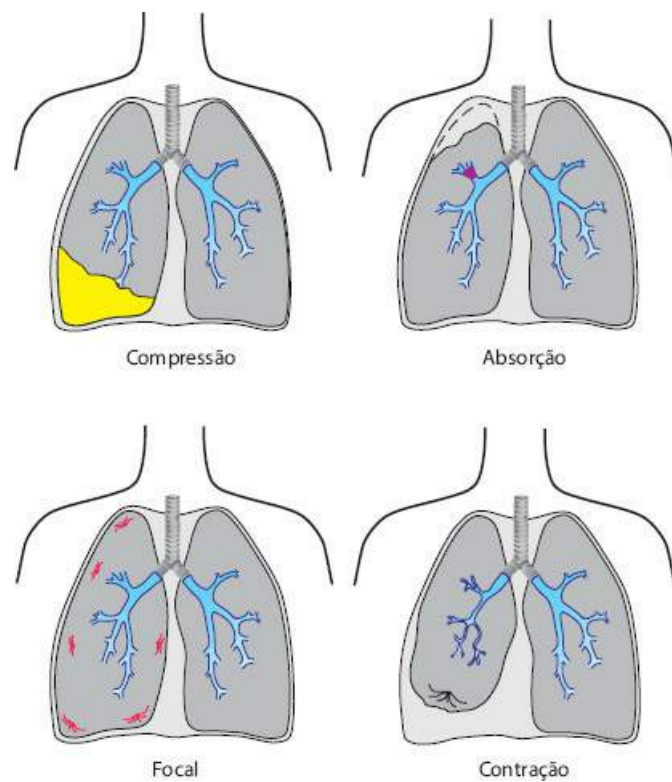



Figura 14.41 Principais tipos de atelectasia.

▶ Doenças pulmonares obstrutivas

Doenças pulmonares obstrutivas são entidades clinicopatológicas que têm em comum obstrução crônica ao fluxo aéreo, em qualquer nível da árvore respiratória. Pneumopatias obstrutivas estão provavelmente entre as doenças crônicas mais comuns no mundo todo, e sua prevalência está aumentando globalmente, particularmente em crianças e em idosos. Acredita-se que a maioria dos indivíduos com doenças obstrutivas crônicas esteja vivendo em países em desenvolvimento ou em situações de privação. Dados da OMS indicam que mais de três milhões de pessoas morreram por doenças pulmonares obstrutivas crônicas em 2012, o que corresponde a 6% de todas as mortes registradas globalmente naquele ano. Merece ser destacado que muitas dessas doenças são preveníveis e poderiam ser controladas com manejo adequado, mediante intervenções reconhecidamente custo-efetivas, tanto nos países desenvolvidos como nos em desenvolvimento. Entre os fatores de risco para as doenças respiratórias obstrutivas crônicas, estão: (a) tabagismo, inclusive fumo passivo, tanto em países desenvolvidos como em desenvolvimento; (b) poluição *indoor* (principalmente a partir de combustíveis da biomassa) e *outdoor*; (c) alérgenos variados; (d) agentes ocupacionais; (e) estados pós-infecciosos; (f) dieta e estados nutricionais (provável).

Os três representantes principais das doenças obstrutivas são bronquite crônica, enfisema pulmonar e asma. São também nelas incluídas entidades menos comuns, como fibrose cística e bronquiectasia. Como o tabagismo é o fator etiológico mais importante para o desenvolvimento tanto da bronquite crônica como do enfisema, muitos pacientes apresentam sobreposição das duas doenças, com predomínio ora do componente inflamatório das vias aéreas (bronquite/bronquiolite), ora de destruição do parênquima pulmonar (enfisema). Na prática médica, essas duas entidades são agrupadas sob a denominação *doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)*. Nesta, a obstrução ao fluxo é em geral progressiva, embora parcialmente reversível, e pode se acompanhar de hiper-reatividade das vias aéreas. A bronquite causa estreitamento e obstrução da luz de pequenas vias aéreas, enquanto o enfisema é responsável por destruição de septos alveolares e perda do recolhimento elástico pulmonar. A consequência funcional em ambas as doenças é, pois, limitação ao fluxo aéreo. A asma caracteriza-se por obstrução brônquica reversível associada a inflamação e hiper-reatividade das vias aéreas a diferentes estímulos.

Segundo estimativas da OMS, a DPOC está projetada para ser a quinta doença em termos de impacto na saúde (*burden of disease*) mundial em 2020. Embora difícil de ser estimada em termos populacionais pelo seu caráter progressivo e pela necessidade de espirometria para o seu diagnóstico, a prevalência mundial de DPOC em adultos varia de 0,5% em algumas partes da África a até 4% na América do Norte. No Brasil, DPOC é a sexta principal causa de morte e responsável por um quarto de todas as hospitalizações no setor público por problemas respiratórios.

Muitos pacientes com DPOC apresentam comorbidades com grande impacto na sua qualidade de vida e sobrevivência. Mediadores inflamatórios presentes na circulação podem contribuir para perda muscular e até caquexia, além de poderem associar-se a ou piorar outras condições, como doença cardíaca isquêmica, osteoporose, depressão, síndrome metabólica e outros. Com tais características, a DPOC é considerada hoje uma doença sistêmica.

A distinção entre asma e DPOC pode ser às vezes clinicamente difícil, particularmente em pacientes mais velhos com obstrução crônica não totalmente reversível que apresentam sintomas de ambas as doenças. A denominação *Asthma-COPD Overlap Syndrome* (ACOS) é empregada nesses casos, havendo diretrizes quanto ao seu diagnóstico e tratamento.

■ Bronquite crônica

Bronquite crônica é definida clinicamente como *tosse persistente com produção excessiva de muco na maioria dos dias de um período de três meses, por pelo menos dois anos consecutivos*. Tosse e expectoração são caracteristicamente mais intensas pela manhã e nos meses de inverno. Indivíduos com tosse produtiva sem sinais de obstrução ao fluxo aéreo apresentam *bronquite crônica simples*. Cerca de 20% dos fumantes desenvolvem obstrução crônica ao fluxo aéreo, geralmente com evidências de enfisema associado, caracterizando a *bronquite crônica obstrutiva*.

Etiopatogênese

A doença é causada pela exposição prolongada a agentes irritantes inalados, sobretudo produtos do tabaco (a grande maioria dos bronquíticos crônicos é fumante), além de poluentes atmosféricos. Inflamação das vias aéreas e do parênquima pulmonar secundária a esses agentes é a grande responsável pelas alterações estruturais, clínicas e funcionais observadas nos doentes. Os principais achados que caracterizam o processo inflamatório na bronquite crônica são descritos a seguir.

▸ **Linfócitos.** Nas vias aéreas centrais, a limitação ao fluxo aéreo está associada a aumento do número de linfócitos T na parede brônquica e de neutrófilos na luz das vias aéreas. Predominam linfócitos T CD8+ (supressores) sobre os linfócitos T CD4+ (auxiliares). Na DPOC, linfócitos T CD8+ infiltram as grandes e as pequenas vias aéreas e o parênquima pulmonar. Há ainda aumento do número de células que expressam o receptor de IL-2 (marcador de ativação celular recente) e de células que expressam o antígeno de ativação tardia-1, ou AAT-1 (marcador de ativação celular crônica). A presença simultânea desses dois marcadores sugere que linfócitos T estão em diferentes estágios de ativação na bronquite crônica. Acredita-se que os linfócitos T CD8+ estejam implicados na lesão do parênquima pulmonar e no recrutamento de neutrófilos. As pequenas vias aéreas são um importante local de obstrução na DPOC. Nos pacientes com bronquite crônica, o número de linfócitos T CD8+ nas vias aéreas mostra relação inversa com o FEV1 (volume expiratório forçado no primeiro segundo).

▸ **Macrófagos.** Os macrófagos estão aumentados em número tanto nas vias aéreas (grandes e pequenas) como no parênquima pulmonar e localizam-se especialmente nas áreas onde há destruição da parede alveolar. Os macrófagos participam do processo inflamatório por meio da liberação de mediadores, como TNF-α, IL-8 e LTB4, que promovem quimiotaxia de neutrófilos.

▸ **Neutrófilos.** Na DPOC existe ambiente de citocinas propício ao acúmulo de neutrófilos na luz brônquica, como aumento de IL-8, TNF-α e decréscimo de IL-10 (citocina anti-inflamatória). Existe aumento ainda da expressão de E-seletina e ICAM-1 (moléculas de adesão) nos vasos submucosos e no epitélio brônquico, as quais favorecem o acúmulo de neutrófilos na luz das vias aéreas. Há ainda aumento do número de neutrófilos nas glândulas submucosas de pacientes com DPOC. Elastase de neutrófilos é um potente secretagogo, podendo contribuir para a hipersecreção brônquica. Aumento do número de neutrófilos nas vias aéreas parece relacionado à gravidade da doença.

▸ **Células epiteliais.** As células do revestimento brônquico também são fonte de mediadores inflamatórios na DPOC, incluindo eicosanoides, citocinas e moléculas de adesão, entre elas E-selectina, envolvida no recrutamento e na adesão de neutrófilos.

Além dos já descritos, uma série de outros mediadores inflamatórios podem participar na patogênese da DPOC (Figura 14.42): (a) proteína quimiotática para macrófagos (MCP-1) e proteína 1β inflamatória macrofágica (MIP-1β), envolvidas no recrutamento de macrófagos; (b) fator estimulador de colônias de granulócitos e macrófagos (GM-CSF), citocina importante para aumentar a sobrevida neutrofílica; (c) TGF-β e EGF, que parecem envolvidos no remodelamento das vias aéreas.

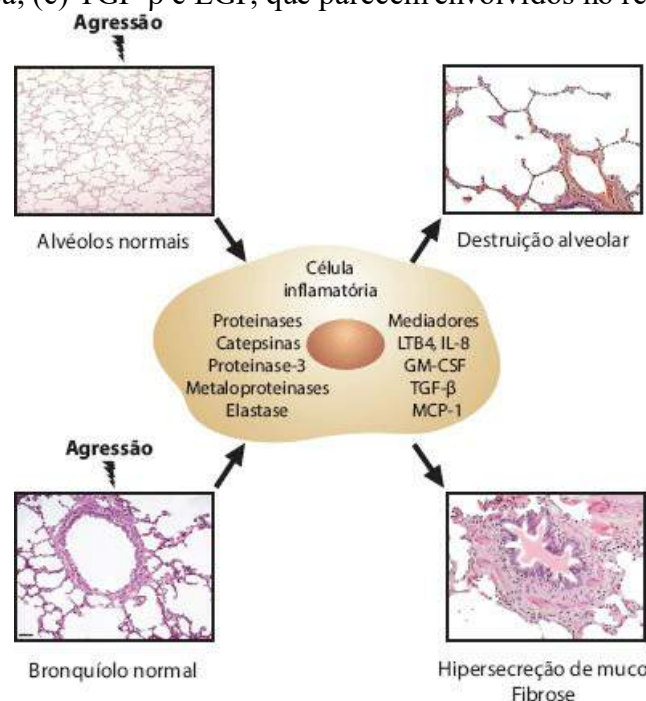



Figura 14.42 Principais mediadores inflamatórios envolvidos na patogênese da doença pulmonar obstrutiva crônica.

Inflamação brônquica aguda e/ou infecção constituem elementos constantes de agravamento do quadro clínico. Lesão crônica do epitélio respiratório, com perda de células ciliadas e metaplasia mucosa e/ou escamosa, além das alterações reológicas do muco, comprometem significativamente os mecanismos de *clearance* ciliar, o que favorece infecções.

Além de tosse e hipersecreção de muco, que são constantes na bronquite crônica, outras manifestações aparecem com a continuidade do hábito de fumar, como dispneia, hipercapnia, hipoxemia e cianose. Hipertensão pulmonar, *cor pulmonale* e insuficiência cardíaca direita são complicações tardias da bronquite crônica.

Macroscopicamente, há espessamento da parede da árvore brônquica e acúmulo de secreção esbranquiçada, por vezes com aspecto purulento (Figura 14.43). Histologicamente, as grandes vias aéreas apresentam hipersecreção de muco, hipertrofia das glândulas submucosas, aumento do número de células caliciformes e acúmulo de secreção. Metaplasia escamosa é frequente nos casos mais graves, podendo-se encontrar também alterações displásicas do epitélio. O aumento da secreção brônquica deve-se à atividade das glândulas da submucosa brônquica e das células caliciformes. As glândulas submucosas representam cerca de 98% das células produtoras de muco e, portanto, são consideradas a principal fonte de hipersecreção. Para avaliar a existência de hipertrofia glandular é empregado o índice de Reid, que representa a relação entre a espessura do tecido glandular e a espessura da parede brônquica compreendida entre a membrana basal e a cartilagem em corte transversal da via aérea. Para não bronquíticos, o índice de Reid varia de 0,14 a 0,36 (média = 0,26); na bronquite crônica, de 0,41 a 0,79 (média = 0,59).

As vias aéreas periféricas, menores que 2 ou 3 mm de diâmetro, são responsáveis por apenas 25% da resistência total das vias aéreas em pulmões normais. No entanto, são elas as principais responsáveis pela limitação crônica ao fluxo aéreo na doença pulmonar obstrutiva induzida pelo fumo. O fumo causa inflamação precoce nos bronquíolos, embora apenas 20% dos fumantes progridam para limitação crônica ao fluxo aéreo. As pequenas vias aéreas apresentam metaplasia mucosa (aumento de células caliciformes) com formação de tampões mucosos, infiltrado inflamatório rico em mononucleares e fibrose da parede bronquiolar. Acúmulo de macrófagos pigmentados intra-alveolares associados a alterações da parede bronquiolar caracterizam a *bronquiolite respiratória do fumante* (Figura 14.44). Com a progressão da doença, parece haver redução no número de bronquíolos nos pulmões de pacientes com DPOC, embora os mecanismos responsáveis não sejam claros.

Figura 14.43 Bronquite crônica. Brônquio de grande calibre apresentando acúmulo de secreção na luz (*). Notar ainda bolhas de enfisema.

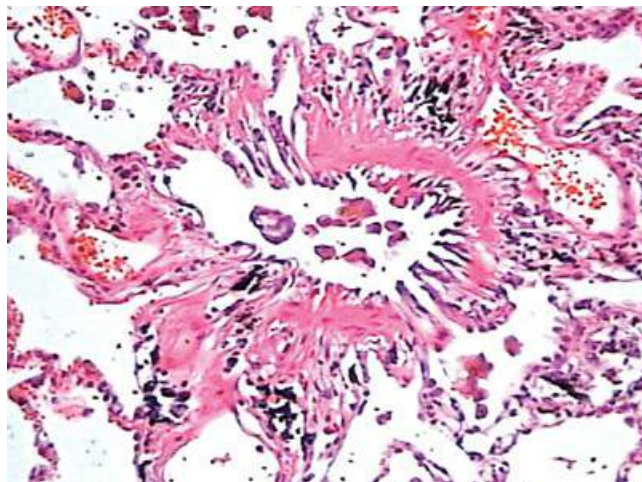



Figura 14.44 Bronquiolite respiratória do fumante. Discreta fibrose e tortuosidade da parede de bronquíolo respiratório e acúmulos de macrófagos pigmentados na luz. Notar ainda antracose e infiltrado inflamatório mononuclear na parede bronquiolar.

■ Enfisema

Enfisema pulmonar é definido como o *aumento anormal e permanente do tamanho dos ácinos pulmonares associado a destruição dos septos alveolares, sem fibrose evidente*. De acordo com a distribuição anatômica das lesões, o enfisema é classificado em quatro tipos: centroacinar ou centrolobular, pan-acinar ou panlobular, parasseptal e irregular. Como já comentado, o *ácino pulmonar*, que compreende a porção de parênquima distal a um bronquíolo terminal, é constituído pelo bronquíolo respiratório, ductos e sacos alveolares e alvéolos. O conjunto de três a cinco bronquíolos terminais e seus ácinos constitui o *lóbulo pulmonar*.

No *enfisema centroacinar* ou *centrolobular*, comumente associado ao hábito de fumar e à bronquite crônica, a porção central do ácino pulmonar, junto ao bronquíolo respiratório, está acometida, poupando os alvéolos distais (Figura 14.45 A); as lesões usualmente contêm grande quantidade de pigmento antracótico. Na fase avançada, todo o lóbulo pode estar acometido, dificultando a distinção com o enfisema panlobular. O enfisema centrolobular acomete preferencialmente os lobos superiores.

No *enfisema pan-acinar* ou *panlobular*, geralmente relacionado à deficiência da α_1-antitriprisina, todo o ácino está aumentado (Figura 14.45 B), tornando difícil a distinção entre alvéolos e ductos alveolares. As lesões são mais graves nas bases pulmonares.

O *enfisema parasseptal* ou *acinar distal* acomete a porção distal do ácino, nas regiões adjacentes à pleura e ao longo dos septos interlobulares. Caracteristicamente, é mais comum nas regiões superiores do pulmão e surge em áreas adjacentes a fibrose, cicatrizes ou atelectasia. Este enfisema é causa frequente de pneumotórax espontâneo em indivíduos jovens.

O *enfisema irregular* ou *paracicatricial*, muitas vezes assintomático, envolve o ácino de forma irregular e está associado a cicatrizes de processos inflamatórios antigos.

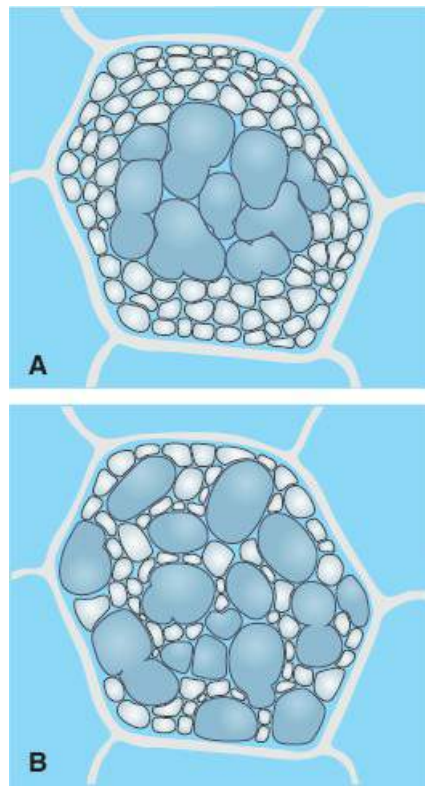



Figura 14.45 Representação esquemática do acometimento pulmonar no enfisema centrolobular (**A**), em que a destruição alveolar acontece na região central do lóbulo, e no enfisema panlobular (**B**), que apresenta comprometimento difuso do lóbulo pulmonar.

O reconhecimento de cada um desses padrões é feito pelo exame macroscópico dos pulmões, uma vez que cortes histológicos são geralmente pequenos para definir o tipo do enfisema. Em alguns casos, coexiste mais de um tipo anatômico de enfisema em um mesmo paciente. A Figura 14.46 ilustra esses tipos de enfisema.

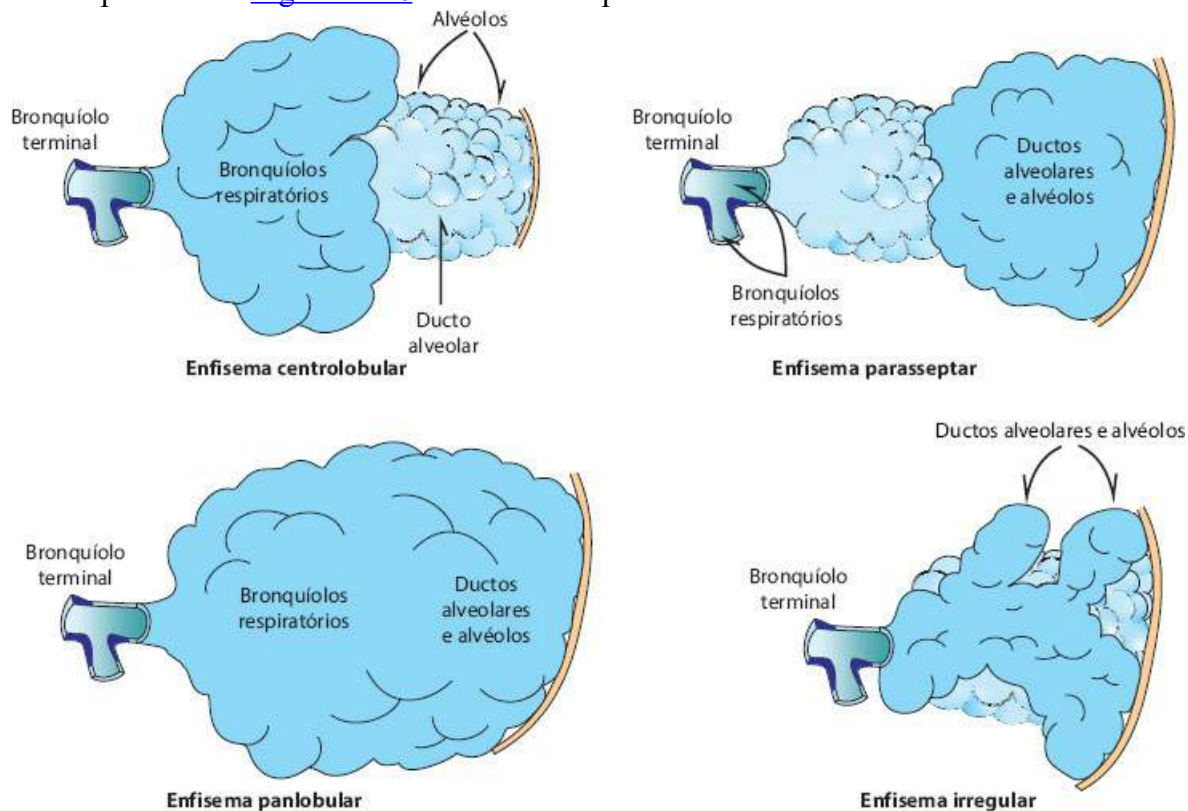



Figura 14.46 Tipos morfológicos de enfisema pulmonar.

Etiopatogênese

A teoria mais aceita para a patogênese do enfisema é o mecanismo protease-antiprotease (Figura 14.47), segundo a qual o enfisema resulta do desbalanço entre proteases e antiproteases, com predomínio de proteases, o que resulta em destruição dos septos alveolares. As principais fontes de enzimas proteolíticas no trato respiratório baixo são neutrófilos e macrófagos alveolares, ambos presentes em maior número no pulmão de fumantes. Os neutrófilos liberam a maior quantidade de serino-elastase no pulmão de fumantes, enquanto os macrófagos alveolares são considerados a principal fonte de metaloelastases.

Além disso, macrófagos alveolares acumulam-se nas regiões centroacinares de pulmões de fumantes, que são os locais preferenciais da lesão enfisematosa.

No fluido que reveste o epitélio respiratório, existem várias antiproteases. A mais abundante é a α_1-antitripsina (α_1-AT), que possui a maior atividade antielastase no parênquima pulmonar. Por essa razão, deficiência da α_1-AT pode resultar em enfisema. Outras antielastases presentes nos pulmões são a antileucoprotease e a α_1-macroglobulina.

Cerca de 90% da população exibe o genótipo normal para α_1-AT (PiMM). Vários outros genótipos estão associados à deficiência dessa enzima. Indivíduos homozigotos para deficiência de α_1-AT (PiZZ) apresentam baixos níveis de α_1-AT sérica e em sua maioria desenvolvem enfisema; se são fumantes, a doença aparece mais precocemente, em média 10 a 20 anos mais cedo do que em não fumantes. Níveis intermediários de α_1-AT circulante em geral não estão associados com enfisema.

O fumo e outros irritantes químicos (poluição atmosférica, fumaça gerada pela queima de vegetais etc.) têm papel relevante na gênese do enfisema. A fumaça do cigarro é constituída por uma mistura complexa de diferentes componentes, sendo identificadas mais de 4.000 substâncias distintas. Os mecanismos principais de ação do fumo no desenvolvimento do enfisema envolvem atividade de células inflamatórias e ação lesiva de agentes oxidantes. No parênquima pulmonar de fumantes, encontra-se maior número de neutrófilos e macrófagos alveolares. A razão pela qual a fumaça do cigarro causa acúmulo de neutrófilos nos alvéolos ainda não está totalmente determinada, havendo algumas possibilidades: (a) o fumo promove a liberação, pelos macrófagos, de fatores quimiotáticos para neutrófilos; (b) a nicotina é também quimiotática para neutrófilos, embora não afete sua desgranulação ou produção de superóxidos; (c) constituintes da fumaça do cigarro depositam-se nas bifurcações da árvore respiratória, especialmente na origem dos bronquíolos respiratórios. Como são irritantes, tais compostos estimulam reação inflamatória nesses locais e são capazes de alterar células endoteliais diretamente ou de promover aderência de neutrófilos ao endotélio capilar. Interação neutrófilos/endotélio é um fenômeno crítico no recrutamento dessas células da circulação para os locais de inflamação tecidual, sendo modulada pela ação de moléculas de adesão. O fumo estimula ainda a liberação de elastase pelos neutrófilos e aumenta a atividade proteolítica de elastases dos macrófagos.

Agentes oxidantes presentes no fumo, em células inflamatórias e na poluição ambiental parecem ter papel importante na lesão tecidual pulmonar e no desenvolvimento do enfisema. Além de agredirem diretamente os componentes da matriz extracelular, radicais livres de O_2 reduzem a eficiência do sistema antiprotease, por inibirem a ação da α_1-AT. Sem a atividade desta, enzimas proteolíticas liberadas por qualquer motivo não são inativadas e atuam sobre os tecidos, causando destruição parenquimatosa. O fumo, portanto, atua por aumentar as proteases e reduzir a atividade das antiproteases.

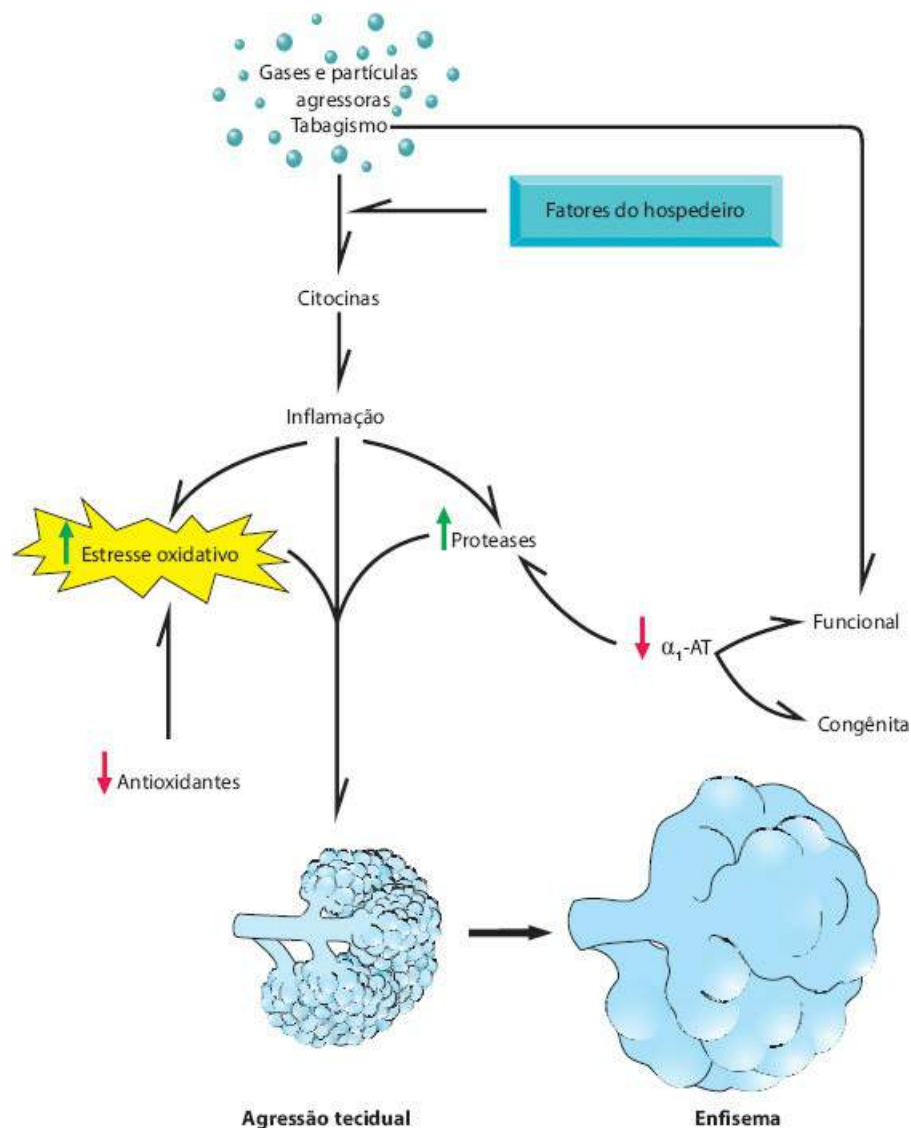



Figura 14.47 Modelo proposto para a patogênese do enfisema pulmonar (mecanismo protease-antiprotease). O fumo e outras substâncias agressoras inaladas induzem aumento do número e da atividade de células inflamatórias, que liberam enzimas hidrolíticas, radicais livres e outros compostos lesivos. O fumo também inativa a α_1-AT.

Por tudo isso, o enfisema pulmonar parecer resultar da interação de fatores constitucionais (deficiência de α_1-AT) e ambientais (fumo e outros irritantes da mucosa respiratória), que atuam sinergicamente e levam à destruição tecidual característica da doença.

A patogênese da obstrução das vias aéreas na DPOC está diretamente relacionada à associação de: (1) estreitamentos e tortuosidades das pequenas vias aéreas por inflamação e fibrose (bronquiolite), que aumenta a resistência de vias aéreas; (2) perda do ancoramento alveolar e da força de recolhimento elástico (enfisema), que causa fechamento precoce das pequenas vias aéreas durante a expiração (Figura 14.48).

Figura 14.48 Principais fatores responsáveis pela limitação ao fluxo de ar na doença pulmonar obstrutiva crônica.

O aspecto macroscópico do enfisema é bem característico, especialmente em pulmões fixados após insuflação. Os pulmões são aumentados de volume e suas margens anteriores se aproximam. Especialmente nas margens e no ápice, podem existir bolhas, às vezes volumosas (Figura 14.49). O órgão é pálido (contém pouco sangue) e se torna quase completamente inelástico. Na superfície de corte, notam-se as cavidades resultantes da dilatação dos espaços aéreos distais (Figura 14.50). De acordo com a localização das lesões nos lóbulos pulmonares, é que se faz a classificação do enfisema em centrolobular, panlobular, parasseptal e irregular. O tórax fica fixado em posição inspiratória, com aumento do diâmetro anteroposterior (tórax em tonel). As costelas acham-se levantadas, os espaços intercostais estão alargados e a cúpula diafragmática encontra-se abaixada, em posição inspiratória.

Figura 14.49 Enfisema pulmonar. Grandes bolhas na região apical.

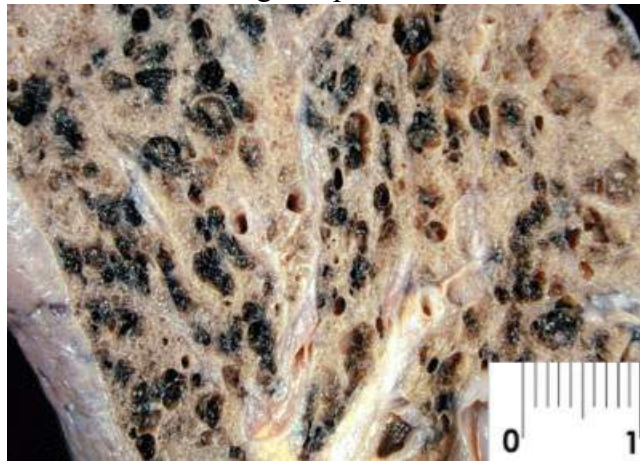



Figura 14.50 Enfisema centrolobular. Múltiplas áreas de destruição do parênquima pulmonar e dilatação dos ácinos pulmonares, associadas a antracose.

Os achados microscópicos principais são: (1) destruição da parede de bronquíolos e alvéolos (Figura 14.51), que resulta em: (a) dilatação permanente dos alvéolos, sacos e ductos alveolares, formando cavidades de 1 mm ou mais, facilmente visíveis a olho nu; (b) perda do componente elástico, que resulta em diminuição da expiração e aumento do ar residual; (c) redução do leito capilar pulmonar, pela destruição dos septos alveolares; (2) obstrução de bronquíolos, que resulta em obstáculo à saída do ar e contribui para aumentar o ar residual e para maior dilatação alveolar. Essa obstrução se deve a: (a) estenoses, deformações e tortuosidades dos bronquíolos, possivelmente devidas à perda do ancoramento (suporte) alveolar na parede dos bronquíolos, resultando na diminuição do calibre destes pela perda das forças de tração radial; (b) aumento de muco nos bronquíolos, que é pouco fluido, denso, consistente e forma tampões capazes de obstruir a luz; (c) bronquiolite e bronquite. Quando existe hipertensão pulmonar, aparecem as lesões arteriolares desta.

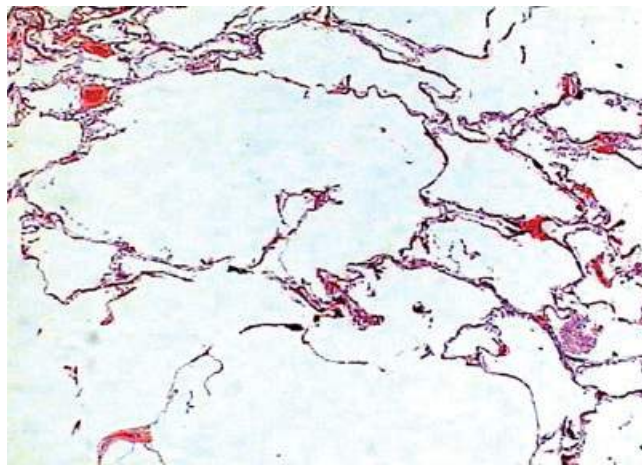



Figura 14.51 Enfisema pulmonar. Destruição dos septos alveolares e dilatação de alvéolos e ductos alveolares.

Aspectos fisiopatológicos e clínicos

O enfisema centroacinar (ECA) é o mais comumente associado ao tabagismo, embora o enfisema pan-acinar (EPA) também seja encontrado em fumantes. Acredita-se que fumantes com ECA e EPA tenham diferentes padrões de anormalidades funcionais. Indivíduos com EPA têm alta complacência pulmonar e baixa pressão de recolhimento elástico em altos volumes, enquanto pacientes com ECA apresentam complacência pulmonar normal ou baixa e, apesar da pressão de recolhimento elástico ser similar, apresentam baixo FEV1. Outra diferença entre esses dois tipos de enfisema é a extensão das alterações de vias aéreas: no ECA as lesões são mais extensas nas pequenas vias aéreas, com fibrose, inflamação e hipertrofia muscular; a limitação ao fluxo aéreo está relacionada primariamente ao comprometimento das pequenas vias aéreas. No EPA, a limitação ao fluxo depende da perda da força de recolhimento elástico pulmonar.

Inflamação das pequenas vias aéreas pode se estender ao parênquima, contribuindo para o enfraquecimento e a destruição das paredes alveolares. A perda do ancoramento alveolar na parede dos bronquíolos resulta em tortuosidades e diminuição do seu calibre por perda das forças de tração radial e correlaciona-se com a diminuição da força de recolhimento elástico e com o decréscimo do FEV1; em outras palavras, lesões enfisematosas ao redor das pequenas vias aéreas comprometem significativamente a patência dos bronquíolos, contribuindo para a limitação ao fluxo aéreo.

As repercussões fisiopatológicas do enfisema relacionam-se a alterações da função respiratória e da circulação pulmonar. A *insuficiência respiratória* é provocada por: (1) redução do fluxo aéreo, sobretudo na expiração, por causa da obstrução de bronquíolos e da diminuição da elasticidade pulmonar causada pela perda do componente elástico dos septos alveolares; (2) dificuldade de acesso do ar inspirado às paredes alveolares, pelo aumento do ar residual; (3) redução da superfície de trocas pela destruição dos septos alveolares. Por causa da redução do leito capilar (pela destruição septal), da compressão dos capilares septais pelo aumento do ar residual e da vasoconstrição arteriolar decorrente da hipóxia e hipercapnia, pode haver *hipertensão pulmonar*. Em consequência de tudo isso, as manifestações clínicas principais do enfisema são dispneia, tosse, chiado e sobrecarga do coração (*cor pulmonale*). Caracteristicamente, os pacientes apresentam expiração forçada e prolongada, tórax em tonel e emagrecimento.

Indivíduos fumantes com DPOC podem apresentar quadros clínicos distintos, dependendo da predominância de alterações enfisematosas ou de bronquite. Pacientes com predomínio de enfisema pan-acinar estão em geral acima de 50 anos de idade, apresentam aumento da frequência respiratória e têm dispneia acentuada com níveis normais de pCO_2; tais pacientes são conhecidos como *pink puffer*. Aqueles com predomínio de bronquite crônica associada a enfisema centroacinar apresentam quadro clínico mais precoce (40 a 45 anos), com cianose, tosse, expectoração produtiva, infecções bacterianas de repetição, diminuição do volume corrente e aumento do espaço morto, com consequente retenção de CO_2 (hipercapnia). Devido à hipoxemia intensa e cianose, são conhecidos como *blue bloaters*.

■ Asma

Asma é uma doença inflamatória crônica das vias respiratórias caracterizada por hiper-reatividade brônquica (broncoconstrição) e hipersecreção de muco em resposta a estímulos variados. Clinicamente, os pacientes apresentam episódios recorrentes de dispneia, sibilos (chiado) e tosse associados a broncoconstrição, manifestações essas reversíveis, pelo menos em parte, espontaneamente ou por tratamento. Entre as crises, os pacientes são assintomáticos. Contudo, em algumas pessoas as crises são persistentes (dias ou semanas) e podem ser fatais, caracterizando a asma grave ou *status asmaticus*.

A asma é doença prevalente, acometendo cerca de 5% da população mundial; estima-se que mais de 300 milhões de pessoas no mundo todo sejam afetadas pela doença. Graças ao sucesso no manejo da doença, no entanto, a mortalidade pela asma diminuiu em cerca de 40% na última década. No entanto, ainda persistem iniquidades, sendo a mortalidade maior em países de média e baixa rendas.

A asma acomete principalmente crianças e adolescentes, embora possa comprometer também adultos. Cerca de 5% dos

asmáticos apresentam doença de difícil controle e refratária ao tratamento com corticosteroides. Esses pacientes são os que consomem a maior parte dos recursos da saúde direcionados para a doença, exigem maior número de hospitalizações e têm pior qualidade de vida. Por ser um grupo bastante heterogêneo clinicamente, muito esforço tem sido feito para identificar os diferentes fenótipos da asma grave. Uma vez identificados esses fenótipos, os pacientes beneficiar-se-iam de tratamento individualizado. A melhora do quadro clínico por um anticorpo monoclonal anti-IL-5 em pacientes com asma grave eosinofílica é um bom exemplo disso.

A doença pode ser dividida em duas grandes categorias: (1) atópica, quando há evidências de sensibilização e resposta imunitária a certos antígenos, geralmente em indivíduos que têm história familiar da doença e apresentam também eczema e rinite alérgica; (2) não atópica, quando não se identifica um alérgeno predisponente. Além dessas formas clássicas da doença, há também: (a) asma induzida por medicamentos, como a aspirina e outros anti-inflamatórios não esteroides. Nesses casos, o mecanismo parece ser inibição da ciclo-oxigenase 2, com redução da PGE_2, que inibe a produção de leucotrienos (mediadores pró-inflamatórios); (b) asma ocupacional, que se manifesta em indivíduos que se expõem no ambiente de trabalho a certas substâncias (plásticos, madeira, algodão, tolueno, entre outras). Nas várias formas da doença, as manifestações clínicas são desencadeadas por fatores diversos, como infecções respiratórias, poluentes atmosféricos, fumaça do cigarro, frio, estresse e exercício físico.

Etiopatogênese

Inflamação das vias aéreas é o principal fator responsável pela hiper-reatividade brônquica (broncoconstrição por estímulos com pouco ou nenhum efeito em pessoas não asmáticas) e pela cronicidade da doença. Estudos com biópsias brônquicas e lavado broncoalveolar de pessoas asmáticas mostram que inflamação é constante e está presente inclusive nos intervalos entres as crises, até mesmo nas formas leves da doença e nos casos subclínicos. A inflamação atinge todo o trato respiratório, até o parênquima alveolar.

A *asma atópica*, que geralmente se inicia na infância e tem influência familiar, é a mais estudada e conhecida. A descrição que se segue refere-se sobretudo a essa forma da doença. Nas pessoas predispostas geneticamente, alérgenos inalados (pó doméstico, pelos de animais, pólen, alguns alimentos etc.) entram em contato com a mucosa respiratória e são capturados por células dendríticas, que reconhecem o antígeno, o processam e apresentam seus fragmentos ligados a moléculas MHC II a linfócitos T auxiliares. Estes produzem citocinas, sobretudo IL-3, IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, levando a uma resposta humoral com proliferação de linfócitos T auxiliares do tipo 2 (resposta Th2). IL-5 é quimiotática para eosinófilos, enquanto IL-4 induz a síntese de IgE, que se liga à superfície de mastócitos. Surge, assim, uma *reação de hipersensibilidade do tipo I*. Quando mastócitos revestidos por IgE são expostos ao antígeno sensibilizante, há dimerização da IgE, que induz desgranulação de mastócitos e liberação de vários produtos que: (1) causam broncoconstrição, vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e aumento da produção de muco (crise aguda de asma); (2) recrutam e ativam outras células, como eosinófilos, linfócitos, neutrófilos, basófilos e macrófagos para o sítio inflamatório, os quais são capazes de perpetuar a resposta inflamatória mediante a liberação de novos mediadores pró-inflamatórios. Há duas formas de resposta ao alérgeno: (a) reação imediata, que surge minutos após o estímulo e desaparece em 30 a 60 minutos, espontaneamente ou após tratamento; (b) reação tardia, que aparece em cerca de 60% dos pacientes e se manifesta 6 a 8 horas após como nova crise de broncoconstrição, edema e hipersecreção. A resposta tardia é mediada pela chegada de células inflamatórias recrutadas na fase anterior.

Numerosas células participam na doença:

- Células epiteliais. Liberam citocinas (IL-1, IL-6, IL-8, GM-CSF, TGF-β), fibronectina e derivados do ácido araquidônico
- Células dendríticas. São responsáveis por capturar, processar e apresentar os antígenos aos linfócitos T
- Linfócitos. O número de linfócitos T ativados correlaciona-se com a gravidade da doença. A maioria dos linfócitos tem padrão Th2, os quais liberam IL-4, IL-5, IL-6, TNF-α e GM-CSF (linfócitos de padrão Th1 liberam IL-2, TNF-α e IFN-γ)
- Mastócitos. Quando mastócitos revestidos por IgE são expostos ao antígeno sensibilizante, há dimerização da IgE, que induz desgranulação de mastócitos e liberação de: (a) histamina; (b) fatores quimiotáticos para neutrófilos e eosinófilos; (c) mediadores lipídicos da inflamação (prostaglandinas e leucotrienos)
- Eosinófilos. Recrutados na fase tardia da inflamação, sobretudo por IL-5, os eosinófilos estão presentes em número variado nas vias respiratórias (em pessoas normais, são praticamente ausentes). Seus grânulos contêm várias substâncias, entre elas a proteína básica principal (MBP). MBP é capaz de lesar o epitélio brônquico, expondo terminações nervosas sensitivas subepiteliais que respondem com broncoconstrição, vasodilatação e hipersecreção de muco. Além disso, ativação de eosinófilos libera leucotrienos (broncoconstritores) e fator ativador de plaquetas (PAF, broncoconstritor) e aumenta a hiper-reatividade brônquica. PAF é também quimiotático para eosinófilos, o que cria um mecanismo de retroalimentação positiva, perpetuando a reação inflamatória
- Neutrófilos. Em alguns pacientes, especialmente na forma não atópica da asma, a inflamação das vias aéreas é rica em neutrófilos, que liberam enzimas lisossômicas, leucotrienos e fator liberador de histamina (HRF), que pode

amplificar a reação alérgica. Elastase neutrofílica, que induz secreção nas células caliciformes e glândulas submucosas, contribui para a hipersecreção brônquica (nesses pacientes, a obstrução brônquica é mais intensa)

■ Macrófagos. Em asmáticos, macrófagos pulmonares têm maior número de receptores para IgE e liberam citocinas pró-inflamatórias (IL-1, IL-6 e TNF-α).

▸ **Sistema nervoso autônomo (SNA).** Nos pulmões, existem fibras nervosas *colinérgicas* (broncoconstrição) e *adrenérgicas* (broncodilatação); o equilíbrio entre elas mantém o tônus normal das vias respiratórias. O componente *não adrenérgico* e *não colinérgico* (NANC) possui fibras que liberam taquicininas (mediadores inflamatórios) capazes de manter a reação inflamatória. As taquicininas liberadas causam broncoconstrição, vasodilatação, edema e secreção de muco. Lesão epitelial (p. ex., por produtos de eosinófilos) estimula fibras nervosas vagais, cuja resposta amplifica a inflamação e causa broncoconstrição. A Figura 14.52 resume os eventos inflamatórios envolvidos na asma.

▸ **Fatores genéticos.** Vários genes parecem envolvidos na asma, como os relacionados com a síntese de citocinas (cromossomo 5q) e com o receptor de IgE (cromossomo 11q). As várias regiões do genoma que apresentam ligação com os fenótipos de asma e atopia encontram-se principalmente nos cromossomos 2q, 5q, 6p, 11q, 12q e 17q. Seis genes ou complexos potencialmente relacionados com a suscetibilidade à doença foram identificados até o momento: ADAM3, DPP10, PHF11, SETDB2, GPRA e SPINK5. Estudos genéticos poderão eventualmente identificar indivíduos com risco de desenvolver a doença e orientar a introdução de novas medidas terapêuticas.

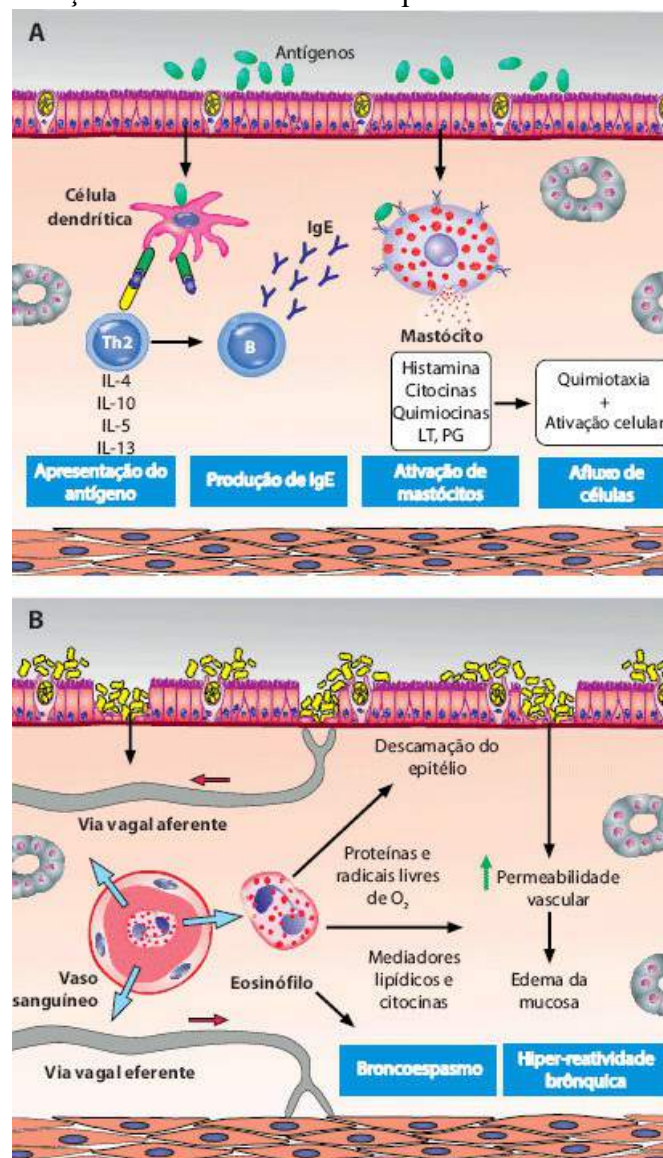



Figura 14.52 Inflamação das vias aéreas na asma. **A.** Fase de sensibilização. A estimulação antigênica resulta na produção de IgE, que se liga a mastócitos e promove a desgranulação destes. Com isso, há liberação de vários produtos (histamina, citocinas etc.) que causam broncoconstrição e iniciam a resposta inflamatória. **B.** Fase efetora da resposta inflamatória. Eosinófilos exsudados liberam vários produtos lesivos, citocinas e mediadores lipídicos, que amplificam as lesões. A proteína básica principal agride células epiteliais, que liberam citocinas (aumento da permeabilidade vascular e edema da mucosa) e estimulam terminações vagais, cuja resposta é broncoconstrição. O ambiente inflamatório assim criado aumenta o edema da mucosa, a hiperreatividade brônquica e o broncoespasmo.

Na *asma não atópica*, os mecanismos patogenéticos são menos claros, até porque os próprios alérgenos desencadeantes são pouco conhecidos. Em alguns pacientes, poluentes ambientais (fumaça do cigarro, contaminantes atmosféricos) ou

infecções virais podem contribuir para a hiper-reatividade brônquica.

▸ **Remodelamento brônquico.** A persistência da inflamação brônquica pode provocar alterações estruturais irreversíveis nas vias aéreas de asmáticos (remodelamento), as quais são responsáveis pela piora progressiva e irreversível da função respiratória em alguns pacientes. Inflamação persistente causa agressão e reparo inadequado, resultando em espessamento da parede, o que pode contribuir para a hiper-reatividade brônquica. Estudo de biópsias brônquicas mostra que o remodelamento acompanha a inflamação, motivo pelo qual o seu reconhecimento é importante para orientar o tratamento anti-inflamatório o mais precocemente possível.

Pulmões de indivíduos falecidos com asma grave (mal asmático) apresentam-se hiperinsuflados (Figura 14.53) e com secreção espessa que obstrui brônquios e bronquíolos. Microscopicamente, os achados principais são secreção abundante na luz das vias respiratórias, descamação epitelial, espessamento da membrana basal, edema da submucosa, hipertrofia da musculatura lisa e infiltrado inflamatório de mononucleares e eosinófilos (Figura 14.54). Células epiteliais descamadas misturadas com a secreção formam arranjos conhecidos como *espirais de Curschmann*. Biópsias de pacientes asmáticos mostram alterações microscópicas semelhantes às da asma grave, em graus variados.

Quando ocorre remodelamento brônquico (Figura 14.55), aparecem ainda: (a) fibrose abaixo da membrana basal, por deposição de colágenos tipos I, III e V, fibronectina, laminina e tenascina; (b) espessamento da submucosa por deposição de colágeno e proteoglicanos; (c) hipertrofia e hiperplasia das células musculares lisas; (d) hipertrofia e hiperplasia das glândulas mucosas e aumento das células caliciformes; (e) espessamento da adventícia por infiltrado inflamatório; (f) alterações em fibras elásticas, com elastose e fragmentação das fibras oxitalânicas ancoradas na membrana basal. Tais alterações estruturais nas vias respiratórias contribuem para manter e para agravar a obstrução brônquica.

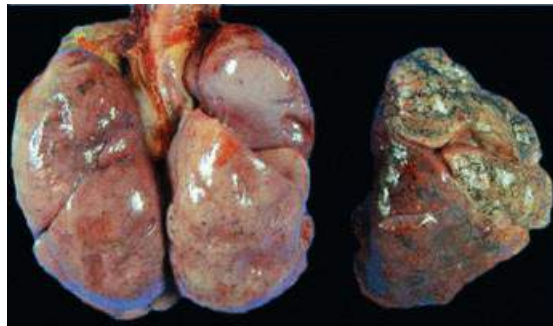



Figura 14.53 Mal asmático. Os pulmões à esquerda, hiperinsuflados, são de paciente que faleceu por asma grave. Comparar com pulmão de tamanho normal à direita.

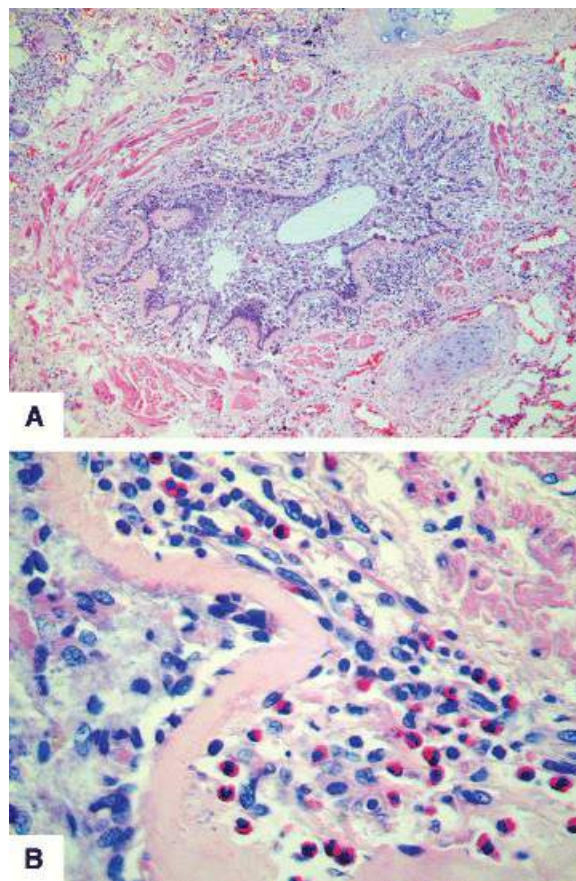



Figura 14.54 Parede brônquica de indivíduo que faleceu por mal asmático. **A.** Acúmulo de secreção na luz, descamação epitelial, espessamento da membrana basal, infiltrado inflamatório e hipertrofia muscular. **B.** Espessamento da membrana basal (camada rósea) e infiltrado inflamatório rico em eosinófilos.

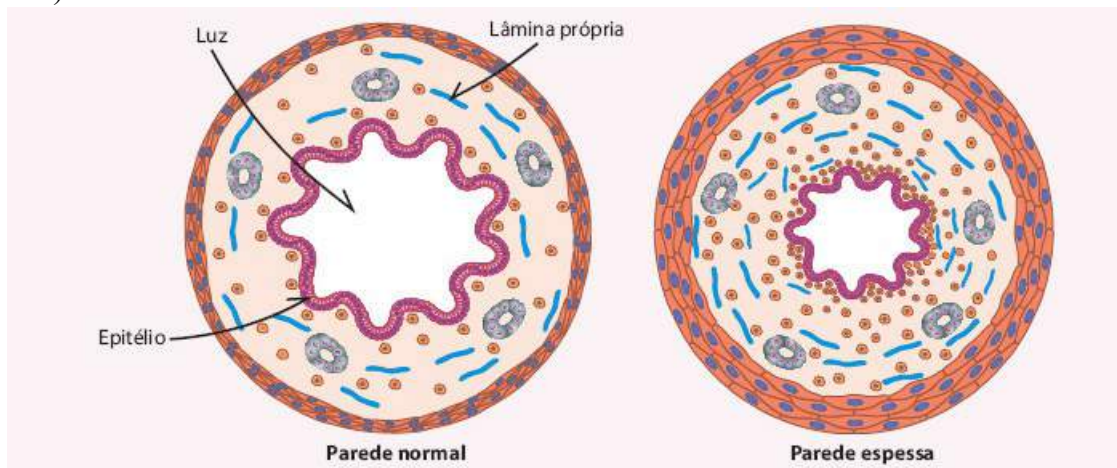



Figura 14.55 Papel do remodelamento brônquico na resposta das vias aéreas a um estímulo broncoconstritor. A via aérea espessada em uma ou mais de suas camadas apresenta fechamento maior de sua luz em resposta à mesma intensidade de contração do músculo liso.

Fisiopatologia

As substâncias liberadas na asma e as alterações morfológicas que surgem têm como denominador comum inflamação nas vias respiratórias e hiper-reatividade da parede brônquica a vários estímulos. Disso resulta obstrução brônquica, que é provocada por: (1) redução da luz por acúmulo de secreções e edema da mucosa e da submucosa; (2) broncoconstrição, causada por várias substâncias, como estimulação colinérgica, leucotrienos, prostaglandinas e histamina. Tais alterações explicam as manifestações clínicas da doença (dificuldade respiratória, sibilos) e a hiperinsuflação pulmonar. Quando ocorrem alterações morfológicas permanentes (remodelamento), além de manter-se o processo todo esse quadro fica ainda mais grave. Nessa fase, a perda de integridade das fibras elásticas também intensifica a broncoconstrição (fibras elásticas fornecem a força de recolhimento necessária para a volta das vias aéreas ao estado pré-constrito).

Bronquiectasia

Bronquiectasia é a doença caracterizada por dilatação permanente dos brônquios, provocada em geral por infecção e enfraquecimento da parede brônquica ou por defeito na sua formação. Muitos pacientes com bronquiectasia relatam história de doença pulmonar na infância, em geral de etiologia viral, complicada ou não por infecção bacteriana. Outros apresentam

certas condições predisponentes, como fibrose cística, anormalidades dos batimentos ciliares ou malformações do sistema respiratório.

A etiopatogênese da bronquiectasia não é totalmente conhecida. Na maioria dos casos, as lesões parecem resultar de infecção e obstrução dos brônquios, por fatores diversos. A propósito, entre as inúmeras classificações de bronquiectasias a mais útil parece ser a etiológica, isto é, a que classifica a doença nos tipos obstrutiva e não obstrutiva.

A *bronquiectasia obstrutiva* segue-se a obstrução, por qualquer causa, de um segmento da árvore brônquica. Com isso, ocorre retenção de secreções no segmento distal à obstrução, favorecendo infecções. Infecção repetida resulta em lesão e enfraquecimento da parede brônquica, levando a sua dilatação. No caso, a bronquiectasia localiza-se no segmento pulmonar obstruído. Muitas condições causam obstrução brônquica e bronquiectasia. É o caso de tumores de crescimento lento, como carcinoide brônquico, condroma e papiloma. Linfonodos hilares aumentados, como acontece classicamente na tuberculose, também podem obstruir brônquios. O lobo médio, por ter luz brônquica mais estreita do que outros segmentos pulmonares, está mais sujeito a obstrução. Nesses casos, o quadro é conhecido como *síndrome do lobo médio*. Em crianças, bronquiectasia pode se seguir a obstrução brônquica por aspiração de corpo estranho, em geral localizada no lobo inferior direito ou no segmento posterior do lobo superior direito.

A *bronquiectasia não obstrutiva* tem etiopatogênese menos conhecida. Pode ser congênita ou se associar a outras doenças. Na fibrose cística, infecções pulmonares repetidas favorecem enfraquecimento brônquico e bronquiectasia. Na discinesia ciliar, na qual um defeito congênito afeta os batimentos ciliares, também há infecções pulmonares recorrentes e maior risco de bronquiectasia. Por último, bronquiectasia pode dever-se a tracionamento (e dilatação) da parede brônquica por cicatrizes no parênquima pulmonar (bronquiectasia por tração).

Os brônquios dilatados são em geral de tamanho médio. As dilatações podem ser cilíndricas, quando o brônquio é uniformemente dilatado em toda a sua extensão, saculares, se a dilatação é maior na porção distal do brônquio dilatado, ou varicosa, quando apenas alguns segmentos mostram-se dilatados. Em condições normais, os brônquios são visualizados até 2 a 3 cm distantes da superfície pleural. Quando há bronquiectasia, os brônquios dilatados são vistos até a superfície pleural (Figuras 14.56 e 14.57). A bronquiectasia pode ainda ser seca ou úmida, dependendo da quantidade de secreção produzida. Na bronquiectasia úmida, a luz brônquica dilatada contém secreções, polimorfonucleares, macrófagos e células epiteliais descamadas. O epitélio mostra-se muitas vezes ulcerado, outras vezes com metaplasia escamosa e hiperplasia de células basais. A parede brônquica é inflamada e contém numerosos mononucleares, entre eles numerosos linfócitos T. A cartilagem mostra áreas de erosão. Muitas vezes, encontram-se agregrados linfoides exuberantes, com centros germinativos na parede brônquica (bronquiectasia folicular). Formam-se também anastomoses entre os vasos broncopulmonares, com abundante circulação brônquica. Ulceração desses vasos em meio ao processo inflamatório pode causar hemoptise, às vezes grave. Nos casos de evolução prolongada, surge fibrose peribrônquica. Muitas vezes, o parênquima pulmonar adjacente apresenta inflamação e fibrose de graus variados.

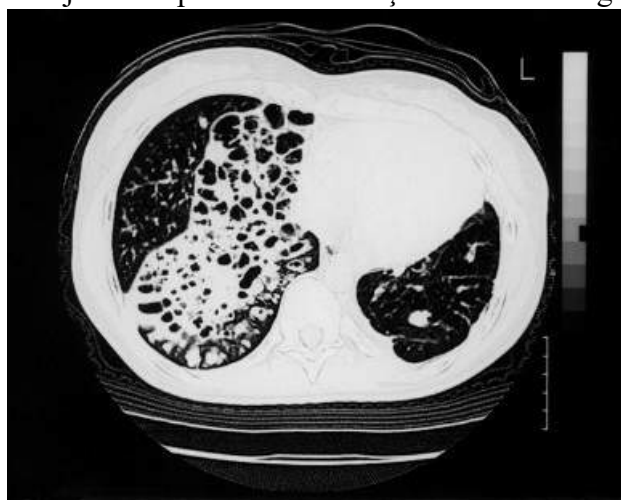



Figura 14.56 Bronquiectasia. Tomografia computadorizada. No pulmão direito, as vias aéreas dilatadas podem ser observadas até próximo da superfície pleural.

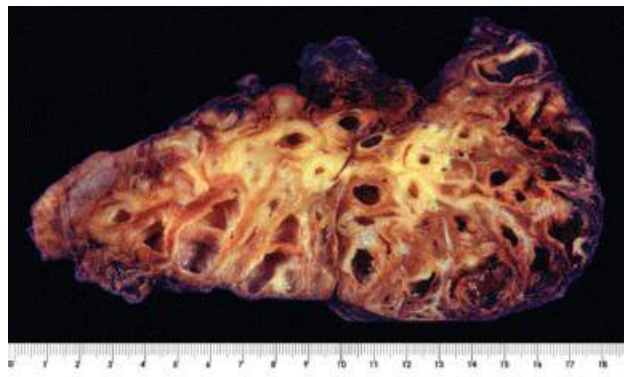



Figura 14.57 Bronquiectasia. Pulmão mostrando extensa substituição do parênquima normal por brônquios dilatados, tortuosos e de paredes espessas, visíveis até bem próximo da pleura.

Clinicamente, os pacientes apresentam tosse, febre e expectoração abundante, geralmente malcheirosa; naqueles com lesão mais grave, surge dispneia. Nos casos típicos, tosse e expectoração são mais frequentes pela manhã, quando o paciente se levanta. Nos pacientes com lesão extensa, pode haver insuficiência respiratória.

▸ Alterações vasculares e circulatórias

A circulação pulmonar possui características especiais pelo fato de receber todo o débito cardíaco direito (sangue venoso de todo o organismo), bem como por suas propriedades de regulação de resistência ao fluxo e pelo seu complexo papel metabólico. Por isso mesmo, distúrbios da circulação representam um componente importante na Patologia Pulmonar.

■ Embolia pulmonar

As artérias pulmonares recebem o sangue de todo o organismo, dentro de um sistema que se estreita progressivamente à medida que se aproxima do território alveolar. Partículas sólidas, líquidas ou gasosas trafegando no território arterial (êmbolos) impactam-se em algum segmento do leito arterial pulmonar, caracterizando o quadro de *embolia pulmonar* (Figuras 14.58). Embolia pulmonar pode ter origem trombótica (tromboembolia), gordurosa ou gasosa.

▸ **Tromboembolia pulmonar.** É praticamente impossível obter números reais sobre a verdadeira incidência de tromboembolia pulmonar (TEP) na população, isso porque o diagnóstico clínico nem sempre é preciso, o número de casos assintomáticos é grande e as taxas de necrópsia são baixas. Entretanto, números aproximados mostram que a incidência de TEP sintomática é de 100 a 180 casos/100.000 pessoas, o que faz dela a segunda causa mais frequente de doença cardiovascular aguda depois do infarto agudo do miocárdio. Além disso, a incidência de TEP aumenta progressivamente com a idade. Em muitos pacientes, TEP é grave e fatal; em 10% dos casos, o óbito ocorre em até uma hora, caracterizando a TEP como importante causa de morte súbita; a taxa de mortalidade em três meses pode chegar a 10 a 30%, sendo a TEP a terceira causa de óbito cardiovascular depois do infarto do miocárdio e do acidente vascular cerebral.

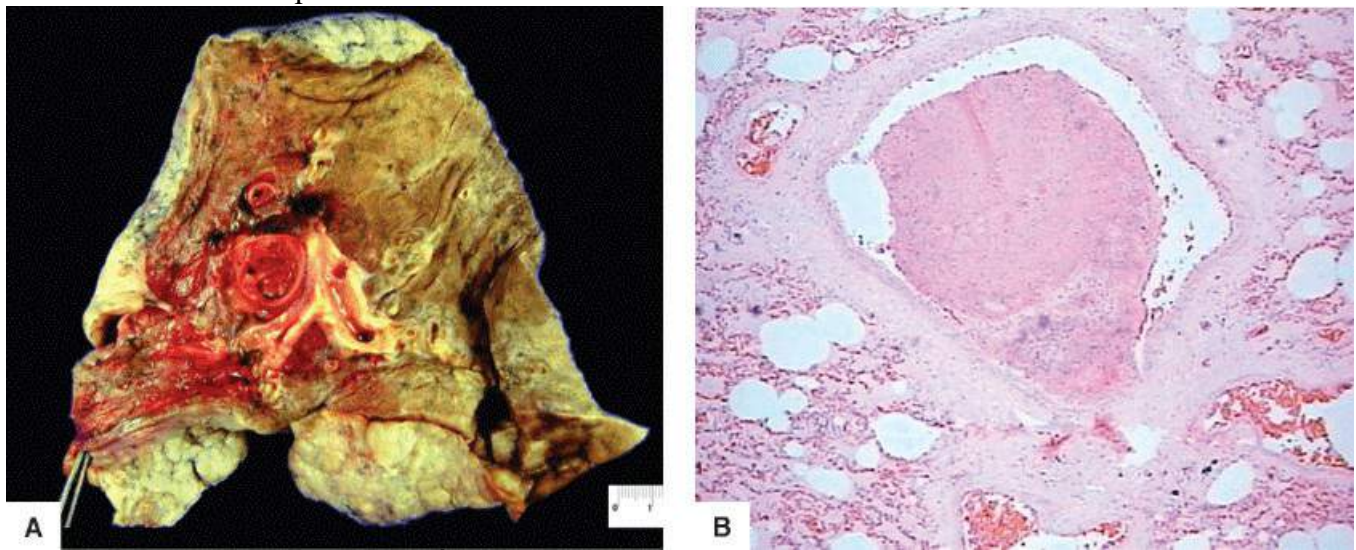



Figura 14.58 Tromboembolia pulmonar. **A.** Êmbolos em ramos grandes e médios das artérias pulmonares. **B.** Corte histológico mostrando êmbolo recente em ramo de médio calibre da artéria pulmonar.

Em cerca de 1.300 necrópsias realizadas no Serviço dos autores do capítulo em pacientes internados em hospital universitário, 12% apresentavam embolia pulmonar, sendo ela a causa de morte em 40% dos casos. Os estudos de necrópsia chamam atenção também para o fato de muito frequentemente (70% dos casos) o tromboembolismo não ter sido diagnosticado em vida, mesmo tendo contribuído para o óbito.

Em 80% dos casos de TEP, os trombos são formados em veias profundas dos membros inferiores (*trombose venosa profunda* – TVP). Menos frequentemente, os trombos formam-se no coração direito ou em cateteres venosos centrais. Embolia

pulmonar e TVP são componentes de um mesmo processo patológico de tromboembolismo venoso, devendo a doença de base ser tratada para prevenção de novos fenômenos embólicos.

Trombos venosos formam-se quase sempre no contexto de fatores predisponentes, na maioria dos casos sendo identificados os componentes da tríade de Virchow: hipercoagulabilidade, estase sanguínea e lesão endotelial. Trombose venosa profunda surge sobretudo em pacientes com: (1) hipercoagulabilidade sanguínea, por condições hereditárias (p. ex., fator V de Leiden, síndrome antifosfolipídeo) ou adquiridas (gravidez, câncer, anticoncepcionais hormonais, obesidade, doenças mieloproliferativas); (2) estase sanguínea, por insuficiência cardíaca, obstrução vascular local ou imobilização prolongada no leito, como após cirurgias ou em pacientes com doenças ortopédicas ou neurológicas; (3) lesões em veias, como na doença venosa crônica dos membros inferiores. Menos frequentemente, os trombos estão no coração direito (sobretudo na endocardite infecciosa, em arritmias cardíacas e na doença de Chagas) ou em cateteres venosos centrais. Apesar do destaque dado à TEP após longas viagens de avião, esta é uma causa pouco importante de tromboembolia.

▶ **Outras formas de embolia pulmonar.** Menos frequentemente do que na TEP, embolia pulmonar pode-se dever também a: (a) bolhas de gás no sangue por manipulação inadequada de equipos venosos ou variações abruptas de pressão atmosférica (mergulhadores ou barotrauma, ver Capítulo 9); (b) partículas de gordura, em indivíduos com traumatismos em locais com abundante tecido adiposo ou medula óssea gordurosa; (c) corpos estranhos, principalmente em usuários de drogas injetáveis; (d) líquido amniótico, geralmente após trabalho de parto prolongado; (e) células neoplásicas, em pacientes com tumores malignos disseminados.

As repercussões fisiopatológicas da embolia pulmonar variam desde alterações subclínicas até morte. As consequências principais são prejuízo da perfusão pulmonar, sobrecarga do coração direito e isquemia do parênquima. A gravidade da embolia pulmonar depende da quantidade de vasos pulmonares excluídos da circulação pela obstrução, que por sua vez depende do número e do tamanho dos êmbolos. Ao lado disso, pacientes com prejuízo da função respiratória, cardiopatas, idosos ou com distúrbios da coagulação tendem a desenvolver quadros mais graves. Dependendo da gravidade do caso, as consequências variam desde alterações subclínicas até morte súbita. Embolia pulmonar maciça é uma das poucas causas de verdadeira morte súbita. As manifestações principais são:

- Morte súbita por: (1) hipóxia aguda e/ou colapso circulatório, quando a embolia oblitera grandes ramos da artéria pulmonar (p. ex., embolia a cavaleiro na bifurcação do tronco da artéria pulmonar ou grande número de êmbolos menores); (2) falência aguda do ventrículo direito (*cor pulmonale agudo*)
- Infarto pulmonar, especialmente na embolia não fatal de ramos médios da artéria pulmonar ou nos casos em que há doença cardiopulmonar preexistente
- Hipertensão pulmonar, nos casos de embolia recorrente.

A evolução dos pacientes que sobrevivem à embolia pulmonar depende do controle adequado do evento patológico predisponente e da intensidade das sequelas cardiorrespiratórias. Prevenção da TVP é a melhor maneira de se prevenir embolia pulmonar. Em algumas situações, é necessária a administração de anticoagulantes por períodos prolongados; em outros, o controle da doença causadora (p. ex., correção de insuficiência cardíaca) é suficiente para evitar novos episódios. Medidas preventivas gerais de TVP incluem deambulação precoce após cirurgias ou parto, movimentação dos músculos dos membros inferiores em pacientes acamados e, em alguns casos, uso de meias compressivas.

Infarto pulmonar

Embolia em um ramo da artéria pulmonar pode resultar em isquemia no território irrigado. No entanto, o fato de o pulmão ter dupla circulação (brônquica e pulmonar) confere proteção ao órgão. Por esse motivo, oclusão de um pequeno ramo da artéria pulmonar não tem, em geral, maiores consequências ao parênquima pulmonar. Nos casos em que a circulação brônquica está acometida, contudo, como em pacientes com débito cardíaco reduzido, com congestão pulmonar por dificuldade de retorno venoso ou com doenças cardiopulmonares prévias, o risco de infarto pulmonar é maior. Na prática e devido à dupla circulação do órgão, apenas uma pequena porcentagem de embolias (em torno de 10%) resulta em infarto pulmonar. Infartos pulmonares são tipicamente hemorrágicos.

Os infartos pulmonares, que se localizam principalmente nos lobos inferiores e em mais de 50% dos casos são múltiplos, têm caracteristicamente a forma de cone ou cunha, com a base na pleura e o ápice voltado paro o vaso obstruído. As lesões têm coloração avermelhada e são bem delimitadas (Figura 14.59). Geralmente, há pleurite fibrinosa em correspondência com a lesão. Microscopicamente, o achado característico é necrose do parênquima pulmonar, sendo reconhecidas somente estruturas fantasmas de alvéolos, vasos e brônquios misturadas com sangue. Na periferia do infarto, há intensa hemorragia alveolar e congestão capilar. Quando causado por êmbolo séptico (p. ex., na endocardite infecciosa da valva tricúspide) ou quando há infecção secundária na área necrosada, o infarto transforma-se em abscesso. Com o passar do tempo, o infarto muda da coloração vinhosa para a acastanhada, pelo acúmulo de macrófagos com pigmento de hemossiderina. Inicia-se então o processo de reparação fibrosa, e a lesão é substituída por cicatriz

conjuntiva acinzentada, em geral pequena e que passa, na maioria das vezes, despercebida ao exame macroscópico convencional.

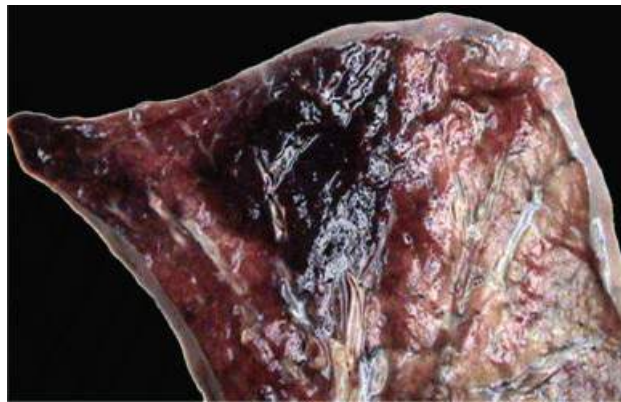



Figura 14.59 Infarto pulmonar. A lesão, de aspecto hemorrágico, mostra forma em cunha, é bem delimitada e tem localização subpleural.

■ Hipertensão pulmonar

A circulação pulmonar é morfológica e funcionalmente única no corpo humano. Os pulmões possuem circulação extensa e elaborada, mantendo os vasos pulmonares um delicado e complexo balanço de pressão e distribuição de fluxo que otimizam as trocas gasosas. A estrutura dos vasos pulmonares depende em grande parte do regime de pressão no seu interior. Em condições normais, a pressão arterial pulmonar corresponde a um sexto da sistêmica. Por tal razão, os vasos pulmonares têm paredes mais finas e maiores lúmens do que os vasos de mesmo tamanho da circulação sistêmica. Além disso, os vasos pulmonares respondem a situações de hipóxia com vasoconstrição, ao contrário da vasculatura sistêmica. A razão biológica dessa vasoconstrição seria otimizar o conteúdo de oxigênio no sangue, fazendo com que áreas pouco ventiladas sejam também pouco perfundidas. O preço dessa manobra em indivíduos em hipóxia crônica com vasoconstrição pulmonar persistente é o aumento da resistência vascular pulmonar e a consequente sobrecarga cardíaca direita.

Em adultos, a pressão arterial pulmonar em repouso é de 14 ± 3 mmHg. Valores acima de 25 mmHg no repouso são considerados patológicos e diagnósticos de hipertensão pulmonar. A pressão de oclusão da artéria pulmonar é próxima da pressão de relaxamento do ventrículo esquerdo; valores acima de 15 mmHg indicam aumento da pressão de relaxamento do ventrículo esquerdo, sugerindo doença cardíaca esquerda que eleva a pressão no compartimento pós-capilar. Valores normais da pressão de oclusão da artéria pulmonar caracterizam acometimento do território pré-capilar.

Várias condições podem causar aumento da pressão pulmonar. A classificação estabelecida em 2013 na Quinta Conferência Mundial em Hipertensão Pulmonar reconhece cinco formas de hipertensão pulmonar, resumidas a seguir e listadas no Quadro 14.2.

- ■ Hipertensão arterial pulmonar, caracterizada por acometimento do compartimento pré-capilar, na ausência de doença pulmonar ou tromboembólica crônica. Pode ser idiopática, hereditária, induzida por medicamentos (inibidores de apetite), ligada a doenças sistêmicas (esclerose sistêmica, lúpus eritematoso sistêmico), associada a infecção pelo HIV, hipertensão portopulmonar, associada a doença cardíaca congênita, esquistossomose e doença pulmonar veno-oclusiva/hemangiomatose capilar pulmonar. Em 80% dos casos da forma hereditária, encontram-se mutações no gene *BMPR-2* (*bone morphogenetic protein receptor* tipo 2)
- ■ Hipertensão pulmonar por doenças do coração esquerdo. Ocorre em pacientes com doença valvar ou ventricular esquerda, com aumento da pressão no átrio esquerdo e na circulação pulmonar. Até o momento, nenhum dos tratamentos para HP mostrou-se eficaz nessa forma da doença
- ■ Hipertensão pulmonar por doença pulmonar e/ou hipóxia. Surge em doenças pulmonares como DPOC, doença intersticial pulmonar, doenças relacionadas ao sono, hipoventilação alveolar, exposição crônica a altas altitudes e bronquiectasia. O tratamento reside no controle da doença pulmonar
- ■ Hipertensão pulmonar por tromboembolia crônica. Cerca de 4% dos pacientes que tiveram tromboembolia pulmonar aguda podem desenvolver mais tarde hipertensão pulmonar. Tratamento cirúrgico (tromboendarterectomia) é o tratamento de escolha nestes casos, sempre que possível
- ■ Hipertensão pulmonar multifatorial ou por mecanismo não esclarecido. Encontram-se neste grupo algumas doenças hematológicas, sarcoidose e mediastinite fibrosante. No Brasil, destaca-se a anemia falciforme, em que hipertensão pulmonar ocorre em até 40% dos pacientes.

Avanços importantes têm sido alcançados no entendimento da patogênese da hipertensão pulmonar. Na forma hereditária, são encontradas mutações principalmente em dois genes que codificam proteínas da família do receptor do TGF-β, o gene do receptor da proteína morfogenética do osso tipo 2 (*BMPR-2*) e o gene *ALK-1*, este em pacientes com a rara doença telangiectasia hemorrágica hereditária e hipertensão arterial pulmonar. Nas células musculares dos vasos, a BMPR-2 inibe a

proliferação celular e estimula a apoptose. Inativação do gene sinaliza para multiplicação celular, o que leva a proliferação das células musculares lisas e redução da luz vascular.

Quadro 14.2 Classificação da hipertensão pulmonar, segundo a 5a Conferência Mundial em Hipertensão Pulmonar (Nice, 2013)
Hipertensão arterial pulmonar
HAP idiopática
Hereditária
Induzida por drogas e toxinas
Associada a outras doenças
Doenças do tecido conjuntivo
Infecção pelo HIV
Hipertensão portal
Insuficiência cardíaca congênita
Esquistossomose pulmonar
Doença veno-oclusiva pulmonar e/ou hemangiomatose capilar pulmonar
Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido
Hipertensão pulmonar associada a doenças do coração esquerdo
Hipertensão pulmonar associada a doenças pulmonares e/ou a hipoxemia
Doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)
Doença pulmonar intersticial
Outras doenças pulmonares com padrões restritivos e obstrutivos mistos
Distúrbios respiratórios do sono
Distúrbios de hipoventilação alveolar
Exposição crônica a grandes altitudes
Anomalias do desenvolvimento pulmonar
Hipertensão pulmonar por trombose crônica e/ou embolia
Hipertensão pulmonar multifatorial ou por mecanismos não claros
Distúrbios hematológicos: anemia hemolítica crônica, doenças mieloproliferativas, esplenectomia
Doenças sistêmicas: sarcoidose, histiocitose de células de Langerhans, linfangioleiomiomatose, vasculites
Distúrbios metabólicos: glicogenoses, doença de Gaucher, doenças da tireoide

Na hipertensão pulmonar secundária a hipóxia ou a enfermidade pulmonar (p. ex., hipoxemia), agressão ao endotélio parece ser o desencadeador dos eventos que culminam em hipertensão arterial. Com isso, surgem vasoconstrição, trombose e proliferação de células endoteliais e musculares, que resultam no desequilíbrio entre substâncias vasoconstritoras e vasodilatadoras: diminuição de vasodilatadores (prostaciclina e óxido nítrico) e aumento de vasoconstritores (tromboxano, endotelina-1 e serotonina).

Clinicamente, os pacientes manifestam sinais de insuficiência respiratória progressiva e hipertrofia ventricular direita. Em 80% dos casos, ocorre óbito dois a cinco anos após o diagnóstico por *cor pulmonale* descompensado, tromboembolia ou pneumonia.

Os achados histológicos variam de acordo com a duração e a intensidade da hipertensão pulmonar. As lesões são progressivas e compõem um espectro que pode chegar até a chamada *arteriopatia pulmonar plexogênica*. Na hipertensão pulmonar de qualquer natureza, a lesão inicial consiste em hipertrofia da média e muscularização das pequenas arteríolas do parênquima pulmonar distal. Mais tarde, surge fibrose concêntrica laminar na íntima, que pode levar a obstrução da luz vascular (Figura 14.60 A). Nos casos mais graves, sobretudo na hipertensão arterial pulmonar e na secundária a cardiopatias congênitas com hiperfluxo pulmonar, ocorre necrose fibrinoide da parede arterial e formação das chamadas lesões plexiformes, que consistem em dilatação focal da artéria, ficando a luz preenchida por tufos capilares com luzes dilatadas, separados por células de núcleos hipercromáticos (Figura 14.60 B). Tais alterações podem ocorrer em todos os níveis da árvore vascular pulmonar. Nos casos mais graves, encontra-se ainda aterosclerose nos grandes ramos da artéria pulmonar. Êmbolos em vários estádios de organização sugerem etiologia tromboembólica da hipertensão pulmonar (Figura 14.60 C).

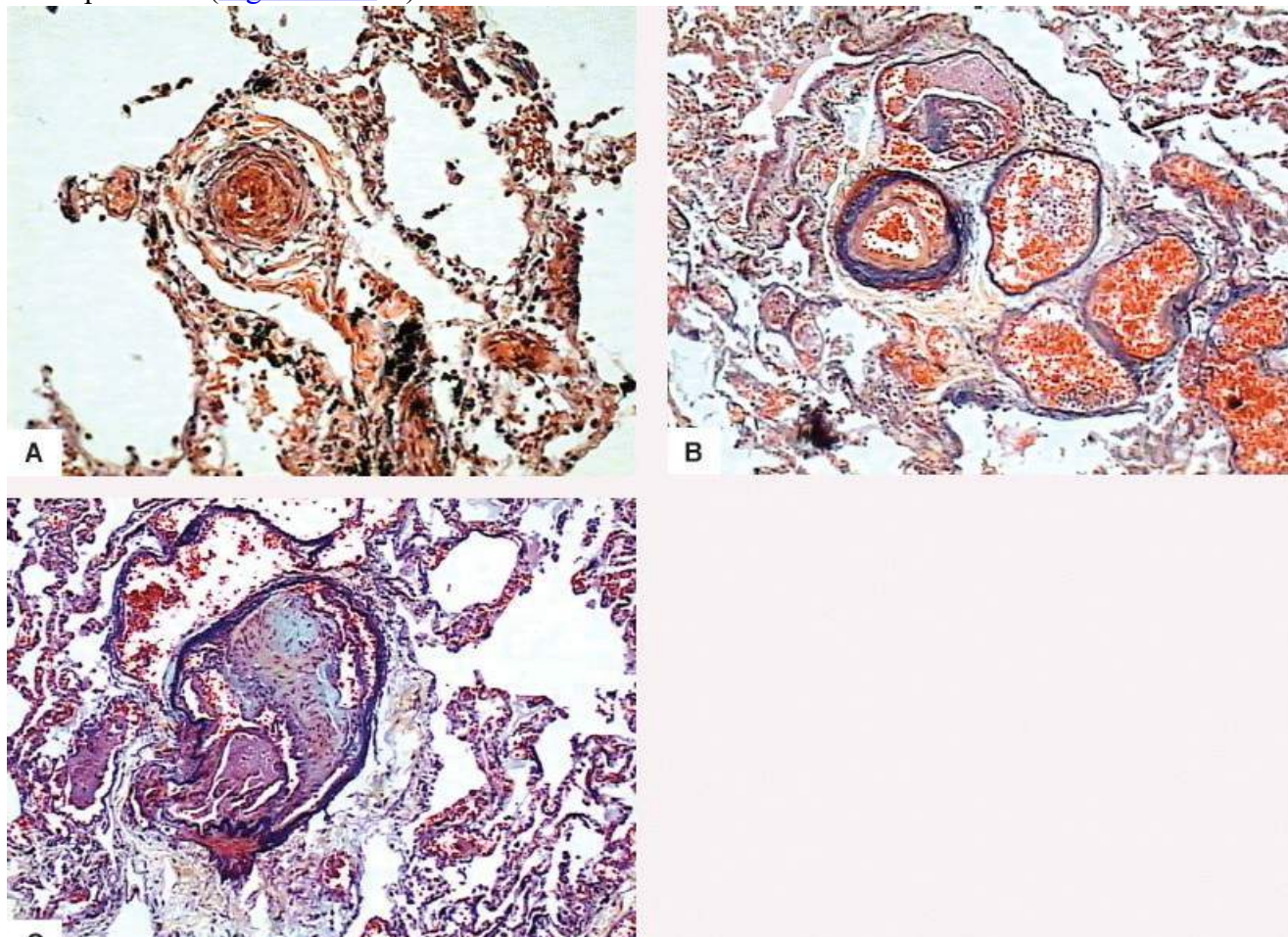



Figura 14.60 Hipertensão pulmonar. **A.** Arteríola pulmonar com hipertrofia acentuada da camada média e espessamento fibroso da camada íntima, com redução da luz vascular. **B.** Lesão plexiforme ou angiomatoide. Artéria pulmonar calibrosa, preenchida por tufos capilares irregulares. **C.** Artéria pulmonar com êmbolo revascularizado, caracterizado pela formação de novas luzes arteriais.

■ Edema pulmonar

A manutenção do equilíbrio adequado no balanço de fluidos através da barreira alvéolo-capilar é essencial para a função respiratória. Pela ação de forças de retração elástica no parênquima pulmonar, o interstício ao redor da microcirculação possui uma pressão subatmosférica, a qual oscila com os movimentos respiratórios. Esta condição particular faz com que a resultante das forças de Starling na microcirculação pulmonar seja no sentido de um fluxo contínuo de fluidos para o interstício, seja para absorver o excesso de líquido inalado pelas vias aéreas, seja para absorver fluidos provenientes dos capilares alveolares. Além das forças pressóricas, a regulação da homeostase de água nos pulmões se faz também por meio de canais transportadores de líquidos localizados tanto em células epiteliais alveolares e endoteliais como no epitélio de revestimento das vias aéreas. Os canais de água são o principal mecanismo pelo qual ela passa através das membranas biológicas. Nos pulmões, vários canais transportadores estão ativos, sendo os principais as aquaporinas 1 e 5, canais epiteliais de sódio (ENAC), canais dependentes de sódio e cloro (NKCC1) e a Na^+/K^+ ATPase (ver Capítulo 5).

A drenagem do excesso de líquido intersticial ocorre principalmente através de *vasos linfáticos* peribrônquicos e perivasculares, fazendo com que exista uma vazão basal pelo ducto torácico. O desbalanço desses mecanismos homeostáticos resulta em edema pulmonar, situação bastante frequente na prática médica e que, quando extenso, é potencialmente fatal.

Patogeneticamente, o edema pulmonar pode ser dividido em quatro grandes categorias: (a) por aumento da pressão hidrostática, ou cardiogênico; (b) por aumento da permeabilidade da barreira alvéolo-capilar; (c) por diminuição da pressão intersticial dos pulmões; (d) neurogênico. A subdivisão das causas de edema nessas categorias é muitas vezes imprecisa, visto que em muitos casos dois ou mais fatores podem estar associados.

Edema pulmonar cardiogênico

Edema por aumento da pressão hidrostática capilar surge em qualquer situação em que, aguda ou cronicamente, há aumento da pressão nos capilares pulmonares. O mecanismo principal é o desequilíbrio entre o débito cardíaco das câmaras direitas e a capacidade de propulsão da massa sanguínea pelas câmaras esquerdas. Condições patológicas que levam a falência aguda ou crônica do ventrículo esquerdo (arritmias cardíacas, lesões na valva mitral ou perda da massa ventricular funcionante por diversas causas), com preservação relativa do débito cardíaco direito, elevam a pressão nos capilares pulmonares e aumentam a movimentação de fluidos do compartimento intravascular para o interstício. Caso esse fluxo ultrapasse a capacidade de drenagem intersticial, o fluido extravasado dos capilares atinge a luz alveolar e compromete as trocas gasosas.

O desenvolvimento de edema pulmonar nessas condições depende de dois fatores: quantidade de fluido extravasado e capacidade de adaptação do sistema de drenagem linfática. Como a maioria dos mecanismos de homeostase do organismo é passível de adaptação, a duração do aumento da pressão intravascular altera bastante a probabilidade de edema. Em outras palavras, o mesmo nível de pressão nos capilares pulmonares pode resultar em edema alveolar grave (quando atua em intervalo de tempo curto) ou apenas em discreto quadro com repercussões clínicas pouco significativas caso o aumento ocorra em um escala de tempo maior, como na estenose mitral.

Edema pulmonar por aumento da permeabilidade alvéolo-capilar (síndrome do desconforto respiratório agudo ou dano alveolar difuso)

Ao lado da infecção por microrganismos hospitalares, esta forma de edema é a principal causa de morte nos grandes hospitais terciários de todo o mundo. O conceito de edema pulmonar por falha de contenção da barreira alvéolo-capilar começou a ser cristalizado no final dos anos 1960, com o progresso nos meios de manutenção da vida em serviços especializados de cuidados intensivos e do pós-trauma. A incorporação dos serviços de resgate aéreo nas frentes de batalha, nos traumatismos automobilísticos nas estradas e nas grandes cidades, a disseminação de técnicas assistenciais invasivas, como a circulação extracorpórea, e o desenvolvimento de cateteres venosos e arteriais de manutenção prolongada permitiram que um número inédito de indivíduos sobrevivesse ao impacto inicial de um traumatismo grave. Esta vitória inicial foi parcialmente eclipsada pelo aparecimento, em uma fração significativa dos casos aparentemente salvos pelas novas técnicas de assistência, de um quadro progressivo de insuficiência respiratória refratária ao tratamento habitual, com letalidade da ordem de 40% em séries recentes, apesar dos avanços nas terapias de suporte. Essa situação é denominada pelos patologistas como *dano alveolar difuso (DAD)* ou *pulmão de choque*, enquanto os clínicos utilizam a expressão *síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA)* ou *síndrome da angústia respiratória aguda (SARA)*. Estudos das características hemodinâmicas dos pulmões nesses pacientes revelaram que esse edema pulmonar potencialmente fatal instala-se com pressão capilar pulmonar normal ou mesmo abaixo da normal, indicando claramente que a causa do edema é o aumento da permeabilidade da barreira alvéolo-capilar.

O edema pulmonar cardiogênico é mais acentuado nos lobos inferiores. Os pulmões ficam aumentados de peso e, aos cortes, deixam fluir quantidade variada de líquido. Nos casos mais graves, na traqueia e brônquios encontra-se líquido espumoso. Microscopicamente, o edema situa-se inicialmente nos septos alveolares, os quais se encontram alargados e apresentam capilares congestos. Com a passagem de fluidos para as luzes alveolares, estas ficam preenchidas por material acidófilo e amorfo (Figura 14.61 A). A manutenção do edema pulmonar crônico, mesmo que discreto, como na insuficiência cardíaca com predomínio de câmaras esquerdas, caracteriza-se pelo encontro de macrófagos contendo pigmento de hemossiderina na luz alveolar e interstício pulmonar (células da insuficiência cardíaca ou células do vício cardíaco), em consequência da fagocitose continuada de hemoglobina pelos macrófagos alveolares (Figura 14.61 B).

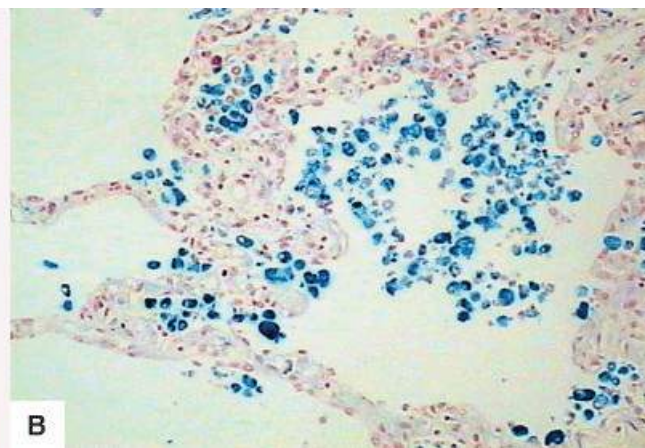
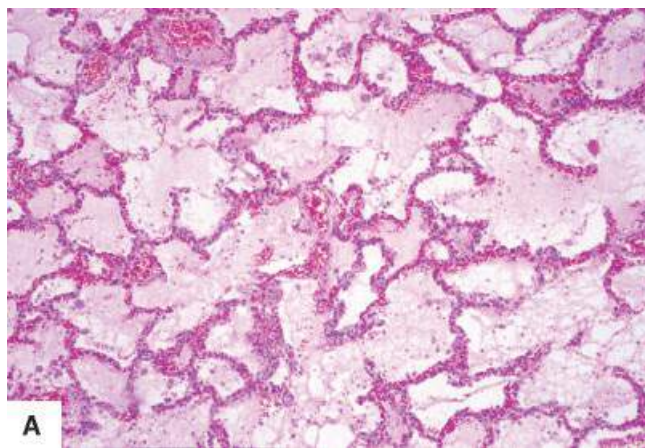



Figura 14.61 A. Edema pulmonar cardiogênico. Os espaços alveolares estão preenchidos por material fluido, hialino e acelular. Notar também congestão. **B.** Hiperemia passiva crônica pulmonar. Macrófagos de coloração azulada nos espaços alveolares contendo pigmento férrico no citoplasma. Coloração de Perls.

Em 2012, os critérios diagnósticos da SDRA foram revistos pelas Sociedades Europeia e Americana de Medicina Intensiva, sendo a atual definição conhecida como *definição de Berlim*. Os seguintes elementos são necessários para o diagnóstico clínico de SDRA: (1) insuficiência respiratória de instalação aguda (até uma semana após agressão clínica conhecida); (2) opacidades bilaterais na radiografia do tórax; (3) edema pulmonar de causa não hidrostática; (4) hipoxemia. A gravidade da hipoxemia é classificada em discreta, moderada ou grave, de acordo com os valores de PaO_2/FiO_2 (relação entre a pressão parcial do oxigênio arterial e a fração inspirada de oxigênio); hipoxemia discreta: valores de PaO_2/FiO_2 entre 200 mmHg e 300 mmHg, hipoxemia moderada: valores de PaO_2/FiO_2 entre 100 mmHg e 200 mmHg; hipoxemia grave: PaO_2/FiO_2 menor que 100 mmHg. São muitas e variadas as causas de SDRA, mas sobretudo infecções (pulmonares ou sistêmica – sepse), traumatismos variados e inalação de substâncias tóxicas (Quadro 14.3).

O denominador comum na patogênese das lesões é a inalação ou a circulação de agentes variados, infecciosos ou não, capazes de agredir a barreira alvéolo-capilar (BAC), tanto a partir da sua face epitelial como da endotelial. Agressões diretas nos pulmões ou em outras partes do organismo são capazes de desencadear as reações e as lesões indicadas a seguir.

Os agentes agressores podem lesar diretamente o endotélio vascular ou os pneumócitos tipo I; além disso, podem atuar indiretamente por estímulos inflamatórios ou por meio de moléculas sinalizadoras de agressão (alarminas ou PAMP/DAMP, ver Capítulo 4). Por tais estímulos, os macrófagos alveolares são ativados e passam a secretar IL-8 e TNF-α, que são quimiotáticos para neutrófilos. Estes, na luz alveolar e sob ação do próprio TNF-α e da IL-1, são ativados e liberam leucotrienos, oxidantes, proteases e fator ativador de plaquetas, os quais, agindo sobre o epitélio e o endotélio vascular, também são lesivos e potencializam o dano direto; tudo isso aumenta a permeabilidade da BAC e promove o extravasamento de plasma e hemácias e a deposição de fibrina na parede alveolar desnuda, formando as *membranas hialinas*, marcador histológico da lesão.

Quadro 14.3 Principais fatores de risco para o desenvolvimento de síndrome do desconforto respiratório agudo (dano alveolar difuso)
Lesão pulmonar direta (causas pulmonares)
Pneumonia
Aspiração de conteúdo gástrico
Contusão pulmonar
Afogamento
Inalação de gases tóxicos
Edema por reperfusão pós-transplante pulmonar
Ventilação mecânica com altos picos de pressão e/ou altas frações inspiradas de O_2
Lesão pulmonar indireta (causas extrapulmonares)
Septicemia
Politraumatismo
Circulação extracorpórea

Superdosagem de fármacos
Medicamentos citostáticos
Pancreatite aguda
Transfusões sanguíneas
Leptospirose

Lesão da BAC também provoca danos estruturais e funcionais no endotélio alveolar, prejudicando a conversão de angiotensina I em angiotensina II, o que contribui para o desenvolvimento de choque. Por outro lado, ativação de macrófagos alveolares pela intensa exsudação inflamatória alveolar faz com que os mesmos aumentem mais ainda a produção de citocinas, como TNF-α (Figura 14.62). Os mediadores inflamatórios assim gerados ganham a circulação sistêmica e podem originar a chamada *síndrome da reação inflamatória sistêmica (SIRS)*, situação que contribui para a chamada *falência de múltiplos órgãos* que tão frequentemente acomete pacientes internados em unidades de terapia intensiva e é a principal causa de morte deles.

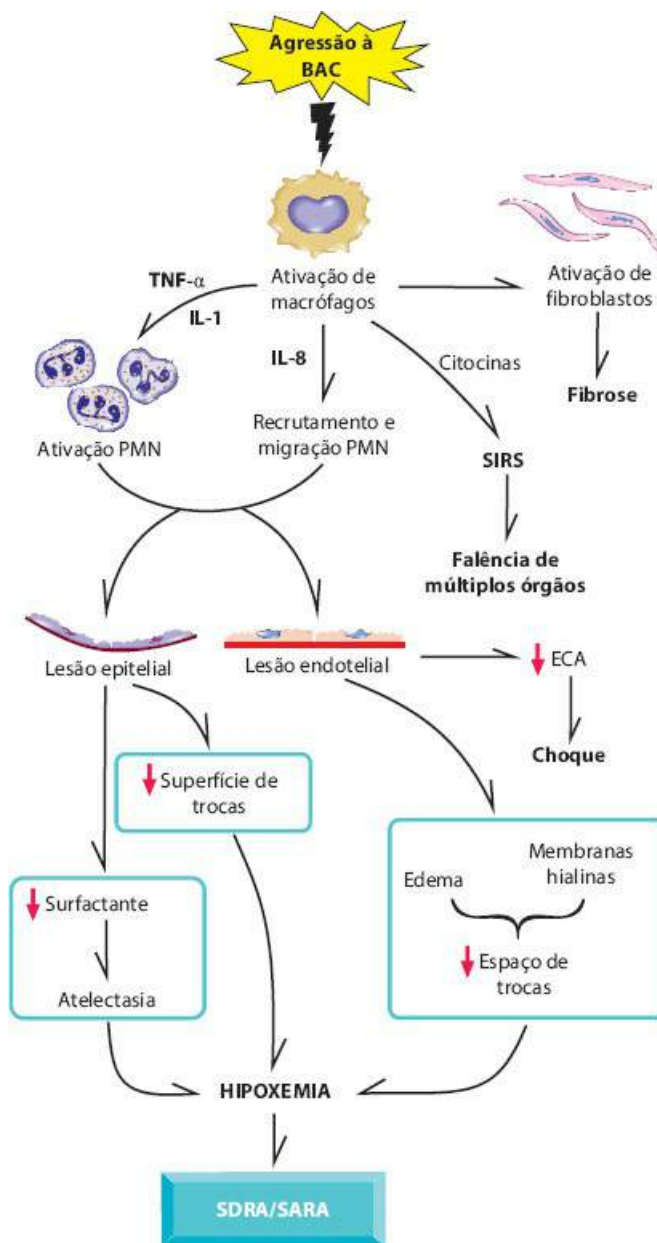



Figura 14.62 Mecanismos envolvidos na lesão da barreira alvéolo-capilar na patogênese do dano alveolar difuso. BAC = barreira alvéolo-capilar; PMN = polimorfonuclear neutrófilo; SIRS = síndrome da resposta inflamatória sistêmica; ECA = enzima conversora da angiotensina; SDRA = síndrome do desconforto respiratório agudo; SARA = síndrome da angústia respiratória aguda.

O processo inflamatório também ativa fibroblastos presentes nos septos alveolares, que liberam IL-8 (recruta neutrófilos no interstício) e secretam pró-colágeno, de modo que grande quantidade de fibras colágenas é produzida em pouco tempo, podendo levar a um quadro de fibrose pulmonar.

Cessada a agressão, há possibilidade de reparação da lesão pela proliferação de pneumócitos tipo II, que, devido à

atividade de suas bombas Na^+/K^+ ATPase dependentes, estimulam a reabsorção de Na^+ e água, contribuindo para a redução da quantidade do fluido alveolar. Este processo é facilitado ainda pelo transporte de água através de aquaporinas dos pneumócitos tipo I remanescentes e pela reabsorção de proteínas solúveis por difusão paracelular para o interstício ou por endocitose pelas células epiteliais dos alvéolos. Por fagocitose, os macrófagos alveolares removem as proteínas insolúveis e os restos de células inflamatórias que sofreram apoptose. O processo cicatricial continua com a formação de tecido de granulação e remodelamento do colágeno depositado na luz alveolar e no interstício septal. Uma vez instalada a lesão, sua evolução obedece a uma sequência clinicopatológica em três fases, muitas vezes com alterações superponíveis.

- **Fase exsudativa.** É a fase inicial do dano alveolar difuso, que se desenvolve nos primeiros quatro a sete dias. Macroscopicamente, os pulmões apresentam-se pesados, com diminuição da aeração e substituição da consistência esponjosa por uma borrachosa, com superfícies externa e de corte de coloração vinhosa, por vezes com hemorragia. Ao microscópio, observam-se edema alveolar e intersticial, áreas de hemorragia, restos celulares, plasma e fibrina na luz alveolar; estes últimos desenham internamente o território pulmonar distal, formando as *membranas hialinas*, que são a principal característica morfológica dessa fase (Figura 14.63 A). Os capilares alveolares mostram-se hiperêmicos e com grande acúmulo de neutrófilos na luz. Os ramos da artéria pulmonar apresentam contração da musculatura lisa, refletindo provavelmente hipóxia no território pulmonar e/ou liberação de mediadores vasoativos pelas células inflamatórias recrutadas. Outro achado característico é a intensa multiplicação de pneumócitos tipo II nos alvéolos, que pode ser interpretada como reação proliferativa para "calafetar os vazamentos" da barreira alvéolo-capilar. A proliferação dos pneumócitos II tem também efeitos adversos, como mudanças desfavoráveis nas características da substância surfactante pulmonar que podem resultar em áreas de colapso alveolar e dilatação dos ductos alveolares
- **Fase proliferativa.** Inicia-se no final da primeira semana da doença e é caracterizada pela organização e fibrose do exsudato intra-alveolar, com intensa proliferação de fibroblastos e formação de tecido de granulação (Figura 14.63 B). Ativação de fibroblastos leva a fibrose acentuada, que tem como ponto de partida a luz dos alvéolos e se processa com grande velocidade. Um pulmão com dano alveolar difuso na fase proliferativa é capaz de acumular, em poucos dias, tanto colágeno quanto o encontrado em uma fibrose intersticial crônica! Outro achado é o espessamento fibromuscular da parede dos ramos da artéria pulmonar, com possibilidade de aparecimento de hipertensão pulmonar grave. Macroscopicamente, os pulmões são mais pesados, têm coloração passando da vinhosa da fase exsudativa para a vermelho-acinzentada, são mais firmes devido à maior quantidade de colágeno e apresentam áreas de oclusão dos espaços aéreos alternadas com áreas dilatadas. Microscopicamente, nos alvéolos e ductos alveolares há grande quantidade de tecido de granulação, colágeno jovem e matriz extracelular rica em mucopolissacarídeos ácidos. O tecido cicatricial pode ocluir a luz alveolar e, pelo remodelamento, causar contração alveolar e consequente tração de áreas adjacentes, levando a dilatação destas, especialmente dos ductos alveolares
- **Fase fibrótica**. Inicia-se após três a quatro semanas do início do quadro e corresponde à evolução da fase proliferativa, com amadurecimento e remodelamento do processo cicatricial, com áreas nodulares de fibrose e formação de bronquiectasia por tração. Microscopicamente, há espessamento septal irregular, com aumento da dilatação e tortuosidade dos ductos alveolares. Este processo ocorre de forma irregular e nem sempre existe correlação entre os achados histológicos e a função pulmonar. Diferentemente, portanto, do edema pulmonar cardiogênico, em que a sobrevida do paciente pode acompanhar-se da restauração da estrutura pulmonar, no DAD podem ficar sequelas (cicatrizes) pulmonares.

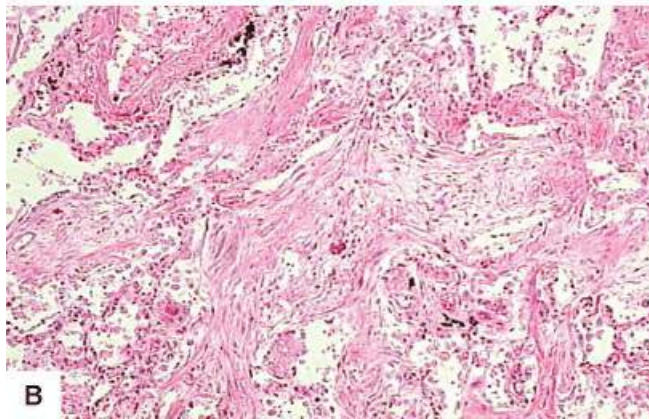
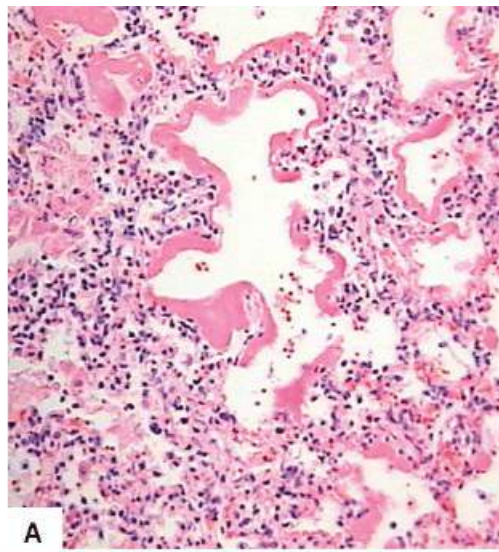



Figura 14.63 Dano alveolar difuso. **A.** Fase exsudativa. Espessamento dos septos alveolares por infiltrado inflamatório e substância amorfa e hialina (membranas hialinas) revestindo internamente os espaços alveolares. **B.** Fase proliferativa. Organização do exsudato intra-alveolar por tecido fibroso jovem, que ocupa a luz alveolar. Os septos alveolares encontram-se espessados por fibrose recente.

Edema pulmonar por redução da pressão intersticial

Aparece toda vez que ocorre redução da pressão do interstício que circunda a microcirculação pulmonar, “aspirando” fluidos da mesma. O processo ocorre quando há tendência a colapso dos alvéolos, situação esta que depende quase exclusivamente de alterações na funcionalidade do sistema surfactante. Com colapso alveolar, a pressão do interstício em torno de capilares alveolares torna-se negativa, aspirando líquido do interior destes. A condição clínica mais associada a disfunção do sistema surfactante é a prematuridade pulmonar, quando os recém-nascidos têm incapacidade total ou parcial de sintetizar surfactante por imaturidade dos pneumócitos do tipo II. A instabilidade alveolar e o edema que se seguem podem ser graves e contribuir para a morte da criança ou levar a alterações permanentes no desenvolvimento pulmonar nos sobreviventes, a chamada displasia broncopulmonar, já discutida.

Outra situação de edema pulmonar por disfunção do surfactante é a que ocorre por reexpansão de pulmões que estiveram colapsados por período prolongado. É o caso de pacientes com preenchimento do espaço pleural por líquido ou ar, situação na qual os movimentos respiratórios são reduzidos. A falta de mobilização das paredes dos alvéolos retira o principal estímulo para a produção de surfactante pelos pneumócitos do tipo II, situação que pode provocar edema quando a reexpansão pulmonar é feita após drenagem torácica.

Finalmente, edema por alterações nos níveis de pressão ao redor do interstício pulmonar pode ocorrer quando indivíduos são levados a grandes altitudes, como em alpinistas de elite.

Edema pulmonar neurogênico

Edema pulmonar neurogênico surge quando há aumento rápido da pressão intracraniana por lesão encefálica. Suas características são as mesmas do edema por aumento da permeabilidade vascular, isto é, extravasamento de fluido com alto teor proteico. Acredita-se que o edema decorra de grande descarga adrenérgica que surge em situações de aumento rápido da pressão intracraniana, causando, além de aumento abrupto da pressão hidrostática nos capilares pulmonares, provável ruptura da barreira alvéolo-capilar por estresse mecânico.

▸ Doenças pulmonares intersticiais difusas

As doenças pulmonares intersticiais difusas (DPID) têm como característica básica inflamação e fibrose predominantemente no interstício pulmonar. O interstício pulmonar, que é o espaço entre as membranas basais epitelial e

endotelial, é o sítio primário de agressão nesse grupo de doenças. As DPID, que podem ser agudas ou crônicas, representam cerca de 15% das doenças pulmonares não infecciosas e, muitas vezes, afetam não somente o interstício como também os espaços aéreos, as vias aéreas periféricas e os vasos adjacentes.

As alterações funcionais são de caráter restritivo (em contraste com as doenças obstrutivas) e caracterizam-se por redução da capacidade de difusão, dos volumes pulmonares e da complacência pulmonar. Os pacientes apresentam dispneia, taquipneia, estertores crepitantes, mas sem sibilâncias ou outros sinais de doença obstrutiva. Os exames de imagem (radiografia e tomografia computadorizada do tórax) mostram infiltrados difusos, formados por pequenos nódulos, linhas irregulares ou opacidades. Na fase final da doença, podem ocorrer alterações fibrosas difusas, levando ao chamado pulmão terminal ou em *favo-de-mel*.

Entre as DPID, incluem-se casos associados a exposição (ocupacional ou não) a agentes irritantes ou a doenças vasculares do tecido conjuntivo; pertencem também a este grupo algumas doenças granulomatosas (p. ex., sarcoidose e pneumonia de hipersensibilidade) e outras entidades raras, bem caracterizadas clínica e patologicamente, como histiocitose de células de Langerhans, linfangioleiomiomatose e pneumonia eosinofílica. As formas em que não se encontra uma causa ou associação específica são denominadas pneumonias intersticiais idiopáticas, que correspondem a aproximadamente 70% dos casos. A Figura 14.64 mostra a classificação das doenças intersticiais pulmonares difusas.

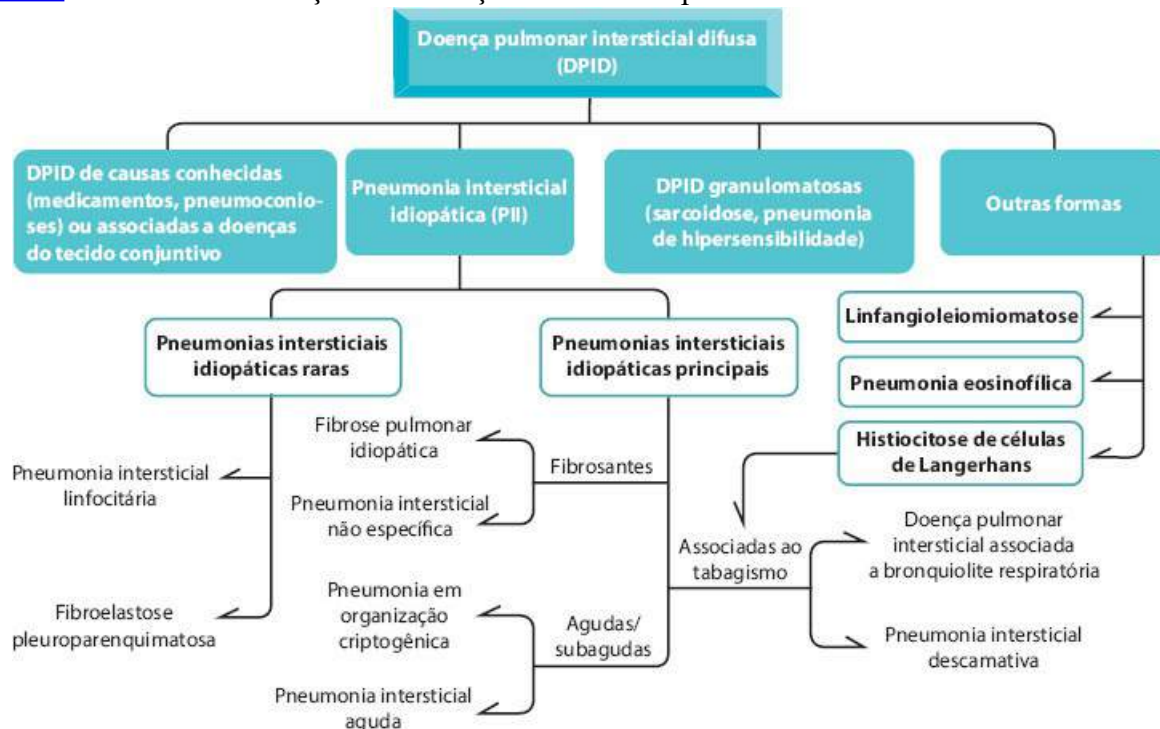



Figura 14.64 Esquema sobre as principais doenças pulmonares intersticiais difusas. (Adaptada de Travis *et al.*, ATS/ERS, 2013.)

Sarcoidose

Sarcoidose é doença granulomatosa sistêmica que pode acometer qualquer órgão do organismo, de preferência pulmões, linfonodos, olhos e pele. Nos pulmões, os granulomas se dispõem preferencialmente ao longo dos linfáticos do interstício peribrônquico e perivascular (Figura 14.65). Caracteristicamente, os granulomas são epitelioides e não caseificantes, tendem a confluir e a formar massas coalescentes; são ricos em células gigantes, podendo-se encontrar no citoplasma estruturas concêntricas calcificadas (corpos de Schaumann) ou inclusões estreladas (corpos asteroides).

A etiologia da sarcoidose é desconhecida, sendo a doença caracterizada por aumento de linfócitos T CD4+ nos pulmões, padrão de citocinas tipo Th1 e aumento de receptores solúveis para IL-2, tanto no parênquima pulmonar como no plasma. A proliferação de linfócitos T moduladores dos granulomas sarcoídicos é oligoclonal, sugerindo possível etiologia infecciosa. Até o momento, as tentativas de associação da doença com agentes etiológicos específicos falharam. Uma das linhas correntes de pensamento acredita que a sarcoidose não esteja relacionada a uma exposição específica, mas a uma resposta imunitária anormal e exacerbada em indivíduos geneticamente predispostos quando são expostos a determinados agentes do meio ambiente. O prognóstico é muito variável, podendo haver remissão espontânea ou induzida por esteroides ou evolução para fibrose pulmonar, o que ocorre em 20% dos casos.

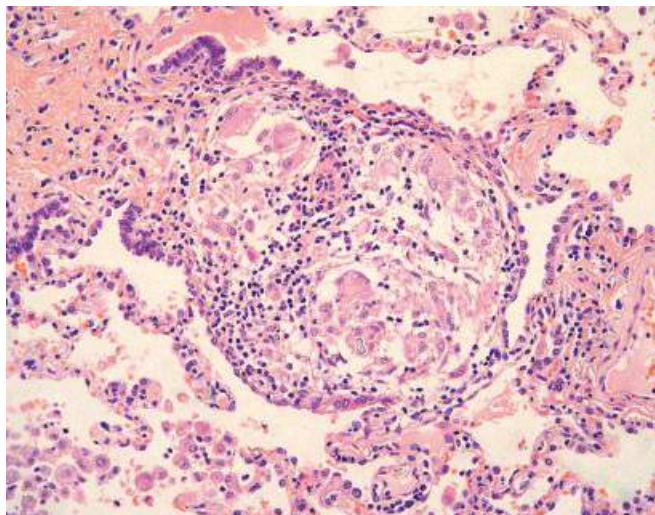



Figura 14.65 Sarcoidose. Granulomas epitelioides confluentes dispõem-se ao longo da drenagem linfática peribrônquica.

■ Pneumonias intersticiais por inalação de partículas

A inalação de partículas existentes no ambiente é capaz de provocar reação inflamatória no território broncoalveolar e causar fibrose intersticial. Patogeneticamente, as doenças intersticiais causadas por partículas inaladas diferem quanto à natureza do agente indutor. Dois tipos de doenças podem ser distinguidos: (a) causadas pela inalação de partículas orgânicas (pneumonia de hipersensibilidade, também conhecida como alveolite alérgica extrínseca); (b) ocasionadas pela inalação de material inorgânico (pneumoconioses).

Pneumonia de hipersensibilidade

Doença pulmonar intersticial causada pela inalação de partículas orgânicas, a alveolite alérgica extrínseca resulta de resposta imunitária a antígenos inalados de forma continuada, geralmente no contexto ocupacional ou doméstico. Acredita-se que esteja associada a reação de hipersensibilidade do tipo III contra agentes inalados, com participação da resposta imunitária celular e humoral. Na fase inicial, macrófagos ativados parecem envolvidos na patogênese; mais tarde, encontra-se aumento de linfócitos CD4/CD8+ e de citocinas (p. ex., IL-8) nos pulmões e elevação de anticorpos específicos no soro. Tratadores de aves, moedores de cana (bagaçose), indivíduos expostos a inalação de fungos e ácaros presentes nos sistemas de condicionamento de ar podem desenvolver processo inflamatório alveolar e de pequenos ramos bronquiolares. A inflamação caracteriza-se por grande número de linfócitos (por vezes esboçando folículos linfoides) e pequenos granulomas peribrônquicos malformados, os quais caracteristicamente não apresentam necrose e podem ser constituídos apenas por pequenos aglomerados de células gigantes (Figura 14.66). Nos estádios avançados da doença, encontra-se fibrose intersticial e bronquiolite obliterativa. O diagnóstico precoce é importante, visto que a interrupção da exposição ao agente causal é mandatória, no sentido de impedir fibrose e remodelamento do parênquima pulmonar distal.

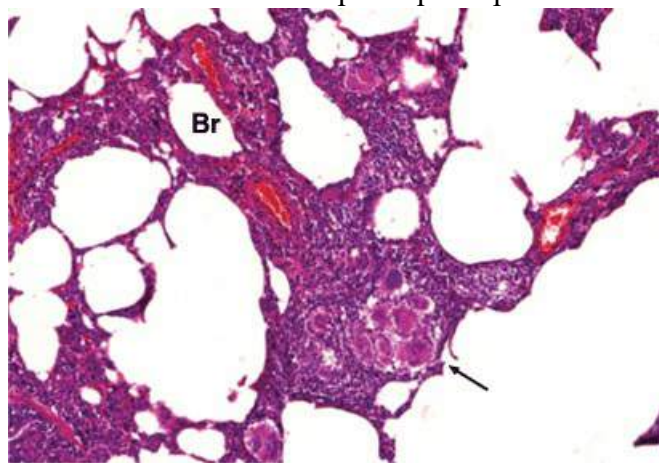



Figura 14.66 Pneumonia de hipersensibilidade. Parede bronquiolar (Br) espessada por infiltrado inflamatório misto com pequeno granuloma constituído por aglomerado de células gigantes (*seta*). A inflamação estende-se ao parênquima alveolar peribronquiolar.

Pneumoconioses

As doenças intersticiais causadas pela inalação de *partículas inorgânicas* são conhecidas pelo nome genérico de pneumoconioses. A importância das pneumoconioses no Brasil é enorme, quando se considera o grande número de indivíduos expostos a atividades de mineração regulamentadas ou não regulamentadas, bem como o extenso leque de ações industriais que liberam partículas com potencial tóxico e que carecem de regulamentação no país. Mineradores, empregados da construção civil, cavadores de poços, jateadores de areia e empregados da indústria de demolição representam uma amostra

dos diferentes agrupamentos profissionais sob risco de desenvolver pneumoconioses.

A gravidade e a evolução da doença dependem da forma, do tamanho (diâmetro aerodinâmico) e da quantidade de partículas inaladas, do tempo de exposição e do potencial fibrogênico do material inalado. As partículas mais deletérias são aquelas com 1 a 5 µm de diâmetro, pois podem alcançar as regiões mais distais do parênquima pulmonar (bronquíolos respiratórios, ductos alveolares e alvéolos). As partículas maiores que 10 µm de diâmetro são retidas pelo sistema mucociliar e as menores de 1 µm são em geral expiradas. As principais pneumoconioses estão descritas adiante (ver também Figura 3.6).

Pneumoconiose de mineradores de carvão

A mineração de carvão mineral é feita geralmente em minas de profundidade. A escavação de túneis, o escoramento dos túneis e a retirada das rochas são exemplos de atividades produtoras de poeira, fazendo com que os trabalhadores envolvidos tenham acesso a uma grande massa inalada de partículas de carvão. O carvão em si possui baixo potencial fibrogênico, mas induz a formação de nódulos antracóticos que tendem a aumentar com o tempo de exposição. Esta apresentação da doença dos mineradores de carvão é conhecida como *forma benigna*, sem alteração na função pulmonar, sendo caracterizada histologicamente por aglomerados de macrófagos alveolares contendo pigmento de carvão, conhecidos como máculas.

Em alguns indivíduos, esse comportamento “benigno” é substituído por uma doença de evolução muito mais agressiva, conhecida como *fibrose progressiva maciça*, em que se forma fibrose intensa e surge grave comprometimento funcional dos pulmões. Os fatores determinantes de fibrose progressiva maciça são pouco conhecidos, mas, aparentemente, a contaminação do minério de carvão com outros agentes (como a sílica) ou o desenvolvimento de tuberculose pulmonar parecem favorecer o desenvolvimento das formas graves dessa pneumoconiose.

Silicose

Silicose é a doença pulmonar causada pela inalação da forma cristalina de dióxido de silício, principalmente o quartzo. Ao ser fagocitado pelos macrófagos, existe quebra da estrutura do SiO_2, que, hidrolisado, gera SiOH, este muito tóxico para as células fagocitárias. Ativação persistente de macrófagos e quimiotaxia de novas células fagocíticas para o território alveolar geram uma espiral inflamatória que ativa mecanismos de fibrose local. Nesse processo, estão envolvidos o fator de crescimento de transformante beta (TFG-β), fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) e fibronectina. Inicialmente, as partículas inaladas de sílica evocam a formação de pequenos nódulos (Figura 14.67 A), que, com o tempo, formam áreas de fibrose nodular coalescente (Figura 14.67 B), mais frequentes nos lobos superiores. O aspecto mais deletério desse processo é que, uma vez atingida uma massa inalada crítica, a doença progride a despeito do afastamento do trabalhador da sua atividade profissional. A silicose tem grande associação com a tuberculose pulmonar, sendo a doença designada nesses casos *sílico-tuberculose*.

Asbestose

O asbesto (ou amianto) representa uma família de silicatos hidratados que têm em comum propriedades de alta maleabilidade e grande resistência à difusão de calor. Por essa razão, o asbesto tem grande potencial de utilização industrial, constituindo, misturado ao cimento, material para a construção de tubulações, telhas e recipientes diversos. Suas propriedades de condutividade térmica tornam o asbesto componente de freios de automóveis e de roupas e sistemas corta-fogo.

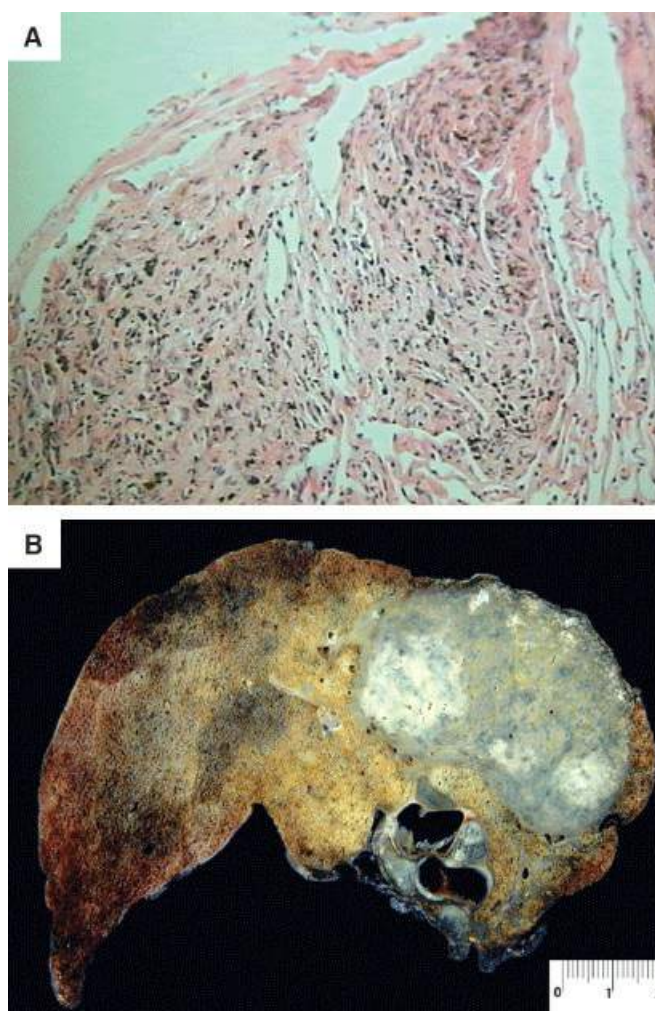



Figura 14.67 Silicose. **A.** Fase inicial das lesões, mostrando nódulo celular com antracose. **B.** Nódulos coalescentes que substituem o parênquima pulmonar.

Quando de sua extração, ou antes do seu processamento industrial, os asbestos formam fibras bastante afiladas, com diâmetro aerodinâmico que favorece sua penetração ao longo do trato respiratório, podendo atingir com grande facilidade o território alveolar. Há diferentes tipos de asbestos, os quais, além de potentes indutores de fibrose, são carcinogênicos. As doenças associadas à manipulação de asbestos são: (1) placas fibrosas pleurais; (2) fibrose pulmonar (asbestose); (3) mesotelioma; (4) carcinoma broncopulmonar; (5) carcinoma da laringe.

Considerando-se o impacto da doença nos trabalhadores, não é difícil imaginar as razões que levam a indústria de mineração de asbestos a se deslocar de países desenvolvidos, com maior regulação e normatização trabalhista, para aqueles com economia em expansão, como é o caso do Brasil.

Histologicamente, a asbestose caracteriza-se nas fases iniciais por inflamação com fibrose em torno de bronquíolos de pequeno calibre. Com o progredir da doença, os pulmões são envolvidos por fibrose intersticial difusa, de padrão inespecífico, que acomete preferencialmente os lobos inferiores. Na maioria dos casos, é possível encontrar partículas de asbesto em meio à fibrose, geralmente envoltas por uma "capa" de hemossiderina (corpos de asbestos) (Figura 14.68).

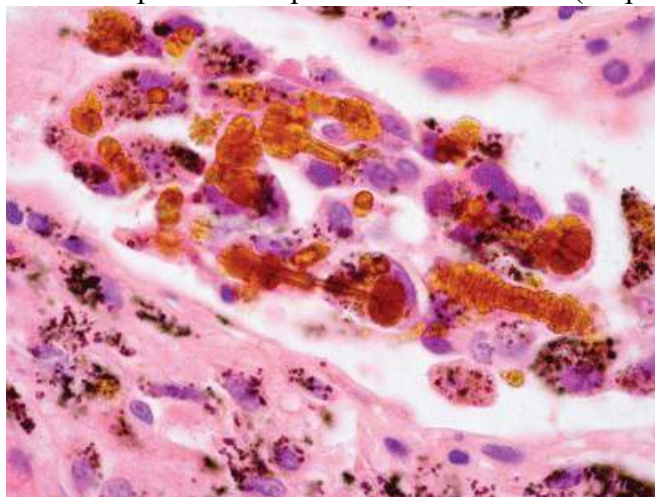



Figura 14.68 Corpúsculo de asbesto. Aspecto microscópico típico: estrutura fina e longa com as terminações em forma de

bulbos.

Pneumonias intersticiais idiopáticas (PII)

Trata-se de um grupo incomum de doenças intersticiais pulmonares, de etiologia desconhecida, cuja classificação clínica e patológica é bastante complexa. Para o seu diagnóstico, é necessária a interação de uma equipe de profissionais experientes, que inclui clínicos, radiologistas e patologistas (biópsia pulmonar a céu aberto é necessária para a correta avaliação dessas doenças). Progressos recentes na área, como uso de técnicas menos invasivas para a realização de biópsias pulmonares a céu aberto, avanços no emprego e entendimento de métodos de tomografia computadorizada de alta resolução e desenvolvimento de novos tipos de tratamento levaram à necessidade de uma nova classificação clínico-radiológico-patológica, na qual uma linguagem comum pudesse ser usada. Em 2002, num esforço de estudiosos americanos e europeus, foi publicada a Classificação das Pneumonias Intersticiais Idiopáticas da *American Thoracic Society/European Respiratory Society*. Nessa classificação, reforçou-se a necessidade de uma boa interação entre clínicos, radiologistas e patologistas para se chegar ao diagnóstico final. Tal classificação foi recentemente revisada, sendo publicada em 2013 a Atualização da Classificação das Pneumonias Intersticiais Idiopáticas.

Na classificação atual, seis entidades clínico-radiológico-patológicas constituem o grupo das Pneumonias Intersticiais Idiopáticas Principais, podendo estas ser ainda agrupadas em três categorias: (a) PII crônicas fibrosantes (fibrose pulmonar idiopática e pneumonia intersticial não específica); (b) PII associadas ao tabagismo (doença pulmonar intersticial associada a bronquiolite respiratória e pneumonia intersticial descamativa); (c) PII agudas ou subagudas (pneumonia em organização criptogênica e pneumonia intersticial aguda). Cada entidade apresenta padrão histológico distinto, como mostrado no Quadro 14.4. A nova classificação inclui também um grupo de pneumonias intersticiais idiopáticas raras (pneumonia intersticial linfocitária e fibroelastose pleuroparenquimatosa), além de incluir uma categoria "não classificável", quando o quadro clínico-histológico-radiológico não se insere em nenhum dos padrões descritos. O termo *idiopático* indica que a causa não é conhecida, embora cada um dos padrões histológicos descritos a seguir possa ocorrer em situações clínicas definidas ou com causas conhecidas, como uso de medicamentos, ou associação com doenças do tecido conjuntivo, como artrite reumatoide, síndrome de Sjögren e esclerose sistêmica. Embora pertencentes ao grupo de doenças idiopáticas, algumas dessas entidades estão associadas ao tabagismo.

Quadro 14.4 Classificação clínica e histológica das principais pneumonias intersticiais idiopáticas (PII), segundo a *American Thoracic Society/European Respiratory Society*, 2013

Categoria	Diagnóstico clínico-radiológico-patológico	Padrão histológico
PII fibrosantes crônicas	Fibrose pulmonar idiopática	Pneumonia intersticial usual
	Pneumonia intersticial não específica	Pneumonia intersticial não específica
PII associadas ao tabagismo	Doença pulmonar intersticial associada a bronquiolite respiratória	Bronquiolite respiratória
	Pneumonia intersticial descamativa	Pneumonia intersticial descamativa
PII agudas e subagudas	Pneumonia em organização criptogênica	Pneumonia em organização
	Pneumonia intersticial aguda	Dano alveolar difuso

Fibrose pulmonar idiopática

Fibrose pulmonar idiopática (FIPI) é doença pulmonar intersticial fibrosante de causa desconhecida, limitada aos pulmões, tendo um padrão de alteração à biópsia pulmonar conhecido como *pneumonia intersticial usual* (*usual interstitial pneumonia – UIP*). A doença afeta indivíduos acima de 50 anos e tem início insidioso, com dispneia. Em geral, os pacientes apresentam baqueteamento digital e estertores crepitantes inspiratórios do tipo velcro; funcionalmente, cursam com padrão respiratório do tipo restritivo. A evolução clínica é de piora progressiva, com sobrevida mediana de 2,5 a 3,5 anos. Sua identificação e correto diagnóstico são de suma importância, uma vez que apresenta o pior prognóstico entre as pneumonias intersticiais crônicas.

A patogênese da FIPI não está totalmente estabelecida, mas acredita-se ser causada por múltiplos surtos de agressão ao epitélio alveolar por agente desconhecido, endógeno ou ambiental, seguidos de ativação difusa das células epiteliais, com reparo inadequado. Parece que as células epiteliais ativadas secretem fatores fibrogênicos, como fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) e fator de crescimento transformante beta 1 (TGF-β1), que levam à transformação de fibroblastos em miofibroblastos, os quais produzem componentes da matriz extracelular. Assim, múltiplos ciclos de lesão e reparo epitelial inadequado resultam em fibrose pulmonar progressiva. Embora no passado a inflamação pulmonar tenha sido considerada por

vários autores como determinante no desenvolvimento da fibrose, o uso de agentes anti-inflamatórios, como corticosteroides, não tem se mostrado eficiente no controle da doença, sendo a hipótese inflamatória pouco valorizada atualmente.

Macroscopicamente, os pulmões apresentam volume reduzido e retrações pleurais por fibrose. Aos cortes, o órgão mostra áreas de fibrose e remodelamento cístico (favo-de-mel), de localização preferencial nas bases pulmonares e distribuição predominante subpleural (Figura 14.69 A). Histologicamente, a pneumonia intersticial usual tem substrato morfológico bem definido (Figura 14.69 B) que permite reconhecê-la pela típica heterogeneidade de distribuição das lesões, que incluem intensa fibrose intersticial com zonas de faveolamento, sobretudo subpleurais e paraseptais, que se alternam com áreas de pulmão normal. Em locais de transição entre a fibrose e o parênquima normal, observam-se os característicos "focos fibroblásticos", que correspondem ao tecido de granulação que marca a fase ativa da lesão.

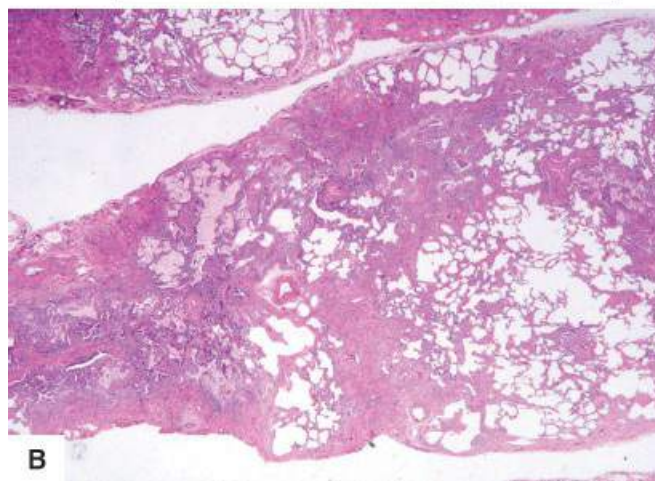
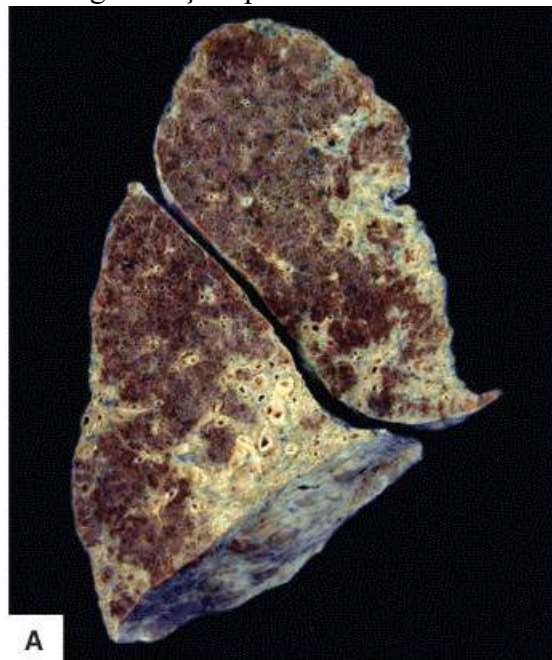



Figura 14.69 Pneumonia intersticial usual. **A.** Fibrose periférica com formação de cistos. **B.** Fase de remodelamento, que resulta na formação de cistos ao lado de traves de fibrose e áreas de parênquima pulmonar preservado.

Pneumonia intersticial não específica

A *pneumonia intersticial não específica* (*nonspecific interstitial pneumonia – NSIP*) representa um tipo particular de PII, apesar de seu padrão histológico ocorrer não apenas na condição idiopática, mas também associado a várias situações clínicas, como doenças do colágeno, pneumonia de hipersensibilidade, toxicidade por medicamentos e, às vezes, fibrose pulmonar familiar. Seu reconhecimento tem importância porque o prognóstico difere essencialmente daquele da FIPI. Em apenas uma minoria de casos, a doença pode levar à morte.

A idade média dos pacientes é de 40 a 50 anos e, ao contrário da FIPI, pode acometer crianças. A duração dos sintomas varia de 18 a 31 meses; os pacientes apresentam tosse, falta de ar, estertores crepitantes e manifestações gerais, como perda de peso e fadiga. Baqueteamento digital ocorre em 10 a 35% dos casos. As provas de função pulmonar evidenciam caráter restritivo, geralmente mais discreto do que na FIPI. Histologicamente, encontra-se padrão difuso e uniforme de comprometimento pulmonar, com graus variados de inflamação e fibrose no interstício. Dependendo do padrão histológico predominante, distinguem-se duas formas de apresentação: celular e fibrótica. A *forma celular* caracteriza-se por infiltrado inflamatório discreto ou moderado, difuso, no interstício pulmonar. Focos de pneumonia em organização podem estar presentes, mas são pouco evidentes. Agregados linfoides são comuns. Na *forma fibrótica*, encontra-se espessamento difuso

dos septos alveolares por fibrose, sem distorção da arquitetura pulmonar. Pode haver inflamação discreta. A forma celular responde melhor à terapia com corticosteroides, enquanto a forma fibrótica parece ter pior evolução.

Pneumonia em organização criptogênica

Trata-se de entidade clinicopatológica cujo padrão histológico é de pneumonia em organização, com ou sem extensão da lesão para os bronquíolos terminais. A doença era conhecida como *bronquiolite obliterante com pneumonia em organização (BOOP)*, estando este termo atualmente em desuso. O substrato histológico de pneumonia em organização é comum a várias situações clínicas, como infecções, reações a medicamentos e colagenoses. O diagnóstico de *pneumonia em organização criptogênica* (*cryptogenic organizing pneumonia – COP*) é estabelecido, portanto, somente após exclusão de todas as outras afecções que podem ter o mesmo substrato morfológico. Os pacientes, cuja idade média é de 55 anos, apresentam doença de curta duração (até três meses), com tosse, dispneia e febre. Mialgias e suores não são infrequentes, e muitos casos são tratados com antibióticos antes do diagnóstico da doença. Funcionalmente, os pacientes têm doença restritiva discreta ou moderada. A maioria dos casos apresenta melhora significativa com esteroides. Histologicamente, a doença caracteriza-se por "pólipos" de tecido de granulação envolvendo primariamente ductos alveolares e álveolos, com ou sem comprometimento dos bronquíolos terminais. A arquitetura alveolar encontra-se preservada (Figura 14.70).

Pneumonia intersticial aguda

Pneumonia intersticial aguda (*acute interstitial pneumonia – AIP*), que acomete adultos, difere do restante das pneumonias intersticiais idiopáticas por tratar-se de doença aguda e rapidamente progressiva. Descrita inicialmente por Hamman e Rich, manifesta-se clinicamente com insuficiência respiratória aguda, com quadro histológico de dano alveolar difuso (DAD), indistinguível do encontrado em pacientes com SDRA. Nesse sentido, portanto, o termo pneumonia intersticial aguda deve ser reservado exclusivamente aos quadros idiopáticos de DAD.

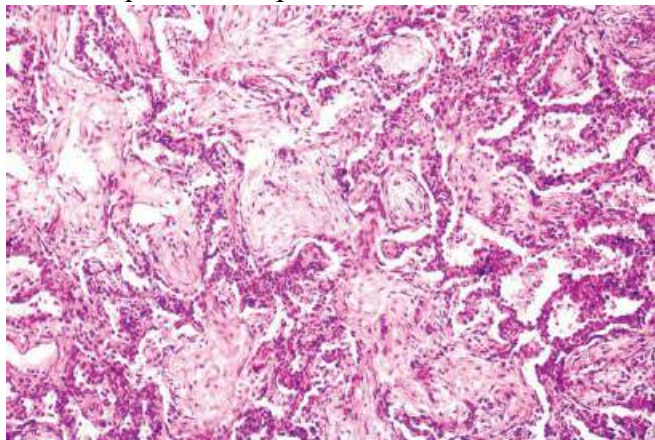



Figura 14.70 Pneumonia em organização. Notar "pólipos" de tecido de granulação no interior de bronquíolos e alvéolos.

Os pacientes apresentam em geral doença prodrômica prévia do tipo viral, com febre, mal-estar, mialgias e artralgias. Alguns dias depois, passam a apresentar dispneia progressiva e consolidações pulmonares bilaterais e difusas. Funcionalmente, os pacientes apresentam quadro restritivo com hipoxemia grave que culmina rapidamente em insuficiência respiratória. A mortalidade é alta, em torno de 40%. Histologicamente, observa-se DAD nas fases exsudativa e/ou fibroproliferativa (Figura 14.63). Se o paciente sobrevive, pode evoluir para fibrose ou para restauração da arquitetura pulmonar normal.

Pneumonia intersticial linfocitária

Pneumonia intersticial linfocitária (*lymphocytic interstitial pneumonia – LIP*) caracteriza-se por infiltrado linfocítico denso ao longo dos septos alveolares, de natureza não linfomatosa, pertencendo provavelmente ao espectro das hiperplasias pulmonares linfoides, assim como a bronquiolite linfocitária. Em adultos, é mais comum em associação com desordens de natureza imunitária, principalmente síndrome de Sjögren, cirrose biliar primária, anemia perniciosa, miastenia *gravis* ou hepatite autoimune. Em crianças, é frequentemente associada à infecção pelo HIV, sendo a LIP uma condição definidora de AIDS. A forma idiopática é incomum, sendo incluída no grupo das PII raras.

A LIP manifesta-se geralmente entre 30 e 50 anos, predominando em mulheres. As manifestações são inespecíficas e incluem tosse, dispneia, perda de peso e fadiga, muitas vezes de difícil separação da eventual doença de base. Radiograficamente, aparece infiltrado pulmonar reticulonodular, com ou sem áreas de consolidação. A tomografia computadorizada mostra padrões micronodular ou em vidro fosco, ambos de caráter inespecífico. Linfadenopatia hilar ou mediastinal e derrames pleurais são raros. O curso clínico é variável, havendo desde casos estáveis até outros com evolução para fibrose pulmonar. Histologicamente, encontra-se infiltrado intersticial acentuado que acomete principalmente as porções distais, composto por linfócitos maduros, plasmócitos e macrófagos. O infiltrado espessa os septos alveolares e envolve as regiões peribrônquicas e perivasculares. O quadro pode ser acompanhado de agrupamentos de macrófagos e granulomas frouxos, malformados.

Doenças pulmonares intersticiais associadas ao tabagismo

Este grupo de doenças inclui as seguintes entidades: (1) doença intersticial pulmonar associada a bronquiolite respiratória (*respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease – RBILD*); (2) pneumonia intersticial descamativa (*desquamative interstitial pneumonia – DIP*); (3) histiocitose de células de Langerhans.

Apesar de serem incluídas no grupo das *pneumonias intersticiais idiopáticas*, RBILD e DIP pertencem ao espectro das doenças pulmonares intersticiais associadas ao tabagismo. Também incluída neste grupo está a histiocitose de células de Langerhans, condição clínica que ocorre quase exclusivamente em fumantes ou ex-fumantes.

Doença intersticial pulmonar associada a bronquiolite respiratória

Bronquiolite respiratória, lesão encontrada nas vias aéreas terminais de fumantes, caracteriza-se por acúmulos de macrófagos pigmentados no parênquima pulmonar peribronquiolar e na luz de bronquíolos terminais e respiratórios, associados a espessamento da parede de bronquíolos por inflamação, discreta fibrose e hipertrofia muscular. Tal padrão é encontrado frequentemente em pulmões de fumantes assintomáticos; raras vezes e por razões inexplicadas, alguns indivíduos têm manifestações clínicas e radiológicas de doença pulmonar intersticial discreta. Nesses casos, o termo *doença intersticial pulmonar associada a bronquiolite respiratória* deve ser empregado. A doença afeta fumantes entre 25 e 55 anos de idade, na maioria das vezes do gênero masculino. As manifestações incluem tosse e expectoração, com estertores em dois terços dos pacientes. A radiografia evidencia infiltrados reticulonodulares, mas pode ser normal em 20% dos casos. A tomografia computadorizada exibe áreas com alterações em vidro fosco ou tênues densidades nodulares. Há boa resposta aos corticosteroides. Histologicamente, as lesões têm distribuição bronquiolocêntrica, encontrando-se acúmulos de macrófagos granulares, repletos de pigmento marrom-dourado, acompanhados de enfisema centrolobular, infiltrado inflamatório e espessamento septal discretos (Figura 14.44).

Pneumonia intersticial descamativa

Apesar do nome, não ocorre descamação do epitélio alveolar como antigamente suposto, mas sim acúmulo de macrófagos no interior da luz alveolar, de maneira difusa. Pela similaridade das lesões e pela associação constante com o tabagismo, acredita-se que a pneumonia intersticial descamativa seja o estágio final no espectro da RBILD.

Pneumonia intersticial descamativa (DIP) acomete indivíduos na faixa de 40 a 50 anos, fumantes, predominantemente homens (2:1). Os pacientes apresentam doença insidiosa, com tosse seca e dispneia por meses, podendo culminar em insuficiência respiratória. Funcionalmente, os pacientes têm distúrbio restritivo discreto e volumes pulmonares normais. Com a cessação do fumo e o uso de esteroides, a maioria dos pacientes melhora. Histologicamente, o quadro caracteriza-se por acúmulos de macrófagos nos alvéolos (Figura 14.71). Os septos alveolares tornam-se espessados por infiltrado de mononucleares, sendo característica a reatividade dos pneumócitos, que assumem forma cuboidal típica. A DIP diferencia-se da RBILD por faltar o caráter bronquiolocêntrico desta última, tendo distribuição difusa nos pulmões.

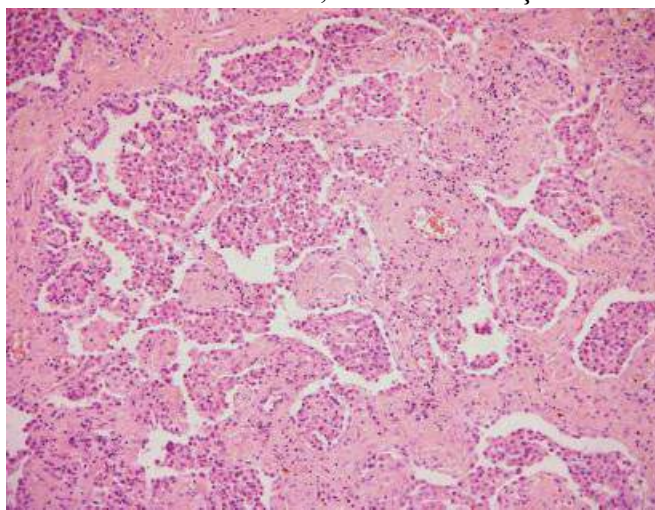



Figura 14.71 Pneumonia intersticial descamativa. Espaços alveolares preenchidos por macrófagos e septos espessados por fibrose.

Histiocitose de células de Langerhans

Histiocitose de células de Langerhans é doença intersticial pulmonar fortemente relacionada ao hábito de fumar (associação encontrada em 90% dos casos) e caracterizada por lesões nodulares constituídas pela proliferação de células de Langerhans (Figura 14.72 A e B). A doença acomete adultos jovens (3ª e 4ª décadas), com discreta predominância em mulheres. Tosse e dispneia são manifestações comuns, ocorrendo pneumotórax em 10% dos casos. A tomografia computadorizada do tórax mostra opacidades reticulonodulares mais acentuadas nas zonas médias e inferiores dos campos pulmonares. Observam-se ainda cistos de paredes finas e nódulos. Testes de função pulmonar mostram alterações tanto obstrutivas como restritivas. Histologicamente, são encontradas lesões nodulares bronquiolocêntricas contendo células de Langerhans e outras células inflamatórias, incluindo linfócitos T CD8+, macrófagos e número variado de eosinófilos. As células de Langerhans têm aspecto histológico característico, lembrando um macrófago com núcleo irregular e convoluto;

podem ser identificadas também pela imuno-histoquímica com os marcadores proteína S100 e CD-1A (Figura 14.72 C). À medida que evoluem, as lesões tornam-se mais fibróticas e menos celulares, podendo resultar em cicatriz de formato irregular ou grosseiramente estrelada. O parênquima alveolar adjacente à fibrose mostra hiperdistensão e/ou enfisema de tração, além de destruição da parede de bronquíolos e dilatação da luz. As formações císticas resultam de cavitação dos nódulos ou da associação de enfisema de tração com dilatação de pequenas vias aéreas distais; tais lesões podem se romper na cavidade pleural e causar pneumotórax. O restante do parênquima mostra alterações associadas ao uso de cigarro, como bronquiolite respiratória do fumante e acúmulos de macrógafos pigmentados intra-alveolares semelhantes aos encontrado na DIP. Cessação do tabagismo pode evitar a progressão da doença.

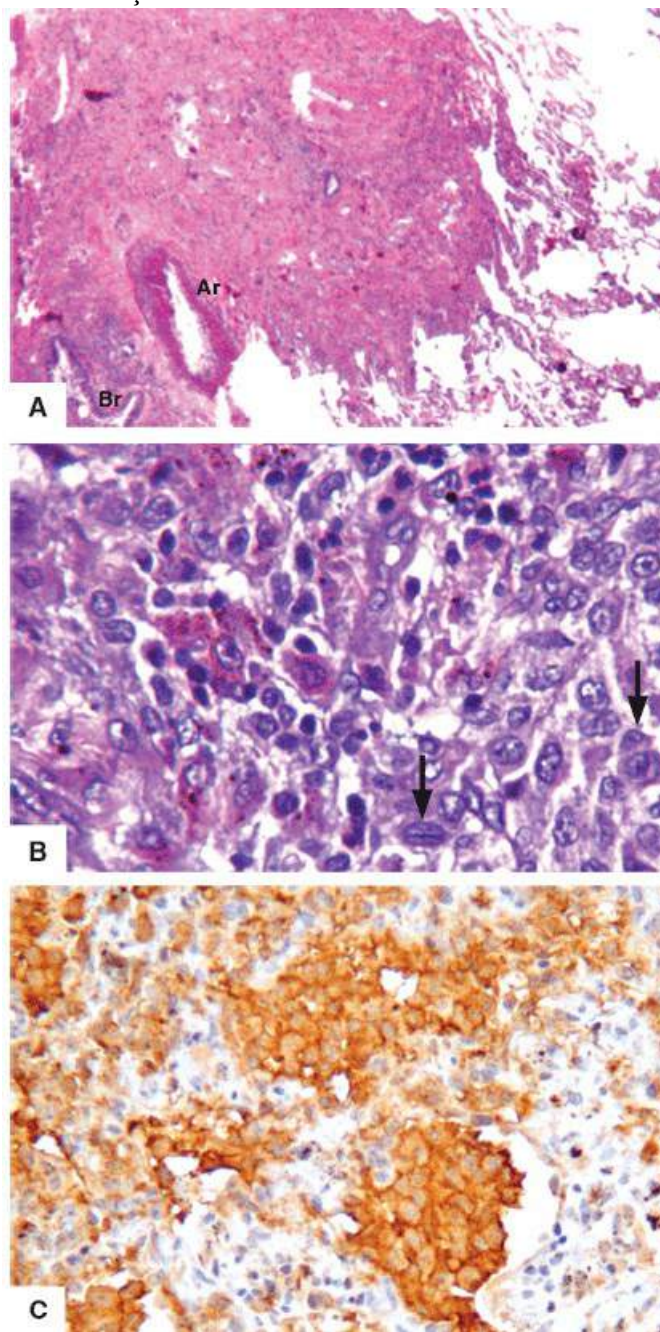



Figura 14.72 Histiocitose de células de Langerhans. **A.** Lesão nodular e irregular peribrônquica contendo infiltrado inflamatório misto em meio a fundo parcialmente hialinizado. Br = bronquíolo, Ar = artéria pulmonar. **B.** Lesão constituída por células de Langerhans, que mostram núcleo grande e convoluto (*setas*). Há também linfócitos, eosinófilos e macrófagos pigmentados. **C.** Imuno-histoquímica positiva para células CD1A.

■ Transplante pulmonar

O primeiro transplante pulmonar humano foi realizado em 1963 pelo Dr. James Hardy, mas somente a partir do final da década de 1980 é que o número de transplantes pulmonares passou a ser expressivo. Desde então, houve grandes avanços técnicos no procedimento, que atualmente é realizado rotineiramente em grandes centros ao redor do mundo, incluindo o Brasil. O transplante pulmonar representa muitas vezes a única alternativa para o tratamento de pacientes com doença pulmonar terminal. Em princípio, qualquer paciente com pneumopatia terminal não neoplásica pode ser considerado para transplante, sendo atualmente as indicações mais frequentes DPOC, fibrose pulmonar idiopática, fibrose cística e hipertensão pulmonar. Enquanto as duas primeiras acometem preferencialmente indivíduos adultos e idosos, a fibrose cística representa

um grupo bem mais jovem de pacientes que podem se beneficiar do transplante pulmonar, incluindo crianças.

Com o número crescente de transplantes pulmonares, as biópsias transbrônquicas do pulmão transplantado tornam-se cada vez mais comuns, tendo como principais objetivos a avaliação de rejeição e a investigação de possíveis infecções. Além de rejeição e infecção, outros elementos podem ser identificados na biópsia transbrônquica: aspiração pulmonar, dano alveolar difuso, pneumonia em organização, doenças recorrentes no órgão transplantado (p. ex., sarcoidose, histiocitose de células de Langerhans) e doenças pulmonares do doador.

Como em outros transplantes de órgãos, as infecções pulmonares são comuns no indivíduo transplantado, representando a principal causa de morbidade e mortalidade nesses pacientes. Os principais agentes no pulmão transplantado são bactérias (50% das infecções), seguidas por vírus (principalmente citomegalovírus), fungos e micobactérias.

A rejeição do enxerto pode ser aguda ou crônica, mediada por células ou por anticorpos. Com os atuais regimes de imunossupressão, as rejeições agudas são menos comuns, sendo a rejeição crônica a principal complicação que limita a sobrevida a longo prazo. Desde 1990, a Sociedade Internacional de Transplante Cardíaco e Pulmonar adota um sistema padronizado de classificação histológica de rejeição do transplante pulmonar em biópsias transbrônquicas, sendo a revisão mais recente de 2007. Tanto na rejeição aguda como na crônica, as alterações afetam os pequenos vasos pulmonares e as vias aéreas distais. O Quadro 14.5 resume as alterações histológicas associadas à rejeição, que são classificadas de acordo com a intensidade, com a localização do infiltrado celular e com a presença ou não de fibrose.

Quadro 14.5 Classificação histológica de rejeição de transplante pulmonar, segundo a Sociedade Internacional de Transplante Cardíaco e Pulmonar (2007)
A. Rejeição aguda
Grau 0 – ausente
Grau 1 – mínima
Grau 2 – discreta
Grau 3 – moderada
Grau 4 – acentuada
B. Inflamação de vias respiratórias
Grau 0 – ausente
Grau 1 – baixo grau
Grau 2 – alto grau
Grau X – não classificável (ausência de representação bronquiolar na biópsia transbrônquica)
C. Rejeição crônica das vias respiratórias: bronquiolite obliterante
0. ausente
1. presente
D. Rejeição vascular crônica – esclerose vascular acelerada

▸ **Rejeição celular.** *Rejeição celular aguda* pode ocorrer em qualquer momento após o transplante (dias a anos), mas é mais comum entre 2 e 9 meses. Histologicamente, caracteriza-se por infiltrado de mononucleares perivascular, que pode ser acompanhado por bronquiolite linfocitária.

Na *rejeição celular aguda tipo A*, encontra-se inflamação linfocitária perivascular, podendo conter outras células como eosinófilos, neutrófilos e plasmócitos. Sua gravidade é determinada pela magnitude do infiltrado perivascular, infiltração subendotelial (endotelite) e extensão do infiltrado inflamatório aos alvéolos adjacentes (Figura 14.73).

A *rejeição celular aguda tipo B* caracteriza-se por infiltrado linfocitário bronquiolar, podendo associar-se à rejeição aguda vascular. Esta forma de rejeição representa importante fator de risco para rejeição crônica, sendo sua gravidade determinada pelo grau de inflamação.

Rejeição celular crônica surge em geral após um ano, mas pode ocorrer a qualquer momento a partir das primeiras semanas pós-transplante. Trata-se da principal complicação que limita a sobrevida a longo prazo, podendo afetar até 50% dos pacientes após três anos de transplante. Episódio de rejeição aguda representa importante fator de risco para rejeição crônica.

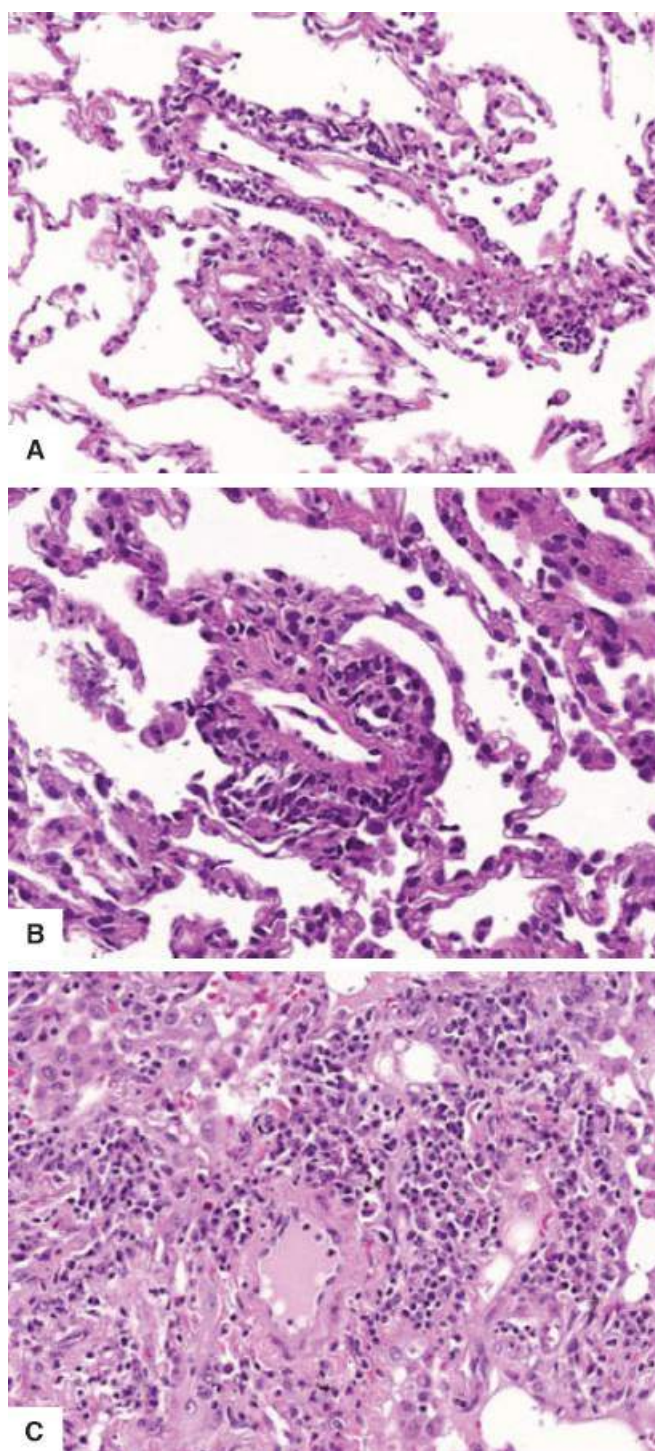



Figura 14.73 Rejeição celular aguda, caracterizada por infiltrado linfocitário perivascular. **A.** Infiltrado mononuclear mínimo (A1), constituído por uma ou duas camadas de linfócitos perivasculares que não agridem a camada endotelial. **B.** Infiltrado discreto (A2), constituído por linfócitos e raros eosinófilos, que ocupam toda a circunferência do vaso, com discreta agressão endotelial. **C.** Rejeição celular aguda moderada (A3). O infiltrado inflamatório estende-se da região perivascular para o interstício dos septos alveolares adjacentes.

A *rejeição crônica do tipo bronquiolite obliterante (C)* constitui forma crônica e progressiva de oclusão das vias aéreas por processo inflamatório e fibrosante. No início, a fibrose é frouxa e contém células inflamatórias; mais tarde, torna-se mais densa e eosinofílica, comprometendo a submucosa e a luz bronquiolar. A biópsia transbrônquica é pouco sensível para detecção de bronquiolite obliterante, sendo em geral necessária biópsia a céu aberto para esse diagnóstico. A síndrome da bronquiolite obliterante, que representa a principal causa de morte após um ano de transplante, manifesta-se clinicamente por perda da função pulmonar por obstrução progressiva das vias aéreas que não responde a broncodilatadores; histologicamente, encontra-se bronquiolite obliterante (Figura 14.74 A).

Na *rejeição crônica vascular (D)* existe espessamento fibrointimal de artérias e veias, com ou sem inflamação (Figura 14.74 B).

▶ **Rejeição humoral.** Rejeição aguda mediada por anticorpos, reconhecida como forma importante de rejeição pós-transplante cardíaco e renal, tem sido cada vez mais valorizada no transplante pulmonar. Seu diagnóstico requer uma abordagem multidisciplinar que inclui sinais clínicos de disfunção do enxerto, anticorpos circulantes doador-específicos e

alterações morfológicas. As alterações histológicas são inespecíficas e incluem capilarite neutrofílica, sinais de rejeição aguda e crônica e dano alveolar difuso. A imunorreatividade capilar para C4d (ativação do complemento) é indicativa de rejeição aguda mediada por anticorpos (ver Figura 17.42 C).

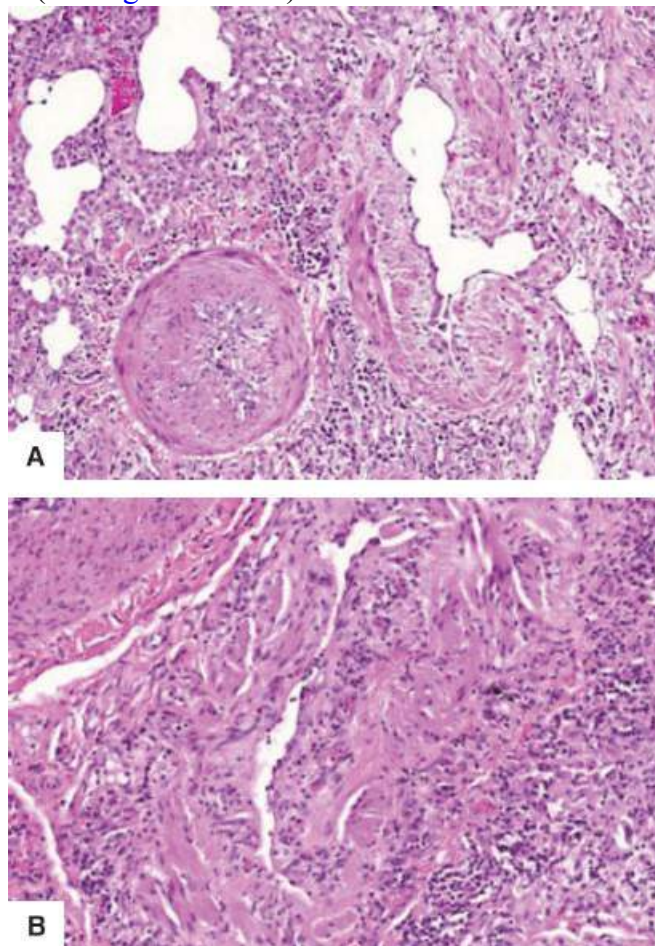



Figura 14.74 Rejeição crônica. **A.** Comprometimento bronquiolar (C), padrão bronquiolite obliterante, caracterizado por fibrose da submucosa que se estende à luz bronquiolar, associada a discreto infiltrado inflamatório. **B.** Rejeição crônica vascular (D), mostrando espessamento fibrointimal da parede de artéria pulmonar de médio calibre e redução acentuada da luz vascular.

▸ Neoplasias

■ Carcinoma broncopulmonar

O câncer pulmonar constitui importante problema de saúde, sendo uma das causas mais comuns de morte por neoplasias malignas. Sua incidência vem crescendo nos últimos 60 anos, coincidindo com um aumento paralelo na produção de tabaco e no consumo de cigarros. A partir de 1950, o carcinoma pulmonar passou a ser considerado um problema de saúde pública, tornando-se a causa mais comum de morte por câncer em homens nos Estados Unidos.

A neoplasia é prevalente no mundo todo, em ambos os gêneros. O número estimado de câncer pulmonar no mundo aumentou mais de 50% desde 1985, alcançando, em 2012, 1.820.000 casos, o que representou 12% de novos casos de neoplasias malignas, com 1.600.000 mortes, responsável por 18% dos óbitos relacionados com câncer. Ao mesmo tempo, houve declínio na incidência desse câncer em países com campanhas rigorosas antitabaco. Ao lado disso, há particularidades no perfil do câncer pulmonar no gênero feminino. Em mulheres, além do aumento notável da sua incidência nas últimas décadas, a taxa de mortalidade por carcinoma do pulmão continua crescendo, ao contrário de outras neoplasias malignas, nas quais o número de óbitos vem diminuindo ou se mantendo estável, como acontece com o câncer da mama. Independentemente do tipo histológico e em ambos os gêneros, o carcinoma pulmonar predomina entre 35 e 75 anos, com pico de 55 a 65 anos. A taxa de sobrevida em cinco anos varia de 7,0 a 21%, dependendo do país analisado, sendo maior nos países desenvolvidos.

No Brasil, a prevalência e a mortalidade do câncer do pulmão são altas. Segundo a Estimativa de Incidência de Câncer do Instituto Nacional de Câncer (INCA), em 2013 o câncer de pulmão foi responsável por 24.486 mortes, sendo 14.811 em homens e 9.675 em mulheres, conferindo-lhe o primeiro lugar nas estatísticas de mortalidade por neoplasias malignas. Para 2014, estimaram-se 27.330 novos casos, sendo 16.400 em homens e 10.930 em mulheres.

Existe grande heterogeneidade citológica e histológica das neoplasias pulmonares. Na classificação da OMS de 2015 dos tumores pulmonares, houve modificações expressivas em relação à classificação de 2004, sendo as principais: (1) mudança profunda na classificação dos adenocarcinomas; (2) agrupamento dos tumores neuroendócrinos (carcinoma de células pequenas, carcinoma neuroendócrino de células grandes e tumores carcinoides típico e atípico); (3) exclusão das variantes

dos carcinomas de grandes células; (4) inclusão do tipo histológico carcinoma sarcomatoide. O Quadro 14.6 mostra a classificação das neoplasias epiteliais pulmonares.

A frequência de cada tipo histológico e a distribuição entre os gêneros varia de país para país. Em muitos locais, o carcinoma epidermoide é o mais frequente em homens. Em geral, sua incidência varia de acordo com a série de pacientes estudados (média de 25% de todos os tumores pulmonares), correspondendo a 44% dos cânceres do pulmão em homens e a 25% em mulheres. Os adenocarcinomas incidem mais em mulheres (42% dos tumores, contra 28% em homens) e em média são responsáveis por 40% dos casos de neoplasia pulmonar, sendo o tumor mais frequente em ambos os gêneros.

Os carcinomas do pulmão originam-se de células capazes de se dividir, as quais são potencialmente suscetíveis a sofrer transformação capaz de produzir lesões pré-neoplásicas, como displasia, carcinoma *in situ*, hiperplasia adenomatosa atípica e hiperplasia difusa de células neuroendócrinas; mais tarde, tais lesões podem dar origem aos diversos tipos de tumores pulmonares.

Quadro 14.6 Classificação das neoplasias epiteliais pulmonares malignas (OMS 2015, resumida)
Adenocarcinoma
Lepídico
Acinar
Papilífero
Micropapilífero
Sólido
Mucinoso invasivo
Fetal
Entérico
Adenocarcinoma minimamente invasivo
Lesões pré-invasivas: hiperplasia adenomatosa atípica, adenocarcinoma in situ
Carcinoma epidermoide (de células escamosas ou espinocelular)
Tumores neuroendócrinos
Carcinoma de pequenas células
Carcinoma neuroendócrino de grandes células
Tumor carcinoide: típico, atípico
Lesão pré-invasiva: hiperplasia difusa idiopática pulmonar de células neuroendócrinas
Carcinoma de grandes células
Carcinoma adenoescamoso
Carcinoma sarcomatoide
Tumores do tipo glândulas salivares
Carcinoma mucoepidermoide
Carcinoma adenoide cístico
Carcinoma mioepitelial-epitelial
Adenoma pleomórfico

Etiopatogênese

Assim como ocorre com muitas outras neoplasias, a gênese do câncer pulmonar resulta da interação de fatores ambientais com alterações genômicas múltiplas. De longe, o fumo, sobretudo em associação com outras substâncias, como asbestos, radônio e radicais livres, é responsável por cerca de 90% dos casos de câncer do pulmão em homens e 70% em mulheres.

O risco de um indivíduo fumante desenvolver câncer pulmonar depende de vários fatores, como carga tabágica, tipo de

cigarro e forma de inalar. Em cada inalação, o indivíduo entra em contato com mais de 4.000 substâncias químicas, muitas delas carcinogênicas, sobretudo hidrocarbonetos policíclicos aromáticos, nitrosaminas, aminas aromáticas, aldeídos, compostos orgânicos (benzeno, cloreto de vinil) e inorgânicos (arsênico, cromo, radônio, chumbo e polônio). Os hidrocarbonetos policíclicos aromáticos e as nitrosaminas são os carcinógenos mais potentes contidos na fumaça do cigarro. Os primeiros associam-se mais ao carcinoma de células escamosas, provavelmente pelo tamanho da partícula facilitar sua deposição em brônquios proximais, enquanto as nitrosaminas se depositam preferencialmente em bronquíolos terminais, favorecendo o aparecimento de adenocarcinomas. Além de dados clínicos e epidemiológicos, outra evidência do papel do fumo na carcinogênese pulmonar é o fato de que indivíduos fumantes muitas vezes apresentam alterações celulares que antecedem o surgimento do tumor invasivo, como metaplasia escamosa, displasias e carcinoma *in situ*. Cerca de 20% dos fumantes desenvolvem câncer pulmonar.

Estima-se que 15% dos cânceres do pulmão em indivíduos não fumantes resultem de fumo passivo. Outros estudos, porém, acreditam que parte desses casos em "fumantes passivos" esteja associada a fatores do meio ambiente, como agentes ocupacionais ou inalação de gás radônio proveniente do solo que penetra no ambiente domiciliar por ser um gás nobre derivado do urânio 238.

Fumantes e não fumantes apresentam variações na apresentação dos tipos histológicos. Carcinoma de células escamosas e carcinoma de pequenas células, por exemplo, têm alta associação com o tabagismo. Parece que as mulheres são mais suscetíveis do que homens aos efeitos carcinogênicos do fumo.

Além do tabagismo, que é a principal causa de câncer do pulmão, poluição atmosférica (*indoor* e *outdoor*), que contém inúmeras substâncias carcinogênicas, como arsênico, cobre, cádmio e ácido sulfúrico, além de hidrocarbonetos policíclicos aromáticos derivados da queima de fósseis, parece ser responsável por 2% das neoplasias pulmonares malignas.

A observação relativamente recente de associação entre doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e câncer pulmonar em não fumantes sugere uma possível relação entre DPOC e neoplasias do pulmão independente do tabagismo, provavelmente por meio de inflamação crônica na gênese dos tumores.

Muitos estudos associam anormalidades em oncogenes e genes supressores de tumor com o aparecimento do câncer pulmonar. O oncogene *RAS* tem grande interesse. Em fumantes, transversões de guanina para timina são atribuídas a carcinógenos contidos no tabaco, como o benzopireno; tais mudanças são suficientes para transformar o proto-oncogene em oncogene *RAS*. Como discutido no Capítulo 10, o oncogene *RAS* causa transformação celular, é um dos principais oncogenes em tumores humanos e está associado a numerosas neoplasias malignas. Outros oncogenes envolvidos no aparecimento do carcinoma pulmonar são o *MYC* e o *HER-2/NEU*.

O gene supressor de tumor mais comum em cânceres humanos é o *TP53*, cuja expressão anormal, por mutação ou deleção, favorece a proliferação celular descontrolada por falha em bloquear a divisão celular e reparar danos no DNA. Mutações no gene *TP53* são também causadas pelo benzopireno, que provoca transversões do tipo G:C para T:A.

Indivíduos com história familial têm risco 2,5 vezes maior do que a população geral. Estudos de suscetibilidade genética em certos grupos relacionam polimorfismos gênicos com o desenvolvimento do câncer pulmonar. Genes cujos produtos são responsáveis pelo metabolismo de xenobióticos podem sofrer modificações, como é o caso da família do citocromo P-450; o gene *CYP1A1*, cujo produto ativa hidrocarbonetos policíclicos aromáticos (p. ex., benzopireno), pode favorecer o aparecimento da neoplasia; indivíduos com certos alelos desse gene são mais suscetíveis a desenvolver câncer pulmonar.

Carcinoma epidermoide

O carcinoma epidermoide (carcinoma de células escamosas ou espinocelular) é o mais associado ao tabagismo, o menos heterogêneo do ponto de vista morfológico e mais comum em homens. O tumor tem localização usualmente central, isto é, tende a aparecer nos grandes brônquios. Seu crescimento é mais lento do que os demais; suas metástases ocorrem nos linfonodos regionais; disseminação hematogênica é tardia.

Macroscopicamente, o carcinoma epidermoide apresenta-se como lesão que varia desde pequena tumoração endobrônquica obstrutiva até grandes massas que sofrem cavitação e hemorragia, por causa de necrose frequente. Alguns tumores mostram-se firmes e esbranquiçados devido a reação desmoplásica. A neoplasia tende a invadir a parede brônquica e o parênquima pulmonar adjacente. O tumor é facilmente visível à endoscopia e pode ser diagnosticado por exames citológicos mais comumente do que as demais neoplasias pulmonares (Figura 14.75 A).

Histologicamente, o tumor é formado por células epiteliais contendo pontes intercelulares e ceratinização individual ou sob a forma de pérolas córneas. Outro sinal de diferenciação escamosa é a presença de ninhos sólidos de células tumorais com núcleo hipercromático e escasso citoplasma na periferia e células poligonais com citoplasma amplo e eosinofílico no centro. As células possuem núcleos com cromatina grosseiramente granulosa e nucléolos inconspícuos ou irregulares, ao contrário do núcleo vesiculoso e nucléolo evidente dos adenocarcinomas. Muitas vezes, a mucosa adjacente exibe áreas de metaplasia escamosa, displasia ou carcinoma *in situ*, processos esses que fornecem evidências

da natureza broncogênica da neoplasia. A lesão é usualmente envolvida por estroma, às vezes desmoplásico e infiltrado linfoplasmocitário variável. O tumor pode ser: (1) bem diferenciado, quando mostra características cito e histológicas das células escamosas, que incluem estratificação ordenada, pontes intercelulares evidentes e ceratinização com formação de pérolas córneas (Figura 14.75 B); (2) moderadamente diferenciado, se apresenta características intermediárias entre o bem e o pouco diferenciado; (3) pouco diferenciado, aquele em que a produção de ceratina e/ou a presença de pontes intercelulares são discerníveis com dificuldade ou as células são indiferenciadas. Na maioria dos casos, à imuno-histoquímica a neoplasia é positiva para p63 e negativa para TTF-1 (*thyroid transcription factor 1*).

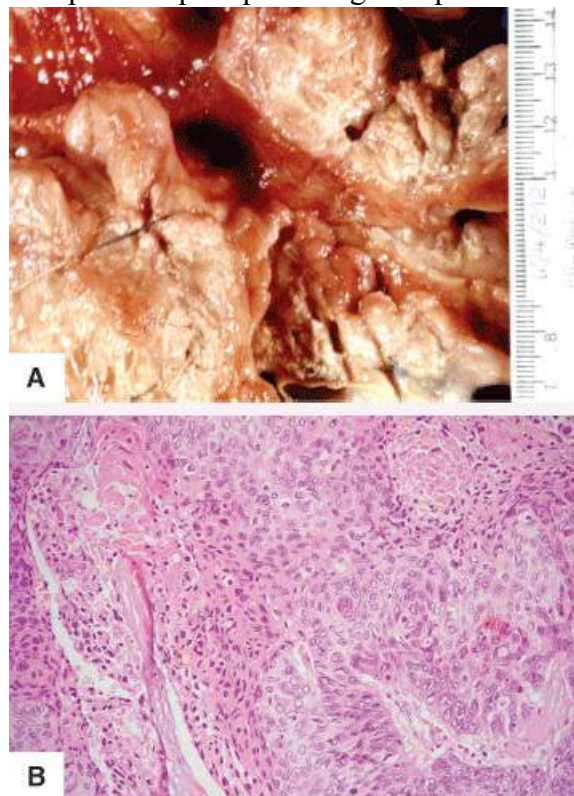



Figura 14.75 Carcinoma broncopulmonar. **A.** Tumor central. A lesão cresce na luz, na parede e no parênquima adjacente. **B.** Carcinoma de células escamosas bem diferenciado.

Adenocarcinoma

O adenocarcinoma representa a neoplasia pulmonar mais prevalente, acomete preferencialmente mulheres e é o tipo cuja associação com o tabagismo é menos evidente. O tumor localiza-se predominantemente na periferia dos pulmões, envolve muitas vezes a pleura visceral e, em muitos casos, associa-se a lesões destrutivas e cicatrizes no parênquima pulmonar (fibrose, espaços aéreos não funcionantes etc.) ou a hiperplasia de pneumócitos, que são os locais de origem de focos adenomatosos. A maioria dos adenocarcinomas origina-se nas vias respiratórias periféricas, a partir de células claviformes – *club-cell* (células epiteliais colunares não ciliadas) ou de pneumócitos do tipo II.

Macroscopicamente, trata-se de lesão com superfície de corte homogênea, sólida e de coloração marfim, às vezes com aspecto translúcido devido à produção de muco. O tumor é preferencialmente periférico e, quando central, provavelmente está associado ao tabagismo. Histologicamente, a neoplasia apresenta diferenciação glandular e produção de muco, podendo ser dividido nos padrões: (a) acinar (Figura 14.76 A); (b) papilífero (Figura 14.76 B); (c) carcinoma sólido com formação de muco; (d) lepídico (antigo bronquioloalveolar); (e) micropapilífero. Da mesma forma que o carcinoma de células escamosas, o adenocarcinoma pode ser dividido em bem, moderadamente e pouco diferenciado. O padrão predominante no exame histológico da peça cirúrgica deve ser mencionado, pois há diferença nas curvas de sobrevida entre os subtipos histológicos. Na maioria dos casos, à imuno-histoquímica o tumor é positivo para TTF-1 e negativo para p63.

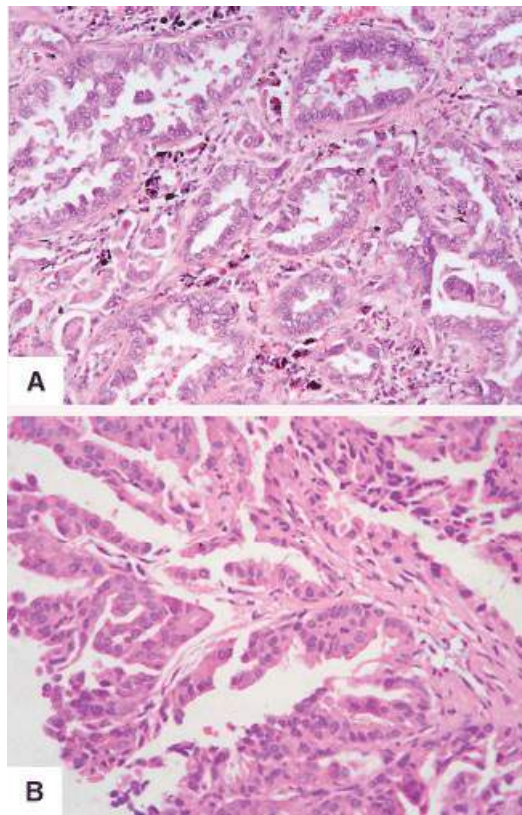



Figura 14.76 Adenocarcinoma pulmonar. **A.** Tumor bem diferenciado, com formação de glândulas. **B.** Adenocarcinoma papilífero. Observar projeções com feixe fibrovascular.

Adenocarcinoma *in situ*, adenocarcinoma minimamente invasivo e adenocarcinoma lepídico

Na última classificação da OMS (2015), foram introduzidas algumas mudanças nos tipos e subtipos do adenocarcinoma pulmonar. A expressão carcinoma bronquioloalveolar foi substituída por *adenocarcinoma in situ* ou *adenocarcinoma minimamente invasivo*, que é neoplasia com até 3 cm e com invasão estromal menor que 5 mm. A lesão origina-se em bronquíolos terminais ou alvéolos e aparece em indivíduos desde jovens até idosos, com preferência no gênero feminino. Trata-se de adenocarcinoma bem diferenciado com crescimento ao longo dos septos alveolares e disseminação aérea, sem invasão do estroma, vasos ou pleura (padrão lepídico). Com essas características, o tumor representa não mais que 5% das neoplasias pulmonares. Um quarto dos pacientes com o tumor não são fumantes e têm evolução mais lenta do que aqueles com adenocarcinoma em geral. Quando o tumor é invasivo, constitui o *adenocarcinoma de padrão lepídico.*

O tumor apresenta-se sob as formas: (a) localizada, a mais comum formada por nódulo solitário periférico, de crescimento lento e melhor prognóstico; (b) difusa, que tem aspecto pneumônico; (c) micronodular e multifocal, caracterizada por pequenos nódulos esbranquiçados distribuídos difusamente nos lobos pulmonares, às vezes bilateralmente. O prognóstico deste é pior, e o paciente falece por insuficiência respiratória. Os subtipos *in situ* e minimamente invasivo apresentam-se apenas na forma localizada. Nas três formas, o tumor é formado por células cúbicas ou prismáticas dispostas ao longo da parede de alvéolos e bronquíolos, com os seguintes subtipos: (a) não mucinoso, o mais frequente (células cuboidais ou colunares uniformes, com atipia discreta ou moderada); (b) mucinoso (citoplasma claro com mucina); (c) misto (Figura 14.77).

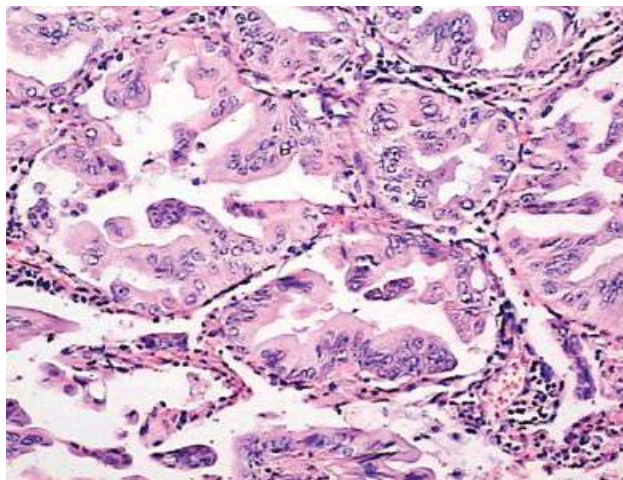



Figura 14.77 Adenocarcinoma de padrão lepídico, não mucinoso. Células colunares ao longo das paredes alveolares preexistentes.

Carcinoma de grandes células

O carcinoma de grandes células é o tipo menos frequente de carcinoma broncopulmonar, correspondendo a aproximadamente 10% dos casos. O tumor é indiferenciado e tem comportamento altamente agressivo, evoluindo rapidamente para óbito.

A lesão é predominantemente periférica, subpleural, não se associa a segmento brônquico e caracteriza-se pela tendência a formar grandes massas com áreas de necrose e hemorragia. A OMS define o tumor como neoplasia maligna composta de grandes células contendo núcleos grandes e centrais, com forma que varia de oval a poligonal, nucléolo evidente, citoplasma abundante e membrana celular usualmente bem definida; a relação núcleo/citoplasma é a mais alta entre as neoplasias pulmonares. Ao microscópio de luz, não apresenta arranjo característico, isto é, não há sinais de diferenciação escamosa nem formação de estruturas glandulares (Figura 14.78). À microscopia eletrônica, no entanto, as células apresentam muitas vezes diferenciação escamosa ou glandular, podendo haver produção de muco. Tumores com crescimento sólido tendem a ser uniformes, formando ninhos de células separadas por escasso tecido conjuntivo; tumores com perda da estrutura são na maioria das vezes pleomórficos. O emprego da imuno-histoquímica (p63 para carcinoma espinocelular e TTF1 para adenocarcinoma) diminuiu a incidência desse tumor, pois seu diagnóstico só pode ser feito quando ambos os marcadores são negativos.

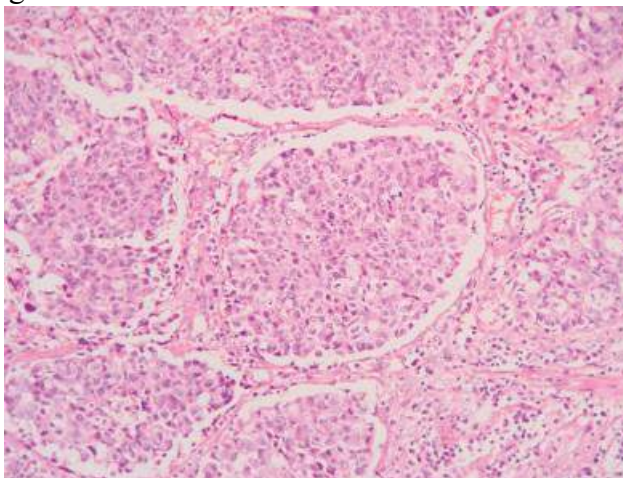



Figura 14.78 Carcinoma de células grandes. Agrupamentos de células anaplásicas no interior dos espaços alveolares.

Carcinoma sarcomatoide

Tipo histológico incluído na classificação da OMS de 1999, é responsável por 2 a 3% das neoplasias pulmonares, sobretudo em fumantes, com localização preferencial periférica e nos lobos superiores. O carcinoma sarcomatoide é constituído por ao menos 10% de células fusiformes, células gigantes ou ambas, podendo ter áreas de carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma ou áreas indiferenciadas de carcinoma de células não pequenas; o carcinoma sarcomatoide puro, constituído exclusivamente por células fusiformes ou células gigantes, é raro.

Tumores neuroendócrinos

Carcinoma de pequenas células

O carcinoma de pequenas células predomina na sexta ou sétima década da vida, é mais comum no gênero masculino e constitui cerca de 13% dos tumores malignos do pulmão. Assim como o carcinoma de células escamosas, o carcinoma de pequenas células também tem forte associação com o tabagismo. A neoplasia é altamente maligna e a que tem o pior prognóstico entre os tumores pulmonares. Ao diagnóstico, frequentemente já existem metástases linfonodais e na medula óssea. O tumor pode produzir e secretar ACTH, serotonina, hormônio antidiurético, calcitonina, estrógenos e hormônio de crescimento, resultando em diversas manifestações paraneoplásicas (ver adiante).

O tumor é geralmente central (Figura 14.79 A) e formado por células pequenas e uniformes, geralmente pouco maiores que um linfócito, com núcleo denso, redondo ou oval, cromatina difusa, nucléolo inconspícuo e citoplasma escasso (Figura 14.79 B). À microscopia eletrônica, podem-se encontrar grânulos elétron-densos de neurossecreção em algumas células e desmossomos pouco desenvolvidos. As células tendem a ser separadas ou levemente coesas, com pequena quantidade de estroma, por vezes formando pseudorrosetas. Em tumores com necrose, grande quantidade de massas hematoxilínicas correspondentes a ácidos nucleicos são vistas na parede dos vasos. À imuno-histoquímica, na maioria dos casos as células são positivas para marcadores neuroendócrinos, como cromogranina, sinaptofisina, CD56 e marcadores epiteliais de origem pulmonar, como o TTF-1.

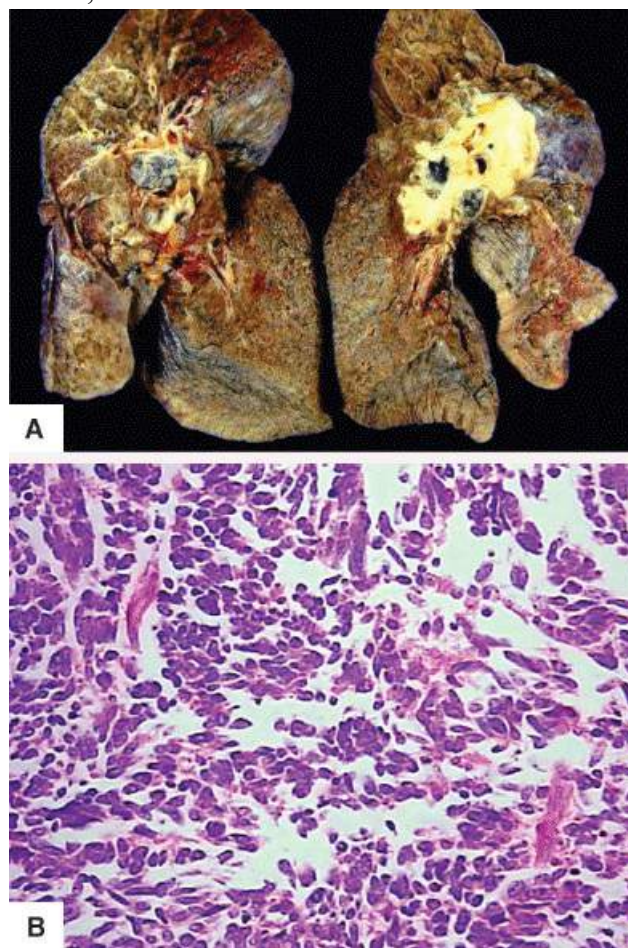



Figura 14.79 Carcinoma de pequenas células. **A.** Tumor central, que infiltra as estruturas hilares. **B.** Células neoplásicas pequenas e uniformes, com pouco citoplasma e sem arranjo definido.

Carcinoma neuroendócrino de grandes células

Assim como o carcinoma de pequenas células, este tumor também associa-se ao tabagismo. Até a classificação de 2004, era considerado um subtipo do carcinoma de grandes células. Atualmente, considerando sua origem semelhante à do carcinoma de pequenas pequenas (ver adiante), é classificado dentro do grupo dos tumores neuroendócrinos de alto grau.

O tumor apresenta-se como massa grande, preferencialmente periférica (84%) e nos lobos superiores (63%), circunscrita, com necrose, podendo invadir pleura, parede torácica e estruturas adjacentes. Histologicamente, mostra

crescimento organoide, trabecular, padrão de crescimento em rosetas ou células em paliçada, com extensas áreas de necrose. As células são geralmente grandes, com moderado a abundante citoplasma, e apresentam mais de 10 mitoses por mm^2; nucléolos estão presentes, o que facilita a diferenciação com o carcinoma de pequenas células. A confirmação diagnóstica é feita com a positividade de marcadores neuroendócrinos como CD56, sinaptofisina e cromogranina.

Tumor carcinoide

Originado de células neuroendócrinas do pulmão, o tumor carcinoide constitui menos de 5% dos tumores pulmonares. A lesão é mais comum até 40 anos de idade e não tem preferência por gênero, nem guarda relação com tabagismo.

O tumor carcinoide pode ser central ou periférico; quando central, apresenta-se como lesão submucosa que se projeta na luz brônquica, em geral com até 4 cm de diâmetro. Histologicamente, o tumor é formado por células uniformes e pequenas, com núcleos pequenos e regulares, dispostas em padrão organoide, trabecular, insular ou em paliçada, às vezes com formação de pseudorrosetas, sugerindo diferenciação neuroendócrina. As células têm aspecto uniforme, quantidade moderada de citoplasma eosinofílico e finamente granular e núcleo com cromatina granular, às vezes com nucléolo. O tumor carcinoide pulmonar pode ser típico (Figura 14.80) ou atípico; a distinção entre eles é importante em termos de prognóstico, pois o *carcinoide típico* tem melhor prognóstico, sendo curado com a ressecção cirúrgica. No *carcinoide atípico*, há focos de necrose e mais de duas mitoses em 10 campos de grande aumento. À imuno-histoquímica, o carcinoide pulmonar é também positivo para cromogranina, sinaptofisina, CD56, mas costuma ser negativo para TTF-1.

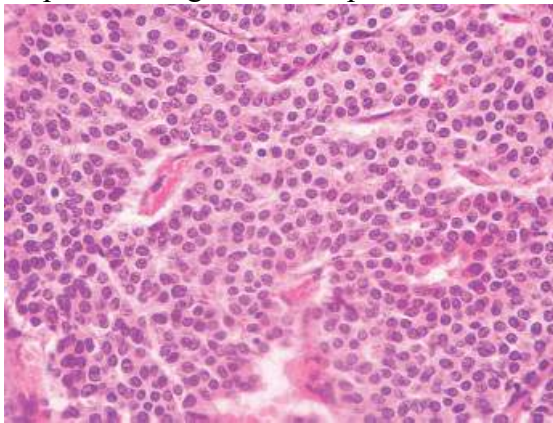



Figura 14.80 Tumor carcinoide típico. Grupos de células pequenas, redondas e uniformes, separadas por delicado estroma vascular; ausência de necrose e mitoses.

Clinicamente, pode haver manifestações de obstrução brônquica (bronquiectasia, hiperinsuflação localizada, atelectasia, infecções etc.); quando há ulceração da mucosa, surge hemoptise. Embora pouco frequentemente, pode haver secreção de serotonina e outras aminas vasoativas, resultando na síndrome carcinoide (diarreia, vasodilatação cutânea, broncoespasmo etc.).

Terminologia para biópsias

Até recentemente, os tumores pulmonares eram divididas em termos práticos em dois grandes grupos, pelas implicações terapêuticas e prognósticas: (1) carcinoma de células não pequenas (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de células grandes, carcinoma sarcomatoide e carcinoma neuroendócrino de grandes células); (2) carcinoma de pequenas células. Em cerca de 25% das biópsias pulmonares, o exame convencional em HE não é suficiente para o diagnóstico mais preciso dos carcinomas de células não pequenas (muitas vezes, a biópsia é a única amostra disponível, já que grande parte desses tumores é inoperável). Com o advento de terapias específicas, principalmente para o adenocarcinoma, hoje há necessidade de se diferenciar na biópsia, sempre que possível, o carcinoma de células escamosas dos adenocarcinomas.

A imuno-histoquímica tem papel fundamental na distinção entre esses dois tipos histológicos. Os adenocarcinomas são positivos para TTF-1 e napsina, enquanto os carcinomas de células escamosas o são para p40 e p63. Apenas quando a imuno-histoquímica é negativa para todos os marcadores deve-se usar o termo carcinoma não pequenas células SOE (sem outra especificação) ou, se há positividade ambígua em células diferentes, deve-se classificar a neoplasia como provável carcinoma adenoescamoso.

Aspectos clínicos | Evolução

Os tumores pulmonares centrais iniciam-se com espessamento da mucosa, que se torna brancacenta, verrucosa e friável. A seguir, a lesão cresce para a luz ou para fora do brônquio (ver Figura 14.75 A). Na fase avançada, sempre há crescimento para fora do brônquio e invasão do parênquima e vasos linfáticos peribrônquicos. Antes de provocar obstrução brônquica, os

tumores centrais são oligossintomáticos; manifestam-se apenas por tosse seca por irritação da mucosa. Quando há obstrução incompleta, surge hiperinsuflação pulmonar por mecanismo valvular (nem todo o ar que penetra consegue sair); com obstrução completa, ocorre atelectasia. Ulceração e necrose do tumor, aliadas a dificuldade na drenagem de secreções pela obstrução brônquica, favorecem infecções. Bronquite, bronquiectasia, broncopneumonia, abscesso pulmonar e pleurite são frequentes e podem até mascarar o próprio tumor. Mais tarde, a neoplasia invade o mediastino, pericárdio, vasos (cava superior, ázigo etc.) e nervos (frênico) e atinge o esôfago (estenose e/ou fístula).

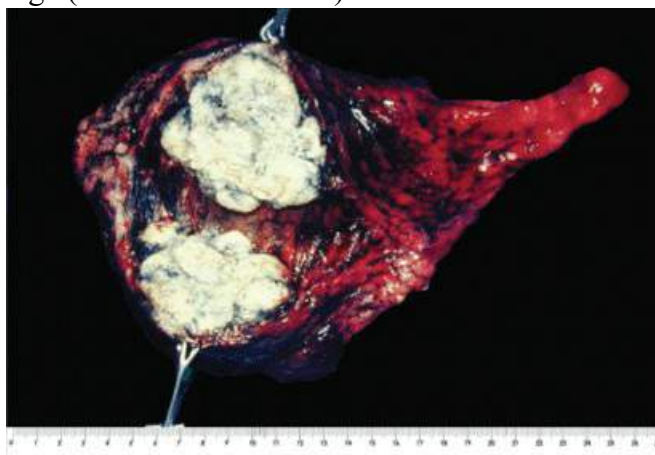



Figura 14.81 Carcinoma broncopulmonar periférico. A neoplasia localiza-se próximo à superfície pleural.

Os tumores periféricos causam sintomatologia quando atingem a pleura (dor, derrame pleural) (Figura 14.81) ou um brônquio. Podem também invadir costelas e coluna vertebral. Tumores do ápice podem infiltrar o tecido conjuntivo do pescoço, vasos linfáticos, ramos do plexo braquial e cadeia simpática cervical, causando a *síndrome de Horner*, que se caracteriza por dor no ombro e no braço, paralisia no território dos nervos ulnar e mediano, ptose palpebral, miose e anidrose no lado da lesão.

As metástases ocorrem primeiramente nos linfonodos do hilo pulmonar; mais tarde, atingem linfonodos cervicais e abdominais, pleura e pericárdio. Metástases hematogênicas ocorrem sobretudo no fígado, nos ossos, no cérebro e nas suprarrenais.

O diagnóstico do câncer broncopulmonar é feito com base em manifestações clínicas (tosse, perda de peso, dor torácica, dispneia) e em exames complementares, sobretudo os de imagem (radiografia, tomografia computadorizada etc.), broncoscopia com biópsia e/ou lavado broncoalveolar e exame citológico do escarro ou de material obtido por punção aspirativa.

Outros tumores

Outras neoplasias pulmonares, além das descritas, são raras e responsáveis por 2% dos tumores pulmonares. Tais lesões podem ser benignas ou malignas. Algumas originam-se de glândulas submucosas, como carcinoma mucoepidermoide e carcinoma adenoide cístico, ou de células mesenquimais (fibroma, fibrossarcoma, leiomioma, leiomiossarcoma, lipoma, hemangioma, hemangiopericitoma e condroma) ou de natureza linfoide (linfomas de Hodgkin e não Hodgkin). O tumor benigno mais comum do pulmão é o hamartoma do tipo adulto, encontrado em 0,25% das necrópsias, no qual cartilagem é o componente predominante.

Estadiamento

O estadiamento do câncer de qualquer localização anatômica consiste no procedimento destinado a avaliar a extensão da lesão neoplásica e obter informações quanto ao prognóstico e sobrevida: o estadiamento visa conhecer a extensão anatômica do tumor. Além desta, alguns elementos biológicos inerentes ao próprio tumor podem contribuir, em maior ou menor grau, para seu comportamento e evolução. Indivíduos com tumores ressecáveis e sem metástases, por exemplo, podem evoluir com recidivas em considerável porcentagem de casos.

De todos os fatores disponíveis para se estimar a sobrevida, o estadiamento do tumor é o mais importante. No sistema TNM, T corresponde ao tamanho do tumor, N à ausência ou presença de metástases em linfonodos regionais ou distantes e M, a metástases a distância. A classificação de 2009 da *International Association for the Study of Lung Cancer* para estadiamento dos tumores pulmonares está descrita no Quadro 14.7. O estadiamento agrupado dos tumores pulmonares está indicado no Quadro 14.8.

O tipo histológico e o estadiamento são os principais elementos que orientam a escolha do tratamento e o prognóstico. Aspectos clínicos e achados laboratoriais também influenciam no prognóstico, como o *performance status*, que leva em conta de maneira objetiva o comprometimento da doença, a capacidade do paciente de exercer suas atividades habituais, peso do paciente à época da cirurgia, idade, gênero, atividade sérica da fosfatase alcalina, dosagem sérica do antígeno carcinoembrionário (CEA), doença residual, invasão vascular, grau de diferenciação histológica, resposta inflamatória peritumoral e número de mitoses.

Quadro 14.7 Estadiamento das neoplasias do pulmão, segundo a *International Association for the Study of Lung Cancer* (IASLC, 2009)

Tumor primário (T)	
TX	Tumor confirmado pela presença de células malignas em secreções brônquicas, mas não visível em radiografia ou broncoscopia, ou o tumor não pode ser avaliado
T0	Não há evidência de tumor primário
TIS	Carcinoma *in situ*
T1	Tumor circundado por parênquima pulmonar ou pleura visceral e sem evidência à microscopia de invasão proximal além dos brônquios lobares (sem invasão do brônquio principal). Tumor superficial de qualquer tamanho com componente invasivo limitado à parede brônquica; quando se estende para o brônquio principal, é classificado como T1a
T1a	Tumor ? 2,0 cm ou menos em seu maior diâmetro
T1b	Tumor > 2,0 cm e ? 3,0 cm no maior diâmetro
T2	Tumor > 3,0 cm em seu maior diâmetro que invade a pleura visceral ou que se associa a atelectasia ou a pneumonia obstrutiva, estendendo-se até a região hilar, mas sem comprometer todo o pulmão. À broncoscopia, a extensão proximal do tumor deve estar dentro de um brônquio principal ou a menos de 2,0 cm da carina. Atelectasia ou pneumonia deve envolver menos de um pulmão inteiro
T2a	Tumor > 3,0 cm e ? 5,0 cm no maior diâmetro
T2b	Tumor > 5,0 cm e ? 7,0 cm no maior diâmetro
T3	Tumor > 7,0 cm, com extensão à parede torácica (incluindo tumores do sulco superior), diafragma, pleura mediastinal ou pericárdio, sem envolver os órgãos do mediastino (coração, grandes vasos, traqueia, esôfago ou coluna vertebral); ou tumor no brônquio principal a menos de 2,0 cm distalmente à carina, mas sem comprometimento desta; ou associado à atelectasia ou pneumonia obstrutiva de todo o pulmão. Nódulos satélites no lobo do tumor primário
T4	Tumor de qualquer tamanho que invade o mediastino ou envolve os órgãos do mediastino, grandes vasos, traqueia, nervo laríngeo recorrente, esôfago, vértebra e carina. Presença de nódulo(s) satélite(s) separado(s) do tumor principal em lobos ipsolateral(is)
Envolvimento linfonodal (N)	
NX	Linfonodos regionais não podem ser avaliados
N0	Ausência de linfonodos regionais com metástase
N1	Metástases em linfonodos peribrônquicos e/ou hilares ipsolaterais, incluindo invasão por extensão direta
N2	Metástases em linfonodos mediastinais ipsolaterais e/ou subcarinais
N3	Metástases em linfonodos mediastinais ou hilares contralaterais, escalenos ou supraclaviculares ipsolaterais ou contralaterais
Metástases a distância (M)	
MX	Metástase a distância não pode ser avaliada
M0	Sem evidências de metástase a distância
M1	Metástase(s) a distância
M1a	Nódulo(s) em lobo(s) contralateral(is), tumor com nódulo pleural ou presença de células malignas em derrame pleural ou pericárdio
M1b	Metástases distantes

Quadro 14.8 Estadiamento agrupado das neoplasias pulmonares

Carcinoma oculto	TX	N0	M0
Estádio 0	TIS	Carcinoma *in situ*	M0
Estádio IA	T1a	N0	M0
	T1b	N0	M0
Estádio IB	T2a	N0	M0
Estádio IIA	T1a	N1	M0
	T1b	N1	M0
	T2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
Estádio IIB	T2b	N1	MO
	T3	NO	MO
Estádio IIIA	T3	N1	M0
	T1-3	N2	M0
	T4	N0-1	M0
Estádio IIIB	T1-3	N3	M0
	T4	N2	M0
Estádio IV	T1-4	N0-3	M1a
	T1-4	N0-3	M1b

Para finalidade terapêutica e de prognóstico, as neoplasias pulmonares são divididas em dois grupos: (1) carcinomas não pequenas células (carcinoma de células escamosas, adenocarcinoma, carcinoma de grandes células, carcinoma sarcomatoide, carcinoma neuroendócrino de grandes células); (2) carcinoma de pequenas células. Tumores do primeiro grupo, que constituem neoplasias heterogêneas tanto biológica quanto histologicamente, têm como primeira opção de tratamento a ressecção cirúrgica. À época do diagnóstico, em 50 a 70% dos pacientes a doença já se disseminou em linfonodos regionais ou sítios distantes, resultando em sobrevida de cinco anos em torno de 10% dos casos. Mesmo quando se consideram apenas os pacientes com doença localizada (estádios I e II), que correspondem a um terço dos pacientes com carcinoma não pequenas células tratados com ressecção cirúrgica, há recorrência do tumor em mais de 50% dos casos dentro de cinco anos após a cirurgia. A complementação com rádio ou quimioterapia, dependendo da disseminação do tumor na época da cirurgia, oferece oportunidade de maior sobrevida para alguns pacientes. O carcinoma de pequenas células é o de pior prognóstico. O tratamento se faz com quimioterapia, que apresenta resposta temporária; seu curso clínico é agressivo, com sobrevida média de cerca de um ano após o diagnóstico. Na maioria das vezes, à época do diagnóstico a neoplasia apresenta-se em estádio avançado, e a cirurgia não traz nenhum benefício.

Síndromes paraneoplásicas

Síndromes paraneoplásicas (ver Capítulo 10) são frequentemente encontradas em pacientes com câncer do pulmão, sobretudo de pequenas células, e se associam à produção ectópica de hormônios, com altos níveis séricos de L-dopadescarboxilase (DDC), gastrina, enolase específica de neurônio, creatinocinase-BB (CK-BB) e cromogranina A. As síndromes paraneoplásicas caracterizam-se por manifestações extrapulmonares não relacionadas a metástases e ocorrem em 15 a 20% dos cânceres pulmonares; as manifestações clínicas podem preceder ou coincidir com o diagnóstico da neoplasia. As principais síndromes são a de Cushing, secreção inapropriada do hormônio antidiurético (hiponatremia), hipercalcemia e manifestações neuromusculares, cutâneas (acantose nigricante) e hematológicas (síndrome de Trousseau).

Aspectos moleculares das neoplasias pulmonares

Como descrito no Capítulo 10, os oncogenes resultam de modificações qualitativas ou quantitativas em genes celulares normais (proto-oncogenes), cuja expressão alterada (oncogenes) resulta em descontrole da proliferação celular. Alterações em proto-oncogenes ocorrem por uma grande variedade de mecanismos, como mutações, expressão aumentada ou amplificação gênica. Os oncogenes geralmente são dominantes, isto é, uma anormalidade em um único alelo é suficiente para resultar na sua ação. Os principais oncogenes associados ao câncer do pulmão incluem os das famílias *MYC, K-RAS e HER-2/NEU*. Os oncogenes da família *RAS* (*H-RAS*, *K-RAS* e *N-RAS*) associam-se aos carcinomas não pequenas células, mas não são ativados

ou não sofrem mutações no carcinoma de pequenas células. As mutações mais frequentes ocorrem no *K-RAS*, sendo encontradas em um terço dos casos de adenocarcinoma; tais mutações são pouco comuns no carcinoma de células escamosas e não existem no carcinoma de pequenas células. Estudos retrospectivos relacionando esses oncogenes com sobrevida mostraram mutação no oncogene *K-RAS* em 36% dos casos que tiveram evolução mais rápida. Embora não sejam comumente encontradas nos estádios precoces do câncer, mutações no *RAS* estão associadas a pior prognóstico.

Os oncogenes da familia *MYC*, cuja ativação ocorre por amplificação do gene, relacionam-se sobretudo ao carcinoma de pequenas células (20 a 30% dos casos). O significado desse fenômeno, contudo, ainda não é bem conhecido. Vários estudos associam amplificação do *MYC* ao potencial metastático do tumor e, por isso, colocam-no como um evento tardio na carcinogênese pulmonar. A propósito, a alta imunorreatividade para *MYC* em metástases linfonodais não é observada no tumor primário.

O gene *TP53*, localizado na banda 13p do cromossomo 17 e reconhecido como importante gene supressor de tumor, codifica uma proteína com peso molecular de 53 kD que tem meia-vida de 15 a 20 minutos. Devido à sua curta meia-vida e à baixa concentração em células normais, a proteína p53 normal ou nativa não é detectável pela imuno-histoquímica. Mutações no gene *TP53* são descritas em uma grande variedade de tumores; mutação do tipo *missense* é a forma mais comum de inativação do *TP53*. A proteína p53 mutada perde sua capacidade de regular o ciclo celular (ação antiproliferativa) e permite que erros na replicação do DNA passem "despercebidos" pela célula. Com isso, alterações genéticas deixam de ser corrigidas, aumentando a possibilidade de surgir uma neoplasia. Como a p53 mutante tem meia-vida mais longa do que o tipo nativo, ela se acumula nas células tumorais e pode ser detectada pela imuno-histoquímica. Anormalidades no gene *TP53* estão presentes em mais de 90% dos carcinomas de pequenas células, 30 a 40% dos adenocarcinomas e 50 a 80% dos carcinomas de células escamosas, sobretudo em jovens.

Relação entre sobrevida e expressão anormal do gene *TP53* ainda não está totalmente estabelecida. Vários estudos indicam que expressão anormal ou mutação em adenocarcinomas tem relação com pior prognóstico. Há evidências de que mutações no gene ocorrem precocemente na progressão da neoplasia e que sua prevalência aumenta a partir do estádio carcinoma *in situ* até carcinoma invasor com metástases.

Terapia-alvo

Diferentes grupos de investigadores têm feito grande esforço para estabelecer um conjunto confiável de marcadores prognósticos e preditivos para as neoplasias pulmonares e para identificar subgrupos de pacientes que possam se beneficiar de tratamentos específicos. Mutações indutoras (*driver mutations*), importantes na origem de neoplasias, são essenciais para a sobrevida das células tumorais, sendo que sua inativação resulta na morte das células malignas. No câncer broncopulmonar, particularmente no adenocarcinoma, tais mutações surgem sobretudo nos genes *EGFR*, *K-RAS* e *ALK*.

Mutações no gene para o receptor do fator de crescimento epitelial (*EGFR*) e translocação no gene *ALK* são encontradas em indivíduos não fumantes com adenocarcinoma periférico, podendo tais pessoas se beneficiar com a terapia-alvo, na qual estão incluídos vários medicamentos, como *erlotinib-Tarceva*®, *gefitinib-Iressa*® e *crizotinib.* Mutação no gene *K-RAS* é vista em fumantes com adenocarcinoma de localização central. Tais achados sugerem que possam existir duas vias de carcinogênese pulmonar, uma em que o fumo estaria relacionado a mutação no gene *K-RAS* e outra na qual exposição a outras substâncias cancerígenas causaria alterações no gene *EGFR*.

Outros oncogenes são ativados por mecanismos diversos: (a) mutação em *BRAF* e *ERBB2;* (b) translocações em *ROS1* e *RE*; (c) amplificações em *MET* e *FGFR1* em adenocarcinomas e carcinoma de células escamosas.

Mutações no *EGFR* são detectadas por PCR. Os melhores resultados do tratamento ocorrem em mulheres não fumantes, asiáticas, que têm adenocarcinoma com componente lepídico ou adenocarcinoma *in situ* ou minimamente invasivo. A avaliação de translocação no *ALK* e fusão do *EML4* pode ser feita pela técnica de FISH. Mutações em *EGFR* e *K-RAS* são mutuamente excludentes; pacientes com mutação no *K-RAS* não se beneficiam com o tratamento anti-EGFR.

■ Tumores metastáticos

Os pulmões são sede frequente de metástases, sobretudo de carcinomas do estômago, cólon, mama e próstata, tumores ósseos, sarcomas, melanoma e coriocarcinoma. Em geral, as metástases formam massas arredondadas múltiplas e de tamanhos variados, desde minúsculas até lesões com vários centímetros de diâmetro. Outras vezes, ocorre infiltração intersticial por invasão dos linfáticos peribrônquicos ou dos septos conjuntivos (linfangite carcinomatosa) (Figura 14.82).

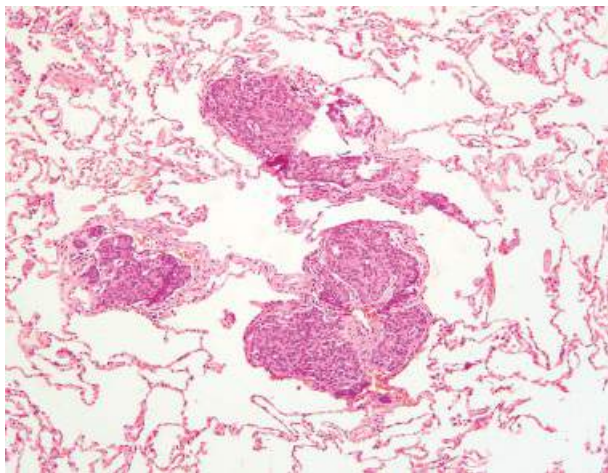



Figura 14.82 Linfangite carcinomatosa. Agrupamentos de células neoplásicas no interior de linfáticos em torno de eixo broncovascular.

Pleura

A pleura é uma membrana serosa revestida por células mesoteliais e constituída por dois folhetos, um visceral, que envolve os pulmões, e um parietal, que recobre o mediastino, o diafragma e a parede costal. Entre os dois folhetos existe um espaço real, com 10 a 20 μm de espessura, preenchido por pequena quantidade de líquido (cerca de 15 mL). Este líquido é claro, incolor, com baixa concentração de proteínas (< 1,5 g/dL) e cerca de 1.500 células/μL, com predomínio de monócitos, pequeno número de linfócitos, macrófagos e células mesoteliais, mas sem hemácias.

A pleura parietal divide-se em três compartimentos (ou telas): (1) mesotelial, constituído pelas células mesoteliais e membrana basal; (2) submesotelial, formado por tecido conjuntivo submesotelial, lâmina elástica externa, vasos sanguíneos e linfáticos e lâmina elástica interna; (3) submesotelial do tecido adiposo, representado por tecido adiposo e músculo esquelético.

Os vasos sanguíneos da pleura originam-se da artéria brônquica. Os vasos linfáticos drenam para os linfonodos mediastinais, intercostais e esternais. A membrana pleural apresenta portanto não só uma função de barreira como também contribui para a manutenção do balanço homeostático com o espaço pleural.

Mecanismos de defesa da pleura

As células mesoteliais respondem em grande parte pela imunidade inata da pleura; elas não só reconhecem o organismo agressor como iniciam a resposta inflamatória e coordenam essa ação. Tal resposta varia de acordo com o agente agressor, como microrganismos, agentes químicos (p. ex., asbestos) ou células tumorais.

A superfície das células mesoteliais é coberta por glicoconjugados, as sialomucinas. Estas consistem em moléculas fortemente aniônicas que repulsam a presença de células anormais, partículas e microrganismos; por isso, funcionam como uma cobertura mecânica que impede a aderência desses agentes.

A membrana basal pleural secreta ainda enzimas como lisozima, imunoglobulinas (IgG e IgA) e complemento, que ajudam na função antibacteriana. Além disso, as células mesoteliais produzem fibronectina, que inibe a adesão de microrganismos, como *Pseudomonas aeruginosa*.

Outra forma de resposta inata das células mesoteliais da pleura é a produção de radicais de oxido nítrico em resposta a estimulação por citocinas, lipopolissacarídeos e particulados. Indução da enzima oxido nítrico sintase contribui para o controle de infecções no espaço pleural.

Em resumo, os mecanismos de defesa da pleura incluem funções que vão desde uma barreira mecânica contra invasão de agentes agressores até um sistema sofisticado e coordenado de citocinas e células inflamatórias.

Derrames pleurais

A pleura é frequentemente acometida por doenças primárias ou secundárias, tanto benignas como malignas. Quase sempre, comprometimento pleural vem acompanhado de aumento de líquido pleural, o que constitui um *derrame pleural*. Este líquido pode ser um transudato (hidrotórax) ou um exsudato; a distinção entre os dois é importante do ponto de vista clínico porque ajuda no diagnóstico da doença de base.

O *transudato* tem baixa densidade, pequena concentração de proteínas e ausência de células inflamatórias. O líquido acumula-se por distúrbios nos fatores hidrodinâmicos que regulam a formação e a absorção do líquido pleural, resultando no acúmulo deste. Suas causas principais são insuficiência cardíaca, cirrose hepática e distúrbios renais, como síndrome nefrótica. O *exsudato* caracteriza-se por densidade superior a 1.020, níveis de proteínas maiores que 2 g/dL e células inflamatórias. Na prática clínica, o exsudato é definido pela presença de pelo menos um destes elementos: (a) relação de proteínas na pleura/soro > 0,5; (b) relação DHL (desidrogenase lática) pleura/soro > 0,6; (c) teor de DHL no líquido pleural > 2/3 do valor normal máximo da DHL sérica. Exsudato se forma por aumento da permeabilidade capilar sanguínea, por

obstrução do fluxo linfático ou por diminuição da pressão no espaço pleural (como na obstrução brônquica com atelectasia). As causas podem ser tanto inflamatórias (pneumonias, tuberculose, bronquiectasias) como neoplásicas (primárias da pleura ou metastáticas). Para ajudar no diagnóstico etiológico, tanto o exame citológico do líquido pleural quanto a biópsia são de grande valia.

Empiema

Empiema consiste na presença de pus na cavidade pleural, com mais de 100.000 neutrófilos/mm³. Em geral, o volume acumulado é pequeno, porém mesmo assim existe o risco de se formarem aderências e lojas na cavidade pleural, muitas vezes dificultando a expansão dos pulmões. A grande maioria dos empiemas é secundária a infecção pulmonar, sendo os microrganismos mais encontrados *Staphylococcus aureus* (principalmente em crianças), *Streptococcus pneumoniae* e germes anaeróbicos. Entre outras causas, existem os empiemas pós-cirúrgicos e, mais raramente, por traumatismos, perfuração esofágica, pneumotórax espontâneo, abscesso subdiafragmático ou hepático (estes dois últimos mais do lado direito). Na evolução do empiema, podem se formar aderências fibrosas que resultam em coleções locais chamadas *empiema septado*.

Quando o processo inflamatório crônico é muito intenso, os fibroblastos jovens presentes podem ter aparência atípica e, em uma biópsia pleural, a reação provocada pelo empiema pode ser confundida com sarcoma. A presença de maturação celular nas camadas profundas da pleura demonstra o caráter reacional da lesão.

Hemotórax

Hemotórax é a coleção de sangue no espaço pleural, devendo ser diferenciado de pleurite hemorrágica. Muitas vezes fatal, o hemotórax é quase sempre secundário a ruptura de aneurisma da aorta ou traumatismo torácico. Pleurite hemorrágica é um derrame hemorrágico, geralmente devido a neoplasias ou, mais raramente, a infecções (p. ex., *Rickettsia*).

Quilotórax

Quilotórax é definido pela presença de linfa no espaço pleural, o que dá um aspecto leitoso ao líquido. Este aspecto se deve à presença de gorduras, no caso mais de 110 mg/dL de triglicerídeos no líquido pleural. Em geral, o quilotórax é confinado ao hemitórax esquerdo, mas pode ser bilateral. Causas mais frequentes são obstrução linfática por tumores do mediastino ou traumatismo no ducto torácico.

Pneumotórax

Pneumotórax, que é o acúmulo de ar ou gás na cavidade pleural, pode ser espontâneo ou secundário a traumatismos ou manipulação torácica. Na maioria das vezes, está associado a outras doenças pulmonares como enfisema, asma ou tuberculose. Pneumotórax espontâneo idiopático costuma acometer pessoas jovens e longilíneas, geralmente homens e fumantes e resulta da ruptura de bolhas subpleurais apicais e alterações na porosidade do mesotelio da pleura visceral secundárias a inflamação na camada elastofibrótica. Pneumotórax secundário ocorre devido a ruptura de alvéolos na cavidade pleural por diversas causas, como enfisema pulmonar, fibrose cística, tuberculose, câncer broncopulmonar e, mais tipicamente, linfangioleiomatose e histiocitose de células de Langerhans; mais raramente, pode ser secundário a tumores (p. ex., mesotelioma) ou catamenial, ou seja, associado a menstruação e endometriose. A consequência principal do pneumotórax é atelectasia por compressão. *Pneumotórax hipertensivo* é condição grave que ocorre quando se forma um mecanismo valvar em que o ar penetra no espaço pleural na inspiração mas não consegue sair na expiração, aumentando a pressão interna na cavidade e podendo comprimir os pulmões e as estruturas mediastinais.

■ Pleurites

Pleurites serosa, serofibrinosa ou fibrinosa são provavelmente fases distintas de um mesmo processo exsudativo. As causas mais comuns são doenças pulmonares, como pneumonias, tuberculose, bronquiectasia, infarto e abscesso pulmonares. Doenças sistêmicas como artrite reumatoide, lúpus eritematoso, uremia, sepse e metástases pleurais também podem se acompanhar de pleurite crônica.

Na pleurite crônica, as células mesoteliais liberam substâncias (p. ex, PDGF, TGF-β e FGF) angiogênicas e mitogênicas para fibroblastos. Fibroblastos proliferados podem “atapetar” o espaço pleural com uma camada fibrosa, podendo impedir a disseminação da infecção para outras áreas. A consequência mais comum de proliferação fibroblástica é a formação de aderências entre os dois folhetos pleurais, que podem comprometer a dinâmica respiratória.

Certos achados em uma biópsia pleural podem sugerir a etiologia da pleurite. A presença de fibrina incorporada no tecido de granulação da tela submesotelial associa-se muitas vezes à tuberculose (Figura 14.83); infiltrado de mononucleares em faixa no compartimento submesotelial do tecido adiposo sugere neoplasia maligna. Outras características sugestivas de tuberculose, mesmo na ausência de granulomas na biópsia, são grande número de linfócitos e concentração acima de 45 U/mL da enzima adenosina desaminase (ADA) no líquido pleural.

■ Neoplasias

Neoplasias na pleura podem ser primárias ou metastáticas; as mais frequentes são as metastáticas, que quase sempre se acompanham de derrame seroso ou serossanguinolento. Os sítios primários mais comuns dos tumores são pulmões, mamas, estômago e ovários. Entre as neoplasias primárias benignas, a mais comum é o tumor fibroso solitário e, entre as malignas, o mesotelioma. O exame citológico do líquido pleural é importante na identificação de células neoplásicas, sendo mais sensível

do que a biópsia da pleura.

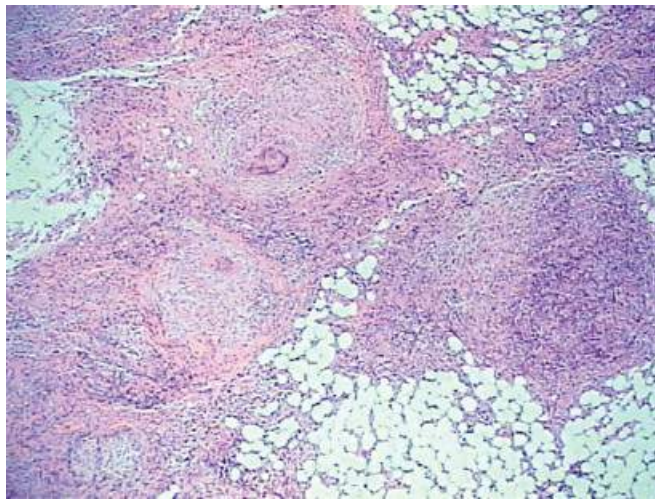



Figura 14.83 Pleurite tuberculosa. Múltiplos granulomas com células gigantes e células epitelioides.

Mesotelioma

Mesotelioma é a neoplasia maligna primária da pleura que, embora rara no Brasil, tem importância não apenas por seu prognóstico reservado e evolução rápida, como também pelas implicações legais por sua associação com exposição a asbestos, presente em 90% dos casos. O mesotelioma acomete mais o gênero masculino, entre 50 e 70 anos. O risco de pessoas com exposição intensa a asbestos desenvolver mesotelioma é cerca de 10 vezes maior do que em indivíduos não expostos, com intervalo de 20 a 50 anos entre a exposição e a doença. Apesar de o mesotelioma maligno surgir em 70% dos casos na pleura, pode aparecer também em outras localizações, como peritônio, pericárdio e vaginal do testículo.

Exposição ao asbesto pode causar também a formação de placas fibrosas pleurais, derrame pleural, fibrose difusa com fusão das duas pleuras e atelectasia redonda (área de fibrose na pleura visceral que se estende para o parênquima pulmonar, envolvendo-o parcialmente). Nos pulmões, exposição ao asbesto pode causar ainda fibrose intersticial e câncer, principalmente quando associado ao fumo. Mesmo com a proibição do uso de alguns tipos de asbestos e o controle industrial mais rígido do uso do asbesto, a incidência do mesotelioma está aumentando nos últimos anos nos EUA e na Inglaterra. Cogita-se como causa desse aumento a contaminação pelo vírus SV-40 da vacina contra poliomielite do tipo Salk aplicada na década de 1950 e o contato com outras fibras minerais, como a erionita. Esta existe em cidades da Capadócia, na Turquia, onde cerca de 50% das mortes por neoplasias são por mesotelioma maligno. Outros fatores envolvidos são sucetibilidade genética (na população da Capadócia) e radiação torácica, mais rara.

Existem dois tipos de fibras de asbestos, a serpentine (crisotila) e a anfibole (crocidolita, amosita, tremolita e outras), esta última mais associada ao desenvolvimento de neoplasias. As fibras longas e finas são mais perigosas, devido a sua biopersistência mais prolongada. Os mecanismos envolvidos no processo não são bem compreendidos, mas sugere-se liberação de radicais livres e indução de inflamação e apoptose. A toxicidade das fibras de asbestos, que se dá por meio da liberação de radicais livres, é dose-dependente, o que explica a necessidade de tempo prolongado para o desenvolvimento do tumor. As células mesoteliais respondem à agressão mediante liberação de diversas substâncias (citocinas e fatores de crescimento), como TNF-α, TGF-β, PDGF, IGF, IL-6, IL-8, VEGF e HGF, que induzem resposta inflamatória macrofágica.

Clinicamente, o mesotelioma manifesta-se com dor torácica, dispneia e derrame pleural. O tumor pode invadir o pulmão e dar metástases em linfonodos do hilo pulmonar e fígado. A evolução é rápida, e a maioria dos pacientes falece dentro de dois anos.

Macroscopicamente, o tumor tem consistência amolecida (gelatinosa), mostra cor róseo-acinzentada e costuma envolver e invadir as estruturas torácicas (Figura 14.84 A). Frequentemente, associa-se a derrame pleural. Histologicamente, pode ser de três tipos: epitelioide (50% dos casos), sarcomatoso (16%) ou misto (34%). No tipo epitelioide, as células são cuboides, colunares ou achatadas e formam estruturas tubulares ou papilares semelhantes a adenocarcinoma (Figura 14.84 B). Nos tipos mesenquimal ou sarcomatoide, as células são predominantemente fusiformes e semelhantes às de um fibrossarcoma.

Em biópsias pleurais, o diagnóstico diferencial entre mesotelioma e metástases nem sempre é fácil. Embora não exista marcador específico para o mesotelioma, há vários candidatos, como anticorpos para ceratina 5/6, calretinina, WT1 e podoplanina. Para aumentar a acurácia do diagnóstico, um painel com diversos marcadores deve ser utilizado para diferenciação entre mesotelioma e adenocarcinoma. Um Consenso da Sociedade Respiratória Europeia definiu, em 2010, critérios para o diagnóstico do mesotelioma maligno, sendo que algumas características podem sugerir uma ou outra doença: (1) células PAS+, diastase-resistentes, e positivas à imuno-histoquímica para CEA, TTF-1 e BerEP4 falam a favor de adenocarcinoma; (2) negatividade desses marcadores, positividade para os marcadores de mesotelioma e presença de microvilos longos e abundantes ao exame ultraestrutural sugerem mesotelioma (o adenocarcinoma, ao contrário, tem poucos e curtos microvilos). Para diferenciar mesotelioma sarcomatoide de carcinoma de células escamosas, é recomendável usar dois marcadores de amplo espectro para ceratinas, como CD34 e AE1+AE3, e dois com valores preditivos negativos, como

antidesmina e anti-S100.

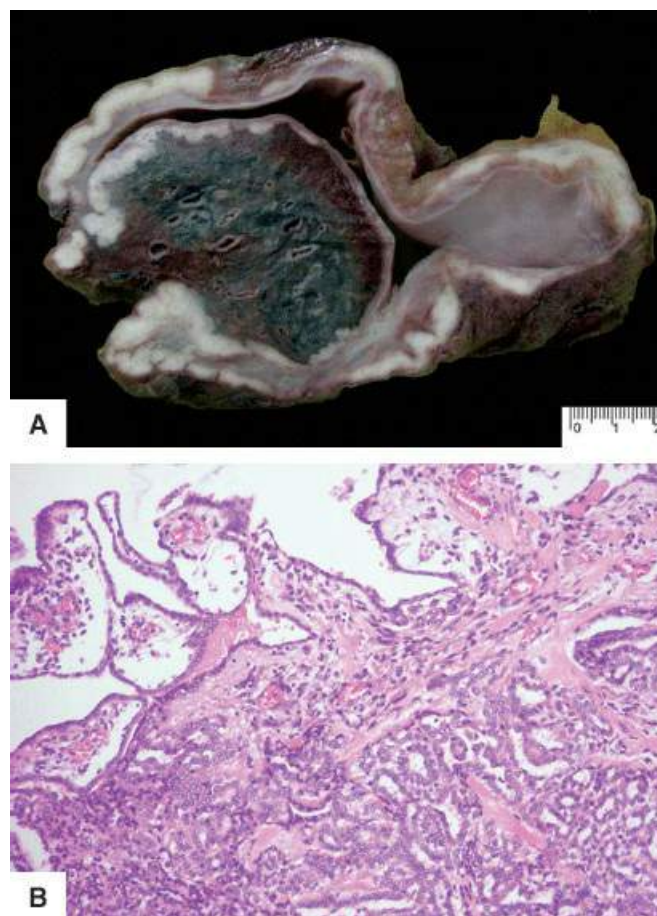



Figura 14.84 Mesotelioma. **A.** Lesão brancacenta que compromete difusamente os folhetos visceral e parietal da pleura e invade o parênquima pulmonar. (Cortesia da Dra. Cynthia Koeppel Berenstein, Belo Horizonte-MG.) **B.** Células tumorais epitelioides que podem ser confundidas com adenocarcinoma.

Outro diagnóstico diferencial importante do mesotelioma é com reações mesoteliais a agressões variadas. Alguns estudos sugerem que positividade forte para EMA (antígeno da membrana epitelial), padrão de membrana, favorece o diagnóstico de mesotelioma e ajuda na detecção de mesotelioma *in situ*, entidade pouco estudada, mas de grande importância para a detecção precoce de uma neoplasia muito agressiva.

A sobrevida é muito pequena, em média 18, 8 e 11 meses, respectivamente, para os subtipos epiteloide, mesenquimal e sarcomatoide. O diagnóstico diferencial do tipo epitelial com adenocarcinoma metastático é muitas vezes difícil.

Tumor fibroso solitário

Neoplasia comumente benigna, era chamada antigamente de mesotelioma benigno, mesotelioma fibroso ou fibroma. Trata-se de neoplasia de células fusiformes (Figura 14.85), de aspecto “sem padrão” (*patternless*), geralmente pediculada, que pode ter poucos centímetros ou formar uma enorme massa que invade o pulmão. Sua origem parece ser de células submesoteliais. Raramente, tem comportamento maligno; mesmo nesses casos, porém, com a retirada completa da lesão o prognóstico é muito bom. Na neoplasia, um dos principais fatores sugestivos de malignidade é o alto índice mitótico. A presença de necrose não sugere malignidade, pois pode ser secundária à falta de aporte sanguíneo, visto que o tumor costuma ser pediculado. O tumor fibroso solitário pode acometer outras localizações além da pleura, como tecidos moles, SNC, bexiga e próstata. Como característica imuno-histoquímica, o tumor é quase sempre CD34-positivo e citoceratina-negativo. Não há associação com asbestos.

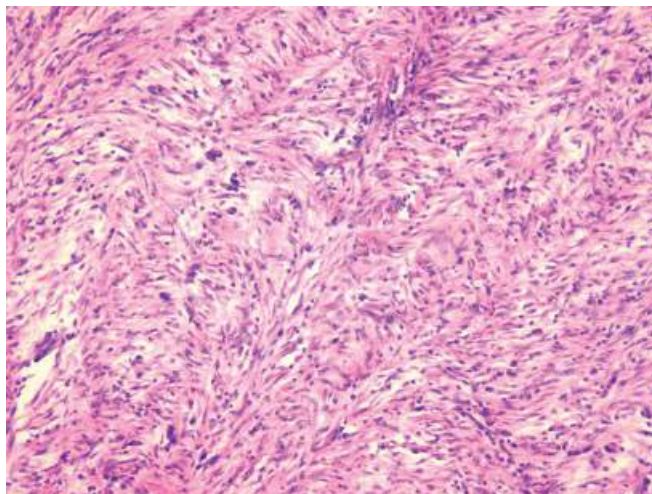



Figura 14.85 Tumor fibroso solitário. Neoplasia de células fusiformes, de aspecto "sem padrão".

Agradecimentos

Os autores agradecem o Dr. Marcus de Medeiros Matsushita e Marcelo Martins Seckler pela elaboração das ilustrações.

▸ Leitura complementar

ALIKHAN, R, PETERS, F, WILMOTT, R, COHEN, AT. Fatal pulmonary embolism in hospitalised patients: a necropsy review. *J Clin Pathol, 57*:1254–1257, 2004.

BARNES, PJ, GRUNSTEIN, MM, LEFF, AR, WOOLCOCK, AJ (ed). Asthma. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 1997.

BECK, JM, YOUNG, VB, HUFFNAGLE, GB. The microbiome of the lung. *Transl Res, 160(4)*:258-66, 2012.

COX, MJ, MOFFATT, MF, COOKSON, WO. Outside In: Sequencing the Lung Microbiome. *Am J Respir Crit Care Med, 192(4)*:403-4, 2015.

CRYSTAL, RG, WEST, JB, WEIBEL, ER, BARNES, PJ (eds). The Lung: Scientific Foundations. Philadelphia, Lippincott Raven Publishers, 1997.

CUSHMAN, M. Epidemiology and risk factors for venous thrombosis. *Semin Hematol 44*:62-69, 2007.

DAIL, DH, HAMMAR, SP (eds). Pulmonary Pathology. New York, Springer-Verlag, 1993.

DALEN, JE. Pulmonary embolism: what have we learned since Virchow? Natural history, pathophysiology, and diagnosis. *Chest, 122*:1440–1456, 2002.

FARBER, HW, LOSCALZO, J. Pulmonary arterial hypertension. *N Engl J Med*, *351*:1655-65, 2004.

FISHMAN, AP, ELIAS, JA, FISHMAN, JA, GRIPPI, MA, KAISER, LR, SENIOR, RM (eds). Pulmonary Diseases and Disorders. New York, McGraw-Hill, 1998.

Global Strategy for Diagnosis, Management and Prevention of COPD (GOLD) – Updated 2015 – http://www.goldcopd.org/uploads/users/files/GOLD_Report_2015_Sept2.pdf

Global Strategy for Asthma Management and Prevention (GINA) – Updated 2015 – http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015_Aug11.pdf

GOLDSTRAW, P. International Association for the Study of Lung Cancer. Staging Manual in Thoracic Oncology. Editorial Rx Press, Orange Park, FL, USA, 2009.

HAJJAR, LA, MAUAD, T, GALAS, FR, KUMAR, A, DA SILVA, LF, DOLHNIKOFF, M, TRIELLI, T, ALMEIDA, JP, BORSATO, MR, ABDALLA, E, PIERROT, L, KALIL FILHO, R, AULER, JO JR, SALDIVA, PH, HOFF, PM. Severe novel influenza A (H1N1) infection in cancer patients. *Ann Oncol*, 21:2333-41, 2010.

HASLETON PS (ed). Spencer's Pathology of the Lung. Edição internacional. New York, Mc-Graw Hill, 1996.

JARDIM, C, PRADA, LF, SOUZA, R. Definição e Classificação da Hipertensão Pulmonar. *Pulmão RJ*, *24(2)*:3-8, 2015.

KUMAR, V, ABBAS, AK, ASTER, JC (eds). Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 9th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2015.

MAUAD, T, HAJJAR, LA, CALLEGARI, GD, DA SILVA, LF, SCHOUT, D, GALAS, FR, ALVES, VA, MALHEIROS, DM, AULER, JO, JR, FERREIRA, AF, BORSATO, MR, BEZERRA, SM, GUTIERREZ, PS, CALDINI, ET, PASQUALUCCI, CA, DOLHNIKOFF, M, SALDIVA, PH. Lung pathology in fatal novel human influenza A (H1N1) infection. *Am J Respir Crit Care Med, 181*:72-9, 2010.

MOUNTAIN, CF. Revisions in the International System for Staging Lung Cancer. *Chest*, *111*:1710-1717, 1997.

NAGARJUN, RAO, R, GOODMAN, LR, TOMASHEFSKI, JF Jr. Smoking-related interstitial lung disease. *Annals of Diagnostic Pathology, 12:*445-457, 2008.

OPITZ, I. Management of malignant pleural mesothelioma – The European experience. *J Thorac Dis. Suppl 2*:S238-52, 2014.

RANIERI, VM, RUBENFELD, GD, THOMPSON, BT et al. ARDS Definition Task Force. Acute respiratory distress

syndrome: the Berlin Definition. *JAMA. 307(23)*:2526-33, 2012.
ROGERS, GB, SHAW, D, MARSH, RL et al. Respiratory microbiota: addressing clinical questions, informing clinical practice. *Thorax, 70(1)*:74-81, 2015.
SAETTA, M, FINKELSTEIN, R, COSIO, MG. Morphological and cellular basis for airflow limitation in smokers. *Eur Respir J*, *7*:1505-1515, 1994.
SNIDER, GL, LUCEY, EC, STONE, PJ. Animal models of emphysema. *Am Rev Respir Dis, 133*:149-169, 1986.
STEWART, S, FISHBEIN, MC, SNELL, GI et al. Revision of the 1996 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of lung rejection. *J Heart Lung Transplant*, *26(12)*:1229-42, 2007.
THURLBECK, WM, CHURG, AM (eds). Pathology of the Lung. New York, Thieme Medical Publishers INC., 1995.
TRAVIS, WD. Interstitial lung disease. Volume 14, Issue 10, Pages 499-508.
TRAVIS, WD, BRAMBILLA, E, MÜLLER-HERMELINK, HK, HARRIS, CC and collaborating pathologists. *In*: Pathology and Genetics of tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart. 4th ed. Lyon, France. World Health Organization, 2004.
TRAVIS, WD, COSTABEL, U, HANSELL, DM *et al.* ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med, 188(6)*:733-48, 2013.
TRAVIS, WD, TRAVIS, LB, DEVESA, SS. Lung cancer. *Cancer*, *75*:191-202, 1995.
TURNER, MC, CHEN, Y, KREWSKI, D, CALLE, EE, THUN, MJ. Chronic obstructive pulmonary disease is associated with lung cancer mortality in a prospective study of never smokers. *Am J Respir Crit Care Med, 176*:285-290, 2007.
VERMA, S, SLUTSKY, AS. Idiopathic pulmonary fibrosis–bnew insights. N *Engl J Med, 356*(13):1370-2, 2007.
WARE, LB, MATTHAY, MA. The acute respiratory distress syndrome. N. *Engl. J Med, 342*:1334-49, 2000.
WINKELMANN, A, NOACK, T. The Clara cell: a "Third Reich eponym"? *Eur Respir J, 36(4)*:722-7, 2010.

15

Coração

Vera Demarchi Aiello ■ Paulo Sampaio Gutierrez ■ Luiz Alberto Benvenuti

▸ Aspectos da normalidade

O coração situa-se no mediastino anterior, entre os dois pulmões. Relaciona-se anterossuperiormente com os pulmões, o esterno, as costelas e os músculos intercostais; lateralmente, com as estruturas dos hilos pulmonares, os pulmões, os nervos frênicos e os vasos pericardiofrênicos; posteriormente, com o esôfago, a aorta descendente e as veias ázigo e hemiázigo. A face inferior do órgão repousa sobre o diafragma. O coração é envolto pelo saco pericárdico, que contém cerca de 20 a 50 mL de líquido amarelo-citrino, cuja função é promover lubrificação, facilitando os movimentos durante a movimentação.

O coração é um órgão muscular oco, grosseiramente cônico, formado por três camadas: endocárdio, miocárdio e epicárdio. O epicárdio ou pericárdio visceral é uma membrana serosa que recobre o miocárdio e se reflete nas raízes dos grandes vasos da base, continuando com o pericárdio parietal para formar a cavidade pericárdica. O miocárdio, que constitui o músculo cardíaco, é responsável pela contração do órgão. O endocárdio reveste internamente o miocárdio (endocárdio mural) e forma as valvas cardíacas (endocárdio valvar).

São quatro as câmaras cardíacas: um átrio e um ventrículo direitos e um átrio e um ventrículo esquerdos. Os átrios direito (AD) e esquerdo (AE) são formados por paredes finas e comportam-se como câmaras de receptação, respectivamente, do sangue venoso sistêmico e do sangue arterial pulmonar. Além da função mecânica, é nos átrios que é sintetizado o fator natriurético atrial, hormônio que atua no controle da volemia. Os ventrículos direito (VD) e esquerdo (VE) possuem paredes espessas e funcionam como bombas de propulsão do sangue, respectivamente, para os pulmões e para a circulação sistêmica.

Ao longo da última década, tem tomado corpo uma corrente de anatomistas e profissionais de imagem que chama a atenção para a inadequação da descrição das câmaras cárdicas como "direitas" e "esquerdas". Este hábito vem do estudo anatômico do coração retirado do corpo e apoiado sobre o seu ápice. Na posição anatômica, no entanto, o ventrículo chamado de direito situa-se anterossuperiormente ao que se chama de esquerdo. Este, por sua vez, assim como o átrio esquerdo, situa-se posteroinferiormente. Embora os nomes ainda se mantenham nos dias de hoje, é importante para os profissionais de imagem e os intervencionistas a consciência da descrição espacialmente correta, pois é nela que se baseiam as intervenções no indivíduo vivo.

O peso do coração normal varia no homem de 300 a 350 g e, na mulher, de 250 a 300 g. O órgão tem em média 12,5 cm da base até o ápice e 8,7 cm de largura na base. As dimensões normais das circunferências valvares no adulto são: valva tricúspide, 10 a 12,5 cm; valva pulmonar, 7 a 9 cm; valva mitral, 8 a 10,5 cm; valva aórtica, 7 a 9 cm.

As veias cavas superior e inferior desembocam no AD medial e posteriormente, junto ao septo interatrial. A aurícula direita é um apêndice que se projeta cefalicamente, sendo formada internamente por trabéculas de bandas musculares proeminentes, os músculos pectíneos (Figura 15.1).

A porção da parede atrial situada entre as veias cavas é lisa e derivada embriologicamente do seio venoso, enquanto o restante da parede livre e a aurícula (ou apêndice atrial) mostram aspecto trabeculado e derivam do átrio primitivo. A válvula direita do seio venoso embrionário forma as valvas da veia cava inferior (Eustáquio) e do seio coronário (Thebesius). Pequenos orifícios na superfície endocárdica atrial são os pontos de entrada de veias menores que drenam diretamente nas cavidades cardíacas. Estendendo-se entre os orifícios das veias cava superior e inferior, à direita, encontra-se uma elevação muscular, a crista terminal.

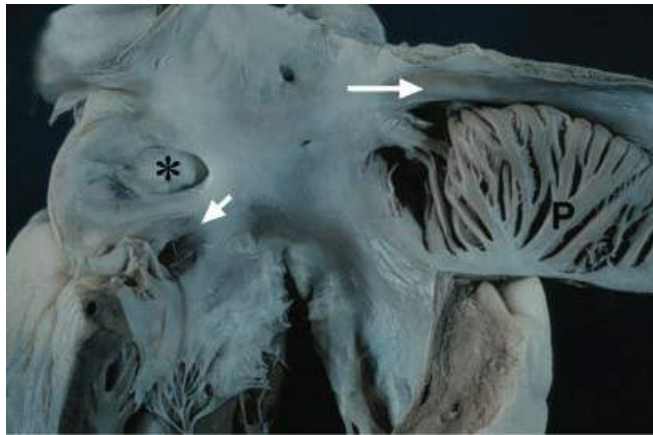



Figura 15.1 Átrio direito aberto exibindo fossa oval (*), musculatura pectínea no interior da aurícula (P), crista terminal (*seta longa*) e seio coronário (*seta curta*).

O septo atrial é formado por estruturas derivadas de dois septos independentes no átrio embrionário (*septum primum* e *septum secundum*) que, no coração desenvolvido, se superpõem em parte, deixando traços de sua origem. A porção principal

do septo interatrial, muscular, deriva do *septum secundum*, que se forma tardia e imediatamente à direita do *septum primum*. O septo atrial contém durante toda a vida fetal uma abertura chamada forame oval. Após o nascimento, a valva do forame oval se funde ao *septum secundum* e o orifício desaparece. Essa valva deriva do septum primum embrionário e constitui, no adulto, o assoalho da fossa oval, uma estrutura ovalada de bordas elevadas presente no lado direito do septo atrial. Em cerca de 20% dos corações adultos, a fusão da valva do forame oval não é completa, e o forame permanece patente morfologicamente, embora fechado funcionalmente (ver adiante).

O AE situa-se à esquerda e dorsalmente ao átrio direito e à raiz da aorta, e seu apêndice auricular se projeta à esquerda do tronco pulmonar. As veias pulmonares abrem-se na parede dorsal do átrio esquerdo e não são guarnecidas por válvulas.

A superfície interna do VD possui elevações do miocárdio chamadas trabéculas carnosas, que representam cerca de dois terços da espessura da parede. Esta, sem contar as trabéculas, mede 4 a 6 mm. A porção cefálica do VD é constituída pelo infundíbulo subpulmonar, que é limitado inferiormente pela crista supraventricular (Figura 15.2). No coração fetal e do recém-nascido, a parede do VD tem espessura semelhante à do VE, e o septo interventricular forma uma parede relativamente reta que separa as duas cavidades. Após o nascimento, devido à pressão sistêmica mais elevada, o VE passa a ter parede cerca de duas a três vezes mais espessa do que a do VD. Em cortes transversais, a câmara direita tem formato em crescente, com o septo interventricular convexo do lado direito.

O VE tem a forma de um cone, ligeiramente curvo, e forma o ápice do coração. As trabéculas carnosas correspondem a cerca de um terço da espessura de sua parede (Figura 15.2). Essa espessura, não incluindo as trabéculas, mede no adulto normal 11 a 15 mm. A parede septal é relativamente lisa.

O septo ventricular é espesso e muscular, exceto na porção membranosa, uma pequena área de tecido conjuntivo adjacente à raiz da aorta. Do lado esquerdo, o septo membranoso pode ser visto no ângulo entre a inserção das válvulas semilunares direita e não coronariana da valva aórtica (Figura 15.3). Do lado direito, parte da porção membranosa do septo fica acima da inserção da cúspide septal da valva tricúspide e corresponde ao septo atrioventricular, que separa o átrio direito do ventrículo esquerdo. A porção membranosa do septo ventricular é a última a se formar e é o local mais comum de defeitos do septo ventricular.

O coração possui quatro valvas: duas atrioventriculares, tricúspide (direita) e mitral (esquerda), e duas arteriais, pulmonar (direita) e aórtica (esquerda). Cada valva cardíaca é formada por válvulas, também chamadas cúspides (nas atrioventriculares) e folhetos semilunares (nas arteriais). As válvulas são finas, semitransparentes e desprovidas de vasos. Os folhetos semilunares são arredondados e implantam-se de tal maneira no miocárdio ventricular e na parede arterial que delimitam bolsões denominados seios de Valsalva. Aproximadamente dois terços da circunferência da valva aórtica estão ligados diretamente às porções anterior e septal da parede ventricular esquerda (muscular); o terço posterior liga-se a uma porção fibrótica que continua com o folheto anterior da valva mitral (continuidade fibrosa mitroaórtica) (Figura 15.3). Quando a valva se fecha, há um ponto central no qual as três válvulas se unem e formam nódulo de espessamento fibroso denominado nódulo de Arantius. A borda de fechamento das válvulas não coincide com a borda livre, ficando cerca de 2 mm abaixo, onde se observa fina linha esbranquiçada mais espessa. Já as cúspides das valvas atrioventriculares se unem aos ventrículos por meio de finas cordas tendíneas que se inserem nos músculos papilares ou diretamente na parede ventricular. Os músculos papilares ligados aos ventrículos, juntamente com as cordas tendíneas, atuam no sentido de impedir que as valvas atrioventriculares se projetem para os átrios durante a sístole por causa da pressão sanguínea intraventricular elevada. A valva mitral, formada pelas cúspides anterior (ou medial) e posterior (ou mural), liga-se a dois conjuntos de músculos papilares, anterolateral e posteromedial (ver Figura 15.2). O funcionamento normal da valva mitral depende da função coordenada das cúspides, das cordas tendíneas, dos músculos papilares e da parede ventricular esquerda. A valva tricúspide é formada por três válvulas: septal, anterossuperior e posteroinferior. As cordas tendíneas ligam-se ao músculo papilar anterior, ao músculo papilar septal, a diversos músculos papilares posteriores ou diretamente à parede ventricular direita e à superfície septal.

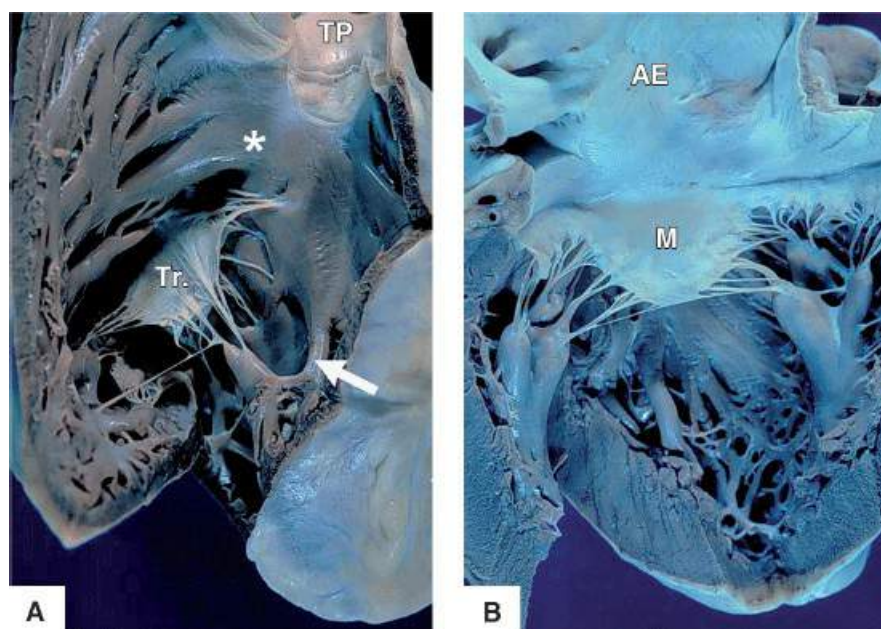



Figura 15.2 Ventrículo direito e câmaras esquerdas, abertos. **A.** O ventrículo direito exibe na via de saída uma faixa muscular proeminente – a crista supraventricular (*) – separando a valva tricúspide (Tr.) da valva do tronco pulmonar (TP). A seta mostra a banda moderadora, estrutura utilizada para caracterizar o ventrículo morfologicamente direito nos exames de imagem. **B.** O átrio esquerdo (AE) está conectado ao ventrículo esquerdo através da valva mitral (M). Os músculos papilares recebem as cordas tendíneas de ambas as cúspides da valva mitral.

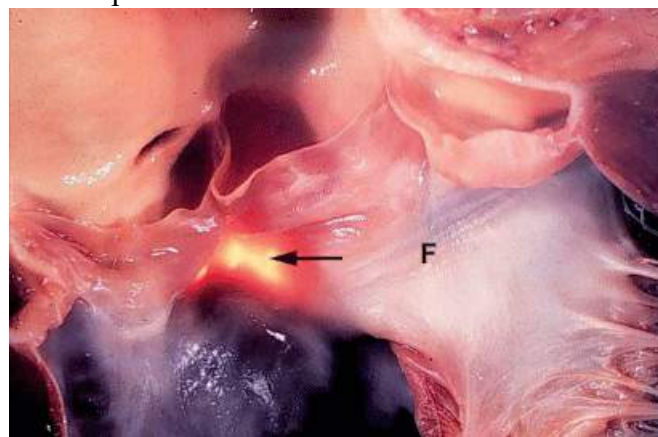



Figura 15.3 Valva aórtica exibindo as três válvulas semilunares. Septo membranoso transiluminado (*seta*) entre a semilunar coronariana direita e a semilunar não coronariana. A inserção da valva aórtica se faz, em parte, na parede muscular e, em parte, na continuidade fibrosa mitroaórtica (F).

A irrigação do miocárdio é feita pelas artérias coronárias. A artéria coronária esquerda origina-se do seio de Valsalva esquerdo e corre lateral e ventralmente entre a raiz do tronco pulmonar e o átrio esquerdo. Logo após sua origem, divide-se em: (a) artéria interventricular anterior (na prática clínica chamada de ramo descendente anterior), que irriga a parede anterior do VE, dois terços anteriores do septo interventricular e parte da parede anterior do VD; (b) artéria circunflexa, que irriga a parede lateral do VE. Na maioria dos corações, a artéria coronária direita é a dominante e irriga todo o restante do coração, dando origem, na face posterior, à artéria interventricular posterior (ou descendente posterior), na altura da chamada *crux cordis*, que é o ponto de intersecção entre os sulcos interventricular posterior, atrioventricular e interatrial. As artérias epicárdicas emitem ramos em ângulo reto que se dirigem ao endocárdio; estes se dividem como os galhos de uma árvore até originar os finos ramos terminais. A maior parte do fluxo intramiocárdico ocorre durante a diástole, quando se dá o relaxamento da parede ventricular, e o sangue pode penetrar na microcirculação. A zona subendocárdica é a mais distal, sendo por isso mais suscetível a falta de irrigação sanguínea. Existem anastomoses entre os diferentes níveis da circulação coronária, porém não entre pequenos ramos originários de artérias epicárdicas diferentes. As veias coronárias epicárdicas correm paralelamente às artérias e desembocam no átrio direito através do seio coronário, este localizado no sulco atrioventricular posterior esquerdo. Há ainda veias menores, que se formam dentro do miocárdio e drenam diretamente nas câmaras cardíacas.

O esqueleto fibroso do coração é a porção fibrosa que se interpõe entre os átrios e os ventrículos, onde as valvas aórtica, mitral e tricúspide se inserem parcialmente. Microscopicamente, o esqueleto fibroso é formado por tecido conjuntivo denso. Sua porção mais central na base do coração, o corpo fibroso central, é contínuo ao septo membranoso e forma parte do septo atrioventricular e da parede da aorta.

O sistema de origem e condução do estímulo elétrico cardíaco é constituído pelos nós sinoatrial e atrioventricular, além

do feixe de His e seus ramos, e será descrito em mais detalhes posteriormente.

Cardiopatias congênitas

Segundo estatísticas internacionais, defeitos cardíacos congênitos ocorrem em 0,65% dos nascimentos; no município de São Paulo, são responsáveis por cerca de 6% dos óbitos de crianças com até 1 ano de idade.

Graças aos progressos tecnológicos e farmacológicos, o tratamento cirúrgico e o manuseio clínico da grande maioria dos defeitos congênitos do coração tiveram grande avanço nas últimas décadas. Hoje, é possível a detecção precoce de defeitos cardíacos em fetos por meio da ecocardiografia, além da possibilidade de manipulação intraútero por cateterismo em alguns casos. Enquanto o diagnóstico intraútero de cardiopatias está amplamente disseminado, a abordagem invasiva do coração fetal ainda é feita em pequena escala e apenas em centros avançados de cardiologia. Todavia, o diagnóstico precoce é vantajoso quanto ao planejamento do nascimento em centro médico-hospitalar apropriado e à abordagem adequada.

O papel do patologista frente a um coração malformado compreende não só o esclarecimento diagnóstico, como também a detecção das particularidades de cada defeito, visando à correlação com os métodos diagnósticos (ecocardiografia, cineangiografia e ressonância nuclear magnética) e à resposta a dúvidas de ordem clinicocirúrgica. Paralelamente, a possibilidade de correção cirúrgica de um grande número de malformações congênitas cardíacas obriga o patologista a estar em dia também quanto aos principais tipos de cirurgias, suas limitações e suas principais complicações, imediatas ou tardias.

Etiologia

Admite-se que muitas doenças cardiovasculares congênitas apresentem uma base familial, embora o mecanismo exato de herança não esteja completamente esclarecido. Herança multifatorial parece ser responsável pela grande maioria (cerca de 90%) dos defeitos, enquanto fatores genéticos primários explicam os restantes.

Na herança multifatorial (ver Capítulo 12), atuam concomitantemente predisposição hereditária a desenvolvimento deficiente do sistema cardiovascular e fatores ambientais, como exposição a agentes teratogênicos (p. ex., drogas/medicamentos e vírus) durante o período vulnerável da formação cardíaca. Alguns agentes ambientais estão nitidamente associados a doenças cardíacas congênitas. Entre as drogas, citam-se o álcool, as anfetaminas, a hidantoína e a talidomida. Infecção materna pelo vírus da rubéola é seguramente um dos fatores mais implicados e depende pouco de predisposição genética, sendo responsável por anomalias como estenose pulmonar, canal arterial persistente e defeitos septais.

Nos 10% de casos atribuíveis a fatores genéticos primários, podem ser detectadas anormalidades cromossômicas ou mutações gênicas isoladas. Nesse grupo, a doença cardíaca congênita faz parte de uma síndrome. Nas síndromes de Marfan e de Ehlers-Danlos, por exemplo, há frouxidão do tecido conjuntivo cardiovascular responsável por insuficiência valvar e formação de aneurisma vascular (ver Capítulo 16). Na trissomia do cromossomo 21 (síndrome de Down), 40 a 60% dos pacientes apresentam doença congênita cardíaca, aparecendo, em ordem de frequência, defeito septal atrioventricular e comunicação interventricular isolada. A síndrome de Noonan acompanha-se frequentemente de estenose pulmonar infundibular ou valvar e, mais raramente, de cardiomiopatia hipertrófica. As doenças de depósito que acometem o sistema cardiovascular também apresentam base genética. Na glicogenose do tipo II (doença de Pompe), há comprometimento cardíaco caracterizado por acúmulo de glicogênio nos miocardiócitos, enquanto nas mucopolissacaridoses (síndromes de Hunter e de Hurler) o acúmulo se dá no tecido conjuntivo valvar e nas coronárias (ver adiante, Doenças metabólicas).

Nomenclatura

A denominação das cardiopatias congênitas tem sido motivo de inúmeras controvérsias. Há sistemas de classificação que se baseiam em dados de ordem clínica ou de origem embriológica dos defeitos, e que nem sempre fornecem subsídios ao morfologista. Uma cardiopatia dita “cianogênica”, por exemplo, pode corresponder a um grande número de defeitos, além do fato de cianose ser um sinal comum em anomalias congênitas distintas. Por outro lado, embora os estudos experimentais de embriologia cardíaca sejam importantes para o esclarecimento da patogênese das malformações, o uso, na classificação, de termos como “cristas” e “coxins” não necessariamente encontra correspondentes morfológicos no coração plenamente desenvolvido.

Por todas essas considerações, o patologista deve optar por um sistema de nomenclatura baseado em marcas anatômicas do coração, o que sem dúvida facilita o diálogo interprofissional com cirurgiões e profissionais de imagem cardiovascular. Há, no entanto, algumas denominações de defeitos congênitos já consagradas pelo uso e dificilmente substituíveis, como o epônimo tetralogia de Fallot, ou ainda o termo derivado da embriologia “comunicação do tipo *ostium primum*” etc.

Alterações hemodinâmicas

Para a abordagem das anomalias congênitas do coração, é importante conhecer as alterações circulatórias que ocorrem nos diferentes defeitos. Nas comunicações intercavitárias, por exemplo, ocorre passagem de sangue no sentido da câmara que tem menor pressão sanguínea. Tal passagem pode levar a hiperfluxo pulmonar (com hipertensão pulmonar) ou a cianose, quando grande quantidade de sangue não oxigenado ganha a circulação sistêmica. Obstrução ao fluxo sanguíneo por estenose valvar ou no trajeto de artérias tem como consequência hipertrofia da câmara cardíaca situada a montante da lesão obstrutiva. As insuficiências valvares são acompanhadas de sobrecargas de átrios ou de ventrículos.

Exame do coração malformado

Para boa compreensão das anomalias congênitas, é muito importante sistematizar o exame anatomopatológico do coração malformado. A introdução da técnica de análise segmentar sequencial tem possibilitado que se chegue ao diagnóstico morfológico mesmo sem o conhecimento de termos técnicos usuais no âmbito da cardiologia pediátrica.

A análise sequencial se inicia pela determinação do *situs* atrial, que pode ser *solitus*, quando representa o arranjo habitual dos mesmos, com o átrio morfologicamente direito situado à direita e o morfologicamente esquerdo situado à esquerda. A perfeita imagem em espelho dessa situação constitui o *situs inversus*. Há ainda casos em que os dois átrios mostram o mesmo aspecto anatômico: ou de direito ou de esquerdo. Tal situação constitui o que se chama *situs* ambíguo, com isomerismo atrial (direito ou esquerdo). Para a caracterização morfológica dos átrios, deve-se levar em conta elementos anatômicos básicos, como os aspectos externo e interno de seus apêndices ou aurículas e estruturas do septo atrial, uma vez que a drenagem venosa, tanto pulmonar como sistêmica, pode também ser anômala. Na caracterização do *situs*, outros parâmetros podem auxiliar, como a posição das vísceras abdominais e a anatomia dos brônquios principais, que geralmente coincidem com o *situs* atrial.

O passo seguinte na análise sequencial é a observação da forma como as veias sistêmicas e pulmonares se conectam com as câmaras atriais (conexão venoatrial), visando a detectar locais anômalos de drenagem. O passo seguinte é a abertura do coração a partir dos átrios e a inspeção da junção atrioventricular. Se o átrio anatomicamente direito conecta-se ao ventrículo morfologicamente direito e o átrio esquerdo ao ventrículo homônimo, diz-se que há conexão atrioventricular concordante. Se o átrio morfologicamente direito conecta-se ao ventrículo esquerdo e o átrio morfologicamente esquerdo se conecta ao ventrículo direito, há conexão atrioventricular discordante. Quando os átrios se conectam com uma única câmara ventricular, fala-se em conexão univentricular. Nessa categoria incluem-se: (1) atresias tricúspide e mitral, também chamadas ausência de conexão atrioventricular direita ou esquerda; (2) dupla via de entrada ventricular, na qual ambos os átrios abrem-se em uma mesma câmara ventricular (Figura 15.4).

Em seguida, determina-se o tipo de conexão ventriculoarterial, que pode ser: (a) concordante, quando a aorta emerge do ventrículo morfologicamente esquerdo e o tronco pulmonar surge do ventrículo direito; (b) discordante, quando do ventrículo direito nasce a aorta e, do esquerdo, o tronco pulmonar (situação comumente denominada transposição das grandes artérias); (c) dupla via de saída, se os dois vasos da base emergem de um mesmo ventrículo; (d) via de saída única, quando um só vaso arterial emerge do coração e supre as circulações sistêmica e pulmonar, constituindo o tronco arterial comum, ou existe atresia aórtica ou pulmonar, quando apenas o outro vaso é patente (Figura 15.5).

A partir daí, descrevem-se as anomalias associadas, como defeitos septais (atriais ou ventriculares), disfunções valvares (estenose ou insuficiência), estreitamentos arteriais e anomalias originárias de artérias sistêmicas ou pulmonares. A grande maioria dos corações malformados mostra conexões normais (concordantes) entre átrios, ventrículos e grandes artérias, sendo o defeito principal uma comunicação intercavitária ou uma estenose valvar ou arterial. A seguir, estão descritos os aspectos morfológicos dos defeitos cardíacos mais prevalentes.

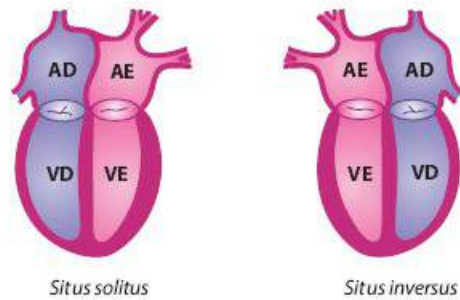
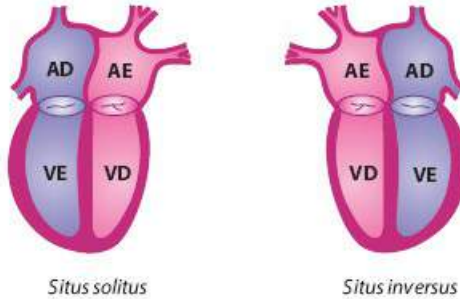
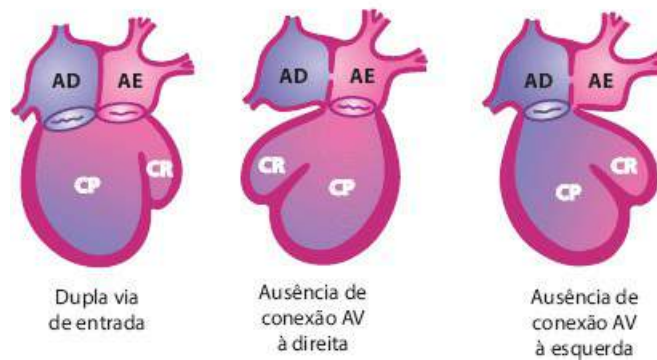



Figura 15.4 Tipos de conexão atrioventricular. AD = átrio direito; AE = átrio esquerdo; VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo; CP = câmara principal; CR = câmara rudimentar.

■ Anomalias com conexão normal de câmaras entre si ou com grandes artérias

Defeitos septais

Defeitos do septo atrial (comunicações interatriais)

São anomalias frequentes, podendo ocorrer isoladamente ou em associação com outras cardiopatias. Quando isoladas, permitem a passagem do sangue do átrio esquerdo para o direito, ocasionando hiperfluxo nas câmaras cardíacas da direita e, em consequência, nos pulmões.

As comunicações interatriais (CIA) ocorrem mais frequentemente na fossa oval (Figura 15.6), por deficiência total ou parcial da sua lâmina. Quando aparecem junto à desembocadura das veias cavas (superior ou inferior), são chamados defeitos da via de entrada dos átrios, ou do tipo seio venoso. Há ainda as comunicações na junção atrioventricular, que constituem, na verdade, defeitos da porção atrioventricular do septo cardíaco; estas são rotineiramente chamadas comunicações do tipo *ostium primum*, em referência ao orifício cardíaco do período embrionário. Raramente existem comunicações do tipo seio coronário, que não representam defeito do septo atrial e sim uma descontinuidade da parede da veia do seio coronário no sulco atrioventricular esquerdo, permitindo a passagem de sangue do átrio esquerdo para o direito, através do orifício natural de drenagem do seio coronariano no átrio direito.

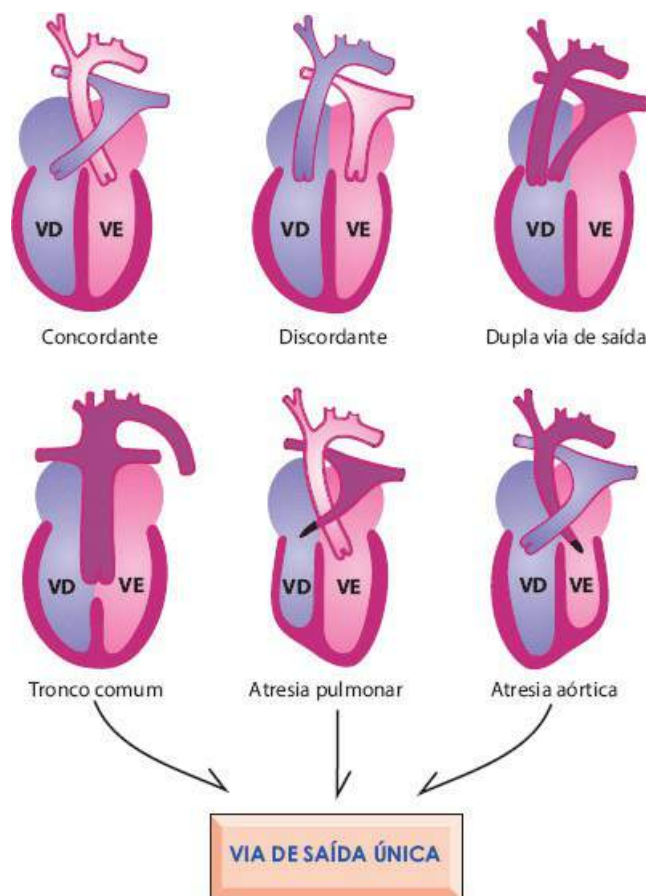



Figura 15.5 Tipos de conexão ventriculoarterial. VD = ventrículo direito; VE = ventrículo esquerdo.

Como promovem hiperfluxo pulmonar, as CIA se acompanham de hipertrofia atrial e ventricular direitas. Porém, o desenvolvimento de hipertensão pulmonar é bastante tardio, só acontecendo na idade adulta. A correção dessas anomalias pode ser feita a céu aberto, por meio da colocação de retalho de pericárdio bovino ou autólogo, ou através de via percutânea, por cateterismo cardíaco, com a introdução de dispositivo mecânico que, posicionado no local do defeito, acaba por ocluí-lo. Os principais dispositivos utilizados apresentam, quando abertos, formato de "guarda-chuva".

Não se deve confundir a patência do forame oval com os verdadeiros defeitos do septo atrial. O forame oval pode permanecer anatomicamente pérvio em percentual variável dos adultos normais (11 a 25%), mas sem permitir a passagem de sangue de uma câmara atrial para a outra, uma vez que a lâmina da fossa oval funciona como valva e mantém o forame fechado devido à maior pressão no átrio esquerdo. Contudo, se a pressão no átrio direito aumenta por qualquer motivo, ocorre passagem de sangue do átrio direito para o átrio esquerdo.

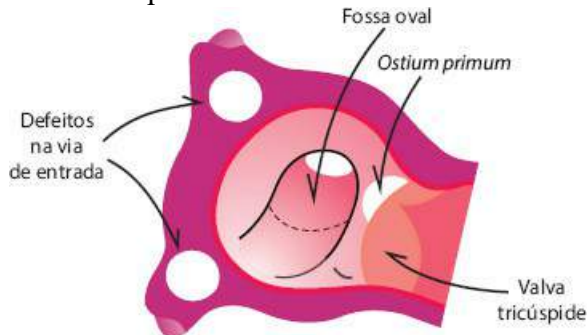



Figura 15.6 Localização dos defeitos do septo atrial.

Defeitos do septo ventricular (comunicações interventriculares)

As comunicações interventriculares (CIV) constituem o defeito congênito cardíaco mais frequente. Na maioria dos casos, são isoladas, enquanto em outros aparecem em associação com outros defeitos, sendo eventualmente fundamentais para a manutenção da vida, como na dupla via de saída do ventrículo direito ou na transposição das grandes artérias.

De acordo com a sua posição no septo ventricular e com a natureza de suas bordas (Figura 15.7), podem ser: (1) comunicações musculares, quando localizadas no septo muscular, seja próximas do ápice ou da base do coração; (2) comunicações perimembranosas, se parte da borda do defeito é constituída por remanescentes do septo membranoso (Figura 15.8). Estas últimas requerem atenção especial por ocasião do fechamento cirúrgico, uma vez que o sistema de condução atrioventricular (feixe de His e seus ramos) passa em geral em sua borda posteroinferior; (3) comunicações subarteriais ou duplamente relacionadas, se o defeito se situa logo abaixo das valvas aórtica e pulmonar, tendo as próprias valvas como seu limite superior, visto que a porção do septo ventricular deficiente é o septo infundibular. Nesse tipo de CIV, pode ocorrer

prolapso de uma das válvulas semilunares da valva aórtica para dentro da cavidade ventricular direita, ocluindo parcialmente o defeito e promovendo insuficiência valvar aórtica. Quando pequenas, as comunicações interventriculares podem se fechar espontaneamente, em particular quando são do tipo muscular.

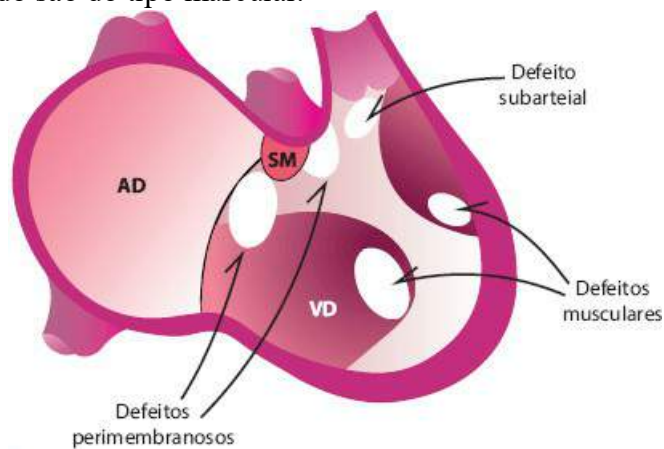



Figura 15.7 Localização dos defeitos do septo ventricular. AD = átrio direito; VD = ventrículo direito; SM = septo membranoso.

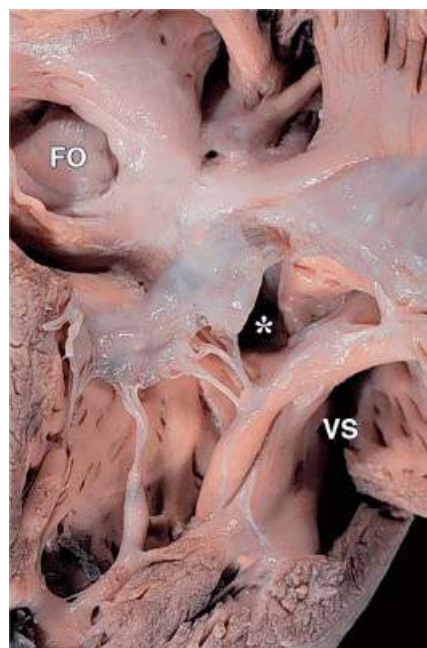



Figura 15.8 Ventrículo direito aberto, expondo comunicação interventricular (*) situada junto à comissura anterosseptal da valva tricúspide e, portanto, contígua ao septo membranoso. VS = via de saída do VD; FO = forame oval.

As consequências hemodinâmicas das CIV são, inicialmente, hiperfluxo pulmonar e, se não corrigidas por cirurgia, hipertensão pulmonar, que pode tornar-se irreversível após os 2 anos de vida. Nesses casos, a pressão nas câmaras cardíacas da direita termina por sobrepujar a pressão no ventrículo esquerdo, ocorrendo reversão no sentido do fluxo de sangue, com estabelecimento de cianose tardia (síndrome de Eisenmenger).

A cirurgia corretiva é em geral feita a céu aberto, com sutura de uma placa de pericárdio nas bordas da comunicação. Todavia, dependendo da posição e do tamanho do defeito, pode-se ocluí-lo por dispositivos mecânicos introduzidos por meio de cateterismo cardíaco por via venosa, como descrito para as CIA.

Defeitos do septo atrioventricular

A sinonímia desse tipo de defeito é muito ampla, destacando-se as expressões *atrioventricularis comunis*, defeitos dos coxins endocárdicos e canal atrioventricular comum persistente. Constituem, de fato, defeitos da porção atrioventricular do septo cardíaco e compreendem um grande espectro de apresentações morfológicas.

Devido à ausência do septo atrioventricular, ocorre acentuada distorção na arquitetura cardíaca, resultando em algumas características comuns a todos esses corações: (a) junção atrioventricular comum em único plano, diferente do que ocorre no coração normal que tem uma junção à direita e outra à esquerda em planos diferentes; (b) encurtamento da via de entrada ventricular, associado a alongamento e estreitamento da via de saída do ventrículo morfologicamente esquerdo (Figura 15.9), o que resulta no aspecto angiográfico classicamente descrito como "pescoço de ganso"; (c) anteriorização da aorta; (c) aspecto "escavado" do septo ventricular na via de entrada. Na forma mais grave, também conhecida como forma total, associam-se CIA do tipo *ostium primum*, CIV na via de entrada ventricular e uma valva atrioventricular comum que cavalga o septo ventricular (Figura 15.10). Tal valva mostra sempre cinco cúspides, geralmente espessas e displásicas, que variam em

extensão e quanto ao local de inserção de suas cordas. Nessa forma de anomalia, existe ampla passagem de sangue através dos defeitos dos septos atrial e ventricular, e em geral a hipertensão pulmonar se estabelece precocemente. Esta anomalia é a cardiopatia congênita mais comum nos portadores da síndrome de Down.

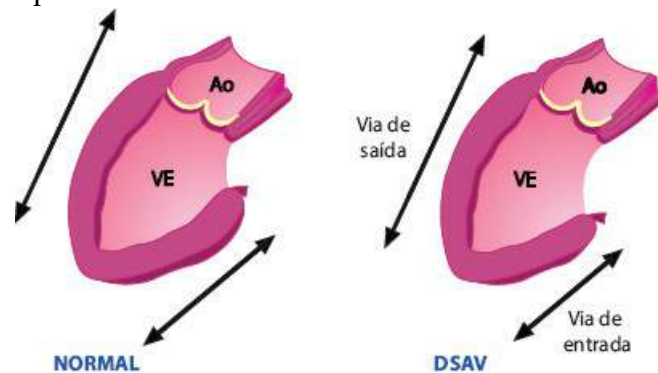



Figura 15.9 Esquema representando as dimensões das vias de entrada e de saída ventriculares no coração normal e no defeito septal atrioventricular (DSAV). Ao = aorta; VE = ventrículo esquerdo.

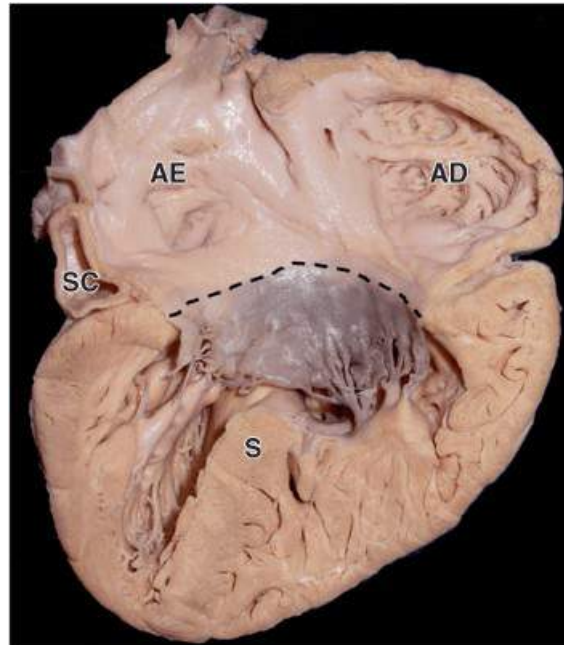



Figura 15.10 Defeito septal atrioventricular na forma total. Visão posterior de secção longitudinal do coração (corte tipo quatro câmaras). Valva atrioventricular comum, que cavalga o septo ventricular (S) e se insere em ambos os ventrículos. A linha tracejada indica a junção atrioventricular comum. AD = átrio direito; AE = átrio esquerdo; SC= seio coronário dilatado.

A forma parcial provoca alterações cardiovasculares menos intensas. Nessa forma existem CIA do tipo *ostium primum* e duas valvas atrioventriculares implantadas no mesmo plano, a esquerda (que não é uma valva mitral típica) com três cúspides, descrita de forma inapropriada como valva mitral com fenda na cúspide medial (Figura 15.11). Do ponto de vista clínico, esse defeito comporta-se como uma CIA isolada, a menos que exista algum grau de insuficiência da valva atrioventricular esquerda. Defeitos septais atrioventriculares podem associar-se a outras malformações cardíacas, particularmente a tetralogia de Fallot e aquelas que acompanham os isomerismos atriais.

Figura 15.11 Defeito septal atrioventricular na forma parcial. Comunicação interatrial do tipo *ostium primum* (*) e fenda na valva atrioventricular esquerda (*seta*). AE = átrio esquerdo; VE = ventrículo esquerdo.

Persistência do canal arterial

O canal arterial ou ducto arterioso é um vaso fundamental durante o período fetal, pois permite o desvio do sangue que sai do ventrículo direito para a aorta descendente, uma vez que os pulmões, ainda sem função respiratória, recebem apenas pequena quantidade do débito cardíaco.

A partir do nascimento, o canal arterial recebe estímulos fisiológicos para seu fechamento, o qual se dá por meio de espessamento intimal formado pela proliferação de células musculares lisas. O fechamento funcional, por constrição do vaso, se faz logo ao nascimento, mas o fechamento anatômico em geral se completa por volta de 2 meses de vida. Se o canal não se fecha, estabelece-se uma via de passagem de sangue do território de maior pressão (a aorta) para o de menor pressão (tronco pulmonar), o que resulta em hiperfluxo pulmonar e, tardiamente, hipertensão pulmonar.

A persistência do canal arterial é uma anomalia frequente na rubéola congênita. No entanto, na maioria dos pacientes com tal defeito não se consegue determinar sua etiologia. O canal arterial pode aparecer como defeito isolado ou associado a outras malformações. Em algumas situações, a sua permeabilidade é fundamental para a manutenção da vida do paciente, como na atresia pulmonar sem comunicação interventricular, na coarctação da aorta e na síndrome da hipoplasia do ventrículo esquerdo.

O tratamento cirúrgico consiste em fechamento do canal, por meio de ligadura simples ou de secção e sutura, que podem ser realizadas por videotoracoscopia. Em alguns casos de canais de pequeno diâmetro, a oclusão pode ser feita também por meio de cateterismo cardíaco intervencionista, com colocação de dispositivos em forma de molas no interior do vaso.

Coarctação da aorta

Chama-se coarctação da aorta ao estreitamento focal ou segmentar da luz dessa artéria. Sua localização mais frequente é no istmo, antes da desembocadura do canal arterial (coarctação pré-ductal); pode localizar-se também após o canal (pós-ductal) ou em frente a essa desembocadura (justaductal) (Figura 15.12). Mais raramente, a lesão ocorre na porção descendente da aorta. Se o estreitamento é focal, costuma-se verificar na parede uma prega na íntima, que pode ou não comprometer toda a circunferência do vaso. Distalmente ao estreitamento, existe dilatação da aorta. Nas lesões segmentares, existe hipoplasia tubular uniforme do segmento comprometido. Em casos extremos, há interrupção do arco aórtico, que pode acontecer em diversos níveis.

Na coarctação da aorta, o canal arterial é em geral patente e costuma suprir a aorta descendente. Dessa forma, existe cianose diferencial, uma vez que os vasos da cabeça e do pescoço recebem sangue oxigenado proveniente da aorta ascendente, enquanto os membros inferiores recebem sangue insaturado da artéria pulmonar, via canal arterial. Também ocorre diferença na intensidade de pulsos e na pressão arterial entre os membros superiores e inferiores.

Uma consequência hemodinâmica da coarctação da aorta é a hipertrofia do ventrículo esquerdo, além de hipertensão arterial. Em cerca de 50% dos casos, associa-se a valva aórtica bivalvulada, não necessariamente estenótica e, em percentual pouco menor, a comunicação interventricular. A correção da coarctação pode ser realizada por meio de cirurgia que remove ou amplia o segmento estreitado ou por dilatação com cateter balão.

Tetralogia de Fallot

A tetralogia de Fallot é um complexo constituído por quatro componentes: (1) CIV; (2) estenose do infundíbulo subpulmonar; (3) cavalgamento da aorta sobre o septo ventricular; (4) hipertrofia ventricular direita. A anomalia foi descrita

com perfeição em 1888 pelo médico francês Ethiène Louis Fallot, que lhe deu o nome.

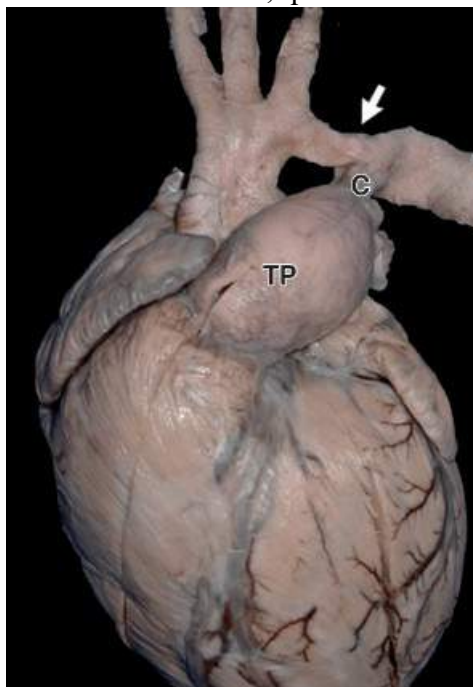



Figura 15.12 Coarctação da aorta (*seta*) e hipoplasia segmentar do istmo, após a emergência da artéria subclávia esquerda e em correspondência com o canal arterial (C). O tronco pulmonar (TP) está dilatado.

Todos os componentes da anomalia podem ser explicados pelo desvio anterior da porção infundibular do septo ventricular, que resulta em estreitamento da via de saída do ventrículo direito (Figura 15.13). Ao mesmo tempo, esse desvio ocasiona um desalinhamento entre os componentes do septo ventricular e, portanto, CIV e dextroposição da aorta. A hipertrofia do ventrículo direito aparece secundariamente à sobrecarga de pressão a que fica submetida essa câmara. O grau de estenose subpulmonar é variável, e denomina-se Fallot extremo quando há atresia do infundíbulo e da valva pulmonar. Em tais casos, costuma haver uma rede variável de conexões naturais sistêmico-pulmonares (vasos colaterais), comunicando a aorta descendente ou ramos da croça com a rede arterial pulmonar.

Um aspecto que merece consideração especial é o grau de cavalgamento da aorta sobre o septo trabecular. Se a circunferência dessa artéria estiver conectada em mais de 50% ao ventrículo direito, há conexão anormal entre câmaras e grandes artérias, definindo-se a conexão ventriculoarterial como dupla via de saída ventricular. Em 25% dos casos, o arco aórtico situa-se à direita, cruzando sobre o brônquio principal direito e descendo à direita da coluna vertebral.

Clinicamente, os pacientes apresentam cianose em virtude da passagem de sangue não oxigenado para a circulação sistêmica, através da CIV e da aorta dextroposta. Quando existem cianose e hipoxemia acentuadas em crianças muito pequenas para serem submetidas à correção total, lança-se mão da cirurgia de Blalock-Taussig, que é um procedimento paliativo no qual se realiza anastomose terminolateral de uma artéria subclávia a um dos ramos da artéria pulmonar, com a intenção de aumentar o fluxo pulmonar e, por conseguinte, a oxigenação sanguínea. A correção cirúrgica total desse defeito compreende ampla ressecção da porção estenosada do infundíbulo subpulmonar, às vezes associada à ampliação da via de saída com placa de pericárdio, além do fechamento da CIV.

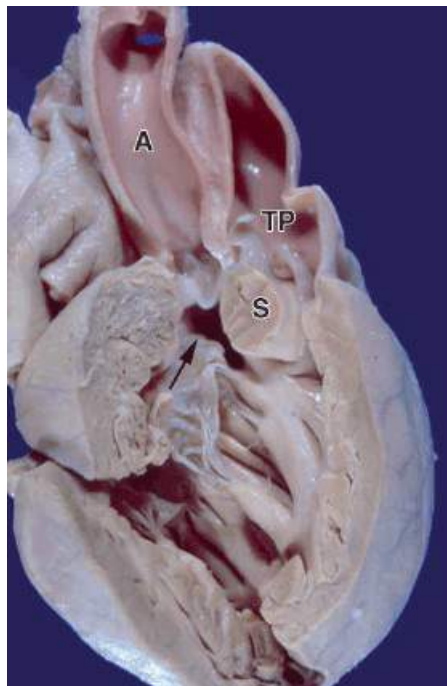



Figura 15.13 Tetralogia de Fallot. Ventrículo direito seccionado, mostrando desvio anterior do septo infundibular (S), que provoca estenose subpulmonar. A aorta (A) cavalga o septo ventricular sobre a comunicação interventricular (*seta*). Há hipertrofia do ventrículo direito. TP = tronco pulmonar.

Conexão anômala das veias pulmonares

Quando uma ou mais veias pulmonares não drenam no átrio esquerdo, diz-se que há conexão anômala. Esta pode ser total, quando todas as veias drenam anomalamente, ou parcial, quando apenas parte delas se conecta fora do átrio esquerdo. Em geral, há um centro venoso comum, chamado veia horizontal, situado posteriormente ao átrio esquerdo. De acordo com o local de conexão venosa, a drenagem anômala é classificada como: (a) supracardíaca; (b) infracardíaca; (c) cardíaca.

Na conexão supracardíaca, a veia horizontal drena em uma veia vertical situada anteriormente junto à margem esquerda do coração, que, por sua vez, drena na veia inominada. Daí, o sangue chega à veia cava superior e depois ao átrio direito. Através de um defeito no septo atrial ou do forame oval patente, o sangue oxigenado alcança as câmaras cardíacas esquerdas.

A drenagem infracardíaca se faz em veias situadas abaixo do diafragma, em geral na veia porta. Essa forma é considerada obstrutiva, visto que o fluxo sanguíneo tem de atravessar um leito capilar (sinusoides hepáticos) antes de chegar ao átrio direito. Na maioria dos casos, a drenagem infracardíaca não aparece isoladamente, mas associada a cardiopatias congênitas do grupo dos isomerismos atriais. Ocasionalmente, a veia pulmonar comum drena dentro do coração, em geral no seio coronário ou diretamente no átrio direito.

O coração costuma estar aumentado de volume, principalmente por hipertrofia e dilatação das câmaras cardíacas direitas. Há certo grau de hiperfluxo pulmonar, dependendo do tamanho da comunicação interatrial. Nos casos de obstrução do canal de drenagem venosa, ocorre hipertensão pulmonar passiva. O átrio e o ventrículo esquerdos geralmente são pequenos, o que pode constituir um fator limitante para a correção cirúrgica; esta consiste em anastomose da veia pulmonar comum ao átrio esquerdo.

Anomalias das artérias coronárias

Várias são as anomalias das artérias coronárias, que podem ser menores ou maiores. As menores incluem: (a) óstio único; (b) vários óstios coronarianos; (c) origem “alta” do óstio no seio de Valsalva; (d) origem anômala da artéria circunflexa ou do ramo interventricular anterior na coronária direita. Entre as maiores existem: (a) fístula arteriovenosa; b) origem anômala de coronária na artéria pulmonar.

Quando uma coronária se origina no tronco pulmonar (Figura 15.14), podem ocorrer isquemia e infarto do miocárdio por causa da baixa pressão de irrigação e do sangue insaturado presente nas câmaras direitas. Mais frequentemente, é a coronária esquerda que apresenta origem anômala; nesses casos, a manifestação clínica inicial pode ser dilatação cardíaca ou insuficiência da valva mitral, esta secundária a infarto de músculos papilares. O coração costuma estar aumentado de volume, por dilatação do ventrículo esquerdo. O miocárdio mostra-se adelgaçado e com áreas de fibrose. Em geral, há espessamento fibroelástico do endocárdio e espessamento cordonal da borda livre da valva mitral, em consequência da insuficiência valvar. A gravidade de cada caso varia de acordo com a presença e a riqueza da circulação colateral. O patologista deve estar alerta ao diagnóstico de origem anômala de coronária frente a casos de morte súbita em adolescentes.

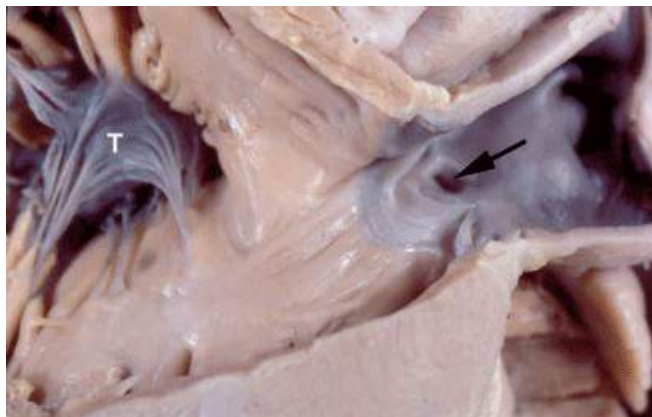



Figura 15.14 Via de saída do ventrículo direito, aberta longitudinalmente para mostrar óstio coronariano situado em um dos seios de Valsalva da valva pulmonar (*seta*). T = valva tricúspide.

Comunicações fistulosas de artérias coronárias com câmaras cardíacas podem ocorrer isoladamente ou em associação com outros defeitos (p. ex., atresia pulmonar e aórtica). Quando isoladas, os locais de conexão são, em ordem decrescente de frequência, ventrículo direito, átrio direito, artéria pulmonar e átrio esquerdo. As repercussões hemodinâmicas são as de uma fístula arteriovenosa, podendo ocorrer infarto do miocárdio.

Anomalias das valvas atrioventriculares

Valva tricúspide

A malformação mais comum é a **anomalia de Ebstein**, caracterizada por "acolamento" parcial das cúspides septal e posterior na parede ventricular, impedindo seu fechamento completo. Muitos autores admitem que, na verdade, não ocorre um verdadeiro acolamento, mas apenas um deslocamento apical da inserção dessas cúspides na parede ventricular. A cúspide anterior apresenta inserção no local habitual, porém é redundante e mostra obliteração dos espaços intercordais. O grau de "acolamento" das cúspides varia de caso para caso. A consequência hemodinâmica desse defeito é uma grande insuficiência valvar, com dilatação do átrio e do ventrículo direitos. Em certa porcentagem dos casos, há associação com atresia ou estenose da valva pulmonar.

A valva tricúspide pode ainda cavalgar o septo ventricular através de uma CIV. Tal cavalgamento, quando conecta a maior parte do anel valvar ao ventrículo esquerdo, define a conexão atrioventricular como dupla via de entrada. Outras malformações mais raras da tricúspide são agenesia e imperfuração valvares. A chamada atresia tricúspide clássica será discutida adiante.

Valva mitral

As anomalias que acometem a valva mitral podem resultar em estenose ou insuficiência. Na chamada valva mitral em paraquedas, todas as cordas convergem para um único grupo de músculos papilares, tornando a valva afunilada e estenótica. Também é causa de estenose a displasia da mitral, na qual as cúspides são espessas e curtas, com obliteração dos espaços intercordais. A presença de um anel fibroso supravalvar mitral causa estenose supravalvar e associa-se a outras lesões obstrutivas do coração esquerdo, como valva mitral em paraquedas, estenose subaórtica e coarctação da aorta, constituindo a síndrome de Shone.

Na anomalia conhecida como valva mitral em arcada, as cordas tendíneas são praticamente ausentes, e as cúspides apresentam-se ligadas diretamente aos músculos papilares, formando, nessa junção, um arco proeminente. A anomalia resulta em insuficiência mitral.

Duplo orifício valvar resulta de simples fusão das cúspides que divide o orifício principal ou de duplicação do aparelho valvar, inclusive duplicação de músculos papilares. Em geral, a anomalia não causa disfunção valvar. Pode haver ainda cavalgamento da valva mitral através de um defeito do septo ventricular, tal como foi descrito para a valva tricúspide. O grau de cavalgamento define o tipo de conexão atrioventricular, se biventricular ou com dupla via de entrada. Ocasionalmente, apenas algumas cordas tendíneas ultrapassam o defeito septal, inserindo-se no topo do septo ventricular ou no ventrículo contralateral. Esta situação recebe na literatura a denominação *straddling* valvar, mas é preferível denominá-la inserção bilateral de cordas.

Anomalias das valvas arteriais

Tanto a valva aórtica como a pulmonar podem apresentar estenose congênita, isoladamente ou em associação com outros defeitos. Os aspectos morfológicos são os mesmos em ambas as valvas. A estenose pode ser dos seguintes tipos: (a) valva univalvulada, com uma única comissura; (b) valva bivalvulada; (c) valva com formato em domo e orifício central (Figura 15.15); (d) valva trivalvulada com displasia (espessamento) dos folhetos.

Enquanto as valvas aórticas univalvuladas são invariavelmente estenóticas, as bivalvuladas podem não levar a disfunção no neonato ou durante a infância, tornando-se estenóticas a partir da terceira década de vida caso ocorra sua calcificação. Nas valvas bivalvuladas pode existir diferença no tamanho das válvulas semilunares. Em geral, a válvula maior exibe uma rafe

central. Como regra, na valva aórtica bivalvulada a válvula maior ocupa a posição anterior e do seu seio de Valsalva emergem as duas artérias coronárias.

A abordagem cirúrgica das malformações com estenose de valvas arteriais pode ser feita por cirurgia a céu aberto ou, em casos particulares, por dilatação por meio de cateter balão. Algumas lesões valvares estenóticas diagnosticadas em fetos foram as primeiras a serem tratadas por cateterismo intervencionista intraútero, por dilatação por cateter balão.

Figura 15.15 Estenose da valva pulmonar, com aspecto em "domo" e orifício central mínimo.

Cor triatriatum

Cor triatriatum é uma anomalia em que um átrio encontra-se parcialmente septado por uma lâmina que se interpõe entre o seu compartimento de entrada (a desembocadura de veias) e o de saída (a valva atrioventricular). O átrio mais comumente acometido é o esquerdo. A membrana divisória em geral apresenta um orifício central, que restringe o fluxo de drenagem venosa pulmonar. Como consequência, surge grande congestão venosa e linfática pulmonar. Em geral, existe forame oval patente em comunicação com o compartimento conectado à valva mitral. Chama-se *cor triatriatum* direito quando uma grande valva de Eustáquio septa parcialmente a cavidade, direcionando o sangue do retorno venoso sistêmico para o forame oval.

■ Anomalias com conexão anormal de câmaras entre si ou com grandes artérias

Transposição das grandes artérias

Transposição completa

A transposição completa das grandes artérias (TGA) ocorre quando existe conexão ventriculoarterial discordante, ou seja, a aorta origina-se do ventrículo morfologicamente direito e o tronco pulmonar surge do ventrículo esquerdo (Figura 15.16), qualquer que seja a relação espacial entre essas artérias. Nessa anomalia estabelecem-se duas circulações paralelas e independentes, já que o sangue não oxigenado proveniente das veias cavas é distribuído para o território arterial sistêmico através da aorta, e o sangue oxigenado que chega pelas veias pulmonares acaba por ganhar novamente a circulação pulmonar, pela artéria pulmonar.

Os pacientes apresentam-se cianóticos, e sua sobrevivência depende da mistura de sangue através do forame oval, do canal arterial patente ou de defeitos septais. Quando essas vias naturais de mistura de sangue são insuficientes, é possível a ampliação do forame oval através da "rasgadura" da lâmina da fossa oval por meio de um cateter balão introduzido por via venosa, no procedimento conhecido como atriosseptostomia de Rashkind.

Na TGA, externamente o coração tem forma ovoide e, na grande maioria das vezes, a aorta localiza-se anteriormente e à direita do tronco pulmonar (Figura 15.17). Todavia, os grandes vasos podem estar situados lado a lado, anteroposteriormente e, muito raramente, a aorta ser posterior. Internamente, a aorta origina-se do ventrículo direito, com infundíbulo muscular completo, e a artéria pulmonar e sua valva ficam em continuidade fibrosa com a valva mitral. O septo ventricular costuma ser retificado, e as duas vias de saída ventriculares são paralelas.

Quando não existe CIV, após o nascimento há aumento da espessura da parede do ventrículo direito, enquanto o ventrículo esquerdo tem parede progressivamente mais delgada, por estar submetido a baixa resistência pulmonar. Na presença de CIV, há equalização das pressões em ambos os ventrículos, que mostram tendência a apresentar paredes com espessura semelhante. Outro defeito associado, que agrava o prognóstico é a estenose pulmonar, a qual pode ocorrer nos níveis valvar ou subvalvar.

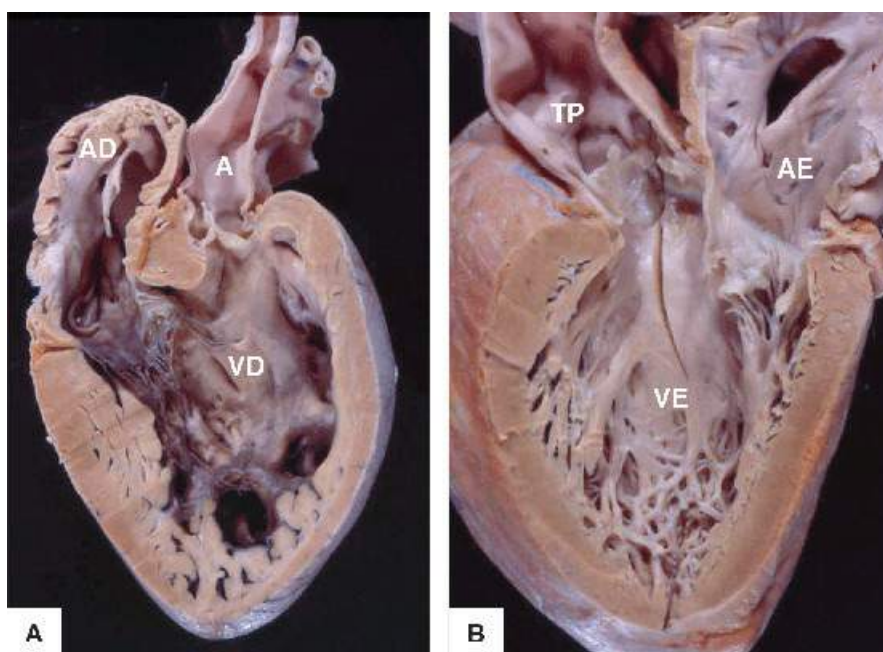



Figura 15.16 Transposição das grandes artérias. **A.** Câmaras cardíacas da direita. O átrio direito (AD) conecta-se ao ventrículo morfologicamente direito (VD), indicando conexão atrioventricular concordante. A aorta (A) emerge do ventrículo direito, indicando conexão ventriculoarterial discordante. **B.** Câmaras cardíacas da esquerda. O átrio esquerdo (AE) conecta-se ao ventrículo esquerdo (VE), de onde emerge o tronco pulmonar (TP) (conexão ventriculoarterial discordante).

O tratamento cirúrgico da TGA pode ser feito nos planos atrial ou arterial. A correção no plano atrial (cirurgias de Mustard e de Senning) tem como princípio o redirecionamento do sangue que chega aos átrios através de nova septação atrial, de modo que o retorno venoso sistêmico chegue ao ventrículo esquerdo e à artéria pulmonar, e que o sangue oxigenado proveniente dos pulmões chegue ao ventrículo direito e à aorta. As complicações tardias mais importantes são estenose dos novos canais de drenagem venosa (sistêmica e pulmonar) e falência ventricular direita.

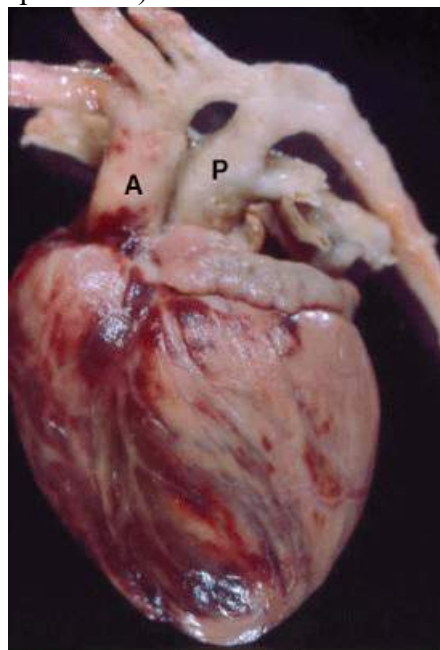



Figura 15.17 Transposição das grandes artérias. Vista anterior do coração, mostrando aorta (A) situada anteriormente e à direita do tronco pulmonar (P).

A correção cirúrgica no plano arterial, idealizada e realizada pela primeira vez pelo cirurgião brasileiro Adib Jatene em 1975, “troca” os grandes vasos da base por meio da secção dos mesmos logo acima do plano valvar, seguida de anastomose terminoterminal e de reimplante das artérias coronárias na “nova aorta”. Para que essa técnica possa ser aplicada, é indispensável que o ventrículo esquerdo apresente parede de espessura adequada, o que ocorre se existe CIV ou se a cirurgia é feita no período neonatal, quando ainda não ocorreu a queda fisiológica da resistência vascular pulmonar.

Transposição corrigida

Trata-se de anomalia em que se associam duas conexões discordantes: uma atrioventricular e uma ventriculoarterial. Dessa forma, o átrio direito conecta-se ao ventrículo morfologicamente esquerdo (situado à direita), de onde se origina o tronco pulmonar; já o átrio esquerdo conecta-se ao ventrículo morfologicamente direito, que, por sua vez, dá origem à aorta. Externamente, a aorta costuma estar situada anteriormente e à esquerda do tronco pulmonar. Funcionalmente, a circulação

mantém-se normal e os indivíduos acometidos podem ser assintomáticos caso não existam defeitos associados, como CIV ou insuficiência da tricúspide, comuns nessa malformação.

Como existe desalinhamento entre os septos atrial e ventricular, o sistema de condução atrioventricular está alterado. Assim, o nó atrioventricular conectante situa-se anteriormente no anel da valva mitral (situada à direita) e, caso exista CIV, o feixe se distribui pela borda anterossuperior do defeito, e não na borda posteroinferior, como ocorre em defeitos septais de corações com conexão atrioventricular concordante.

Dupla via de saída ventricular

Chama-se dupla via de saída ventricular à situação em que as duas grandes artérias originam-se de um mesmo ventrículo, quase sempre o direito (Figura 15.18). Externamente, a relação espacial entre as grandes artérias varia bastante, podendo existir aorta anterior e à direita, vasos lado a lado e, mais raramente, aorta à esquerda. A existência de CIV é fundamental para a vida dos pacientes. A CIV pode estar relacionada preferencialmente com a aorta, a pulmonar, ambas, ou estar situada longe das grandes artérias, junto ao ápice ventricular. O planejamento cirúrgico depende do tamanho e da localização da CIV.

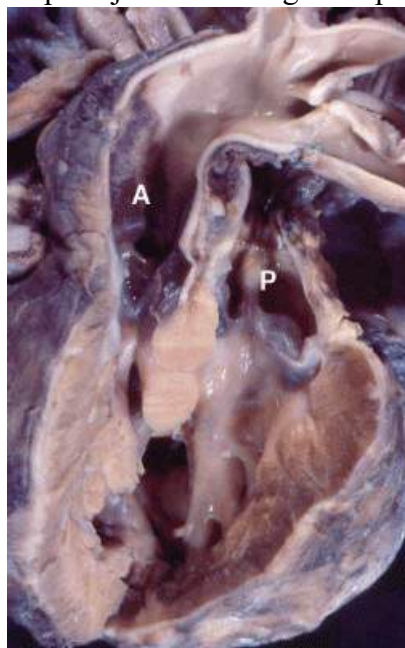



Figura 15.18 Dupla via de saída do ventrículo direito (VD), que se acha hipertrófico. A = aorta; TP = tronco pulmonar.

Internamente, pode-se encontrar duplo infundíbulo mus-cular que separa as valvas arteriais das valvas atrioventriculares, ou um único infundíbulo, subpulmonar ou subaórtico. Quando há infundíbulo subpulmonar, geralmente a valva aórtica encontra-se em continuidade fibrosa com a valva tricúspide e com a valva mitral, através da CIV. Nesses casos, é comum haver estenose pulmonar, tanto valvar como subvalvar, além de hipofluxo pulmonar. Quando existe somente o infundíbulo subaórtico, o tronco pulmonar costuma cavalgar o septo ventricular trabecular através de uma CIV, e o quadro clínico dominante é de hiperfluxo pulmonar. Esta última situação anatômica constitui o chamado complexo de Taussig-Bing. Neste, o tipo de conexão ventriculoarterial depende do grau de cavalgamento da pulmonar sobre a CIV (Figura 15.19). Se o tronco pulmonar conecta-se em mais de metade do seu diâmetro ao ventrículo esquerdo, caracteriza-se uma conexão ventriculoarterial discordante (transposição das grandes artérias) e não uma dupla via de saída.

Tronco arterial comum

Constitui uma das formas de via de saída única do coração em que apenas um grande vaso emerge da base do coração e supre as circulações sistêmica, pulmonar e coronariana (Figura 15.20). A anomalia é classificada de acordo com o padrão de origem dos ramos da artéria pulmonar. O tipo I mostra um pequeno tronco pulmonar comum, de onde saem os ramos direito e esquerdo. Nos tipos II e III, as artérias pulmonares direita e esquerda originam-se separadamente do tronco arterial, respectivamente das paredes posterior e lateral. Já o tipo IV é considerado *pseudotruncus*, visto que deve corresponder a casos de atresia pulmonar com CIV nos quais não se detecta o tronco da artéria pulmonar ou o cordão fibroso remanescente, e em que a circulação pulmonar é suprida por artérias colaterais sistêmico-pulmonares, originárias geralmente da aorta torácica descendente. A valva troncal pode apresentar três, quatro ou mais semilunares, comumente displásicas e espessadas. Sempre existe CIV subtroncal que permite o cavalgamento do tronco sobre o septo ventricular. Essa malformação geralmente se acompanha de manifestações de grande hiperfluxo pulmonar.

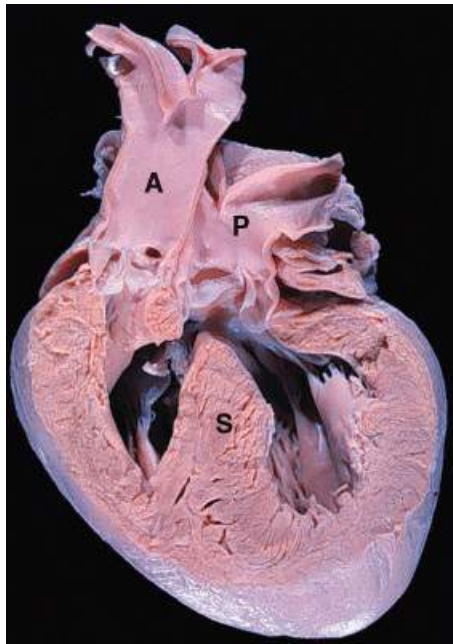



Figura 15.19 Complexo de Taussig-Bing. Corte longitudinal do coração e grandes vasos da base. A aorta (A) origina-se totalmente do ventrículo direito, e o tronco pulmonar (P) cavalga o septo ventricular (S), estando mais relacionado com o ventrículo esquerdo.

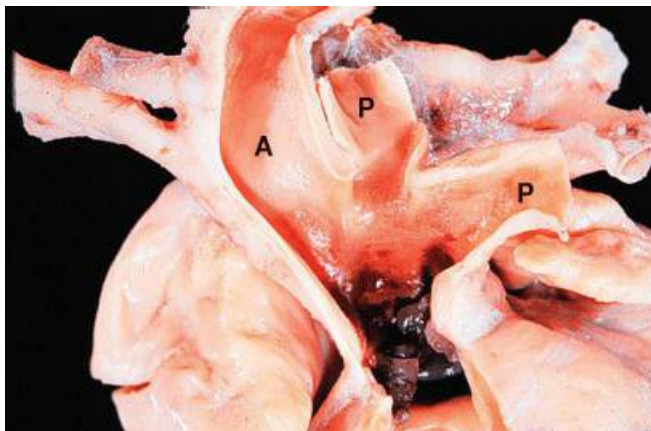



Figura 15.20 Tronco arterial comum. Base do coração, de onde emerge tronco arterial comum, que dá origem à aorta (A) e aos ramos pulmonares direito e esquerdo (P).

Atresia aórtica (síndrome de hipoplasia do ventrículo esquerdo)

Trata-se de anomalia congênita cardíaca grave, na qual raramente os pacientes sobrevivem ao período neonatal, se não forem operados. O defeito caracteriza-se por atresia ou estenose acentuada da valva aórtica, com diferentes graus de hipoplasia do ventrículo esquerdo (Figura 15.21). Em geral, a valva mitral é rudimentar, mas pode haver ausência de conexão atrioventricular à esquerda (atresia mitral). A aorta ascendente é bastante hipoplásica (Figura 15.22), e seu diâmetro não costuma passar de 3 mm no neonato. Em pequeno número de casos, existe fechamento prematuro, intrauterino, do forame oval. Certos autores apontam esse fator como a causa da anomalia, uma vez que o sangue procedente da placenta, no feto, é distribuído apenas ao ventrículo direito, poupando as câmaras esquerdas do estímulo ao desenvolvimento representado pelo fluxo sanguíneo.

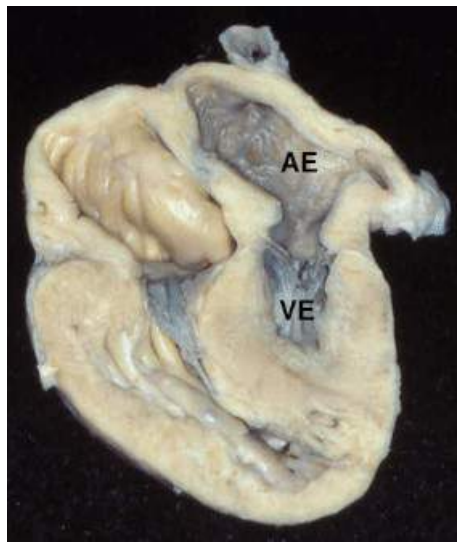



Figura 15.21 Síndrome de hipoplasia do ventrículo esquerdo. Secção longitudinal do coração mostrando as quatro câmaras. Notam-se hipoplasia do ventrículo esquerdo (VE) e hipertrofia da parede do átrio esquerdo (AE).

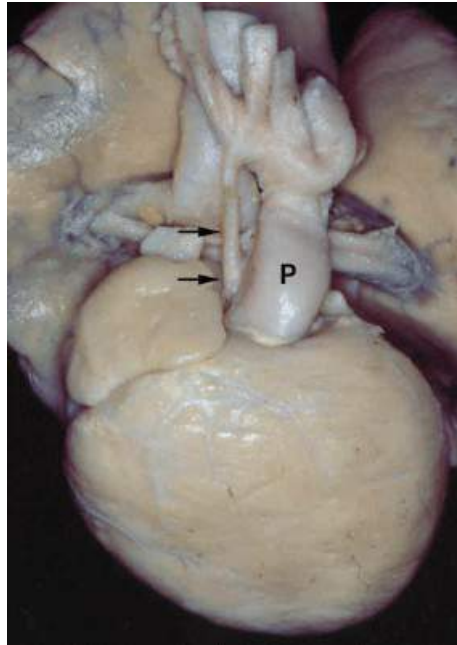



Figura 15.22 Síndrome de hipoplasia do ventrículo esquerdo. Vista anterior do coração e grandes vasos da base. Notam-se hipoplasia da aorta ascendente (*setas*) e grande artéria pulmonar (P).

A sobrevida dos pacientes que apresentam essa anomalia depende essencialmente da patência do canal arterial e da presença de uma comunicação interatrial. O tronco pulmonar, através do canal arterial, supre o território sistêmico e, retrogradamente, os vasos da croça aórtica e as artérias coronárias. São comuns, portanto, manifestações de isquemia cardíaca e de outros órgãos no período neonatal, quando o canal arterial tende a se fechar. A cirurgia proposta em tais casos é paliativa e visa ampliar a CIA para facilitar o retorno venoso pulmonar, além de anastomosar a aorta ascendente ao tronco pulmonar para garantir a irrigação coronariana e dos vasos da cabeça e do pescoço. Apesar da cirurgia, o prognóstico é bastante reservado. Em alguns casos, os pacientes são tratados com transplante cardíaco neonatal.

Atresia pulmonar com septo venticular íntegro

É também anomalia grave que se apresenta no período neonatal como de difícil manuseio clínico, dependendo a sobrevida da existência de canal arterial. Apesar da atresia da valva, em geral o tronco pulmonar tem bom calibre. O tamanho do ventrículo direito varia bastante, podendo ser desde muito hipoplásico até muito dilatado. Quando hipoplásico, a valva tricúspide é estenótica e displásica, e seu diâmetro geralmente apresenta correlação direta com o grau de desenvolvimento da cavidade ventricular. Nesses casos, o miocárdio tem aspecto esponjoso e abriga na sua espessura espaços intertrabeculares (sinusoides ou fístulas coronariocavitárias) que permitem a comunicação da cavidade ventricular direita com as artérias coronárias, via pela qual a cavidade é esvaziada.

Como existe dificuldade no enchimento do ventrículo direito, grande parte do retorno venoso sistêmico que chega pelas veias cavas passa para o átrio esquerdo através do forame oval; por essa razão, os pacientes são cianóticos. Quando o ventrículo direito se dilata, a valva tricúspide torna-se insuficiente.

A abordagem cirúrgica depende do tamanho da cavidade ventricular direita. Em casos com hipoplasia extrema ou intensa dilatação, a única opção é a anastomose sistêmico-pulmonar (cirurgia de Blalock-Taussig). A valvotomia é cogitada nos casos

em que o ventrículo tem dimensões próximas do normal.

Atresia tricúspide

Esta anomalia corresponde à situação descrita na análise segmentar sequencial como ausência de conexão atrioventricular à direita, devendo ser diferenciada de uma simples imperfuração da valva tricúspide. O coração mostra átrio direito hipertrófico e dilatado, com assoalho completamente muscular, sem evidências da existência de uma valva. De fato, não existe conexão do AD com a cavidade ventricular. Em geral, existe CIA na fossa oval que permite ao sangue do retorno venoso sistêmico chegar às câmaras cardíacas esquerdas. Logo, existe cianose. Na grande maioria das vezes, o átrio esquerdo conecta-se ao ventrículo morfologicamente esquerdo, e o ventrículo direito é rudimentar e situado anterossuperiormente. Existe também comunicação muscular (CIV) entre o ventrículo principal (esquerdo) e o rudimentar (direito). A conexão ventriculoarterial é variável, podendo haver conexão concordante, com a aorta saindo do ventrículo esquerdo e a artéria pulmonar da câmara rudimentar, situação em que o fluxo pulmonar depende do tamanho da CIV e da existência ou não de estenose da valva pulmonar. Quando há conexão discordante, a aorta nasce da câmara rudimentar e há hiperfluxo pulmonar, associando-se lesões obstrutivas do arco aórtico. Muito raramente, existe via de saída única do coração, através de um tronco arterial comum.

A correção da atresia tricúspide se faz por meio da chamada derivação atriopulmonar, na qual se anastomosam as veias cavas diretamente nos ramos centrais da artéria pulmonar (cirurgia de Fontan). A indicação desse tipo de correção cirúrgica tem como pré-requisito a existência de baixa pressão na artéria pulmonar.

Dupla via de entrada ventricular

Durante muito tempo, corações com dupla via de entrada ventricular foram tidos como exemplares do chamado ventrículo único. Na verdade, o que ocorre é que ambos os átrios abrem-se em uma mesma câmara ventricular, através de valva única ou de duas valvas. Essa câmara, também chamada câmara principal, pode ser de morfologia direita, esquerda ou indeterminada. Nas duas primeiras, sempre há uma câmara ventricular rudimentar, como foi descrito na atresia tricúspide, com morfologia complementar – ou seja, quando o ventrículo principal é do tipo esquerdo, o rudimentar é morfologicamente direito, e vice-versa. O ventrículo indeterminado é realmente o ventrículo único, uma vez que não existe a outra câmara rudimentar.

A posição da câmara rudimentar varia de acordo com a sua natureza. Quando do tipo direito, em geral situa-se superiormente e na face anterior do coração, enquanto o tipo esquerdo geralmente encontra-se na face diafragmática. A forma de conexão ventriculoarterial (concordante, discordante, dupla via de saída ou via de saída única) também é variável. Quando existe ventrículo principal esquerdo, a conexão ventriculoarterial mais frequentemente é discordante. É comum, ainda, estenose de valvas atrioventriculares, particularmente da valva esquerda. A disposição do sistema de condução atrioventricular varia de acordo com a anatomia da câmara ventricular principal. Se o ventrículo esquerdo é o principal, a câmara rudimentar está situada anteriormente, havendo desalinhamento dos septos atrial e ventricular, com consequente desenvolvimento de um nó atrioventricular conectante anterior no anel da valva atrioventricular direita. Quando o ventrículo direito é o principal, existe alinhamento dos septos atrial e ventricular em suas porções inferiores, permitindo a existência do nó atrioventricular posterior, na sua posição habitual.

■ Isomerismo dos apêndices atriais

Há situações em que os átrios são isoméricos, ou seja, ambos os apêndices mostram características anatômicas próprias do direito ou do esquerdo; diz-se haver, respectivamente, isomerismo direito ou isomerismo esquerdo. Nesses casos, diz-se ainda que o *situs* é ambíguo. Tais anomalias costumam estar associadas a defeitos cardíacos de diferentes tipos, além de um arranjo peculiar das vísceras abdominais.

Isomerismo direito

Em geral, associa-se à ausência congênita do baço, ou asplenia. Ambos os apêndices atriais exibem bordas rombas e, internamente, músculos pectíneos proeminentes estendem-se até a face inferior do átrio. Em geral, há duas veias cavas superiores que drenam diretamente nas cavidades atriais; a veia cava inferior pode drenar no átrio situado à direita ou à esquerda. A anatomia dos brônquios principais tem aspecto isomérico, ou seja, ambos se bifurcam precocemente e seu primeiro ramo forma ângulo reto com a traqueia. As malformações cardíacas mais comumente associadas são atresia ou estenose pulmonar valvar acentuada, conexão anômala total, infracardíaca, de veias pulmonares ou defeito septal atrioventricular em sua forma total. No abdome, além da ausência do baço, o fígado está em posição mediana e possui dois lobos aproximadamente iguais; os intestinos mostram rotação anômala, havendo comumente um meso comum (mesentério e mesocólon contínuos). A gravidade dos defeitos cardíacos associados, contudo, é que define o prognóstico. O sistema de condução depende do tipo de conexão atrioventricular em cada caso. Todavia, devido ao fato de existirem dois átrios morfologicamente direitos, em geral encontram-se dois nós sinoatriais, cada qual junto à desembocadura de uma veia cava superior.

Isomerismo esquerdo

Os dois apêndices atriais lembram o apêndice morfologicamente esquerdo, com ponta afilada e borda chanfrada. Os brônquios principais são isoméricos, exibindo características do brônquio esquerdo: longos, formando ângulo obtuso em

relação à traqueia e posicionados inferiormente às artérias pulmonares centrais. É frequente a poliesplenia (baço constituído por inúmeras massas, separadas pelo mesogástrio dorsal). Não existe segmento hepático da veia cava inferior, e a drenagem dessa veia se faz pelo sistema ázigo (ázigo à direita ou hemiázigo à esquerda). Os defeitos cardíacos associados são menos graves do que os encontrados no isomerismo direito (defeitos septais ventriculares isolados, defeitos do septo atrioventricular e outros). A existência de duas cavidades atriais com características morfológicas de átrio esquerdo traz dificuldades para se detectar o nó sinusal, e há relatos de nós hipoplásicos situados posteroinferiormente, junto ao sulco atrioventricular, direito ou esquerdo. Assim como no isomerismo direito, o tipo de conexão atrioventricular norteia a distribuição do feixe de condução.

■ Anomalias de posição

O coração normal tem a maior parte de sua massa localizada no hemitórax esquerdo e, por essa razão, diz-se que existe levocardia. Se, alternativamente, localiza-se predominantemente no hemitórax direito, trata-se de dextrocardia; se fica em posição mediana, há mesocardia. Contudo, a orientação da ponta pode variar, podendo não coincidir com a posição do coração dentro do tórax. Além de descrever a posição do órgão, é importante fazer referência à orientação de sua ponta. No *situs inversus*, a posição normal é a dextrocardia, com ponta para a direita. Se existe dextrocardia na presença de *situs solitus*, deve-se esperar por defeitos cardíacos complexos. Quando o coração se encontra fora da caixa torácica, trata-se de ectopia *cordis*, que se associa a agenesia total ou parcial do esterno. A massa cardíaca encontra-se exteriorizada na face anterior do tórax, coberta ou não por pele e pelo saco pericárdico. Embora sejam comuns defeitos cardíacos associados, o coração ectópico pode ser estruturalmente normal. Através de uma hérnia diafragmática, o coração pode ainda estar situado total ou parcialmente no abdome. Mais raramente, existe a forma cervical de ectopia cardíaca.

▸ Cardiopatias adquiridas

Adaptações cardíacas à sobrecarga e ao envelhecimento

Ao longo da vida, o coração sofre transformações ligadas ao processo natural de crescimento, maturidade e envelhecimento ou como resposta a situações locais ou sistêmicas que requerem alteração na força contrátil (p. ex., se o indivíduo desenvolve hipertensão arterial sistêmica é necessária maior força para impulsionar o sangue).

Durante muito tempo, o miocárdio foi considerado um tecido com células permanentes, ou seja, sem capacidade de reposição em caso de morte celular; assim, qualquer aumento da massa celular – e do órgão – seria decorrente de aumento no tamanho das fibras miocárdicas, não de seu número. A exceção seria o período neonatal, após o qual o número de células estaria estabilizado. Atualmente, considera-se que em diversas situações pode haver certo grau de repovoamento celular, a partir de células intersticiais de reserva e/ou de células-tronco circulantes. De todo modo, o acréscimo de sarcômeros por célula continua sendo considerado o principal mecanismo de aumento da massa cardíaca, tanto no crescimento normal quanto em situações patológicas.

Quando há *sobrecarga de pressão* (p. ex., por hipertensão arterial ou estreitamento de uma valva; ver adiante), a força contrátil precisa aumentar. Adicionalmente, há aumento da tensão na parede. Os miocardiócitos de parede cardíaca submetida a maior trabalho se hipertrofiam na tentativa de manter o fluxo e, conforme a lei de Laplace ($T = PR/2t$, em que T = tensão, P = pressão na cavidade, R = raio da cavidade e t = espessura da parede), diminuir a tensão. Em consequência, a parede se espessa, enquanto o volume da cavidade fica mantido ou, às vezes, discretamente diminuído. Desse modo, ocorre uma hipertrofia na qual o comprimento de cada célula não se altera muito, mas sim sua espessura, refletindo um aumento dos sarcômeros "em paralelo". Essa situação é conhecida como *hipertrofia concêntrica*. Se, após certo tempo, a adaptação não for mais efetiva, ou seja, o miocárdio não consegue ter força para manter o fluxo, fica mais sangue na cavidade, a qual termina sofrendo dilatação. Esta é uma das situações em que há *sobrecarga de volume*, que acontece também em outras doenças com mau funcionamento do miocárdio, como bombeamento não efetivo (p. ex., miocardite) ou insuficiência valvar (ver adiante). Também nessa situação as células se hipertrofiam, tentando manter o fluxo e diminuir o estresse na parede, mas a espessura desta é normal ou mesmo diminuída, assim como a dos cardiomiócitos, que sofrem aumento do seu comprimento, com predomínio de adição de sarcômeros dita "em série". A esse tipo de adaptação tem sido atribuída a denominação, não muito apropriada, de *hipertrofia excêntrica*. Neste caso e apesar de ocorrer hipertrofia dos cardiomiócitos, a cavidade ventricular é dilatada e suas paredes distanciam-se igualmente de seu centro geométrico; a denominação "excêntrica", portanto, não é adequada. Há, todavia, situações em que a dilatação e a hipertrofia não se distribuem igualmente por todo o ventrículo – em geral, quando há perda de cardiomiócitos de uma região da parede, como no infarto do miocárdio (ver adiante).

Os melhores indicadores de hipertrofia são o tamanho dos núcleos e o peso do órgão, pois se alteram tanto na sobrecarga de pressão quanto na de volume, em comparação com o normal para a idade e o gênero. Ainda assim, quanto ao peso, não há valores bem estabelecidos de normalidade. Em adultos, peso acima de 420 g em homens e 350 g em mulheres é considerado elevado, mas alguns autores já chamam de hipertróficos corações com pesos um pouco menores que esses.

Hipertrofia corresponde a uma alteração no metabolismo celular. Para que tal mudança ocorra, ainda que fatores neuro-hormonais interfiram, o papel principal é do estímulo mecânico, que é de algum modo convertido em sinais bioquímicos. Nas células, ocorre reprogramação, levando a expressão coordenada de genes envolvidos na síntese de mais componentes do sistema contrátil, de modo semelhante ao que ocorre na vida fetal (contração mais lenta e prolongada e aumento do

metabolismo anaeróbico).

Qualquer que seja o tipo de hipertrofia, a vascularização do órgão também aumenta, mantendo-se em geral a proporção numérica capilar/fibra miocárdica. Mesmo assim, como o volume dos miocardiócitos está aumentado, pode haver carência relativa do aporte de sangue (isquemia relativa). Assim, podem ocorrer morte de pequenos grupos de células e, posteriormente, surgir inúmeros focos de fibrose intersticial. A Figura 15.23 ilustra os tipos de hipertrofia e os processos envolvidos, considerando-se o ventrículo esquerdo a câmara submetida a sobrecarga. Quando tais mecanismos adaptativos falham ou se esgotam, estabelece-se o quadro clínico de insuficiência cardíaca (ver Capítulo 9).

Em oposição à hipertrofia, pode ocorrer a hipotrofia (usualmente chamada de atrofia), quase sempre decorrente da falta de aporte de sangue. As miocélulas ficam mais finas e podem acumular, principalmente sob a forma de material acastanhado chamado *lipofuscina*, produtos de degradação e dano oxidativo.

Alterações do coração com a idade

É duvidosa a relação entre o envelhecimento e a massa cardíaca: alguns estudos indicavam que a relação entre o peso do órgão e a superfície corpórea não mudaria em homens e aumentaria em mulheres; estudos mais recentes, no entanto, excluindo com mais cuidado outros fatores, como hipertensão arterial, sugerem que a massa diminui em homens e não muda em mulheres. Em ambos os gêneros, por motivos não conhecidos, com a idade ocorrem encurtamento do eixo maior do coração e espessamento do septo ventricular, que surge também de maneira exuberante na cardiomiopatia hipertrófica. Em idosos, são encontradas ainda outras alterações: (1) diminuição do número das células miocárdicas, por necrose, apoptose e, possivelmente, também por redução na eventual reposição por células de reserva; (2) acúmulo de lipofuscina (ver Capítulo 7), devido a dano oxidativo acumulado no passar dos anos, em geral com hipotrofia celular; (3) perda de células do sistema de condução, facilitando a ocorrência de arritmias; (4) aumento de colágeno, por deposição contínua; (5) aumento de gordura no miocárdio e no epicárdio; (6) calcificação nas valvas (dos folhetos na aórtica e do anel na mitral) ou acúmulo de material mucoide (proteoglicanos) são frequentes e serão abordados nos tópicos correspondentes; (7) aumento da circunferência do órgão, especialmente das valvas arteriais.

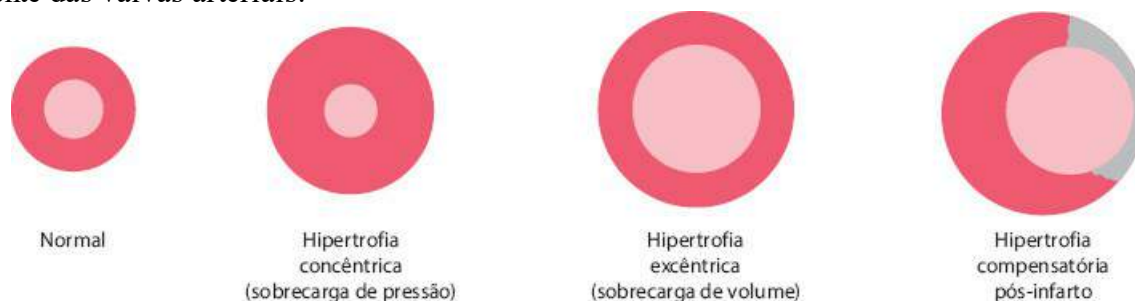



Figura 15.23 Representação esquemática dos padrões de hipertrofia miocárdica do ventrículo esquerdo. Na hipertensão arterial, a hipertrofia é uniforme na parede ventricular e no septo interventricular. Na sobrecarga de volume, a hipertrofia é excêntrica. Na hipertrofia compensatória pós-infarto, há perda regional de miocardiócitos, e os demais sofrem hipertrofia na tentativa de manutenção da eficiência da bomba.

Há dados sugestivos de que pelo menos parte do envelhecimento biológico está associada a diminuição do tamanho dos telômeros, que são as extremidades dos cromossomos de eucariotos constituídas por grande número de repetições de uma única sequência no DNA (em humanos, TTAGGG). Telômeros são estruturas envolvidas no controle do ciclo celular e na manutenção da estabilidade cromossômica. O número de repetições (portanto, o comprimento dos telômeros) tem determinação genética e varia entre os indivíduos desde o nascimento. Nas células somáticas, ocorre encurtamento progressivo dos telômeros a cada divisão celular, cujo grau varia de caso para caso, o que explicaria ao menos em parte a diferença entre os indivíduos na suscetibilidade a doenças cardiovasculares e na idade de surgimento, entre as quais se incluem a doença aterosclerótica coronariana e a insuficiência cardíaca.

▸ Doença isquêmica do coração

Isquemia miocárdica instala-se quando o fluxo de sangue arterial é insuficiente para suprir as necessidades metabólicas do coração, principalmente as de oxigênio; resulta, portanto, de um desequilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio e nutrientes, que na grande maioria dos casos é causado por obstrução das artérias coronárias. Isquemia miocárdica é responsável por diversos quadros clínicos: angina *pectoris* (em que há dor precordial, mas não morte celular expressiva), infarto do miocárdio, morte súbita e doença isquêmica crônica do coração, com ou sem insuficiência cardíaca. Quando resulta de deficiência na capacidade contrátil do músculo não totalmente explicada pela gravidade da doença coronariana nem pelo dano miocárdico, fala-se cardiomiopatia isquêmica. Ao conjunto dessas entidades anatomoclínicas denomina-se doença isquêmica do coração.

A doença isquêmica do coração é a principal causa de óbito em quase todos os países, inclusive no Brasil, embora sua incidência venha apresentando um lento declínio. Os países do Leste Europeu são os que têm maior mortalidade pela doença; os EUA, como outros países industrializados, têm taxas mais baixas, mas ainda relativamente altas; já no Japão e na França, as taxas da doença são mais baixas. Na Ásia, óbito por doença cerebrovascular é bem maior do que por doença isquêmica do

coração. No Brasil, a predominância desta última é maior no Sudeste, Sul e Centro-Oeste em comparação com Norte e Nordeste, onde as taxas da doença cerebrovascular são mais altas. Em comparação com EUA e países da Europa Ocidental, no Brasil a mortalidade por doença isquêmica do coração é mais precoce, principalmente em mulheres. No município de São Paulo, provavelmente representativo do que ocorre nas grandes cidades brasileiras, a doença isquêmica do coração é a primeira causa isolada de óbitos, correspondendo a 13% do total.

Os principais fatores que parecem influenciar a incidência de isquemia miocárdica são, além de predisposição genética, hábito de fumar, hipercolesterolemia, hiperlipidemia, hipertensão arterial e diabetes, bem como determinados estilos de vida (ansiedade, estresse, alimentação rica em gorduras animais e sedentarismo).

A doença isquêmica do coração atinge principalmente homens a partir da meia-idade, com pico de mortalidade na oitava década. Durante o período reprodutivo, as mulheres são mais acometidas do que os homens. A diferença entre os gêneros diminui progressivamente com o avançar da idade, de modo que a partir da menopausa e especialmente após a sexta década sua prevalência é aproximadamente igual em homens e mulheres. Os hormônios femininos, sobretudo os estrógenos, têm efeito protetor contra aterosclerose e trombose. O infarto do miocárdio em mulheres das grandes capitais brasileiras é mais frequente do que em outras regiões do mundo. Além disso, quando ocorre em mulheres, o infarto do miocárdio tende a ser mais grave e letal no primeiro episódio, durante a fase aguda, e a causar ruptura da parede ventricular mais frequentemente.

Etiopatogênese

Em condições fisiológicas, a *oferta* de sangue (O_2 e nutrientes) ao miocárdio é suficiente para atender as *demandas* do órgão nos diferentes momentos funcionais. Trata-se, portanto, de um equilíbrio dinâmico, pois em momentos distintos o trabalho cardíaco varia. Graças a um sistema eficaz de autorregulação da circulação coronariana, nos estados de maior necessidade (atividade física, emoções etc.) o organismo é capaz de oferecer maior suprimento sanguíneo. Passada a maior exigência, o fluxo sanguíneo volta ao estado anterior, mas sempre mantendo a relação de equilíbrio entre oferta e demanda. *Isquemia miocárdica* acontece quando a oferta de sangue é maior do que as necessidades do momento. Isso se dá quando há redução da oferta, quando ocorre aumento da demanda além da capacidade de adaptação da circulação ou quando esses dois fatores atuam ao mesmo tempo.

Redução na oferta de sangue é a causa mais importante de isquemia miocárdica e acontece na grande maioria dos casos por aterosclerose coronariana, com ou sem trombose (outras causas de obstrução coronariana são menos frequentes – ver adiante). Aumento da demanda ocorre em condições de sobrecarga aguda (p. ex., maior atividade física, estresse psíquico e emoções) ou crônica (hipertrofia miocárdica, especialmente na hipertensão arterial e em defeitos da valva aórtica). Insuficiência relativa da oferta de nutrientes, sem obstrução coronária, pode ocorrer também por aumento da taxa metabólica, como no hipertireoidismo.

O aparecimento e a evolução da isquemia miocárdica dependem de vários fatores: (1) velocidade de progressão, extensão, duração e causa da obstrução coronariana; (2) estado do miocárdio (hipertrofia cardíaca, sobrecarga funcional); (3) circulação colateral; (4) condições circulatórias (pressão arterial) e capacidade de transportar O_2 no sangue.

Pelo caráter terminal da circulação coronária, existe um gradiente transmural de fluxo sanguíneo, sendo as porções subendocárdicas as menos perfundidas e as que, portanto, são mais vulneráveis à isquemia. Por isso, quando há deficiência no suprimento sanguíneo por várias obstruções por aterosclerose coronariana, geralmente em nível não crítico, associada a baixo débito ou a aumento da atividade cardíaca, a região subendocárdica é a que mais sofre, por ser a que por último recebe o sangue, proveniente das coronárias epicárdicas. A nutrição do miocárdio por embebição direta a partir do sangue das cavidades cardíacas é suficiente apenas para faixa muito estreita de cardiomiócitos, sendo portanto pouco relevante.

As miocélulas cardíacas dependem continuamente de suprimento sanguíneo. Com a falta de O_2, cessa a produção de energia (principalmente ATP) pela via aeróbica, com acúmulo de compostos lesivos, sobretudo ácido lático. Quando há isquemia, a contração miocárdica fica comprometida, mesmo antes de haver morte celular (lesão ainda reversível). Necrose de miocardiócitos ocorre quando a isquemia é prolongada, em geral a partir de 30 minutos. Tal fato tem importância clínica porquanto o restabelecimento da circulação por intervenções terapêuticas imediatas podem prevenir a morte do miocárdio sob risco.

Causas de obstrução coronariana

▸ **Aterosclerose e trombose.** A causa mais comum de obstrução coronariana é a aterosclerose. Estudos cineangiográficos (técnica radiológica para exame da luz de vasos através da injeção de contraste) e anatomopatológicos mostram que a aterosclerose coronariana é o substrato da isquemia miocárdica em cerca de 90% dos pacientes. Entretanto, ela só desencadeia manifestações clínicas quando causa obstrução acentuada e, sobretudo, quando sobre ela se forma um trombo. Acredita-se que haja necessidade de redução de 75% da luz coronária para o surgimento de isquemia em coração com demanda aumentada de oxigênio e de 90% para isquemia de repouso.

Os locais mais afetados por lesões ateroscleróticas acentuadas são as regiões proximais da artéria coronária direita e dos ramos interventricular anterior (descendente anterior) e circunflexo da artéria coronária esquerda. Em 10% dos pacientes com aterosclerose coronariana grave, há comprometimento do tronco da coronária esquerda. A gravidade da isquemia é influenciada também pela extensão e multiplicidade das lesões, pela pressão de perfusão coronária e por fatores que atuam na

demanda de oxigênio, como aceleração do ritmo cardíaco e hipertrofia miocárdica.

O evento inicial que favorece a formação de trombos nas coronárias parece ser uma mudança brusca no ateroma, que sofre ruptura, expõe substâncias teciduais pró-coagulantes e torna-se mais sujeito a agregação plaquetária, originando um trombo. A ruptura de uma placa aterosclerótica depende de fatores de duas ordens: mecânicos e químicos. Os fatores mecânicos correspondem, sobretudo, ao grau de obstrução da luz. Em locais com obstrução expressiva da luz, há maior turbulência do fluxo e impacto sobre a parede. Os fatores químicos correspondem à ação de enzimas, especialmente metaloproteases, que degradam o colágeno da capa fibrosa, facilitando a ruptura da placa, com exposição de material subendotelial trombogênico (como o próprio colágeno). Células inflamatórias são a principal fonte de enzimas hidrolíticas. Por isso, existe relação entre intensidade da inflamação em lesões ateroscleróticas e sua propensão a romper-se. Parece ser mais importante, porém, a composição da placa do que propriamente o grau de obstrução que ela provoca. Placas com grande conteúdo lipídico e capa fibrosa fina (placas moles, ver Capítulo 16) são mais vulneráveis a ruptura do que aquelas com capa fibrosa espessa, pois contam menos com a grande rigidez proporcionada pelo colágeno (Figura 15.24). A proporção de lipídeos é relativamente mantida quaisquer que sejam o tamanho da placa e o grau de obstrução que acarreta, mas, em geral, placas maiores têm valor absoluto da espessura da capa fibrosa maior. Isso é um dos fatores que explicam porque muitas vezes as placas que se rompem, levando a trombose e infarto, são as que causam obstrução arterial moderada, mas não acentuada.

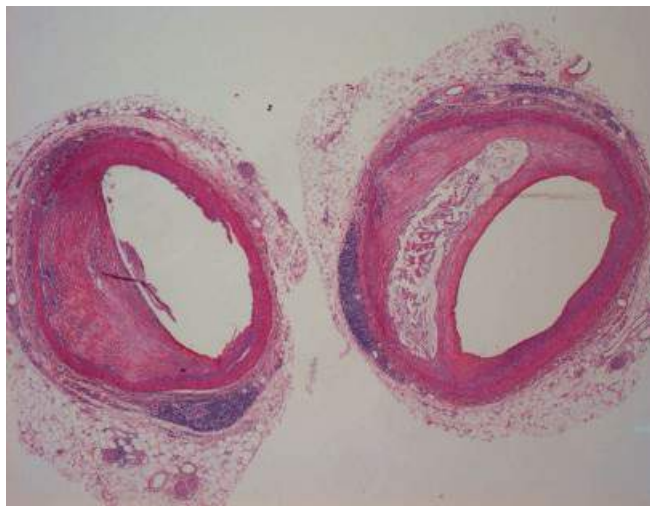



Figura 15.24 Corte histológico de secções transversais de artéria coronária com placa constituída quase totalmente por colágeno (esquerda) e outra com grande centro contendo lipídeos (direita).

Aspecto interessante é que trombose acontece com maior frequência em segmentos arteriais dilatados (fenômeno chamado remodelamento expansivo ou positivo) em relação aos segmentos adjacentes. Isso se deve, de um lado, ao fato de que com a progressão do ateroma há dilatação do vaso de modo a se preservar a via para a passagem do sangue; de outro, a ação das enzimas que degradam a matriz extracelular não se restringe à íntima: embora a camada média não mostre muita inflamação, a degradação das fibras elásticas por enzimas das células inflamatórias da adventícia e da íntima favorece o seu enfraquecimento, ao qual se associa a dilatação. Mais ainda, às vezes há concomitantemente vários trombos na árvore arterial de um paciente; isso indica que, ao lado de fenômenos locais, há fatores sistêmicos que ajudam a desencadear trombose em determinado momento. Entre os marcadores dessa situação destacam-se os que indicam atividade inflamatória, sendo mais um argumento a reforçar a importância da inflamação na síndrome coronariana aguda.

Em 25 a 50% dos casos de trombose, os trombos se formam sem que haja ruptura da placa, o que é mais frequente em mulheres. No entanto, mesmo quando não se encontra trombose, é preciso aventar a hipótese de que ela tenha existido e sofrido lise espontânea. Nesse sentido, estudos cineangiocoronariográficos realizados logo após episódio de infarto do miocárdio mostram incidência maior de trombose do que quando esses exames são feitos várias horas ou dias depois. Há ainda casos, incomuns, em que a necrose isquêmica tenha ocorrido na ausência de trombos.

▸ **Vasoespasmo.** O vasoespasmo coronário, caracterizado por contração súbita das células musculares lisas de um segmento arterial, com redução da luz, é também um mecanismo capaz de provocar manifestações clínicas de isquemia aguda do miocárdio, seja diretamente, seja por facilitar ruptura da placa ateromatosa e favorecer trombose. Em geral, não é fácil a distinção clínica entre espasmo e trombose, ainda mais porque trombose gera espasmo e espasmo gera trombose (ver Figura 16.12). A associação de espasmos e ateromas se explica por vários motivos. Entre outras substâncias, o endotélio produz óxido nítrico (NO), que, ao impedir a contração da camada média do vaso, atua como vasodilatador. Como o ateroma aumenta a distância entre o endotélio e a túnica muscular, o acesso do NO à camada média fica dificultado, favorecendo o vasoespasmo. Além disso, a agregação plaquetária em correspondência com as placas ateromatosas libera tromboxano A2 (TXA2), que é potente vasoconstritor.

▸ **Outros fatores.** Embora menos importantes, certas condições podem causar isquemia miocárdica por obstrução

arterial coronária. São elas: (1) lesões semelhantes à aterosclerose (proliferação fibrointimal), que podem aparecer em coronárias de transplantados cardíacos, de pacientes submetidos a angioplastia (técnica pela qual, por meio de cateter introduzido em membros, chega-se às artérias coronárias e, mediante insuflação de um balão ou outros meios menos utilizados, destrói-se a placa aterosclerótica), de usuários crônicos de cocaína ou em veias safenas utilizadas como pontes aortocoronarianas; (2) dissecção aguda das coronárias (delaminação longitudinal na camada média, com obstrução da luz vascular), em geral iatrogênica ou secundária a dissecção da aorta; (3) ponte miocárdica (penetração segmentar de uma artéria epicárdica dentro do miocárdio), cujo papel na gênese do infarto do miocárdio é ainda discutível. Como se trata de uma variação anatômica relativamente comum, é mais provável que não atue isoladamente, tendo papel quando associada a outros mecanismos de obstrução das artérias, como vasoespasmos. Em estudos com avaliação angiográfica de pontes miocárdicas, em geral há maior penetração do segmento coronariano dentro da musculatura, o que possivelmente explica porque eles, mais do que os estudos anatômicos (em que pequenas entradas no miocárdio já são notadas), mostram relação com alterações nas artérias; (4) embolia nas artérias coronárias, pouco frequente, pode desencadear infarto do miocárdio; resulta da fragmentação ou desprendimento de trombo na parede do átrio ou ventrículo esquerdo ou nas valvas mitral ou aórtica (trombo mural, trombo séptico ou asséptico em valva cardíaca); (5) anomalias congênitas, como origem anormal das artérias coronárias; (6) compressão extrínseca de coronárias por hematomas, aneurismas ou tumores; (7) outras coronariopatias (arterites, aneurismas).

Condicionamento isquêmico

Em modelos animais, se uma oclusão coronariana prolongada é precedida de fechamentos temporários relativamente breves dessa artéria (cerca de 5 min cada), a extensão da necrose é menor; além disso, a função cardíaca após a isquemia é mais preservada e os episódios de arritmia e de depleção de ATP são menores do que em animais apenas com uma oclusão coronariana persistente. Não há explicação satisfatória para o fenômeno, chamado *precondicionamento isquêmico*. Acredita-se haver participação de mudanças agudas nos canais mitocondriais de potássio, diminuição de sinais desencadeadores de apoptose, moléculas de oxigênio reativo, metabolismo de adenosina e ATP, proteínas de choque térmico (proteínas que se ligam a outras proteínas celulares em condições de estresse oxidativo, impedindo a desnaturação das últimas). Há também liberação do fator induzível por hipóxia (HIF-1α), o qual induz a expressão de vários genes, inclusive os de proteínas do choque térmico e antiapoptóticos, que aumentam a capacidade das células de resistirem a agressões (ver Capítulo 3). A ativação do HIF-1 α parece ser o principal indutor do aumento de resistência à hipóxia em tecidos submetidos a isquemia transitória. O correspondente clínico desse precondicionamento pode ser o fato de, antes do infarto, o paciente ter apresentado angina. Segundo alguns estudos, tais casos têm evolução melhor do que aqueles cujo infarto não é precedido de angina.

Além do precondicionamento, é também descrito o *pós-condicionamento isquêmico*: oclusões intermitentes após a revascularização aguda (p. ex., insuflação por balão após angioplastia transluminal) seriam benéficas.

Circulação colateral

O papel da circulação colateral em impedir as consequências de uma isquemia regional ainda é controverso. Em todo coração normal, a circulação coronariana contém ramos colaterais, preferencialmente nas artérias epicárdicas. Os ramos colaterais tornam-se mais desenvolvidos à medida que ocorrem obstruções parciais em diferentes graus e níveis das artérias coronárias. Os ramos penetrantes intramurais, que vão do epicárdio até o endocárdio, são essencialmente terminais, não havendo praticamente anastomoses entre os pequenos vasos originários de ramos principais distintos. Assim, há um limite relativamente bem definido entre capilares irrigados por ramos coronarianos epicárdicos diferentes. A existência de circulação colateral bem desenvolvida talvez possa limitar o tamanho de um infarto do miocárdio, especialmente na região subendocárdica.

■ Quadros clínicos

Angina pectoris

Por *angina pectoris* entende-se o quadro de crises de dor precordial com características de opressão, cortante, causada por isquemia miocárdica de curta duração (poucos minutos). Trata-se fundamentalmente de uma síndrome clínica, sendo o correspondente anatomopatológico variável (nem sempre há necrose de miocardiócitos). Existem três formas de angina.

A **angina estável** é a forma mais comum. O quadro aparece por aumento súbito do trabalho cardíaco, como acontece em exercícios físicos, estados de estresse, emoções ou outras condições que levam a sobrecarga cardíaca. Ao ECG, encontra-se infradesnivelamento do segmento ST por a isquemia ser mais intensa na região subendocárdica. Em geral, associa-se a aterosclerose acentuada em uma ou mais coronárias. Sua patogênese, portanto, relaciona-se com fluxo sanguíneo em nível crítico por obstrução coronariana que se torna insuficiente por aumento da demanda (desbalanço entre demanda e oferta de sangue). O quadro doloroso desaparece com repouso ou pelo uso de vasodilatadores.

Na **angina instável**, os episódios são desencadeados por pequenos esforços, ou até em repouso, e duram mais tempo (acima de 10 min). É o tipo de angina que geralmente precede o infarto do miocárdio. Na maioria dos pacientes, existe aterosclerose coronariana e formação de trombos não oclusivos, às vezes associados a vasoespasmos. Tanto a angina instável quanto o infarto do miocárdio são manifestações da síndrome coronariana aguda.

A **angina de repouso (angina de Prinzmetal)** deve-se também a espasmos coronarianos, muitas vezes associados a placas ateromatosas. O quadro não tem relação com aumento da demanda (esforço físico, emoções etc.). Ao ECG, encontra-se supradesnivelamento do segmento ST, indicando isquemia transmural. Esta angina responde rapidamente a agentes vasodilatadores.

Infarto do miocárdio

Consiste em área de necrose isquêmica de uma região do miocárdio causada por isquemia prolongada. Clinicamente, o infarto do miocárdio (IM) manifesta-se classicamente com dor precordial com características de opressão, pontada, queimação ou outras, podendo irradiar para os membros superiores, o pescoço ou o abdome; o paciente apresenta ainda palidez, mal-estar geral, dispneia e taquicardia. No entanto, certo número de infartos ocorre sem sintomatologia dolorosa, o que confunde bastante o quadro clínico; tais casos não são raros, chegando a representar 25% dos casos comprovados pelo ECG. Infarto sem dor é mais comum em indivíduos diabéticos. A sintomatologia do infarto varia ainda conforme o seu tamanho, o local atingido e as complicações que determina. Insuficiência cardíaca (por disfunção contrátil) e arritmias são as manifestações mais comuns.

As alterações eletrocardiográficas típicas do IM são supradesnivelamento do segmento ST e presença da onda Q patológica. Outro dado muito valioso para o diagnóstico de IM é elevação dos níveis séricos de proteínas das células musculares cardíacas, que alcançam o sangue após destruição da membrana citoplasmática por necrose. Por isso, dosagens da fração MB da creatinocinase (CK-MB) e da troponina são muito utilizadas na prática médica. Os níveis séricos dessas enzimas sobem a partir da quarta hora, atingem o pico por volta de 24 a 48 h e depois geralmente caem. A troponina se eleva primeiro e é bastante sensível, porém tem liberação mais irregular; a relação entre o tamanho do infarto e os níveis séricos do marcador é melhor com a CK-MB. A elevação das enzimas não é imediata, pois a morte celular e a destruição da membrana não são fenômenos instantâneos.

Morte súbita

Morte súbita pode ocorrer como complicação de qualquer uma das síndromes coronarianas agudas e é assim denominada quando o óbito ocorre dentro de minutos ou até 24 h após o início das manifestações clínicas. A doença isquêmica do coração é a causa mais comum de morte súbita cardíaca; outras causas importantes são: cardiopatia chagásica (ver Capítulo 34), alterações do sistema de condução, estenose da valva aórtica, miocardites, prolapso da valva mitral e cardiomiopatia hipertrófica. O denominador comum a todas essas condições parece ser o desenvolvimento de arritmia grave, particularmente fibrilação ventricular.

Isquemia crônica do miocárdio

A isquemia crônica do coração caracteriza-se por comprometimento difuso e insidioso do miocárdio por isquemia, que pode levar tardiamente a insuficiência cardíaca congestiva, geralmente com episódios de angina e/ou infarto do miocárdio prévios.

Angina *pectoris*

A angina é uma síndrome clínica, cujo correspondente morfológico é variável. Em geral, existe aterosclerose coronariana, com graus variados de obstrução vascular. No miocárdio, o exame *post-mortem* de indivíduos que tiveram angina geralmente revela focos de fibrose intersticial e de atrofia de cardiomiócitos. Na angina instável, é frequente a formação sucessiva de trombos não oclusivos sobre placas ateromatosas, os quais são em seguida lisados ou organizados. No miocárdio, pode-se encontrar necrose de miocardiócitos isolados ou em pequenos grupos.

Infarto do miocárdio

▸ **Achados macroscópicos.** Os infartos do miocárdio podem ser *transmurais*, que são os mais típicos e atingem grande parte da espessura de uma região do miocárdio, ou *subendocárdicos*, nos quais a porção interna (um terço, ou no máximo metade) do miocárdio é comprometida por necrose (Figura 15.25). Trombo oclusivo sobre placas ateromatosas nas coronárias é a causa mais frequente e importante de infarto transmural do miocárdio; em pelo menos 80% de todos os infartos são demonstrados trombos coronarianos por exames cineangiográficos.

Praticamente todo *infarto transmural* compromete o ventrículo esquerdo. O envolvimento do ventrículo direito ocorre em cerca de 15 a 30% dos casos e geralmente está em continuidade com infarto da parede posterior do ventrículo esquerdo; infarto isolado do ventrículo direito é raro. Na maioria dos casos, o infarto transmural tem 3 a 10 cm de extensão na circunferência ventricular. Por definição, deve atingir mais de um terço da espessura da parede do ventrículo e tende a poupar uma fina camada de células subendocárdicas, que são nutridas por embebição a partir do sangue intracavitário. Como o ramo interventricular anterior (descendente anterior) da coronária esquerda é o mais acometido (40 a 50% dos casos), o infarto é mais comum na parede anterior do ventrículo esquerdo e na porção anterior do septo interventricular. A segunda artéria mais atingida é a coronária direita (30%), que resulta em infarto da parede inferior

(diafragmática) do ventrículo esquerdo. O ramo circunflexo vem em seguida (10 a 20%), gerando infarto da parede lateral do ventrículo esquerdo. Há grande variação anatômica no padrão de distribuição das coronárias. Particularmente relevante é o fato de a irrigação da parede inferior (diafragmática) do coração ser feita na maioria dos indivíduos pela artéria coronária direita (dominância direita). Quando existem obstrução crônica e circulação colateral eficaz, pode ocorrer infarto distante do território de irrigação primária de uma coronária com trombose recente, caracterizando o que se denomina infarto paradoxal.

O *infarto subendocárdico* ocorre quando há deficiência no suprimento sanguíneo por várias obstruções por aterosclerose coronariana difusa, geralmente em nível não crítico, associada a baixo débito ou a aumento da atividade cardíaca. Trombose é menos encontrada nesses casos do que nos infartos transmurais, porém a terapêutica trombolítica resulta em geral em benefícios, indicando que a frequência de trombos pode ser mais elevada do que a detectada pelos métodos usuais.

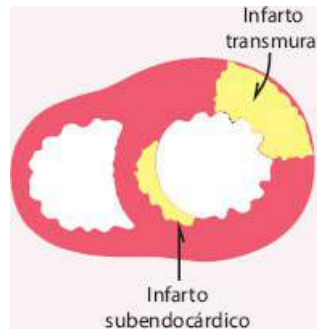



Figura 15.25 Tipos de infarto do miocárdio conforme a área atingida. O infarto transmural geralmente também compromete a região subendocárdica.

Para que o infarto seja visível macroscopicamente, é necessário que se tenham transcorrido pelo menos 15 a 18 h entre sua ocorrência e a morte do indivíduo. Após esse período, a região acometida torna-se progressivamente pálida. No entanto, o infarto pode ser detectável macroscopicamente mais cedo (entre 4 e 12 horas) por meio da reação de algumas substâncias (*nitroblue tetrazolium* ou cloreto de trifenil *tetrazolium*) com enzimas das fibras cardíacas. As regiões viáveis do miocárdio coram-se, respectivamente, em azul ou vermelho, e as áreas infartadas, por terem perdido as enzimas, não se coram. Entre 15 e 24 h, a região infartada fica mais bem demarcada, pálida, discretamente intumescida, contendo minúsculos focos de hemorragia. Em 48 a 72 h, a área assume coloração amarelo-ouro, discretamente deprimida, com bordas hemorrágicas; essas características atingem seu máximo em 3 a 6 dias. A partir do sétimo dia, a periferia torna-se mais deprimida e assume coloração castanho-acinzentada, pela formação de tecido de granulação, que corresponde ao início da cicatrização. Após 1 ou 2 meses, toda a região é substituída por tecido conjuntivo fibroso. Nos infartos maiores, pode permanecer uma região central de necrose de coagulação. Representação dessa cronologia encontra-se na Figura 15.26.

▸ **Achados microscópicos.** A isquemia miocárdica leva a alterações das miocélulas cardíacas, inicialmente reversíveis mas depois irreversíveis. As lesões iniciais só podem ser detectadas ao microscópio eletrônico. Nos primeiros minutos, observam-se edema intracelular, tumefação mitocondrial, perda do glicogênio citoplasmático, alargamento das bandas I dos sarcômeros e discreta agregação da cromatina nuclear. Tais alterações são reversíveis, desde que o fluxo sanguíneo seja restaurado em tempo curto. Em modelos experimentais com oclusão da artéria circunflexa em animais, o limite de reversibilidade foi de 15 min; no entanto, parece não ser válido para a oclusão coronariana em humanos, nos quais a circulação colateral é, em geral, bastante desenvolvida. Persistindo a isquemia, tais alterações tornam-se progressivamente mais acentuadas. Mais tarde, aparecem as lesões características de dano irreversível: densidades amorfas intramitocondriais e ruptura da unidade trilaminar do sarcolema.

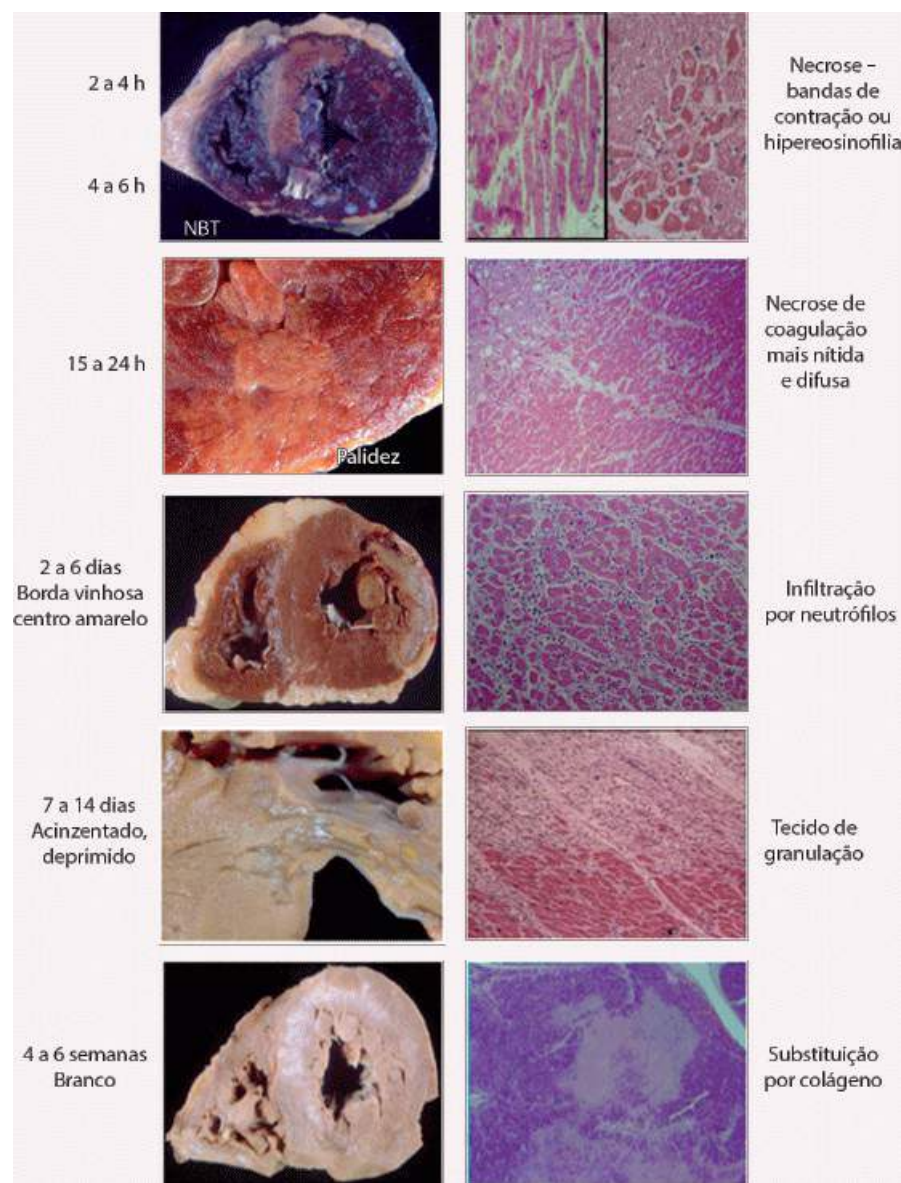



Figura 15.26 Evolução temporal (datação) do infarto do miocárdio.

Ao microscópio de luz, o infarto do miocárdio só pode ser reconhecido após 3 a 8 h de sua instalação. A expressão histopatológica da morte celular não é única. Uma delas é a *necrose de coagulação* das fibras cardíacas, as quais ficam mais finas e mais eosinofílicas, perdendo as estriações. Outra forma, chamada *necrose em banda de contração* (Figura 15.26), caracteriza-se por células contendo bandas hipereosinofílicas de miofilamentos aglomerados, com aspecto grumoso, ao lado de bandas claras sem miofilamentos; seus núcleos mostram as alterações da necrose. A formação das bandas de contração parece ligada a grande acúmulo de cálcio intracelular devido a dano no sarcolema. Na periferia da região infartada, a necrose tem o aspecto de miocitólise, ou seja, células globosas, vacuolizadas, com miofilamentos rechaçados junto ao sarcolema.

Com 1 dia de evolução, muitas miocélulas perdem os núcleos e o edema fica evidente. Algumas horas antes, começa o afluxo de neutrófilos, que, por meio de suas enzimas líticas, iniciam o processo de digestão das células mortas. O número máximo de neutrófilos é encontrado em torno do segundo ao quarto dias, quando o tecido já está em grande parte digerido, friável, fato que explica a maior incidência de ruptura do miocárdio em torno do fim desse período. Concomitantemente ao final dessa fase, começa a chegada de macrófagos, que podem persistir por semanas. A proliferação de capilares e fibroblastos (tecido de granulação) inicia-se entre o quarto e o quinto dias. O predomínio de tecido de reparação e o início da formação de colágeno ficam evidentes entre o sétimo e o 14º dias. A cicatrização completa depende do tamanho do infarto, completando-se em geral entre 4 e 6 semanas. Essa evolução está representada na Figura 15.26. É frequente o encontro de macrófagos contendo hemossiderina em meio ao tecido de reparação, mesmo em infartos com bastante tempo de cicatrização. Para se fazer a chamada "datação" morfológica do infarto, a zona periférica é a que deve ser tomada em consideração, pois é a partir dela que se dá a reparação da lesão.

Isquemia crônica do miocárdio

O coração pode estar normal, diminuído ou aumentado de volume; em geral, há aumento de volume do órgão. As artérias coronárias exibem graus variados de estenose por aterosclerose, muitas vezes resultantes de obstruções por trombos recanalizados. Os ventrículos mostram aumento de espessura ao lado de áreas de adelgaçamento da parede por

infartos prévios. As valvas atrioventriculares, principalmente a mitral, costumam apresentar insuficiência discreta ou moderada e espessamento das cúspides resultante de dilatação da cavidade ventricular e/ou de comprometimento de um músculo papilar.

Histologicamente, o miocárdio apresenta fibrose intersticial difusa, em geral fina, podendo ter áreas cicatriciais mais grosseiras, focos de hipotrofia de miocélulas cardíacas ao lado de miocélulas hipertróficas e necrose de células individuais. Esse aspecto é referido por alguns como miocardiosclerose. Quando presentes, os infartos são antigos e representados por áreas de fibrose.

Consequências e complicações do infarto do miocárdio

A gravidade do infarto do miocárdio depende, sobretudo, da sua extensão, do grau de comprometimento da parede (subendocárdico ou transmural) e da sua localização. Como regra geral, quanto mais extenso o infarto, maiores são as chances de repercussões mais sérias. Entretanto, mesmo infartos pequenos podem levar a arritmias graves, ruptura da parede e óbito.

Em geral, o *infarto subendocárdico* tem menor repercussão do que o transmural; porém, como atinge pacientes em que o estado geral é mais grave, isso nem sempre é de fácil verificação. As consequências mais comuns são falência cardíaca esquerda (ou sua piora, pois geralmente esse tipo de infarto é causado por estados de choque), trombose mural, arritmias e morte súbita.

As principais consequências e complicações do *infarto transmural* são insuficiência cardíaca, arritmias, choque cardiogênico, extensão do infarto, ruptura da parede do coração ou de músculo papilar, aneurisma ventricular, pericardite e tromboembolia pulmonar ou sistêmica.

O surgimento de *insuficiência cardíaca* piora o prognóstico do infarto do miocárdio. Embora possa dever-se também a insuficiência mitral consequente a infarto de músculo papilar, na grande parte das vezes ocorre quando a área necrótica é relativamente extensa. O padrão de cicatrização também pode influenciar, levando a maior ou menor dilatação cardíaca após o infarto; há indícios, principalmente experimentais, de que deposição de colágeno maior (para um mesmo tamanho de lesão) e mais rápida melhora a evolução. De todo modo, vale lembrar que há casos com lesões não muito grandes que também evoluem com dilatação e disfunção ventriculares. Grau maior de apoptose nas bordas do infarto, comprometimento da microcirculação e alterações no colágeno que envolve as fibras musculares são alguns dos fatores tomados em consideração para explicar esse quadro. A insuficiência cardíaca pode ser global, direita ou esquerda. Em consequência desta, podem surgir edema pulmonar e choque cardiogênico, que em geral indica mau prognóstico. O choque cardiogênico resulta da falência do VE por necrose extensa, em geral de mais de 40% da massa muscular.

As *arritmias cardíacas* estão relacionadas com o acometimento do sistema de condução pela necrose ou com o funcionamento da borda da zona necrótica como foco de descargas elétricas anômalas. Esta última situação é mais comum quando o infarto se complica com a formação de aneurismas. O tipo e a gravidade das arritmias são muito variáveis.

Uma das complicações mais temidas do infarto do miocárdio é a *ruptura do miocárdio*, que ocorre em cerca de 5 a 15% dos casos fatais. Quando ocorre na parede livre ventricular, provoca hemopericárdio e tamponamento cardíaco; se atinge o septo interventricular, resulta em comunicação interventricular; no músculo papilar da valva mitral, leva a insuficiência valvar aguda. Há controvérsia quanto à relação entre hipertensão arterial e ruptura de infartos, bem como quanto à incidência maior de rompimento nos casos de infarto sem aterosclerose grave.

Aneurisma cardíaco pós-infarto do miocárdio forma-se sobretudo nas lesões da parede anterior do ventrículo esquerdo. O diagnóstico de aneurisma feito por cineangiografia nem sempre é confirmado à necrópsia, pois a dilatação é mais evidente durante a sístole, ou seja, quando o coração se contrai. Por alterarem a contração segmentar do ventrículo esquerdo, os aneurismas podem contribuir para a insuficiência cardíaca, além de serem particularmente importantes na gênese de arritmias (ver anteriormente); por isso mesmo, a mortalidade tardia, principalmente por morte súbita, é maior nos pacientes infartados com aneurismas do que naqueles sem aneurismas. As regiões aneurismáticas são também sede frequente de trombos.

Durante a evolução de um infarto do miocárdio, o paciente pode sofrer novos episódios de isquemia, muitas vezes relacionados com o mesmo território coronário responsável pela lesão inicial. Se uma área adjacente à necrótica for atingida, o fenômeno é chamado extensão ou expansão do infarto, que se caracteriza morfologicamente pelo fato de a reparação ser mais avançada na região central do que na periferia da lesão. Pode haver ainda novos episódios de dor e/ou de outros sintomas. Dosagens de marcadores séricos de infarto (como troponina e CK-MB) mostram nova elevação.

Trombose mural é complicação pouco comum no infarto transmural e poucas vezes chega a ter repercussão grave. Tal acontece quando há embolia para algum território nobre, como o cerebral ou o das próprias artérias coronárias. *Pericardite fibrinosa* acompanha cerca de 10% dos infartos, sendo em geral discreta e reversível.

Intervenções terapêuticas

Há vários métodos de impedir ou reduzir os danos causados pela obstrução coronariana. Os mais utilizados são agentes trombolíticos, angioplastia coronariana transluminal percutânea por balão (muitas vezes, com subsequente colocação de *stent*) e tratamento cirúrgico.

Quando administrados nas primeiras horas após o início das manifestações, medicamentos *trombolíticos* levam a melhora da função ventricular em grande proporção dos pacientes. As complicações mais frequentes desse tratamento são

hemorragias no miocárdio necrosado, sangramento em diversos locais e arritmias de reperfusão. Em cerca de 30% dos casos, não ocorre lise do trombo. Além disso, pode haver reoclusão por nova trombose.

A *angioplastia transluminal percutânea por balão* restabelece o fluxo sanguíneo por alterar a morfologia da placa ateromatosa. O mecanismo de ação do balão intraluminal é a compressão da placa e a ruptura do ateroma; a camada média é estirada, aumentando a luz do vaso. As características da placa aterosclerótica (localização, grau de oclusão, composição e consistência) são fatores que influem no êxito desse procedimento. Complicações como retrombose precoce e reestenose tardia podem ocorrer. O *stent* consiste em uma malha metálica e resistente que se expande após ser solta no interior da artéria, impedindo que o vaso sofra retração. Ao longo do tempo, pode haver neoproliferação intimal.

As principais *intervenções cirúrgicas* são anastomoses entre a aorta e as artérias coronárias por meio de pontes de veia safena ou de anastomoses entre a artéria torácica interna (mamária) e as coronárias. Nos dois primeiros anos, trombose é a principal complicação. Aterosclerose é a principal causa de oclusão tardia das pontes de safena; também é comum a obstrução por proliferação fibrointimal, sem depósitos gordurosos. A anastomose da artéria mamária interna tem revelado melhores resultados tanto na fase precoce quanto na tardia. A artéria radial e outras vêm sendo usadas como alternativa à veia safena em forma de enxertos livres.

O tratamento de algumas complicações da cardiopatia isquêmica às vezes envolve outros procedimentos cirúrgicos, como aneurismectomia, sutura da parede livre, fechamento de comunicação interventricular ou troca da valva mitral. Finalmente, alguns casos requerem transplante cardíaco.

Efeitos da reperfusão

Se, logo após a obstrução coronariana, a circulação é restabelecida, seja por lise espontânea de trombo, seja por ação terapêutica, pode ocorrer recuperação parcial do miocárdio, limitação do tamanho do infarto e aumento da sobrevida. Devido ao já mencionado gradiente de fluxo sanguíneo entre a região epicárdica e a subendocárdica, esta última é mais suscetível de sofrer necrose. Experimentalmente, reperfusão feita após 40 min de isquemia deixa infartada somente a porção subendocárdica; após 3 h de isquemia, salva a metade externa da parede da área de risco; e, após 96 h, apenas estreita faixa subepicárdica.

Nem sempre, no entanto, a reperfusão se dá em tempo hábil para impedir a necrose das células. Mesmo quando isso acontece, o retorno ao estado bioquímico e funcional normal do miocárdio muitas vezes não ocorre de imediato, podendo demorar dias. A esse fenômeno denomina-se *miocárdio atordoado* ou disfunção ventricular pós-isquemia prolongada. Não há sinais morfológicos característicos dessa condição.

Quando o miocárdio fica cronicamente sob perfusão inadequada mas ainda suficiente para não haver infarto, a função cardíaca torna-se deficiente. Este é o chamado *miocárdio hibernante*, que pode permanecer após meses ou anos de isquemia. Essa condição é confirmada quando, após restauração do fluxo sanguíneo, o miocárdio se restabelece e a disfunção ventricular desaparece. Nessa situação, pode haver perda de sarcômeros, especialmente na região perinuclear. Mecanismos envolvidos podem ser, de maneira não excludente, hipotrofia, cronicidade de estado semelhante ao miocárdio atordoado ou, segundo alguns autores, componente de inflamação.

Se a reperfusão miocárdica acontece quando a necrose já está estabelecida, com frequência surge a necrose em banda decontração, descrita anteriormente. Além disso, a chegadade sangue à área necrótica torna o infarto hemorrágico, sendo facilmente reconhecido até mesmo macroscopicamente (Figura 15.27). Às vezes ocorre o fenômeno de não reperfusão, em que, embora haja abertura de artérias de grande calibre, o edema intersticial e/ou a trombose da microcirculação impedem que as células miocárdicas recebam sangue.

Embora se considere que o restabelecimento da circulação seja benéfico em sentido amplo, alguns estudos mostram certos efeitos deletérios, fenômeno chamado *lesão de reperfusão*. Os mecanismos aventados para explicá-la são: (a) ação de radicais livres que se formam na hipóxia e reperfusão, como os ânions superóxidos (O_2°), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), hidroxila ($^{\circ}OH$) e compostos de ferro, todos eles moléculas fortemente reativas por causa de seu número ímpar de elétrons, o que agride as membranas (ver Capítulo 3); (b) ação direta de enzimas líticas de neutrófilos que chegam ao local após a lesão isquêmica; (c) alterações do endotélio, levando a menor secreção de óxido nítrico e a liberação de endotelina, que é vasoconstritora (de uma ou outra maneira, piorando ainda mais o fluxo sanguíneo local); (d) aumento do fenômeno de não reperfusão. No entanto, a lesão de reperfusão parece ser mais valorizada em animais de experimentação; avaliações clínicas em humanos geralmente não caracterizam essa lesão como muito importante. As possibilidades ligadas à reperfusão de áreas infartadas encontram-se esquematizadas na Figura 15.28.

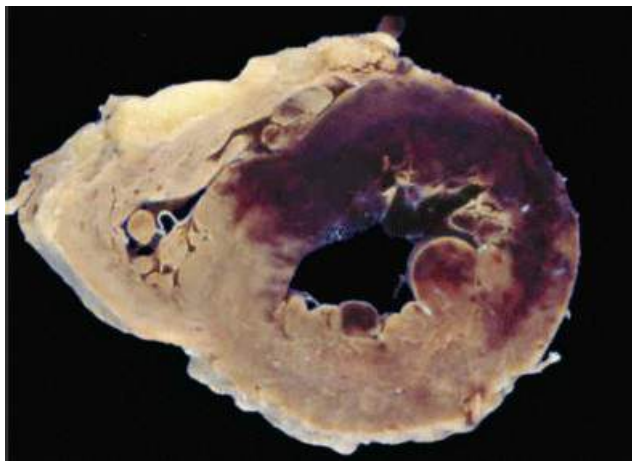



Figura 15.27 Infarto do miocárdio hemorrágico, transmural, na parede anterior do ventrículo esquerdo e nas porções adjacentes do septo e da parede lateral (hemorragia pós-reperfusão).

▸ Cardiomiopatias

Segundo a Organização Mundial da Saúde, as cardiomiopatias, também chamadas miocardiopatias, são definidas como *doenças próprias do miocárdio associadas a disfunção cardíaca.* Assim, para caracterizar a doença cardíaca como cardiomiopatia é necessário que a disfunção cardíaca não esteja associada com isquemia miocárdica (coronariopatia) ou com fatores que acarretam sobrecarga pressórica ou volumétrica, como valvopatias, hipertensão arterial sistêmica ou cardiopatias congênitas.

A classificação das cardiomiopatias não é tarefa facil e tem sido modificada ao longo do tempo. De uma forma simples e útil para a prática médica, as cardiomiopatias são subdivididas nas formas dilatada, hipertrófica, restritiva e arritmogênica do ventrículo direito; tipos que não se enquadram nas descrições clássicas, comentadas adiante, são considerados *cardiomiopatias não classificadas*. De acordo com a classificação da OMS, as *cardiomiopatias específicas* correspondem a alterações do músculo cardíaco associadas a doenças sistêmicas (p. ex., sarcoidose ou mucopolissacaridoses) ou a algumas alterações cardíacas quando as mesmas não justificam a magnitude da disfunção ventricular – como acontece nas valvopatias discretas, na hipertensão arterial sistêmica de pequena intensidade ou na coronariopatia incipiente.

Em virtude do progressivo desenvolvimento científico, particularmente na área da biologia molecular e no esclarecimento das bases genéticas das cardiomiopatias, novas classificações têm sido propostas, baseadas não apenas na morfologia clássica e nos aspectos clínicos, mas também no componente genômico ou molecular associado à doença. Há iniciativas de novas classificações por parte da American Heart Association (AHA), Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) e World Heart Federation (WHF), que incluem as alterações genéticas ou o caráter familiar da cardiomiopatia. De forma geral, na cardiomiopatia dilatada estariam primariamente alteradas proteínas estruturais do citoesqueleto e do sarcolema, relacionadas fundamentalmente com a transmissão da força gerada, como a distrofina e sarcoglicanos; nas cardiomiopatias hipertrófica e restritiva, haveria defeitos em proteínas dos sarcômeros, responsáveis pela geração da força contrátil; na cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito, ocorreriam alterações em proteínas dos desmossomos, enquanto nas doenças cardíacas sem alterações estruturais mas com arritmias e distúrbios de condução do estímulo cardíaco existiriam alterações nos canais iônicos das membranas celulares dos miocardiócitos.

Cardiomiopatia dilatada

Ao lado da doença isquêmica do miocárdio, a cardiomiopatia dilatada é uma das principais responsáveis por insuficiência cardíaca congestiva e transplantes cardíacos em todo o mundo, inclusive no Brasil. Há fortes indícios de que a doença seja o resultado final e comum de uma grande variedade de agressões ao miocárdio ocorridas no passado. Suas principais causas são doenças virais, afecções autoimunes, toxicidade pelo álcool ou outras drogas, distúrbios associados à gravidez e anormalidades genéticas. Quando não está associada a nenhum fator conhecido, recebe a designação *cardiomiopatia dilatada idiopática*.

Alterações da matriz extracelular que levam ao deslizamento das fibras cardíacas entre si, cuja patogênese pode estar associada ao aumento local de metaloproteases, parecem ocorrer nesse grupo de doenças, contribuindo para a dilatação ventricular. Fatores genéticos têm sido implicados em razão de relatos de comprometimento de vários membros de uma mesma família; mutações em mais de 40 genes foram descritas associadas à cardiomiopatia dilatada de ocorrência familiar.

Figura 15.28 Eventos ligados à reperfusão do infarto do miocárdio.

A associação entre infecção viral e cardiomiopatia dilatada baseia-se em evidências tanto experimentais, em animais de laboratório, quanto clínicas, em seres humanos. Segundo esses estudos, cardiomiopatia dilatada pode desenvolver-se após miocardite viral, sendo particularmente implicados os enterovírus (Coxsackie), cujo genoma é demonstrado em espécimes de biópsia endomiocárdica pela técnica da reação em cadeia da polimerase. Uma possível explicação patogenética parece ser que os vírus induzem anormalidades na resposta imunitária, que resulta na formação de autoanticorpos e/ou em citotoxicidade direta contra cardiomiócitos.

Inúmeros agentes cardiotóxicos (p. ex., cloroquina, antraciclinas, ciclofosfamida) e ingestão de álcool ou cobalto em grandes quantidades sabidamente causam descompensação cardíaca por lesão direta dos cardiomiócitos. Quando a associação entre o consumo excessivo de álcool e a cardiopatia é bem evidente e comprovada pela melhora do quadro clínico após abandono do consumo etílico, a entidade é denominada *cardiomiopatia alcoólica*. Todavia, nem sempre essa associação fica bem caracterizada, devendo-se ressaltar que os aspectos morfológicos da cardiomiopatia alcoólica, tanto macro quanto microscópicos, são indistinguíveis da cardiomiopatia dilatada idiopática. Por outro lado, o etanol parece agravar lesões miocárdicas provocadas por outros fatores, como deficiências nutricionais (particularmente tiamina), que também levam a cardiomiopatia dilatada.

Cardiomiopatia periparto é o nome dado à cardiomiopatia dilatada que se desenvolve no período periparto, particularmente entre o mês que antecede o parto e os primeiros seis meses após o mesmo. Sua patogênese é desconhecida e provavelmente multifatorial. Sabe-se que a gravidez altera o estado nutricional e imunológico da gestante, podendo favorecer o agravamento de eventual miocardite, que tem sido demonstrada em alguns casos por biópsia endomiocárdica. Alterações autoimunes e hormonais próprias da gravidez também têm sido imputadas na sua gênese. Postula-se ainda que defeitos na angiogênese (p. ex., aumento do inibidor do fator de crescimento endotelial vascular, como acontece na pré-eclâmpsia) sejam responsáveis pelas lesões cardíacas.

A *fibroelastose do endocárdio* caracteriza-se por espessamento difuso do endocárdio, preferencialmente do ventrículo esquerdo, podendo comprometer também o ventrículo direito. A lesão aparece sobretudo em lactentes e crianças jovens, estando associada à dilatação da cavidade ventricular. Provavelmente, representa reação inespecífica do endocárdio à pressão aumentada no interior das câmaras cardíacas, daí porque a tendência atual é não considerá-la como doença primária. Em casos raros, as cavidades ventriculares são pequenas e a doença tem caráter restritivo, pois há redução no enchimento diastólico e aumento da pressão e do volume atriais. O aspecto morfológico consiste em espessamento difuso, brancacento e opaco do endocárdio, muitas vezes comparável a porcelana, mais frequente no ventrículo esquerdo. Ao microscópio, observa-se espessamento endocárdico regular, sem penetração do miocárdio, com grande quantidade de fibras elásticas que se dispõem paralela e ordenadamente, como no endocárdio normal.

O coração é aumentado de volume, tem forma globosa e geralmente está livre no saco pericárdico, o qual pode conter quantidade aumentada de líquido. O peso está aumentado, geralmente em torno de 400 a 600 g, raramente 900 g ou mais. O achado predominante é a dilatação das quatro câmaras, sobretudo do ventrículo esquerdo (Figura 15.29). Em geral, a dilatação é acentuada e sempre acompanhada de hipertrofia do miocárdio. Entretanto, geralmente a parede do ventrículo esquerdo tem espessura diminuída devido à grande dilatação cavitária (hipertrofia por adição de sarcômeros

em série, também chamada hipertrofia excêntrica, como discutido anteriormente). Ocasionalmente, são vistas finas traves esbranquiçadas de fibrose no miocárdio. Trombos murais são frequentes, sobretudo nos átrios e no ápice dos ventrículos. Os trombos podem originar êmbolos pulmonares ou sistêmicos (dependendo de sua localização) ou formar placas fibrosas endocárdicas quando organizados. Em consequência da dilatação das cavidades ventriculares e dos anéis valvares, é comum insuficiência das valvas mitral e/ou tricúspide. Nesses casos, há discreto espessamento das cúspides, particularmente de suas bordas livres.

Histologicamente, as alterações são em geral inespecíficas e pouco esclarecedoras quanto à etiologia. Há graus variáveis de hipertrofia das miocélulas cardíacas (caracterizada por núcleos volumosos, irregulares e hipercromáticos), que paradoxalmente podem apresentar-se alongadas e adelgaçadas, devido à dilatação ventricular. Fenômenos degenerativos, como áreas de vacuolização citoplasmática, são vistos ao lado de células bem preservadas. Fibrose intersticial de intensidade variada é usual. Infiltrado inflamatório evidente por células mononucleares não é comum, e sua ocorrência, particularmente quando associado a agressão dos cardiomiócitos, é indicativa de cardiomiopatia inflamatória (miocardite).

À microscopia eletrônica, as alterações também são inespecíficas e consistem em cardiomiócitos com edema intracelular, dilatação dos túbulos do sistema T e do retículo sarcoplasmático, perda de cristas e variação na forma e no tamanho das mitocôndrias, gotículas de gordura e grânulos de lipofuscina no sarcoplasma. Todas essas alterações constituem sinais de processo degenerativo inespecífico em células hipertróficas.

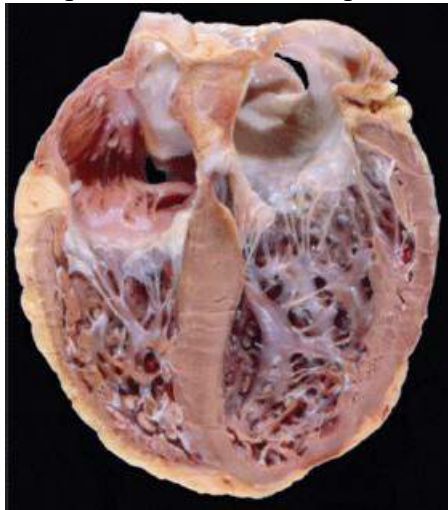



Figura 15.29 Cardiomiopatia dilatada idiopática. Corte do coração em quatro câmaras, mostrando dilatação de todas elas.

Cardiomiopatia hipertrófica

A *cardiomiopatia hipertrófica* é uma doença própria do miocárdio que se caracteriza por hipertrofia ventricular esquerda sem causa aparente, como hipertensão arterial sistêmica ou obstrução mecânica da cavidade (p. ex., valvopatias). A hipertrofia pode ser simétrica, quando acomete de forma homogênea toda a parede do ventrículo esquerdo, ou assimétrica, se predomina em determinada região, geralmente no septo ventricular; nesta última, costuma produzir obstrução parcial da via de saída do ventrículo esquerdo. Com o emprego cada vez mais difundido da ecocardiografia, o diagnóstico desta entidade tem sido feito com maior frequência em vida. Os estudos iniciais e os que se seguiram deram ênfase ao caráter assimétrico (aspecto morfológico) e obstrutivo (componente funcional) dessa entidade, surgindo, daí, duas denominações ainda hoje usadas como sinônimos da doença: *hipertrofia septal assimétrica* e *cardiomiopatia hipertrófica obstrutiva.* Entretanto, o espectro da doença é mais amplo, não sendo adequadamente coberto por tais expressões. Algumas condições metabólicas e certos estados funcionais podem simular cardiomiopatia hipertrófica, e dela devem ser diferenciadas, como doenças de depósito, cardiopatia que acomete filhos de mães diabéticas, coração do atleta etc.

A cardiomiopatia hipertrófica é uma doença genética de transmissão autossômica dominante, com penetrância variável, na qual a história natural e o curso clínico são determinados pela interação complexa de vários fatores. Assim, os diferentes membros de uma mesma família com esse traço genético podem desenvolver quadros anatômicos e funcionais de gravidade variável, todos porém caracterizados por hipertrofia miocárdica. Na doença, há anormalidades em proteínas sarcoméricas, particularmente da cadeia pesada da miosina, o que interfere no arranjo espacial normal das miofibrilas e leva a desarranjo na disposição entre as fibras miocárdicas. Numerosas mutações em diferentes genes responsáveis pela codificação de proteínas sarcoméricas foram identificadas, sendo particularmente acometidos os genes *MYH7* (cadeia pesada da β-miosina), localizado no cromossomo 14, e *MYBPC3* (proteína C ligada à miosina), mapeado no cromossomo 11. Entretanto, também têm sido descritas alterações de genes relacionados com actina, troponina, tropomiosina, proteínas relacionadas com a banda Z e outros.

A característica fisiopatológica predominante na cardiomiopatia hipertrófica é redução da complacência ventricular e do

enchimento diastólico por causa da arquitetura caótica das miocélulas cardíacas, o que resulta em contração e relaxamento anormais. Clinicamente, as manifestações são variadas e resultam, em geral, de disfunção diastólica ventricular ou isquemia miocárdica, esta última decorrente da grande massa muscular ventricular. Arritmias cardíacas são frequentes, podendo inclusive acarretar morte súbita. Nas fases tardias da doença, pode haver insuficiência cardíaca por falência sistólica ventricular, com progressiva dilatação cardíaca.

Além do tratamento medicamentoso, em determinados casos de obstrução acentuada da via de saída do ventrículo esquerdo pode-se optar pelo implante de marca-passo cardíaco, para alterar a sequência da contração entre o septo e a parede livre ventricular. Tratamento cirúrgico, com ressecção muscular de parte da via de saída do ventrículo esquerdo, pode ser considerado, além do tratamento por cateterismo intervencionista, que consiste na indução de necrose da região que obstrui a via de saída por injeção de solução alcoólica em ramos septais do ramo interventricular anterior da artéria coronária esquerda.

O coração é pouco ou moderadamente aumentado de volume, com dilatação atrial pela restrição ao enchimento diastólico ventricular. Os ventrículos apresentam hipertrofia, particularmente o esquerdo, e suas cavidades são normais ou reduzidas. Na forma assimétrica, o septo é mais espesso do que a parede livre do ventrículo esquerdo, em razão maior que 1,3 (Figura 15.30 A). Achado frequente, em particular na forma assimétrica septal, é o espessamento fibroso na via de saída do ventrículo esquerdo, resultante do impacto e atrito da cúspide sobre o endocárdio septal no início da sístole, o que agrava a obstrução ao fluxo sanguíneo nesse local. Essa lesão é o equivalente morfológico do *movimento anterior sistólico da cúspide anterior da valva mitral* observado à ecocardiografia e que resulta no chamado espessamento endocárdico septal "em espelho". Um fato que dificulta o diagnóstico da doença é que, com a sua evolução, pode haver dilatação da cavidade ventricular e adelgaçamento da parede, podendo o coração adquirir o aspecto de cardiomiopatia dilatada.

Além de hipertrofia acentuada, o achado histológico mais característico é o desarranjo espacial dos cardiomiócitos ou dos feixes de fibras cardíacas entre si (Figura 15.30 B), mais bem avaliado em cortes transversais do septo ventricular. Além disso, há graus variáveis de fibrose intersticial e espessamento da parede das pequenas artérias intramurais. Ao microscópio eletrônico, observam-se também áreas de desarranjo dos miofilamentos dos sarcômeros.

O elemento diagnóstico fundamental da cardiomiopatia hipertrófica é o encontro de extensas áreas de desarranjo dos cardiomiócitos, tipicamente superior a 20% em ao menos um corte histológico do ventrículo esquerdo. O desarranjo das fibras não é por si só patognomônico da doença, pois pode ocorrer em áreas focais de coração normal (particularmente na junção do septo ventricular com a parede posterior do ventrículo esquerdo) e em processos hipertróficos de outras causas; daí porque seu encontro não tem valor diagnóstico em biópsias endomiocárdicas.

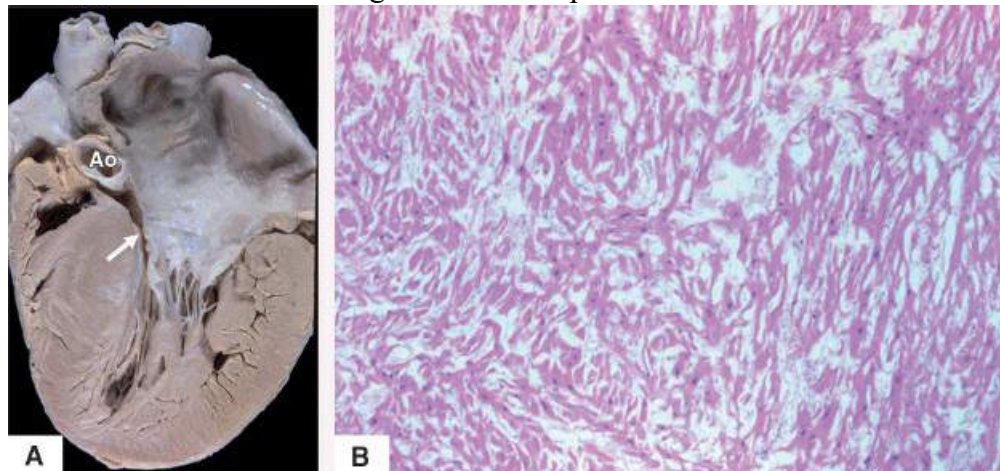



Figura 15.30 Cardiomiopatia hipertrófica. **A.** Corte do coração pelo eixo longo. Notar hipertrofia assimétrica (mais acentuada no septo do que na parede livre) e espessamento do endocárdio na via de saída do ventrículo esquerdo, próximo à cúspide anterior da valva mitral. Há estreitamento da via de saída ventricular (*seta*) na região subaórtica (Ao). **B.** Cardiomiócitos hipertróficos e dispostos de maneira desordenada.

Cardiomiopatia restritiva

A cardiomiopatia restritiva caracteriza-se por dificuldade no enchimento diastólico ventricular de causa miocárdica que resulta em insuficiência cardíaca devida à disfunção diastólica, com preservação da função sistólica e da fração de ejeção ventricular, pelo menos nas fases iniciais da doença. A menor complacência das câmaras ventriculares resulta geralmente de alterações próprias do miocárdio ou de obliteração da cavidade ventricular por trombos e/ou fibrose endomiocárdica. As

entidades mais importantes estão descritas a seguir.

A **endomiocardiofibrose** é doença praticamente restrita às regiões tropicais e subtropicais, sendo relativamente comum na África subsaariana. Ocorre também na Índia e no Brasil, particularmente na região Nordeste, tendo sido originalmente descrita na Bahia. Nesses dois países, tem sido observado nítido declínio de sua prevalência, muito provavelmente devido à melhora nas condições de vida da população. A etiologia é ainda indeterminada e provavelmente multifatorial. Na sua gênese já foram aventadas as hipóteses de infecções endomiocárdicas, ação tóxica de eosinófilos, alterações na concentração de cério e tório no miocárdio e toxicidade por serotonina ou por elementos presentes em dietas pobres (mandioca e banana-da-terra). Embora determine alterações mais exuberantes no endocárdio do que no miocárdio, a endomiocardiofibrose é considerada exemplo típico de cardiomiopatia restritiva. A doença pode acometer o ventrículo esquerdo, o direito, ou ambos, sendo mais comum no Brasil a forma biventricular.

O coração está aumentado globalmente de volume, com dilatação acentuada de ambos os átrios, sobretudo do direito. O ventrículo direito mostra abaulamento na face anterior e pode exibir chanfradura no seu ápice. Internamente, nota-se espessamento fibroso esbranquiçado na via de entrada e na ponta dos ventrículos, tipicamente poupando a via de saída (Figura 15.31 A). No ventrículo direito, a fibrose endomiocárdica promove o acolamento das trabéculas musculares, diminuindo substancialmente a cavidade ventricular, configurando o aspecto de amputação da ponta. No ventrículo esquerdo, a restrição é condicionada sobretudo pelo grau de fibrose, uma vez que a sua superfície permanece relativamente lisa, não havendo acolamento expressivo das trabéculas. Trombose em diferentes fases evolutivas no ápice ventricular é comum, com calcificação associada, o que agrava o espessamento e a rigidez endocárdica. Em muitos casos, as valvas atrioventriculares estão comprometidas pela fibrose, a qual engloba as estruturas valvares, tanto cordas tendíneas quanto músculos papilares, principalmente os posteriores, resultando em insuficiência valvar. A dilatação atrial é secundária à restrição ventricular e à insuficiência das valvas atrioventriculares, sendo comum a presença de trombos, que podem ser fonte de êmbolos pulmonares ou sistêmicos.

Histologicamente, há fibrose densa no endocárdio das regiões comprometidas, que se estende irregularmente ao miocárdio subjacente, sendo as fibras elásticas dispostas de maneira desordenada. Na junção entre o endocárdio e o miocárdio, particularmente nas áreas em que o tecido fibroso penetra no miocárdio, o tecido conjuntivo é mais frouxo, com vasos neoformados e infiltrado inflamatório mononuclear, às vezes contendo raros eosinófilos (Figura 15.31 B). Trombos em diferentes fases evolutivas, associados a calcificação, são comumente encontrados nas camadas mais superficiais do espessamento fibroso endocárdico.

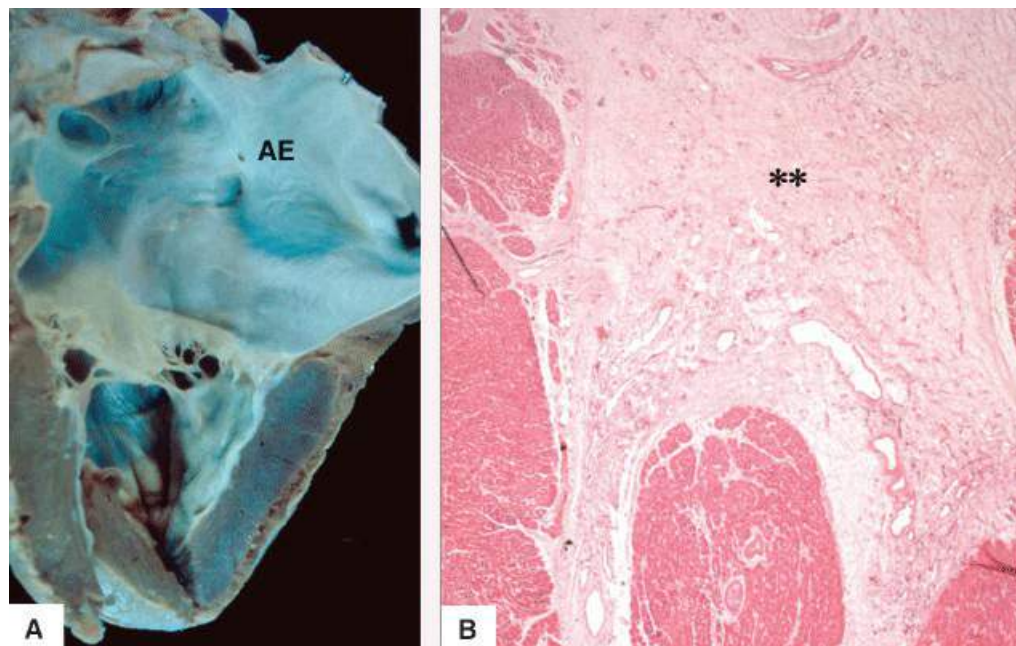



Figura 15.31 Endomiocardiofibrose. **A.** Ventrículo esquerdo aberto pela via de entrada. Há espessamento fibroso esbranquiçado do endocárdio do ápice e da via de entrada, com comprometimento dos músculos papilares. Notar que o ventrículo tem tamanho normal, mas o átrio esquerdo (AE) está bastante dilatado (insuficiência mitral secundária). **B.** Corte histológico da região endomiocárdica mostrando penetração do miocárdio pelo tecido fibroso (**), que apresenta proliferação vascular e focos de infiltrado inflamatório.

A **endocardite de Loeffler** ou endocardite fibroblástica parietal é entidade rara que, na fase cicatricial, tem grande semelhança morfológica com a endomiocardiofibrose, suficiente para que se considere a possibilidade de ambas terem

etiopatogênese semelhante. Contudo, além de epidemiologia diversa, a endocardite de Loeffler apresenta uma fase aguda ou subaguda muito bem caracterizada, em que, além do acometimento de outros órgãos, há necrose endomiocárdica associada a trombose aguda e infiltrado inflamatório eosinofílico, o que não é usual na endomiocardiofibrose. Sua etiopatogênese está intimamente associada a hipereosinofilia, estando muito bem documentados os efeitos lesivos e fibroplásticos dos produtos de degradação dos eosinófilos em diversos tecidos, inclusive na região endomiocárdica.

Na fase aguda ou subaguda da doença, há necrose da região endomiocárdica, acompanhada de infiltrado inflamatório eosinofílico e trombose aguda, em locais semelhantes aos acometidos pela endomiocardiofibrose. Existem ainda eosinofilia periférica e infiltração por eosinófilos em outros órgãos. Na fase cicatricial da doença, o aspecto é indistinguível do descrito na endomiocardiofibrose.

Cardiomiopatia restritiva primária corresponde a cardiomiopatia restritiva em que o miocárdio é responsável por redução da complacência ventricular, sem evidências de doenças metabólicas ou de deposição de substâncias anômalas. Trata-se de causa comum de doença cardíaca de perfil hemodinâmico restritivo na infância, devendo ser distinguida clinicamente da pericardite constritiva. O diagnóstico diferencial com a cardiomiopatia hipertrófica nem sempre é fácil, e há autores que consideram ambas como duas expressões da mesma doença.

A cardiomegalia deve-se apenas ao aumento dos átrios, estando as cavidades ventriculares dentro dos limites da normalidade, exceto por discreta hipertrofia miocárdica. Eventualmente, a fibrose miocárdica é exuberante, visível ao exame macroscópico, geralmente como faixa contínua na região médio-mural do ventrículo esquerdo. O endocárdio parietal, as valvas e o pericárdio apresentam-se normais. Histologicamente, há graus variáveis de fibrose do miocárdio, associada a discreta hipertrofia de miocardiócitos e áreas focais de desarranjo. O encontro dessas alterações à biópsia endomiocárdica, embora sem valor diagnóstico definitivo, pode ajudar no diagnóstico diferencial com pericardite constritiva.

Cardiomiopatia arritmogênica do ventrículo direito

Anteriormente denominada displasia arritmogênica do ventrículo direito, trata-se de cardiomiopatia primária reconhecida recentemente pela OMS. Sua característica fundamental é a substituição fibrogordurosa do miocárdio do ventrículo direito, que se associa a arritmias ventriculares originadas nessa região. A doença é relativamente comum em alguns países mediterrâneos, particularmente na Itália. Em muitos casos, tem caráter familiar e base genética. Taquicardia ventricular pode evoluir para fibrilação ventricular e morte súbita, forma comum de manifestação da doença. Se as lesões são extensas, surge insuficiência cardíaca congestiva. Classicamente, a doença não compromete o ventrículo esquerdo ou o faz de forma discreta e focal.

O miocárdio do ventrículo direito é substituído por tecido fibroadiposo ou, mais raramente, apenas por tecido fibroso, havendo afilamento da parede ventricular, que chega a ficar translúcida. Pode haver dilatação ventricular, em geral nos casos que evoluem com insuficiência cardíaca. São acometidos particularmente a parede posterior, o ápice ventricular e o infundíbulo. Hipertrofia dos cardiomiócitos do ventrículo direito é usual, podendo ocorrer focos isolados, discretos, de miocardite com infiltrado de mononucleares. O ventrículo esquerdo não é acometido ou apresenta lesões do mesmo tipo, porém discretas e focais na região subepicárdica. As valvas cardíacas e artérias coronárias não apresentam alterações.

Outras cardiomiopatias

Entre as cardiomiopatias não classificadas, tem ganhado importância a entidade chamada *não compactação do ventrículo esquerdo (miocárdio não compactado)*, que possivelmente em breve será incluída como um tipo específico de cardiomiopatia na classificação da OMS; na nova classificação proposta pela AHA, é considerada cardiomiopatia primária, de base genética. Apesar de a sua caracterização não estar completa, é definida pela exuberância da musculatura trabecular do ventrículo esquerdo, que ocupa ao menos 50% da espessura da parede ventricular, geralmente no ápice da câmara. O ventrículo esquerdo, ou ao menos parte dele, tem o aspecto morfológico do coração nas fases iniciais do desenvolvimento embrionário, em que a camada trabecular é proporcionalmente maior. Essa forma de cardiomiopatia ocorre geralmente em

crianças, associando-se a dilatação ventricular e eventualmente a desenvolvimento incompleto dos músculos papilares do ventrículo esquerdo. A não compactação do miocárdio pode estar associada a cardiopatias congênitas ou mesmo aparecer isoladamente e sem manifestações clínicas, sendo detectada ocasionalmente ao ecocardiograma. O significado e a evolução desse tipo de apresentação não estão completamente esclarecidos.

Cardiomiopatias inflamatórias são aquelas decorrentes de processo inflamatório miocárdico (miocardite) e serão abordadas adiante. As cardiomiopatias específicas mais importantes, inclusive as doenças de depósito, serão detalhadas na seção a elas destinada.

▸ Miocardites

Miocardite é definida pela presença de infiltrado inflamatório no miocárdio, associado a agressão e lesão de cardiomiócitos. Nessa definição, é importante destacar que a inflamação *é a causa da lesão dos cardiomiócitos* e não sua consequência, como ocorre, por exemplo, na evolução de lesões isquêmicas do miocárdio.

Miocardite pode ser isolada ou associada a doença sistêmica, geralmente de natureza infecciosa ou imunitária. Em séries de necrópsias, sua incidência varia de menos de 1 a 10%, dependendo da extensão da representação histológica do miocárdio e do rigor na definição de "infiltrado inflamatório no miocárdio". A imuno-histoquímica revela que o miocárdio do coração normal contém, no interstício, pequeno número de macrófagos e linfócitos; portanto, a simples presença dessas células não caracteriza miocardite, sendo fundamental avaliação também quantitativa. Em estudo de mais de 5.000 corações de necrópsias, miocardite foi vista em cerca de 5% dos casos, muitas vezes como elemento morfológico sem significado clínico; além disso, infiltrado inflamatório no miocárdio estava associado a praticamente todas as doenças infecciosas.

O diagnóstico clínico de miocardite sempre foi difícil, o que historicamente acarretou grande controvérsia quanto à caracterização da entidade. Com o advento da biópsia endomiocárdica, tornou-se possível examinar o miocárdio de pacientes vivos; assim, além dos sinais clínicos (febre acompanhada de insuficiência cardíaca ou arritmias de início súbito) e alterações laboratoriais (elevação de enzimas cardíacas) sugestivas de inflamação, procura-se a caracterização anatomopatológica de miocardite pela biópsia endomiocárdica, que é o padrão-ouro para o diagnóstico. Na década de 1980, foi estabelecido o critério de Dallas para o diagnóstico de miocardite em biópsias endomiocárdicas, fruto de uma reunião de patologistas cardiovasculares ocorrida nessa cidade norte-americana. De acordo com o recomendado por grupo de estudiosos, define-se miocardite como *infiltrado inflamatório no miocárdio com necrose e/ou degeneração dos miócitos adjacentes não decorrentes de dano isquêmico associado a doença arterial coronariana*. Dá-se o nome de miocardite *borderline* quando, apesar da existência de inflamação miocárdica, não é possível caracterizar dano aos cardiomiócitos, podendo ser necessária nova biópsia para se firmar o diagnóstico.

O critério de Dallas é até hoje considerado válido, mas tem sido muito criticado, por não ser capaz de identificar pacientes com formas brandas da doença, em que o processo inflamatório é muito focal e discreto ou não está plenamente desenvolvido. A introdução da imuno-histoquímica para caracterizar as células inflamatórias foi um grande avanço, pois permitiu melhor caracterização e quantificação do processo inflamatório. Assim, pelo critério imuno-histológico caracteriza-se miocardite linfo-histiocitária em biópsia endomiocárdica quando se encontra no mínimo 14 leucócitos/mm^2, sendo pelo menos sete deles linfócitos T. Entretanto, alguns autores têm sugerido que o conceito de miocardite seja estendido a estados "pró-inflamatórios" do miocárdio, que são caracterizados por maior expressão de citocinas e de antígenos de histocompatibilidade, não havendo necessidade do encontro de leucócitos na biópsia endomiocárdica. Mais recentemente, a técnica de PCR tem revelado positividade para alguns agentes infecciosos virais em biópsias endomiocárdicas de pacientes com suspeita de miocardite, muitas vezes sem inflamação miocárdica. Assim, é possível que em breve se tenha uma reavaliação total dos critérios diagnósticos de miocardite, com base em estudos que avaliem melhor essas novas metodologias e o significado de seus resultados.

Várias são as causas de miocardite (Quadro 15.1), devendo-se salientar que a caracterização da composição do infiltrado inflamatório oferece pistas sobre a sua etiologia. Morfologicamente, as miocardites são classificadas como neutrofílicas, eosinofílicas, linfo-histiocitárias (mononucleares), granulomatosas ou de células gigantes.

Nos casos em que miocardite aguda consituiu a causa da morte, em geral o coração mostra aumento global de volume e dilatação de todas as câmaras, principalmente dos ventrículos. Trombos murais podem ser encontrados, sobretudo no ápice dos ventrículos e nas aurículas. Histologicamente, há edema no miocárdio e infiltrado inflamatório de intensidade variável, cuja composição está relacionada com o agente etiológico (Quadro 15.1). Para se firmar o diagnóstico de miocardite, é também necessário que se caracterize a presença de agressão aos cardiomiócitos pelas células inflamatórias, tipicamente linfócitos e macrófagos nas miocardites virais ou presumivelmente virais, as mais comuns (Figura 15.32). Em casos duvidosos, particularmente quando em biópsias endomiocárdicas, muitas vezes é necessária a imuno-histoquímica para caracterizar a natureza e a quantidade das células inflamatórias. A miocardite pode

curar sem deixar sequelas, originar múltiplos focos de fibrose do miocárdio ou evoluir para cardiomiopatia dilatada de natureza inflamatória.

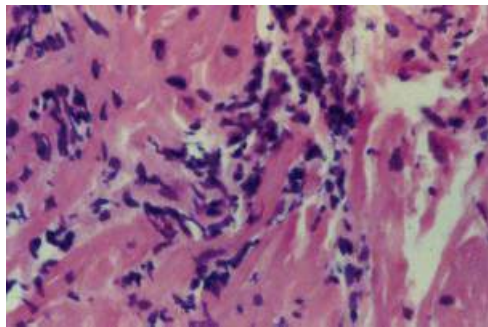



Figura 15.32 Miocardite linfocitária ativa, com agressão a cardiomiócitos.

No Brasil, o exemplo mais conhecido de miocardite é o da doença de Chagas, causada pelo *Trypanosoma cruzi* (ver Capítulo 34). Nessa miocardite, a fibrose miocárdica é difusa e acentuada, sendo o infiltrado inflamatório tipicamente mononuclear e de intensidade variável. Conforme a extensão da fibrose e da destruição miocárdica, os pacientes desenvolvem insuficiência cardíaca congestiva progressiva.

Miocardite por vírus

Vírus são frequentemente envolvidos na etiologia de miocardites linfo-histiocitárias de causa não esclarecida. Miocardite viral ocorre preferencialmente em crianças, mulheres grávidas e/ou indivíduos imunodeprimidos. Os vírus do grupo coxsackie B parecem ser os que mais infectam o miocárdio. Outros, como Coxsackie A, ECHO, pólio, *influenza*, HIV, Epstein-Barr, parvovírus, vírus da hepatite C e praticamente todos os vírus da infância (caxumba, varicela, sarampo etc.) podem infectar o coração. Em geral, suspeita-se de comprometimento do miocárdio quando há descompensação cardíaca e arritmias dias ou semanas após uma infecção viral em outro órgão (pulmões, vias respiratórias superiores, sistema digestivo etc.). Para esse diagnóstico, que é bastante difícil, leva-se em conta a existência de níveis elevados de anticorpos séricos e os achados à biópsia endomiocárdica, que mostra miocardite linfo-histiocitária. Entretanto, o diagnóstico seguro da etiologia viral depende da demonstração de ácidos nucleicos virais pela PCR no miocárdio. O esclarecimento da presença ou ausência de vírus ativo no miocárdio é de suma importância, pois a persistência do agente infeccioso autoriza o uso de agentes antivirais no tratamento. Curiosamente, há casos em que a pesquisa viral pela PCR é positiva, mas não se caracteriza a presença de infiltrado inflamatório na biópsia endomiocárdica; tais casos têm sido interpretados como persitência viral no miocárdio, e os pacientes submetidos a tratamento específico antiviral.

Quadro 15.1 Principais causas de miocardite e tipos de infiltrado inflamatório

Agente etiológico	Tipo de infiltrado inflamatório
Vírus	Linfo-histiocitário (mononuclear)
Coxsackie	
ECHO	
Influenza	
Pólio	
HIV	
Epstein-Barr	
Parvovírus	
Vírus da hepatite C	
Sarampo	
Rubéola	
Riquétsia	Linfo-histiocitário (mononuclear)
Bactérias	Geralmente neutrofílico (polimorfonuclear)
Corynebacterium diphtheriae	
Cocos Gram-positivos	

Cocos Gram-negativos	
Mycobacterium tuberculosis	Granulomatoso
Leptospiras	Misto (linfo-histiocitário e polimorfonuclear)
Treponema pallidum	Necrotizante (lesão gomosa)
Fungos	Granulomatoso
Candida	
Aspergillus	
Criptococcus	
Paracoccidioides brasiliensis	
Protozoários	Linfo-histiocitário (mononuclear)
Toxoplasma gondii	
Trypanosoma cruzi	
Helmintos	Geralmente granulomatoso/fragmentos do parasito
Schistosoma mansoni	
Echinococcus granulosus	
Trichinella spiralis	Polimorfonuclear, com numerosos eosinófilos
Reações de hipersensibilidade	Polimorfonuclear, com numerosos eosinófilos
Dobutamina	
Metildopa	
Sulfonamidas	
Penicilina	
Ácido para-aminossalicílico	
Reações imunitárias	Geralmente linfo-histiocitário (mononuclear)
Doenças do colágeno	
Rejeição pós-transplante	
Doença reumática	Nódulos de Aschoff
Causas desconhecidas	
Sarcoidose	Granulomatoso
Miocardite de Fiedler (células gigantes)	Células gigantes (sem formação de granulomas)

Os mecanismos de lesão das miocélulas cardíacas na miocardite viral são controversos, sendo aventadas duas possibilidades: citotoxicidade direta pelo vírus e reação imunitária mediada por linfócitos ou anticorpos. Fatores individuais ligados à constituição genética do hospedeiro devem contribuir para a suscetibilidade à infecção miocárdica viral. Estudos experimentais ou com biópsias endomiocárdicas em humanos sugerem que miocardites virais podem ser responsáveis por um subgrupo de cardiomiopatias dilatadas (ver Cardiomiopatias).

Miocardite por bactérias

Nas infecções bacterianas sistêmicas graves, não é infrequente o encontro de discreto infiltrado inflamatório no interstício cardíaco, de natureza reacional. O diagnóstico de miocardite bacteriana é reservado para os casos em que o processo inflamatório é nítido, geralmente secundário a invasão direta do miocárdio por bactérias, pela ação de seus produtos tóxicos ou pela reação imunitária às mesmas. Miocardite secundária à invasão direta das bactérias é geralmente neutrofílica, à exceção daquela produzida por micobactérias, que é granulomatosa. O acometimento miocárdico resulta geralmente de disseminação hematogênica a partir de focos a distância, ou mais raramente, de extensão direta de processos infecciosos do

mediastino. Na *endocardite infecciosa*, microêmbolos sépticos podem penetrar nas artérias coronárias e formar microabscessos no miocárdio.

Dano miocárdico pode decorrer também da ação de toxinas de microrganismos ou de hipersensibilidade a produtos bacterianos. Na **difteria**, há produção de grande quantidade de exotoxinas que causam agressão tóxica às fibras miocárdicas (cerca de 70% dos casos fatais de difteria resultam do comprometimento miocárdico), com envolvimento frequente do sistema de condução, que resulta em bloqueio atrioventricular ou bloqueio de ramos.

Na **leptospirose** (ver também Capítulo 34), o miocárdio é um dos órgãos mais acometidos. Nos casos fatais da doença, é comum o encontro de miocardite com infiltrado inflamatório polimórfico e edema intersticial do miocárdio.

Miocardite na **sífilis** é rara, representada em recém-nascidos por comprometimento intersticial difuso e em adultos por lesões localizadas (goma sifilítica), geralmente na região superior do septo interventricular, levando a bloqueio do sistema de condução.

Na **tuberculose** a miocardite é infrequente, podendo apresentar-se na forma miliar (particularmente em imunodeprimidos), como nódulos isolados ou como tuberculomas. Os granulomas mostram necrose caseosa central, com eventual encontro de bacilos em colorações específicas.

Miocardite por riquétsias

Miocardite é frequentemente encontrada nos casos fatais de tifo exantemático ou da doença de Tsutsugamushi. Pode ser observada também no tifo epidêmico, na febre das Montanhas Rochosas e na febre Q. A miocardite em geral é discreta e caracterizada por infiltrado mononuclear, necrose de arteríolas e vênulas e microfocos de hemorragia.

Miocardite por fungos

São formas raras de miocardite, geralmente associadas a disseminação fúngica a partir de endocardite valvar ou septicemia fúngica. Imunodepressão em indivíduos transplantados ou com doenças debilitantes do sistema imunitário e próteses valvares são fatores predisponentes de septicemia fúngica e de endocardite infecciosa fúngica, respectivamente. *Candida* e *Aspergillus* são os agentes mais comuns. São conhecidos também casos de miocardite por *Paracoccidioides*, *Hystoplasma* e outros. O infiltrado inflamatório é tipicamente granulomatoso, com células gigantes, sendo os fungos geralmente identificáveis em meio à necrose central.

Miocardite por protozoários

Dois são os protozoários que causam miocardite de importância clínica: *Toxoplasma gondii* e *Trypanosoma cruzi*. Ambos provocam miocardite linfo-histiocitária, podendo ser encontrados cardiomiócitos parasitados, típicos para o diagnóstico etiológico.

O envolvimento cardíaco na toxoplasmose (ver Capítulo 34) não é incomum, porém geralmente não tem significado clínico em indivíduos imunocompetentes. A priminfecção caracteriza-se por replicação de taquizoítos intracelulares, disseminação hematogênica e parasitismo de virtualmente qualquer célula do organismo. Com o desenvolvimento da resposta imunitária, a infecção pelo *T. gondii* adquire a forma latente ou crônica, na qual os parasitos persistem nos tecidos em forma de cistos ou bradizoítos. No entanto, em estados de imunodepressão grave, como em transplantes de órgãos ou na síndrome da imunodeficiência adquirida, o parasitismo latente pode tornar-se ativo, voltando a ocorrer proliferação de taquizoítos e disseminação hematogênica, muitas vezes fatal. O dano miocárdico é resultado direto da proliferação dos parasitos dentro das miocélulas cardíacas que, quando se rompem, suscitam intenso infiltrado inflamatório predominantemente linfo-histiocitário. Quando estão em forma de cistos nas miocélulas, não há reação inflamatória. É frequente a associação de miocardite com o envolvimento do sistema nervoso central pelo *T. gondii*. Muitas vezes, o diagnóstico de toxoplasmose no acompanhamento de pacientes transplantados é feito por biópsia endomiocárdica, sendo importante o uso de técnicas especiais de detecção mais sensíveis e específicas, como a imuno-histoquímica.

A miocardite na doença de Chagas será discutida no Capítulo 34.

Miocardite por helmintos

Vermes ou ovos de vermes no miocárdio são raros e geralmente não determinam manifestações clínicas. **Cisticercose** resulta da infecção em estágio larvário da *Taenia solium*. Embora mais comum no cérebro, nos olhos e nos músculos esqueléticos, a helmintíase pode acometer também o coração. No miocárdio, as lesões aparecem como nódulos esbranquiçados ou peroláceos, medindo 5 a 30 mm. O infiltrado inflamatório ao redor não é muito intenso. Dependendo da localização, os cisticercos podem causar arritmias ou anormalidades do sistema de condução, mas na maioria das vezes são assintomáticos.

Triquinose é uma infestação de ampla distribuição no mundo, causada por ingestão da larva encistada de *Trichinella spiralis*. O verme adulto desenvolve-se no duodeno e jejuno e deposita larvas que invadem os vasos mesentéricos e disseminam-se amplamente. No miocárdio as larvas não se encistam, desencadeando miocardite eosinofílica semelhante à miocardite por hipersensibilidade.

Hidatidose no coração resulta da ingestão, pelo homem, de ovos do *Echinococcus granulosus*, um parasito habitual do cão. O coração é envolvido em 0,5 a 2% das infestações humanas. Formam-se cistos parasitários, que podem acometer o

pericárdio, o miocárdio ou o endocárdio. Microscopicamente, o cisto de hidátide degenerada mostra material eosinófilo amorfo no centro com fibrose e calcificação, muitas vezes com reação do tipo corpo estranho. Ruptura de cisto no saco pericárdico pode levar a pericardite aguda, tamponamento cardíaco ou pericardite constritiva. Muitos pacientes são assintomáticos, sendo o cisto um achado radiológico acidental. A equinococose é rara no Brasil, sendo mais encontrada no Rio Grande do Sul e em Minas Gerais.

Outras larvas, como as de *Ascaris*, *Strongyloides* e *Toxocara* podem invadir o miocárdio e desencadear miocardite, geralmente do tipo eosinofílico. Há também relatos de miocardite granulomatosa por ovos do *Schistosoma mansoni*.

Miocardite por hipersensibilidade

A miocardite por hipersensibilidade resulta, em geral, de reação a fármacos, como penicilina, sulfonamidas etc. O quadro histológico é representado por edema e reação inflamatória polimórfica, em geral com grande número de eosinófilos (miocardite eosinofílica). Quando intensa, geralmente associa-se a necrose de fibras cardíacas e vasculite. Não raramente, o coração explantado apresenta esse tipo de miocardite, provavelmente secundária a reação alérgica ou tóxica à dobutamina, agente vasopressor utilizado na manutenção das condições vitais do paciente no período pré-transplante.

Miocardite em doenças imunitárias

Doenças autoimunes, como lúpus eritematoso sistêmico, esclerose sistêmica e polimiosite, podem provocar miocardite por mecanismos imunitários, geralmente de padrão linfo-histiocitário. Outro exemplo é a doença reumática, também considerada processo autoimune (ver adiante). Outra miocardite com nítida participação imunitária é a rejeição celular do coração transplantado; neste caso, as células inflamatórias predominantes são linfócitos T. Além do infiltrado, há destruição de fibras miocárdicas, sendo o processo interrompido pelo uso de medicamentos imunossupressores, principalmente corticoides e ciclosporina A (ver adiante).

Na ausência de doenças autoimune sistêmicas, inflamação miocárdica linfo-histiocitária é denominada *miocardite autoimune* apenas quando se afasta a possibilidade de miocardite infecciosa, particularmente de etiologia viral, pela técnica de PCR. Nesses casos, tem-se indicado terapia imunosupressora.

Miocardite de causa desconhecida

Algumas formas de miocardite sem etiologia conhecida merecem destaque. O encontro de granulomas ou de reação de células epitelioides sugere resposta específica celular a algum agente ao qual o indivíduo foi previamente sensibilizado. A **sarcoidose** atinge o miocárdio em locais circunscritos, determinando lesões macroscópicas de cor amarelada que se assemelham a infarto. Histologicamente, encontram-se granulomas epitelioides bem formados, sem necrose caseosa, com células gigantes multinucleadas e infiltrado linfocitário em meio a fibrose (Figura 15.33). A **miocardite de células gigantes** é uma forma bastante grave de miocardite caracterizada por intenso processo inflamatório polimórfico, contendo muitos eosinófilos e numerosas células gigantes multinucleadas, associado a extensa lesão e necrose dos miocardiócitos (Figura 15.34). Entretanto, não há formação de granulomas típicos (com células epitelioides), como ocorre na miocardite granulomatosa associada à sarcoidose, infecção fúngica ou por micobactérias. A miocardite de células gigantes, às vezes chamada de miocardite de Fiedler (quando isolada de outras manifestações), não tem agente etiológico conhecido. Presume-se que seja doença de cunho imunitário, estando muitas vezes associada a síndromes dessa natureza.

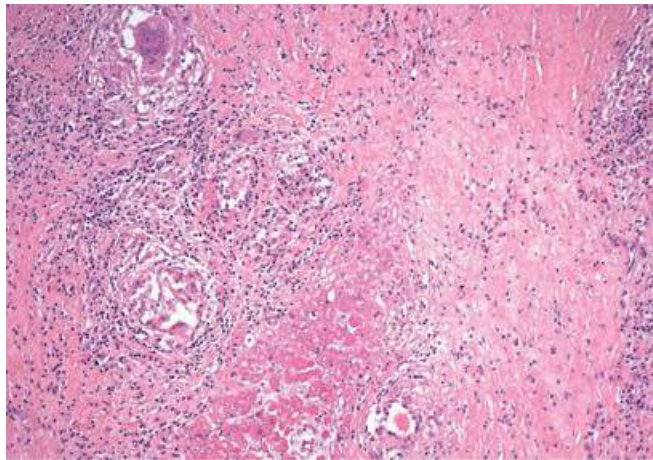



Figura 15.33 Sarcoidose cardíaca. Lesões granulomatosas sem necrose central, em meio a tecido fibroso.

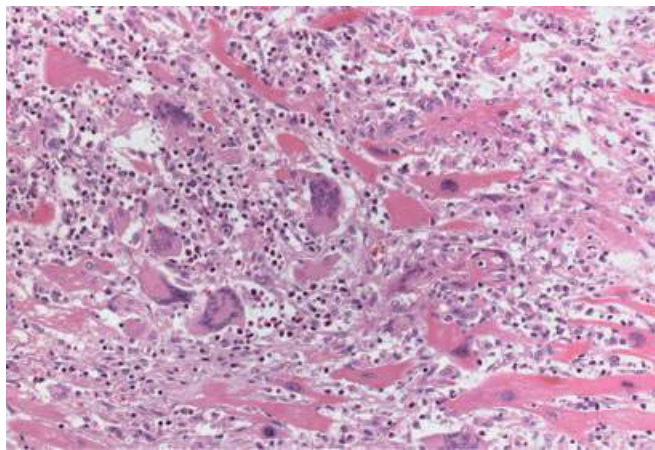



Figura 15.34 Miocardite de células gigantes. Inflamação com numerosos eosinófilos, células gigantes multinucleadas e extensa lesão de cardiomiócitos.

Cor pulmonale

Cor pulmonale consiste em alterações cardíacas secundárias à hipertensão arterial pulmonar causada por doença própria do parênquima pulmonar ou de sua vasculatura. De acordo com o tempo de instalação da hipertensão pulmonar, o *cor pulmonale* pode ser agudo ou crônico. *Cor pulmonale* agudo reflete uma elevação súbita da pressão da artéria pulmonar, geralmente decorrente de obstrução tromboembólica da mesma ou de seus ramos maiores. A súbita elevação pressórica transmite-se ao ventrículo direito, acarretando sua dilatação e eventual falência aguda. Macroscopicamente, nota-se dilatação do ventrículo direito, particularmente da via de saída, sem hipertrofia. Devido à insuficiência cardíaca direita, o indivíduo apresenta congestão sistêmica generalizada.

Cor pulmonale crônico resulta de hipertensão pulmonar prolongada. Nas fases iniciais da hipertensão pulmonar, o ventrículo direito sofre hipertrofia progressiva da parede; com a cronicidade da elevação pressórica no território arterial pulmonar e na câmara ventricular direita, esta dilata-se progressivamente. Surge hiperemia passiva crônica sistêmica, sobretudo no fígado, que apresenta o típico aspecto em noz moscada (áreas centrolobulares de congestão e colapso do parênquima), e no baço, que mostra consistência aumentada e aspecto de endotelização dos sinusoides.

A causa mais comum de *cor pulmonale* crônico é a hipertensão pulmonar decorrente de doença pulmonar obstrutiva crônica (ver Capítulo 14). Outras causas de hipertensão pulmonar associadas a *cor pulmonale* são tromboembolia pulmonar de repetição, hipertensão pulmonar primária, esquistossomose mansônica, fibrose intersticial pulmonar difusa e arterites acometendo o território pulmonar (p. ex., poliangiite com granulomas).

No *cor pulmonale* crônico, o coração encontra-se aumentado de volume e tem forma globosa, devido à proeminência do ventrículo direito, particularmente da sua via de saída. A parede livre do ventrículo direito mostra hipertrofia, chegando a medir 1 cm ou mais. A cavidade ventricular direita apresenta graus variáveis de dilatação (Figura 15.35). É comum a ocorrência de insuficiência funcional da valva tricúspide e, em consequência, dilatação do átrio direito. O átrio e o ventrículo esquerdo são classicamente normais, mas o septo ventricular pode estar abaulado para o lado esquerdo.

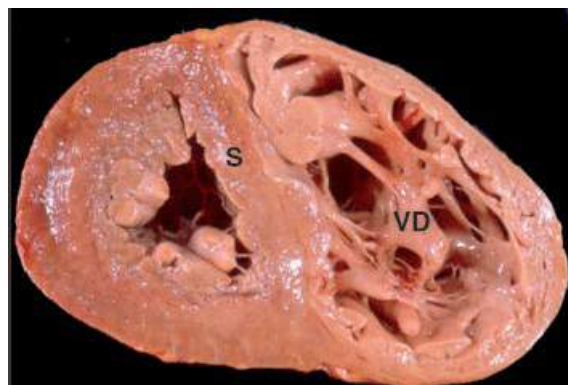



Figura 15.35 *Cor pulmonale* crônico. Corte transversal dos ventrículos. O ventrículo direito (VD) tem cavidade bastante dilatada, sendo maior do que o ventrículo esquerdo (comparar com a Figura 15.36). O VD mostra ainda hipertrofia acentuada do miocárdio, com predominância da musculatura trabecular; o septo interventricular (S) está retificado.

Cardiopatia hipertensiva

Cardiopatia hipertensiva é a denominação dada ao conjunto de alterações que ocorrem no coração em consequência de hipertensão arterial sistêmica, cuja forma, na maioria das vezes, é a hipertensão essencial. Para o diagnóstico de cardiopatia hipertensiva é necessário que haja hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo, ausência de outras doenças cardiovasculares e, naturalmente, quadro de hipertensão arterial (ver Capítulo 16).

Hipertensão essencial é condição muito prevalente na população adulta, e em algumas regiões acomete mais de 50% dos indivíduos acima de 50 anos; as mulheres são mais acometidas do que os homens. Nos países desenvolvidos, é a segunda causa mais frequente de óbito por cardiopatias.

Com a sobrecarga gerada pela hipertensão arterial, surge hipertrofia concêntrica, inicialmente do ventrículo esquerdo, no qual as fibras cardíacas sofrem aumento da espessura devido a aumento em paralelo do número de sarcômeros. A hipertrofia do coração constitui uma reação do miocárdio para vencer a pressão sistêmica aumentada. Conforme já comentado, a espessura aumentada da parede do ventrículo tende a normalizar a tensão sistólica sofrida pelos miofilamentos.

A hipertrofia ventricular constitui, portanto, uma resposta adaptativa que possibilita ao coração vencer a sobrecarga de pressão e manter o débito cardíaco. Ocorrida a hipertrofia do ventrículo esquerdo, o indivíduo permanece compensado hemodinamicamente por anos ou décadas, apesar da hipertensão arterial; nesse período, fala-se em *fase compensada* da cardiopatia hipertensiva. A capacidade de hipertrofia, no entanto, é limitada. Se a pressão arterial não é controlada, chega um momento em que o miocárdio não consegue se hipertrofiar mais nem se manter hipertrofiado. O débito cardíaco não é mais mantido, resultando em sobrecarga de volume diastólico e dilatação da cavidade, caracterizando insuficiência cardíaca. Esta constitui a *fase descompensada* da cardiopatia hipertensiva.

Mesmo na fase compensada e por causa do aumento progressivo da espessura da parede ventricular, a complacência do ventrículo esquerdo diminui (surge sobrecarga do átrio esquerdo) e aumenta a necessidade de oxigênio, o que contribui para a isquemia miocárdica e faz com que surjam focos de fibrose intersticial. As células miocárdicas hipertróficas são mais suscetíveis a isquemia, porque, além de terem exigências metabólicas aumentadas, a distância entre o interior das células e o capilar que as nutre é maior, ocasionando dificuldade para difusão de O_2.

Na fase compensada, há hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo e redução da sua cavidade (Figura 15.36). A espessura do ventrículo esquerdo é uniforme, podendo ultrapassar 2 cm. O peso é em geral maior que 450 g em homens e 350 g em mulheres. Não há lesão das valvas cardíacas nem do pericárdio. Com a descompensação cardíaca, ocorre dilatação da cavidade do ventrículo esquerdo, diminuição da espessura de sua parede e aumento do coração como um todo. Com a dilatação do ventrículo esquerdo, ocorre dilatação do anel da valva mitral, resultando em insuficiência desta. Com isso, aumentam a sobrecarga e a dilatação do átrio esquerdo, o que favorece fibrilação atrial. Ao mesmo tempo, surge congestão pulmonar que, se prolongada, resulta em hipertensão pulmonar. Se o estado hipertensivo for mantido, ocorre sobrecarga do ventrículo direito, que sofre hipertrofia concêntrica de sua parede, na tentativa de manter o fluxo sanguíneo pulmonar. Após certo tempo, o ventrículo direito também entra em descompensação, por mecanismos semelhantes aos do ventrículo esquerdo, resultando em dilatação da sua cavidade e do anel da valva tricúspide; com isso, esta se torna insuficiente e permite o refluxo de sangue para o átrio direito, que logo se dilata. O coração como um todo, portanto, torna-se aumentado de volume.

Microscopicamente, o achado principal é hipertrofia das miocélulas cardíacas. Com a hipertrofia, há formação de novos sarcômeros no sentido transversal, havendo aumento principalmente do diâmetro mas também do comprimento das fibras; há ainda aumento das mitocôndrias, dos ribossomos e do núcleo. As células, portanto, ficam muito aumentadas de volume, o que explica a maior espessura da parede cardíaca. Sobretudo na fase descompensada, há distúrbios na irrigação do miocárdio. Além da maior exigência de sangue por causa da hipertrofia e do aumento do diâmetro dos cardiomiócitos que dificulta a perfeita difusão de nutrientes e catabólitos, geralmente esses pacientes têm aterosclerose das coronárias. Por isso mesmo, ao lado de células com intensa hipertrofia há outras hipotróficas, havendo grande variação no diâmetro das fibras musculares cardíacas. Progressivamente, ocorre substituição de parte das células musculares por fibrose, com desarranjo arquitetural.

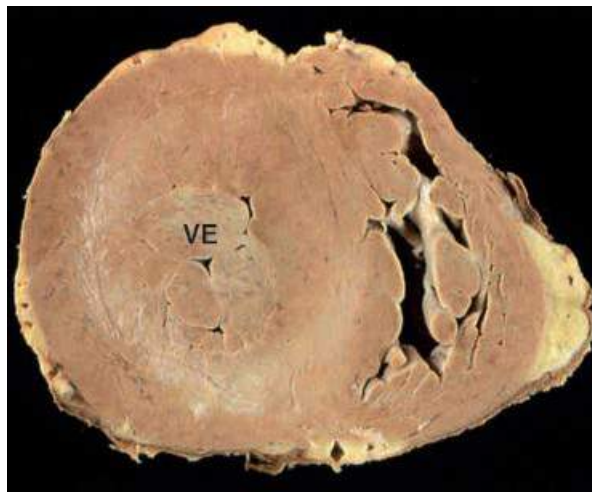



Figura 15.36 Cardiopatia hipertensiva. Corte transversal de coração mostrando acentuada hipertrofia concêntrica do ventrículo esquerdo (VE), em paciente com hipertensão arterial sistêmica. A cavidade ventricular esquerda é virtual. Notam-se ainda áreas esbranquiçadas de fibrose nas paredes lateral e diafragmática, sinal de isquemia prévia.

Na forma compensada, o paciente pode ser assintomático, embora o risco de morte súbita seja aumentado. Quando ocorre dilatação ventricular, surgem manifestações de insuficiência cardíaca congestiva. Com a insuficiência cardíaca esquerda, aparecem congestão e edema pulmonares, que se manifestam por tosse e dispneia; quando mais grave, aparecem hipoperfusão renal e encefálica (encefalopatia hipóxica). Quando há insuficiência cardíaca direita, surgem congestão sistêmica (p. ex., hepatomegalia) e edema, inicialmente nos membros inferiores. Hipertensão arterial é causa importante de insuficiência cardíaca. Além disso, a hipertrofia ventricular da cardiopatia hipertensiva é fator de risco de isquemia miocárdica. O tratamento da hipertensão arterial pode levar a regressão da hipertrofia e diminuição do risco de óbito por complicações cardíacas.

▸ Valvopatias

Valvopatias são definidas como doenças que acometem primariamente as valvas cardíacas. *Estenose* de uma valva consiste na incapacidade de ela se abrir completamente, o que resulta em dificuldade de passagem do sangue. *Insuficiência* significa falta de fechamento completo da valva, o que permite que parte do sangue volte para a câmara de onde saiu (regurgitação). *Dupla lesão* é a associação de estenose e insuficiência. Em princípio, quase sempre o comprometimento valvar determina dupla lesão, sendo pouco frequente que lesões valvares impeçam só o fechamento ou só a abertura. Em muitos casos, porém, há predominância de uma lesão sobre a outra, considerando-se então que a valva está estenótica ou insuficiente.

Nas valvopatias, o coração sofre mudanças adaptativas sob a forma de hipertrofia da parede e/ou dilatação das cavidades. Na estenose valvar, a parede a montante (situada antes da estenose no caminho do sangue) sofre hipertrofia do miocárdio na tentativa de, aumentando a força de contração, manter o fluxo sanguíneo. Se o defeito não é corrigido, mais tarde ocorre dilatação da cavidade por incapacidade de manter o débito cardíaco. Quando há insuficiência valvar, a repercussão inicial é dilatação da cavidade a montante (pois nela há aumento do volume de sangue), acompanhada de hipertrofia do miocárdio, também na tentativa de manter o débito cardíaco. Na estenose mitral, por exemplo, o átrio esquerdo mostra hipertrofia; na estenose aórtica, há predominância da hipertrofia do ventrículo esquerdo. A dilatação de um átrio e a do ventrículo esquerdo predominam quando há insuficiência, respectivamente, de uma das valvas atrioventriculares ou da valva aórtica. Quando há disfunção ventricular desproporcional às condições de enchimento ou esvaziamento das cavidades determinadas pelas valvopatias, considera-se haver cardiomiopatia relacionada com a valvopatia, também chamada *cardiomiopatia valvar*.

Congestão pulmonar resultante de valvopatias à esquerda pode levar a sobrecarga cardíaca direita pelo desenvolvimento de hipertensão pulmonar. Inicialmente, há hipertrofia do ventrículo direito; com a persistência da hipertensão pulmonar, surgem dilatação do mesmo ventrículo, insuficiência da valva tricúspide e dilatação do átrio direito.

Estenose e insuficiência aórticas são fatores de risco para insuficiência coronariana, síncope e morte súbita por duplo mecanismo: (1) hipertrofia do miocárdio, que aumenta a necessidade de O_2 e nutrientes; (2) diminuição do fluxo nas coronárias por causa da obstrução valvar ou da redução do enchimento coronariano (devido à diminuição da pressão diastólica na insuficiência). As manifestações clínicas surgem tipicamente quando há aumento da demanda cardíaca, como durante exercícios físicos.

No Brasil e em outros países em desenvolvimento, a doença reumática é ainda importante causa de lesões valvares, podendo resultar em estenose e/ou insuficiência de uma ou mais valvas. Outra causa relevante de comprometimento valvar, geralmente com insuficiência, é a endocardite infecciosa. Nos países em que a doença reumática é menos prevalente, a chamada valvopatia degenerativa é a primeira causa de comprometimento valvar, resultando sobretudo em estenose aórtica

por calcificação. Prolapso valvar e calcificação do anel mitral são lesões degenerativas relacionadas principalmente com insuficiência valvar. Síndrome de Marfan, lúpus eritematoso sistêmico, espondilite anquilosante, anomalias congênitas e outras condições mais raras também podem causar disfunções valvares. Insuficiência mitral súbita pode ocorrer ainda após infarto do miocárdio quando este acomete músculos papilares, principalmente se ocorre ruptura desses músculos. As principais doenças que causam lesões nas valvas cardíacas estão descritas a seguir.

■ Doença reumática

A doença reumática é uma afecção inflamatória sistêmica, de natureza imunitária e de caráter recorrente, secundária a uma infecção estreptocócica da orofaringe. Na grande maioria das vezes, a primeira manifestação clínica surge na infância, preferencialmente entre 5 e 15 anos de idade. No entanto, como a doença tem evolução longa, suas principais repercussões aparecem em indivíduos jovens ou adultos. O coração é atingido em grande parte dos pacientes, com alterações diversas, descritas a seguir.

Historicamente, a doença reumática é considerada ligada à pobreza, sendo mais frequente em regiões pouco desenvolvidas. Índia, Brasil e México são locais com elevado número de casos. No Brasil, a incidência da doença vem diminuindo nos últimos anos por causa de alguns fatores: (a) melhora nas condições socioeconômicas da população; (b) avanços na profilaxia, no diagnóstico e no tratamento antibiótico de estreptococcias (ver adiante discussão sobre relação da doença reumática com essas infecções); (c) mudanças na patogenicidade dos estreptococos. Por outro lado, mesmo em alguns países da Europa há relatos de casos da doença, em particular de suas sequelas valvares em idosos. Nos EUA, houve aumento da incidência em populações de imigrantes vindos de países pobres, embora, às vezes, sejam atingidos também grupos de padrão socioeconômico elevado.

Etiopatogênese

Por meio de dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais, sabe-se que a doença reumática é uma complicação tardia, não supurativa, mediada por anticorpos, de infecções das vias respiratórias superiores causadas por estreptococos beta-hemolíticos do grupo A de Lancefield. Na história natural da doença, o indivíduo inicialmente tem uma infecção da orofaringe seguida, 2 a 4 semanas depois, de episódio agudo da doença reumática. Nem todos os indivíduos que têm faringite desenvolvem doença reumática (apenas cerca de 3% deles adquirem a enfermidade); além disso, o acometimento é maior em determinadas famílias. Estes achados apontam para fatores indutores de lesão ligados tanto aos microrganismos quanto aos indivíduos.

Embora os mecanismos patogenéticos não sejam ainda completamente esclarecidos, tudo indica que há participação de mecanismos imunitários, tanto por anticorpos como por linfócitos T. Entre os dados importantes, encontram-se: (1) raridade da doença antes dos 4 anos de idade, sugerindo a necessidade de várias infecções estreptocócicas para sensibilizar o indivíduo suscetível; (2) no período de latência de 2 a 4 semanas entre a faringite e as manifestações da doença reumática, os indivíduos estão produzindo anticorpos antiestreptocócicos (a dosagem dos antígenos estreptocócicos após esse período é elevada); (3) os títulos de anticorpos antiestreptocócicos (p. ex., antiestreptolisina O) são mais altos nos indivíduos reumáticos do que naqueles sem doença reumática.

As evidências principais indicam haver reação imunitária cruzada com moléculas de partes do próprio organismo, como o coração e as articulações, devido a mimetismo molecular entre proteínas bacterianas e do hospedeiro. Entre os diversos componentes antigênicos dos estreptococos, um dos mais importantes é a proteína M, a qual possui sequências polipeptídicas semelhantes a proteínas humanas. Linfócitos T (sobretudo CD4+) de pacientes reumáticos reagem tanto com essa proteína quanto com moléculas existentes no coração. Além disso, outras frações dos estreptococos têm comportamento semelhante: antígenos estreptocócicos mimetizam componentes do sarcolema de miocélulas cardíacas, e o hialuronan da bactéria é semelhante a compostos glicídicos valvares.

A suscetibilidade individual à doença é demonstrada pela análise de antígenos leucocitários humanos (HLA). Pacientes reumáticos têm frequência maior de determinados HLA, embora o tipo predominante varie em diferentes estudos, refletindo as diferenças de comportamento dos indivíduos em diferentes populações. No Brasil, HLA DR7 e HLA DR53 são os haplótipos mais encontrados nos indivíduos reumáticos.

Nas lesões reumáticas participam linfócitos T CD4+ e CD8+, ocorrendo reação de hipersensibilidade tardia. Na fase aguda, há formação de granulomas com macrófagos, indicando a existência de resposta do tipo Th1. Diversas citocinas são também encontradas nessas lesões.

No coração, a inflamação pode comprometer o pericárdio, o miocárdio e o endocárdio, separadamente ou em conjunto. As lesões principais são as das valvas (endocárdio valvar). A valva mais acometida é a mitral, isoladamente (50 a 70% dos casos) ou em associação com a aórtica (30 a 50%). Lesão concomitante das valvas mitral, aórtica e tricúspide é incomum; mais raro ainda é o comprometimento apenas da valva aórtica ou o comprometimento

quadrivalvar.

Na fase aguda, o coração de indivíduos falecidos com cardite reumática é aumentado de volume, flácido e globoso e frequentemente apresenta pericardite fibrinosa (ver adiante). À abertura do órgão, observa-se discreta hipertrofia da parede e dilatação das câmaras cardíacas, principalmente dos ventrículos. Pequenas vegetações ou verrugas de cor róseo-acinzentada podem aparecer ao longo da borda de fechamento das válvulas (Figura 15.37 A). Tais lesões são constituídas de fibrina, plaquetas e, na sua base, células inflamatórias e células do revestimento endocárdico com aspecto reativo, em paliçada (Figura 15.37 B). O tecido conjuntivo valvar subjacente contém infiltrado de mononucleares, fragmentação e hipereosinofilia do colágeno e acúmulo, sobretudo em crianças, de glicosaminoglicanos. O número de neutrófilos é variado e depende da extensão da necrose, formando, quando esta é extensa, verdadeiros abscessos que podem causar insuficiência valvar aguda.

As vegetações são parte do diagnóstico da fase aguda da doença reumática, mas este baseia-se principalmente no encontro dos chamados *nódulos de Aschoff*, patognomônicos da doença. As lesões evoluem em três fases: (1) exsudativa ou inicial. Surge com cerca de duas a três semanas de doença e caracteriza-se por tumefação, fragmentação e aumento da eosinofilia das fibras colágenas (que ficam com aspecto fibrinoide), em associação com alguns linfócitos e plasmócitos; (2) proliferativa ou granulomatosa (nódulo de Aschoff), que se forma três a quatro semanas após o início da doença e é representada pelo acúmulo, ao redor das áreas de alterações do colágeno, de macrófagos, células gigantes, linfócitos e fibroblastos dispostos em arranjo grosseiramente paralelo. Os macrófagos são grandes, possuem citoplasma basofílico e núcleo hipercromático (Figura 15.37 C); (3) cicatricial, que se desenvolve após quatro a seis meses. Quando o infiltrado inflamatório regride, surgem fibroblastos e se depositam fibras colágenas, formando zona perivascular de fibrose. Os nódulos de Aschoff em fase cicatricial podem ser encontrados após muito tempo no miocárdio de indivíduos sem atividade clínica da doença. Seu tamanho varia de poucos micrômetros até quase 1 mm. São mais comuns no interstício miocárdico, em torno de vasos. O sistema de condução e, nos casos mais intensos, a região subendocárdica, as valvas e o pericárdio podem também conter nódulos de Aschoff.

Além dos nódulos de Aschoff, pode haver miocardite intersticial difusa e inespecífica, porém em geral não existe lesão/necrose de cardiomiócitos, diferentemente do que se observa em miocardites virais. A miocardite reumática caracteriza-se ainda por edema do tecido conjuntivo e infiltrado inflamatório com linfócitos T e B, plasmócitos, macrófagos, neutrófilos e ocasionais eosinófilos. As alterações eletrocardiográficas da fase aguda da doença parecem decorrer desse tipo de lesão e não da presença dos nódulos de Aschoff.

Na fase crônica, predominam as sequelas do comprometimento pelos surtos de inflamação aguda, mas persiste valvulite com mononucleares, acompanhada de neoformação de vasos, fibrose e cicatrização. Os folhetos valvares encontram-se irregularmente espessados, encurtados e, muitas vezes, calcificados; é também comum é a fusão das comissuras. Nos casos típicos, esta é muito evidente e torna o orifício valvar mitral muito reduzido e alongado, em formato conhecido como “boca de peixe” (Figura 15.38 A). A fusão de comissuras é um dos principais mecanismos de estenose valvar na doença reumática. Nas valvas atrioventriculares, existem ainda espessamento, fusão e encurtamento das cordas tendíneas (Figura 15.38 B). Estas alterações e o encurtamento dos folhetos contribuem para a concomitante insuficiência valvar. Na valva aórtica, encontram-se espessamento e encurtamento das semilunares, fusão das comissuras e calcificações. O endocárdio mural é pouco afetado, exceto no átrio esquerdo, acima da implantação da cúspide posterior da mitral, onde é frequente o encontro de espessamento focal; este parece representar lesão de jato sanguíneo por insuficiência da valva mitral. Em alguns casos, há placas de calcificação na superfície endocárdica dos átrios. Trombose atrial é comum, em decorrência de fibrilação atrial e estase sanguínea. O pericárdio pode estar espessado, o que poucas vezes tem repercussões funcionais ou clínicas.

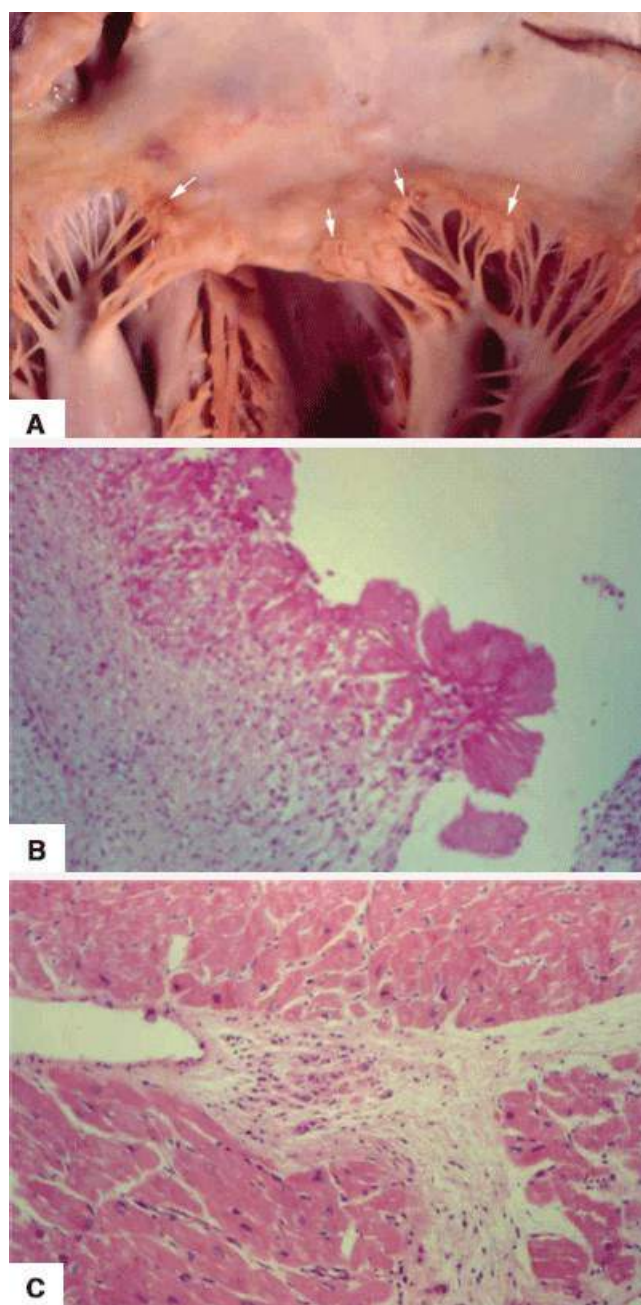



Figura 15.37 Doença reumática. **A.** Valva mitral apresentando inflamação aguda, com várias verrucosidades na borda de fechamento (*setas*). **B.** A mesma lesão, mostrando depósito de fibrina. **C.** Nódulo de Aschoff perivascular, no miocárdio.

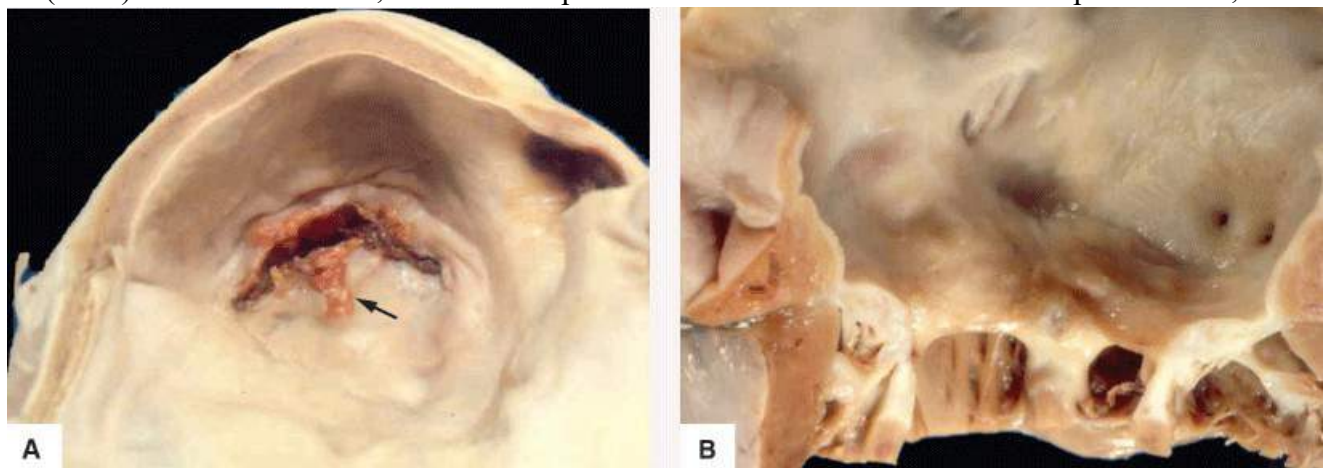



Figura 15.38 Estenose mitral reumática. **A.** Vista superior do átrio esquerdo (dilatado e com espessamento endocárdico) e da valva mitral, que mostra denso espessamento fibrótico e fusão das comissuras, com aspecto "em boca de peixe". Há, ainda, trombo de fibrina (*seta*), que é complicação da lesão mas não é característica da estenose mitral crônica. **B.** Valva mitral aberta, mostrando lesões antigas. As cordas tendíneas estão espessadas e encurtadas; devido à fusão de comissuras, a distinção entre os dois folhetos é pouco nítida.

Aspectos clínicos

Na sua forma clássica, as manifestações clínicas da doença reumática surgem em geral duas a quatro semanas após infecção estreptocócica aguda da orofaringe. O paciente apresenta febre, poliartralgia de grandes articulações, muitas vezes de caráter migratório, coreia (movimentos desordenados dos membros) e, em cerca de dois terços dos casos, sinais de comprometimento do coração.

Os níveis séricos de antiestreptolisina O, de proteína C reativa e de mucoproteínas encontram-se elevados; há ainda queda da albumina e aumento das frações alfa e gama de globulinas. Além desses, o paciente pode apresentar manifestações cutâneas (eritema marginado) e respiratórias e comprometimento das serosas e dos vasos sanguíneos. A doença evolui em crises sucessivas; as remissões entre as crises podem durar meses ou anos.

Com quadro clínico tão variado, o diagnóstico da fase aguda da doença reumática nem sempre é fácil. A fim de aprimorar e padronizar o diagnóstico, os critérios propostos por Jones, com pequenas modificações, têm grande importância prática. O diagnóstico de atividade da doença reumática pode ser estabelecido pelo encontro de pelo menos dois sinais considerados maiores ou por um sinal maior e dois sinais menores (Quadro 15.2), principalmente se presentes condições associadas que indicam infecção estreptocócica.

A evolução a longo prazo e o prognóstico da doença reumática dependem fundamentalmente do acometimento do coração e da gravidade das lesões, particularmente das valvas. Muitas vezes, a doença responde bem ao tratamento, que inclui antibioticoterapia, corticoides e medicação para a insuficiência cardíaca. Para a profilaxia de novos surtos agudos, administram-se periodicamente agentes antimicrobianos – especialmente penicilina – por longos períodos. Dependendo das sequelas, os pacientes podem desenvolver insuficiência cardíaca por estenose e/ou insuficiência de uma ou mais valvas. Fibrilação atrial, considerada secundária ao aumento do volume do átrio esquerdo, também pode ocorrer. Intervenção por cateter balão ou por cirurgia, seja de plastia ou para troca valvar, pode contribuir para melhora da insuficiência cardíaca e da sobrevida de pacientes com comprometimento grave. No entanto, se a valva é conservada, novos surtos podem tornar a agredi-la; por outro lado, quando é realizada a substituição, podem ocorrer problemas com as próteses. Em alguns casos, o transplante cardíaco é indicado.

Quadro 15.2 Critérios de Jones (revisados) para orientação no diagnóstico da doença reumática
Manifestações maiores
Cardite
Poliartrite
Coreia (movimentação involuntária e desconexa)
Eritema marginado (manchas avermelhadas irregulares na pele do tronco ou das extremidades, de tamanho variável)
Nódulos subcutâneos – pouco comuns, em geral sobre articulações
Manifestações menores
Clínicas
Doença reumática prévia ou cardiopatia reumática
Dores nas articulações
Febre
Laboratoriais
Reações de "fase aguda"
Alongamento do intervalo P-R no eletrocardiograma
Condições associadas
Evidências de infecção estreptocócica precedente; elevação dos títulos de antiestreptolisina O ou de outros anticorpos antiestreptococos; cultura de material da orofaringe positiva para estreptococos do grupo A; escarlatina recente.

Valvopatias associadas a lesões degenerativas

Mesmo nos países em que houve declínio da doença reumática, o número de cirurgias para troca de valvas é ainda relativamente elevado, em parte devido ao aumento da vida média da população, o que possibilita o aparecimento de outras lesões ou doenças, inflamatórias ou degenerativas. Lesões degenerativas são aquelas decorrentes do uso contínuo das valvas

(alterações por desgaste). No entanto, tais lesões dependem também de interações com fatores ambientais e genéticos, pois nem todos os idosos as apresentam: há famílias com maior propensão a essas doenças, enquanto prolapso valvar é encontrado também em jovens. Nesse grupo de doenças, estão envolvidos processos celulares e moleculares de reestruturação da matriz extracelular, possivelmente sobre uma base de suscetibilidade determinada por polimorfismos ou variantes genéticas. Duas são as lesões valvares degenerativas mais importantes: calcificação e prolapso.

▸ **Calcificação aórtica isolada do idoso.** É a calcificação mais comum no coração. A valva costuma ter estenose pura, pois em geral não há retração nem fusão das comissuras (Figura 15.39); ausência de fusão de comissuras quase sempre possibilita o diagnóstico diferencial com a doença reumática, embora, às vezes, ocorram pequenas fusões. Em alguns casos, a calcificação se estende ao septo interventricular, causando bloqueio atrioventricular. A etiopatogênese da calcificação senil não é bem conhecida, mas acredita-se que faça parte de alterações relacionadas com a idade e, como ocorre na aterosclerose (da qual alguns autores acreditam ser variante), há reação macrofágica e gigantocelular e, muitas vezes, deposição de cristais de colesterol. As manifestações clínicas surgem na maioria dos casos a partir dos 70 anos. A calcificação ocorre mais precocemente nos indivíduos com valva aórtica bivalvulada (bicúspide), presente em 1 a 2% da população.

▸ **Calcificação do anel da valva mitral.** É mais frequente no gênero feminino. A lesão consiste em blocos grosseiros de material amorfo e calcificado associados a reação inflamatória crônica (Figura 15.40). A alteração funcional mais comum é insuficiência valvar. Como na calcificação aórtica, pode haver bloqueio atrioventricular por comprometimento do nó atrioventricular e do feixe de His.

▸ **Prolapso.** Nos prolapsos valvares, as cúspides atrioventriculares têm tamanho exagerado e aspecto redundante e, por causa disso, projetam-se para a cavidade atrial na sístole ventricular (Figura 15.41). Dependendo do critério adotado para se estabelecer o diagnóstico, o *prolapso da valva mitral* incide em cerca de 2 a 3% da população. A lesão costuma ser assintomática, sendo um achado ao exame ecocardiográfico. Alguns indivíduos, no entanto, apresentam dor torácica, dispneia e fadiga, às vezes acompanhadas de transtornos psiquiátricos. O substrato histológico é o acúmulo de material mucoide acompanhado de espessamento fibroso; a alteração pode estender-se para as cordas tendíneas, que se tornam frágeis, longas e finas, podendo sofrer ruptura e causar insuficiência aguda da valva. Outras complicações são endocardite infecciosa, trombose intracavitária e arritmias.

Figura 15.39 Calcificação aórtica senil. Apesar da intensa calcificação, não há fusão das comissuras.

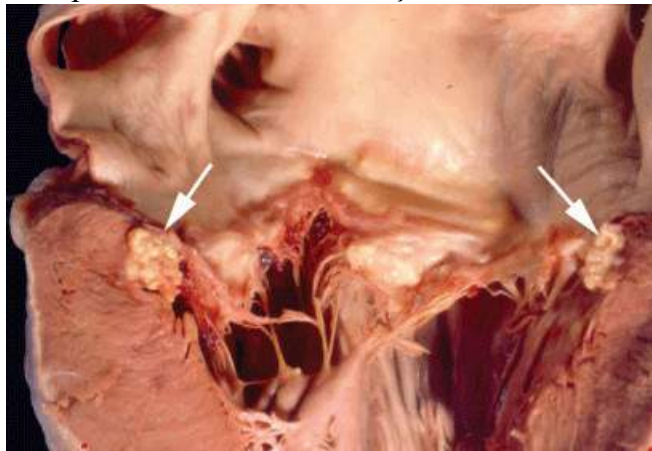



Figura 15.40 Calcificação do anel da valva mitral (*setas*).

Prolapso mitral pode representar uma lesão primária da valva ou fazer parte de uma doença sistêmica do tecido conjuntivo (ver adiante). Duas teorias tentam explicar o prolapso primário. Uma propõe que esses casos são também de anormalidade, ainda que localizada, do tecido conjuntivo, com alteração na síntese e/ou na degradação das suas moléculas, resultando em acúmulo de proteoglicanos – que constituem o material mucoide. Outra, menos aceita, baseia-se na existência de anormalidades anatômicas congênitas, como descontinuidade do anel das cúspides e diminuição do número de cordas

tendíneas, com consequente perda do suporte das cúspides e aumento do estresse hemodinâmico regional.

Figura 15.41 Prolapso da valva mitral. Espécime de ressecção cirúrgica.

Valvopatias associadas a doenças do tecido conjuntivo

A *síndrome de Marfan* caracteriza-se por alongamento dos membros superiores, deslocamento do cristalino e lesões cardiovasculares. Estas localizam-se sobretudo na aorta (que pode sofrer dilatação de sua porção inicial, aneurisma ou dissecção) e nas valvas aórtica e mitral (em casos graves, também nas demais), com prolapso e insuficiência valvar. A anormalidade consiste em mutação no gene que codifica a fibrilina (componente do sistema elástico – ver Capítulo 6) ou alterações na decorina, um proteoglicano associado ao colágeno. Em consequência, a parede da aorta mostra fragmentação e perda das fibras elásticas e acúmulo de material basofílico mucoide; alterações semelhantes são encontradas nas valvas cardíacas e na pele. Em formas frustras da doença, os pacientes manifestam apenas parte do espectro clínico. Aneurismas da aorta e prolapso valvar podem formar-se em outras desordens do tecido conjuntivo: síndrome de Ehlers-Danlos, osteogênese imperfeita, *cutis laxa* e pseudoxantoma elástico.

Valvopatias associadas a arterites

Aortites (p. ex., sífilis terciária), arterite de Takayasu, espondilite anquilosante e aortite associada a IgG_4 podem atingir a raiz da aorta e provocar inflamação, fibrose, dilatação da aorta e insuficiência valvar secundária. Na espondilite anquilosante, o processo inflamatório da parede arterial pode progredir até a valva, comprometendo as semilunares e levando a insuficiência valvar, ocasionalmente com aderência completa do folheto à íntima do vaso.

■ Endocardite infecciosa

Endocardite infecciosa é a inflamação do endocárdio provocada por microrganismos. Na prática, a maioria das endocardites ocorre em valvas cardíacas; são também consideradas endocardite as infecções que se instalam em próteses valvares. Outras sedes da doença são orifícios anômalos (p. ex., comunicações intercavitárias) e locais de implantes de cateteres ou de outros dispositivos intracardíacos ou intravasculares.

Em geral, as endocardites se estabelecem em valvas previamente lesadas, por lesões congênitas ou adquiridas. No Brasil e em outros países em que a prevalência da doença reumática é elevada, a da endocardite infecciosa também o é, por causa desse fator de risco. Nos países em que a doença reumática diminuiu, a incidência de endocardite infecciosa é baixa, embora não tenha caído. Nos últimos anos, surgiram novos grupos de risco, como idosos, usuários de drogas injetáveis, pacientes em hemodiálise e portadores de cardiopatias congênitas que sobrevivem mais tempo graças à terapêutica. Algumas vezes, as lesões prévias não chegam a causar disfunções antes do processo infeccioso.

Lesão valvar pregressa favorece a infecção por gerar fluxo turbulento, portanto aumentando o contato dos microrganismos com o revestimento cardíaco. Na maioria dos casos, a endocardite infecciosa localiza-se nas faces das valvas (ou das comunicações anômalas) de maior impacto do fluxo sanguíneo, ou seja, na face atrial da valva mitral, na face ventricular da valva aórtica etc.

A valvas mais atingidas são a mitral e a aórtica, em proporções aproximadamente iguais. Em necrópsias e peças cirúrgicas examinadas no Laboratório de Anatomia Patológica do Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da USP, há equilíbrio quanto ao acometimento dessas valvas. Em 10% dos casos, há comprometimento de ambas. Do total dos casos, cerca de um terço corresponde a endocardite em próteses. Menos de 10% das endocardites infecciosas ocorrem no lado direito do coração; outros 10% comprometem o endocárdio mural em indivíduos sem valvopatias, em geral em pacientes com cardiopatias congênitas.

Etiopatogênese

Inúmeros microrganismos podem causar endocardite, sobretudo bactérias dos grupos estreptococos, enterococos e estafilococos. No Quadro 15.3 estão indicados os principais agentes etiológicos da endocardite infecciosa em coorte de casos do InCor. A mortalidade varia bastante conforme o agente.

Para haver colonização endocárdica e, portanto, para se desencadear uma endocardite, há necessidade de bacteriemia ou fungemia, transitória ou duradoura; estas se originam de infecções em diversos locais do organismo (cutâneas, urinárias, pulmonares etc.) ou são secundárias a manipulações dentárias, queimaduras, procedimentos invasivos (uso prolongado de sondas uretrais, hemodiálise e, sobretudo, cateteres intravasculares) ou uso de substâncias injetáveis por usuários de drogas. Indivíduos nas duas últimas situações constituem grupo de risco para endocardite, sobretudo as do lado direito do coração. A endocardite que complica precocemente próteses valvares (menos de 60 dias após a cirurgia) resulta geralmente de contaminação pré ou intraoperatória.

O estado imunitário do indivíduo também é fator importante na instalação da endocardite infecciosa, que é mais comum em pessoas em tratamento com imunossupressores ou naquelas com neoplasias malignas (especialmente as submetidas a quimio ou radioterapia e, por motivos não bem conhecidos, idosas com tumores intestinais), síndrome da imunodeficiência adquirida, doenças hematológicas ou afecções do tecido conjuntivo.

Para ocorrer a colonização, é preciso haver solução de continuidade no endocárdio que favorece a formação de trombo. Entre as moléculas envolvidas na colonização estão algumas integrinas, que ligam fatores extracelulares ao citoesqueleto, inclusive a fibronectina. Estafilococos e outros microrganismos possuem proteínas de superfície com propriedade de se ligar à fibronectina. Os agentes que, por meio desse e de outros mecanismos, têm maior capacidade de adesão às valvas danificadas são os que mais frequentemente levam à endocardite infecciosa.

Quadro 15.3 Agentes causadores de endocardite infecciosa em pacientes atendidos no Instituto do Coração, São Paulo*

Agente etiológico	**Percentual**
Estreptococos (principal: *Streptococcus viridans*)	49,3
Estafilococos (principal: *Staphylococcus aureus*)	9,1
Enterococos	9,1
Outras bactérias	15,4
Fungos	0,5
Agente indeterminado/sem hemocultura	16,7

*Fonte: Siciliano RF *et al*., 2014.

A endocardite infecciosa é caracterizada pela formação de vegetações (ou trombos) e por destruição tecidual. As *vegetações* têm tamanhos variados (Figura 15.42), algumas de difícil visualização, outras suficientemente grandes para levarem a estenose da valva por obstrução mecânica. Trata-se de massas pardacentas ou avermelhadas, quase sempre friáveis, com base aderida aos folhetos valvares, cordas tendíneas ou endocárdio mural. Situam-se mais na face atrial das valvas atrioventriculares e na face ventricular das valvas arteriais, iniciando sobre as linhas de fechamento. Não existe relação direta entre tamanho da lesão e gravidade do quadro clínico ou resposta ao tratamento. Vegetações provocadas por fungos comumente atingem grande volume. Como as vegetações raramente são pediculadas, o exame ecocardiográfico mostra mais deformidades e espessamento valvares do que propriamente um aspecto "arborescente". A *destruição valvar* é representada por ulcerações nas margens de fechamento das válvulas, destruição ou perfuração das cúspides, ruptura das cordas tendíneas e, por vezes, desaparecimento quase total da valva. A infecção pode estender-se aos anéis valvares, causando "escapes" (perda de continuidade no arcabouço fibroso da valva, podendo levar a insuficiência, mais comuns em próteses, possivelmente em decorrência da manipulação cirúrgica prévia do local) ou abscessos perivalvares; mais raramente, leva a aneurisma do seio de Valsalva e mesmo comunicações intercavitárias.

Histologicamente, as vegetações são constituídas por inflamação aguda, com predomínio de neutrófilos e número menor de macrófagos e outras células, de permeio a rede de fibrina e produtos da destruição tecidual. O encontro do agente etiológico permite o diagnóstico anatomopatológico de certeza (para o diagnóstico, a cultura de material valvar é muito importante). Porém, esse dado nem sempre é possível, pois com frequência os pacientes receberam previamente tratamento com antibióticos. Com a evolução do processo, tanto o trombo como os microrganismos mortos podem se calcificar; nesses casos, o diagnóstico diferencial de cocos calcificados deve ser feito com calcificação de outra natureza.

Figura 15.42 Endocardite infecciosa. Vista da face atrial de valva mitral com grande vegetação. Espécime de ressecção cirúrgica.

Aspectos clínicos

O paciente com endocardite infecciosa evolui com quadro infeccioso e septicêmico e, portanto, tem manifestações sistêmicas em geral exuberantes, como febre, mal-estar, cefaleia, anorexia, aumento de linfonodos e hepatoesplenomegalia. Em consequência da embolia séptica, podem surgir necrose e infecções em outros órgãos, com os sinais e sintomas clínicos correspondentes. Sinais periféricos de endocardite incluem petéquias, nódulos ou pápulas eritematosas muito dolorosas na polpa dos dedos e nos artelhos (nódulos de Osler), hemorragias nas palmas das mãos e na planta dos pés (lesão de Janeway) e hemorragias conjuntivais e na retina. Alguns pacientes têm manifestações de nefropatia pela deposição de imunocomplexos nos glomérulos (ver Capítulo 17). Certo número de pacientes desenvolve estado de choque, séptico e/ou cardiogênico, podendo, em alguns casos, ter componente hipovolêmico por causa das hemorragias. Como se vê, o quadro clínico é bastante variado. O ecocardiograma pode mostrar as vegetações, mas são descritos casos tanto falso-negativos como falso-positivos. A hemocultura (ou a cultura direta da lesão quando se faz cirurgia) e o exame histológico da região afetada são muito importantes para o diagnóstico e para o tratamento. Em cerca de 10 a 30% dos pacientes, a hemocultura é negativa, por causa de antibioticoterapia prévia ou porque estão envolvidas bactérias intracelulares de crescimento lento e difícil.

As complicações da endocardite podem ser cardíacas ou extracardíacas. Entre as primeiras estão falência cardíaca decorrente de insuficiência valvar (sobretudo aórtica) ou de comprometimento miocárdico por abscesso, abscesso no anel valvar, destruição dos folhetos valvares e/ou das cordas tendíneas com insuficiência valvar aguda, obstrução valvar por trombos volumosos, comunicações intercavitárias, pericardite fibrinopurulenta e infarto do miocárdio por êmbolos nas coronárias. Outra possibilidade é a ocorrência de arritmias por acometimento de áreas próximas ao sistema de condução.

Parte da vegetação pode desprender-se, constituindo um êmbolo séptico, potencialmente causador tanto de infarto quanto de infecção no miocárdio ou em órgãos distantes. Além disso, tais êmbolos podem determinar, no local onde se alojam, vasculite aguda, que recebe a designação, imprópria, de *aneurisma micótico* (ver Aneurismas, Capítulo 16). A denominação é equivocada porque outros agentes etiológicos, além de fungos (que sequer são os mais frequentes), podem ser a causa das lesões e porque estas, às vezes, não levam a enfraquecimento da parede com a formação de aneurisma. Com ou sem real aneurisma, contudo, nessa lesão há grande risco de ruptura do vaso acometido. O cérebro é sede relativamente comum dessas alterações.

■ Endocardite trombótica não infecciosa

Caracteriza-se por vegetações nas valvas cardíacas formadas por fibrina, plaquetas e hemácias, sem agente infeccioso nem reação inflamatória expressiva. A lesão aparece em geral em indivíduos com outras doenças, como neoplasias, lúpus eritematoso sistêmico, infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida e caquexia por qualquer causa. A rigor, as lesões valvares da fase aguda da doença reumática também preenchem os critérios desse diagnóstico. A doença é conhecida também como endocardite mínima, caquética, marântica, terminal ou *endocardite de Libman-Sacks* (esta última designação, nos pacientes com lúpus eritematoso). Durante muito tempo, a lesão foi considerada achado de necrópsia ou de ecocardiograma sem expressão clínica. No entanto, sabe-se hoje que pode provocar embolia ou disfunção valvar, por vezes graves. Sua frequência é difícil de ser precisada e varia entre diferentes casuísticas; no Laboratório de Anatomia Patológica do InCor, é rara.

A endocardite não infecciosa associa-se também a estados de hipercoagulabilidade sanguínea, especialmente a síndrome de anticorpos antifosfolipídeos. Estes constituem um grupo heterogêneo de imunoglobulinas (IgG, IgM e, raramente, IgA) que reagem com fosfolipídeos aniônicos ou complexos aniônicos proteína-fosfolipídeo. Admite-se que a β-2 glicoproteína I ligada a fosfolipídeos aniônicos represente seu sítio de ligação. Tais anticorpos foram detectados inicialmente em portadores de lúpus eritematoso sistêmico e, mais tarde, em usuários de drogas e em pacientes com doenças neoplásicas, infecciosas e do

tecido conjuntivo; às vezes, estão aumentados sem que haja qualquer causa aparente. São conhecidos também como *anticorpos anticardiolipina* e, a despeito de estarem associados a fenômenos trombóticos, são chamados *anticoagulantes lúpicos*. Por outro lado, a endocardite trombótica não infecciosa pode surgir também em pacientes com lúpus sem anticorpos antifosfolipídeos. Entretanto, a lesão valvar dos portadores de lúpus eritematoso sistêmico difere da lesão da síndrome antifosfolipídeo primária: doentes com lúpus apresentam vegetações e podem sofrer estenose ou insuficiência valvar; portadores da síndrome antifosfolipídeos têm espessamento irregular das valvas e em geral apresentam insuficiência valvar.

A endocardite trombótica não infecciosa pode ocorrer em resposta a diversos estímulos, específicos (p. ex., infecção, alergia, hipóxia) ou inespecíficos (p. ex., frio, altitude elevada, hormônios, fístula arteriovenosa), principalmente (mas não exclusivamente) nos pacientes com as doenças citadas. Admite-se que tais estímulos levem a lesão endotelial seguida de depósito de fibrina e plaquetas.

As alterações valvares podem adquirir a forma de nódulos, verrugas ou espessamentos únicos ou múltiplos e de tamanho variável, chegando a atingir até 1 cm de diâmetro; podem ser exemplificadas pelas lesões da fase aguda da doença reumática, mostradas na Figura 15.37 (não confundir, no entanto, com os nódulos de Aschoff – como mencionado, outro tipo de lesão da fase aguda dessa doença). Como na endocardite infecciosa, são mais frequentes na face atrial das valvas atrioventriculares, principalmente na mitral, e na face ventricular da valva aórtica. A valva sob a vegetação apresenta ruptura do endotélio, focos de alterações do tecido conjuntivo, edema e fragmentação das fibras colágenas, mas sem destruição. Uma característica marcante é a escassez ou ausência de reação inflamatória sob a vegetação. Vasos neoformados são raros ou ausentes. Após a reparação, forma-se nódulo cicatricial. Estudo imuno-histoquímico de valvas cardíacas em pacientes com a síndrome antifosfolipídeos primária ou secundária mostrou depósito subendotelial de imunoglobulinas e componentes do complemento em valvas macro ou microscopicamente alteradas.

▸ Doenças metabólicas

Algumas doenças metabólicas acompanhadas de acúmulo de substâncias no interior das células ou no interstício podem acometer o sistema cardiovascular, afetando diversas de suas estruturas. As doenças metabólicas que acarretam acúmulos de substâncias foram descritas no Capítulo 5; as principais que acometem o coração estão descritas a seguir.

Glicogenoses

As doenças provocadas pelo acúmulo do glicogênio devem-se à deficiência na atividade de diferentes enzimas que atuam no seu metabolismo. Trata-se de doenças genéticas, transmitidas por herança autossômica recessiva, que geralmente acarretam acúmulo em diversos tecidos e órgãos. O comprometimento cardíaco, mais comum na glicogenose do tipo II (doença de Pompe), ocorre também nas glicogenoses do tipo III (doença de Cori) e do tipo IV (doença de Andersen).

A **doença de Pompe** resulta da deficiência da enzima α-1,4-glicosidase lisossômica, também chamada maltase ácida, sendo acumulado glicogênio estrutural e bioquimicamente normal. Tipicamente, a doença manifesta-se em crianças pequenas (bebês), sendo frequente o envolvimento de músculos esqueléticos e macroglossia. O coração é aumentado de volume e apresenta espessamento acentuado das paredes ventriculares, o que às vezes leva a obstrução da via de saída. Dessa forma, o aspecto macroscópico é semelhante ao da cardiomiopatia hipertrófica, da qual deve ser diferenciada. O quadro histológico é característico, evidenciando comprometimento difuso das miocélulas cardíacas, que se mostram intensamente vacuolizadas devido ao extenso depósito de glicogênio, que desloca as miofibrilas para a periferia da célula (Figura 15.43). Pelas colorações específicas habituais (PAS), é difícil a caracterização do depósito como glicogênio; o exame à microscopia eletrônica é muito útil, e deve-se empregar técnica de preservação do glicogênio nas fases de processamento do material. Como depósitos de glicogênio são encontrados também em músculos esqueléticos, quando necessário dá-se preferência à biópsia destes, em vez da cardíaca, para o esclarecimento diagnóstico.

Na **glicogenose do tipo IV** há deficiência da enzima ramificadora do glicogênio e, portanto, acumula-se glicogênio estrutural e bioquimicamente anormal. Geralmente há predomínio de hepatopatia, e a morte resulta de cirrose hepática nos primeiros anos de vida. Em alguns casos, o comprometimento cardíaco é grave e resulta em insuficiência cardíaca congestiva e dilatação ventricular, conferindo aspecto de cardiomiopatia dilatada. O exame histológico do miocárdio revela depósitos basofílicos no citoplasma dos cardiomiócitos, que se coram fortemente pelo PAS, sendo resistentes a diástase, ao contrário do glicogênio normal. O exame ao microscópio eletrônico revela glicogênio anormal, caracterizado por aspecto fibrilar, ao contrário do aspecto granular típico do glicogênio normal.

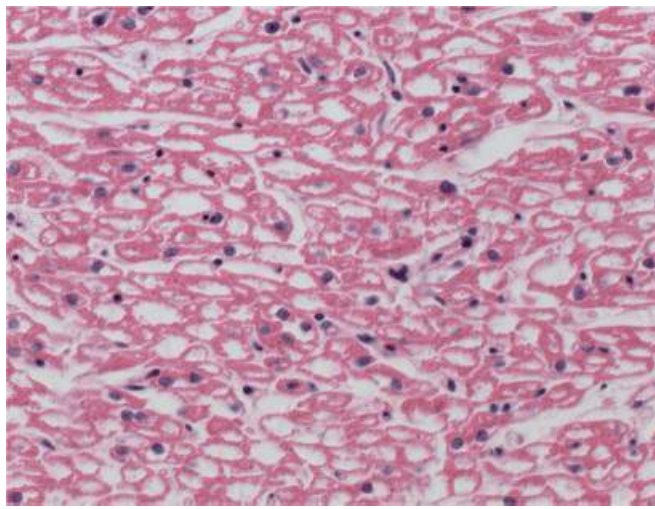



Figura 15.43 Doença de Pompe. Miocárdio com intensa vacuolização dos cardiomiócitos.

Mucopolissacaridoses

As mucopolissacaridoses são doenças resultantes da deficiência de enzimas lisossômicas envolvidas na degradação de glicosaminoglicanos ácidos existentes na matriz extracelular. As manifestações clínicas e os achados anatomopatológicos resultam não somente de depósito anormal desse tipo de açúcar nos lisossomos, como também de anormalidades na composição e na interação das macromoléculas da matriz extracelular e do tecido conjuntivo.

A mucopolissacaridose que mais atinge o sistema cardiovascular é a do tipo I, decorrente da deficiência da α-L-iduronidase, particularmente a variante que constitui a *síndrome de Hurler*. O acometimento é fundamentalmente valvar e coronariano. Há espessamento dos folhetos valvares por deposição de colágeno e matriz extracelular em meio a células intensamente vacuolizadas, o que reflete o acúmulo intracelular de lisosomos alterados, intensamente dilatados e vacuolizados à microscopia eletrônica. Pode haver comprometimento também de fibrobastos do interstício cardíaco e de células da íntima ou média da parede das artérias coronárias, com espessamento concêntrico e estenose das últimas, o que pode acarretar alterações isquêmicas no miocárdio.

As demais mucopolisacaridoses podem também acometer o coração e as grandes artérias, porém mais raramente. Em geral o acometimento é do mesmo tipo dos anteriores, ou seja, de folhetos valvares, artérias coronárias, paredes arteriais e tecidos em que predomina o componente conjuntivo. O diagnóstico é estabelecido pelo quadro clínico e pela demonstração bioquímica da enzima defeituosa.

Amiloidose

Como discutido no Capítulo 6, na amiloidose formam-se depósitos extracelulares de material amorfo e acidófilo, de natureza proteica. Apesar de a deposição de substância amiloide no coração poder ocorrer em qualquer tipo de amiloidose, comprometimento significativo do órgão acontece em geral nas formas primária (AL), hereditária e senil. Na primeira, ocorre deposição de algum tipo de cadeia leve das imunoglobulinas, geralmente associada a proliferação monoclonal de plasmócitos. Nas demais, o depósito é de transtiretina, uma proteína de transporte sintetizada no fígado, de configuração normal na amiloidose senil e geneticamente alterada na amiloidose hereditária. Por vezes, a deposição de substância amiloide é discreta e não acarreta consequências significativas, sendo apenas um achado de necrópsia, particularmente em indivíduos idosos. Quando o envolvimento é intenso, o coração é firme, tem paredes endurecidas e armadas e coloração discretamente alaranjada. A superfície endocárdica dos átrios pode revelar aspecto discretamente granuloso e descolorações alaranjadas multifocais. Nesses casos, o quadro clínico é de arritmias ou insuficiência cardíaca, tipicamente de padrão restritivo. O material amiloide caracteriza-se por ser amorfo, eosinofílico e extracelular e deposita-se no endocárdio, no miocárdio e no epicárdio; pode comprometer as valvas, os ramos coronarianos e o sistema de condução. A confirmação da natureza amiloide do depósito é necessária e se faz por coloração histoquímica (vermelho do Congo), que, sob luz polarizada, adquire típica tonalidade esverdeada (Figura 15.44), ou por microscopia eletrônica, que revela fibrilas de comprimento variável e espessura de 7 a 10 nm. A diferenciação do tipo de amiloidose pode ser feita por imuno-histoquímica, com positividade das cadeias kappa ou lambda das imunoglobulinas na forma primária (AL) e da transtiretina na forma senil.

Na *amiloidose atrial isolada*, os depósitos são restritos aos átrios, e a proteína depositada é o peptídeo natriurético atrial. Sua incidência aumenta com a idade, principalmente em mulheres, sendo também descrita em pacientes com doença valvar ou fibrilação atrial crônica. É incerto se acarreta alguma manifestação clínica própria.

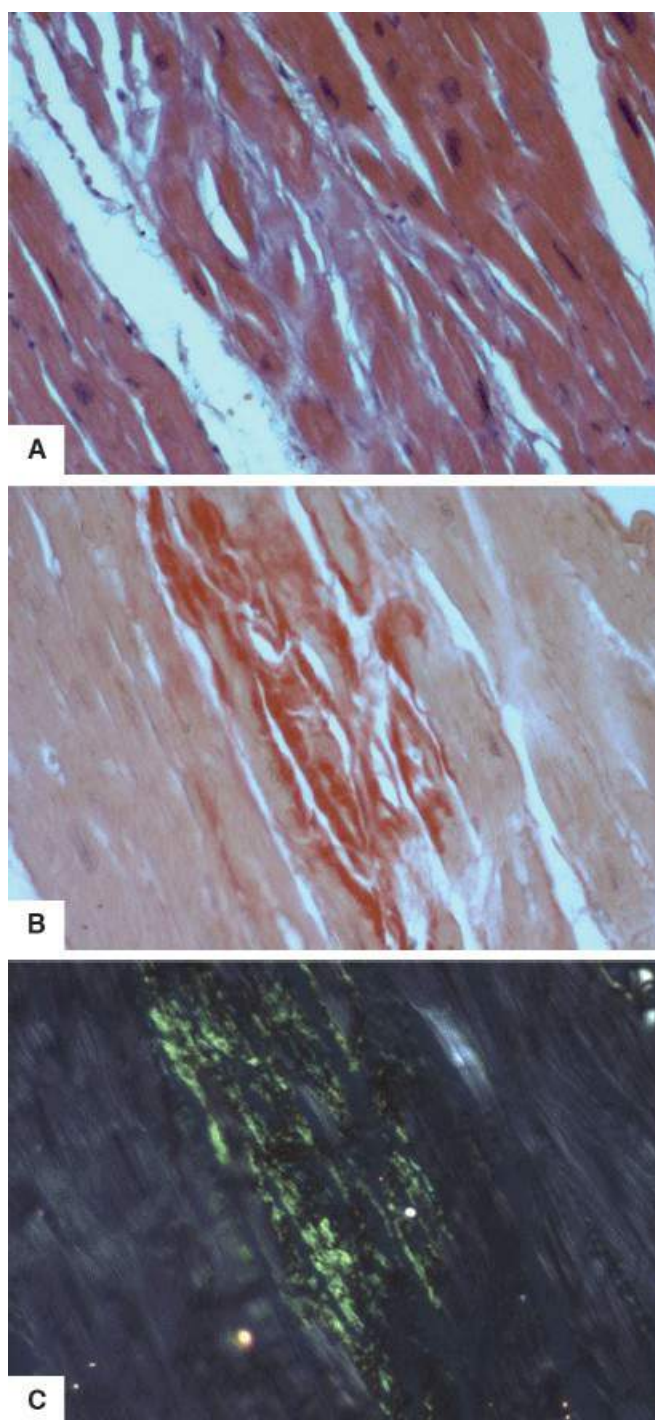



Figura 15.44 Amiloidose. Depósitos amiloides no miocárdio. **A.** Coloração pela hematoxilina e eosina. **B.** Coloração pelo vermelho do Congo. **C.** A mesma coloração, vista sob microscopia de polarização.

Outras doenças de depósito

A *hemocromatose* resulta da deposição de pigmento férrico em vários órgãos. Além de cirrose hepática, a doença pode cursar com comprometimento miocárdico acentuado, levando a insuficiência cardíaca congestiva ou arritmias cardíacas. O diagnóstico pode ser feito por biópsia endomiocárdica, que revela acentuada deposição de pigmento hemossiderótico no citoplasma dos cardiomiócitos, caracteristicamente corado em azul pela coloração histoquímica de Perls (azul da Prússia).

Lesões cardiovasculares associadas à *hipercolesterolemia* são secundárias à aterosclerose. Além dessas, às vezes formam-se depósitos lipídicos nas valvas mas sem repercussões funcionais. Na *gota*, podem-se encontrar depósitos de cristais de urato nas valvas, no miocárdio, no pericárdio e no sistema de condução, eventualmente ocasionando bloqueios. Nas esfingolipidoses, especialmente na *doença de Fabry*, podem se formar depósitos de esfingolipídeos em diferentes localizações do sistema cardiovascular, com quadros clínicos diversos. A *ocronose* resulta da deposição intra ou extracelular de pigmento produzido pela oxidação e polimerização do ácido homogentísico, um metabólito intermediário da tirosina e fenilalanina, podendo comprometer as valvas cardíacas, o endocárdio mural e as artérias coronárias.

A *cardiomiopatia por deposição de desmina* caracteriza-se por acúmulo de desmina estruturalmente anormal nos cardiomiócitos (e também nas células musculares esqueléticas), podendo levar a síndrome restritiva e bloqueio atrioventricular completo. O diagnóstico pode ser feito pelo exame ultraestrutural de biópsia endomiocárdica, que revela depósitos granulosos e filamentares de material elétron-denso nos sarcômeros, correspondendo à desmina anormal. A

pesquisa imuno-histoquímica de desmina é útil, pois revela padrão anormal de distribuição da proteína no citoplasma dos cardiomiócitos, com áreas granulosas e outras de rarefação.

■ Doenças dos músculos estriados

Lesões de base genética que atingem a musculatura esquelética podem também comprometer o miocárdio, pois, afinal, ambos são constituídos por musculatura estriada (sarcomérica). Assim, várias doenças que acometem os músculos esqueléticos (ver Capítulo 28) apresentam sintomatologia cardíaca, sendo inclusive descritos casos de alterações cardíacas em portadores desses defeitos que não apresentam o fenótipo de doença muscular esquelética.

Apesar de raras, as *distrofias musculares de Duchenne* e *de Becker* constituem as doenças mais comuns desse grupo, estando relacionadas com mutações no gene da distrofina, proteína de ligação do citoesqueleto. O comprometimento cardíaco é comum e caracteriza-se por arritmias e/ou insuficiência cardíaca congestiva. Em algumas séries de pacientes com distrofia de Becker, encontram-se alterações cardíacas em 60 a 70% dos casos. É possível que a ausência de manifestações cardíacas em alguns pacientes se deva à acentuada limitação da atividade física impostas pela doença muscular esquelética ou à sua curta sobrevida. Quando o paciente desenvolve franca insuficiência cardíaca, o coração adquire aspecto morfológico de cardiomiopatia dilatada, com dilatação das câmaras ventriculares. O achado microscópico característico é a presença de extensas áreas de substituição fibrosa do miocárdio, predominando na região subepicárdica e atingindo preferencialmente a parede posterobasal do ventrículo esquerdo.

■ Doenças do sistema de condução

O *nó sinoatrial*, onde se originam os estímulos que dão início aos batimentos cardíacos, situa-se na região subepicárdica da junção entre a veia cava superior e a borda lateral do átrio direito. Histologicamente, é formado por tecido conjuntivo denso entremeado por cardiomiócitos modificados que se entrecruzam ao redor de uma artéria central. Os cardiomiócitos do nó sinoatrial são pequenos e contêm escassas miofibrilas. As junções entre as células são preferencialmente do tipo desmossomos. Pela imuno-histoquímica, as células do nó sinoatrial distinguem-se das células atriais contráteis por não apresentarem grânulos do fator natriurético atrial (ANP) e por conterem neurofilamentos.

O *nó atrioventricular* (AV) situa-se no lado direito do septo atrioventricular, logo à frente da abertura do seio coronário. É estrutura subendocárdica, localizada acima da inserção da valva tricúspide; uma de suas faces fica adjacente ao corpo fibroso central. O nó AV é formado de fibras musculares pequenas, entrelaçadas, dispostas desordenada e frouxamente, entremeadas por fino tecido conjuntivo. Uma artéria central está presente de maneira inconstante. A microscopia eletrônica mostra células musculares finas com escassas miofibrilas, união geralmente por desmossomos e ausência de junções íntimas. O nó AV continua-se como feixe de fibras musculares paralelas denominado *feixe de His* (ou feixe penetrante). Esta fina banda de fibras musculares é a única conexão elétrica e muscular que normalmente existe entre os átrios e os ventrículos. Para chegar até os ventrículos, o feixe de His atravessa o corpo fibroso central e corre sobre a margem superior do septo interventricular muscular. Esta porção penetrante do feixe de His é envolvida, portanto, por tecido conjuntivo e fica relacionada intimamente com a raiz da aorta com o anel da valva mitral. Mais anteriormente, o feixe se divide em ramos esquerdo e direito, os quais se subdividem em fascículos.

O nó sinoatrial é nutrido por uma artéria central constante que se origina, na maioria dos indivíduos, no início da coronária direita ou da artéria circunflexa. O nó AV recebe suprimento sanguíneo específico a partir da artéria nodal, que se origina no fim da coronária direita (na *crux cordis,* onde se inicia a artéria interventricular posterior) como um ramo que penetra perpendicularmente em direção ao septo. Já o ramo direito, fascículos anteriores do ramo esquerdo e, às vezes, parte do nó AV são supridos pelas artérias penetrantes septais, ramos da artéria interventricular anterior.

Bloqueio atrioventricular congênito

Chama-se bloqueio atrioventricular quando o estímulo elétrico gerado no nó sinoatrial não se transmite aos ventrículos. Diz-se que um bloqueio é congênito quando está presente ao nascimento, podendo aparecer isoladamente ou associado a defeitos congênitos do coração, como em casos de isomerismo atrial esquerdo ou transposição corrigida dos grandes vasos. Quando presente em corações estruturalmente normais, existe forte associação com lúpus eritematoso ou anticorpos anti-Ro maternos. O substrato anatômico é a descontinuidade entre o miocárdio atrial e o nó atrioventricular ou a substituição fibroadiposa do nó atrioventricular, com inflamação esparsa ou ausente.

Anormalidades adquiridas do sistema de condução

▸ **Bloqueio atrioventricular completo.** Pacientes com bloqueio atrioventricular completo em geral mostram frequência cardíaca de cerca de 40 batimentos por minuto, episódios de tontura, fraqueza, pré-síncope e síncope, podendo ocorrer tardiamente taquicardia ventricular, fibrilação ventricular e assistolia. O tratamento consiste na implantação de um marca-passo artificial. Muitos casos são idiopáticos, nos quais ocorre perda progressiva das fibras de condução com substituição por fibrose nos ramos do feixe de His. As lesões são encontradas em geral na origem do ramo esquerdo, em segmentos do ramo direito e nas ramificações periféricas do sistema de condução, em ambos os ventrículos. No Brasil e em outros países da América do Sul e da América Central, causa frequente de bloqueio AV é a doença de Chagas, que, em regiões endêmicas, pode ser a causa mais comum de bloqueio AV completo. No entanto, mais comumente a doença de Chagas se acompanha de

bloqueio do ramo direito e anterodivisional esquerdo. Miocardites do sarampo, da caxumba, da toxoplasmose e da difteria também podem levar, embora raramente, a bloqueio AV completo.

Doença isquêmica do coração é também responsável por parte dos bloqueios crônicos. Nesses casos, ambos os ramos são substituídos por fibrose decorrente de infarto antigo. Calcificação do anel mitral e da valva aórtica pode envolver o feixe de His e resultar em bloqueio. Miocardite reumática aguda pode complicar-se com bloqueio AV transitório, havendo relatos da presença de nódulos de Aschoff no sistema de condução. As alterações do tecido conjuntivo que mais se associam a bloqueio são espondilite anquilosante, artrite reumatoide e esclerose sistêmica. Nesses casos, o bloqueio resulta de alterações em fibras colágenas do tecido fibroso da raiz da aorta, com extensão para o tecido conjuntivo que envolve o sistema de condução, ou lesão direta do sistema de condução e substituição por fibrose. Quando atingem o sistema de condução, amiloidose, hemocromatose, hemossiderose e doenças mais raras (Figura 15.45) também podem levar a bloqueios, por envolvimento direto ou fibrose. Comprometimento do feixe de condução pode ser consequência também de compressão ou infiltração tumoral.

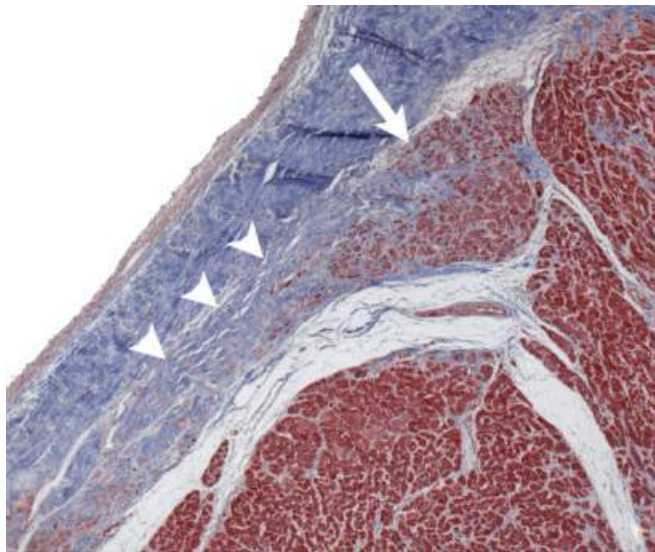



Figura 15.45 Corte histológico corado pelo tricromo de Masson, mostrando porção inicial do ramo esquerdo (*seta*) do feixe de His substituída por fibrose densa (*cabeças de seta*) em caso de cardiomiopatia por depósito de desmina.

▸ **Bloqueio de ramos direito ou esquerdo.** Diferentemente do bloqueio AV total, bloqueio de ramo não determina manifestações clínicas, sendo o diagnóstico estabelecido pelo eletrocardiograma. As causas mais frequentes são hipertensão arterial e doença isquêmica do coração. No Brasil, a doença de Chagas é a causa principal de bloqueio do ramo direito e/ou bloqueio anterodivisional esquerdo. Histologicamente, há infiltrado de mononucleares e desaparecimento parcial ou total do tecido de condução e sua substituição por fibrose. Hipertrofia ventricular pronunciada, como a que ocorre na estenose aórtica ou na cardiomiopatia dilatada, pode resultar em bloqueio do ramo esquerdo. Quando decorre de isquemia aguda, encontra-se necrose de coagulação de parte do sistema de condução; na isquemia crônica, observa-se substituição por fibrose.

▸ **Outros distúrbios do sistema de condução.** Morte súbita por comprometimento do sistema de condução é causada sobretudo por isquemia miocárdica. O principal mecanismo responsável por morte súbita parece ser fibrilação ventricular, embora possa ocorrer por bloqueio atrioventricular completo de qualquer etiologia. Cardiomiopatia dilatada leva a irritabilidade elétrica ventricular, podendo causar morte súbita. Indivíduos com miocardite aguda ou crônica ou cardiomiopatia hipertrófica também têm maior risco de morte súbita.

Arritmias atriais transitórias podem ser provocadas por estímulos variados, entre eles hipóxia e drogas. Alterações do envelhecimento no músculo atrial e nó sinusal com fibrose e perda de células musculares são a base morfológica da bradicardia sinusal e da arritmia atrial que ocorrem em idosos (doença do nó sinusal). Bloqueio sinoatrial pode associar-se a infarto agudo do miocárdio e tem sido atribuído a trombose distal da artéria do nó sinusal.

Fibrilação atrial foi considerada durante muito tempo uma alteração funcional, mais do que estrutural; recentemente, no entanto, verificou-se, por meio de técnicas de mapeamento eletrofisiológico, que certas regiões, como bandas de miocárdio presentes nas veias pulmonares proximais ao átrio e a parede posterior do átrio esquerdo, estão envolvidas na sua gênese. Técnicas de ablação desses focos arritmogênicos visam isolar mecanicamente essas regiões e podem ocasionar estenose de veias durante o processo de reparação tecidual. Em geral, fibrilação atrial permanente associa-se a dilatação atrial.

▸ Doenças do pericárdio

O pericárdio cumpre duas funções: mecânica e membranosa. A função mecânica impede o deslocamento do coração dentro da cavidade torácica; a função membranosa atua como barreira contra infecções e facilita o deslizamento do órgão em seus movimentos, impedindo o atrito com as demais estruturas do tórax.

Anomalias congênitas

Ausência parcial ou total do pericárdio parietal é anomalia muito rara e geralmente assintomática. Quando o defeito é

pequeno, pode levar a herniação de uma aurícula ou de parte de um ventrículo. Divertículos do pericárdio são herniações do folheto visceral ou seroso através de um defeito no folheto parietal. Cistos congênitos, celômicos, costumam ser uniloculares, possuem paredes finas e conteúdo líquido seroso límpido e são revestidos por camada única de células mesoteliais. A maioria desses cistos não causa sintomas e é descoberta ao acaso por radiografia do tórax. Acredita-se que os cistos congênitos resultem da persistência de lacunas no mesoderma da somatopleura que forma os folhetos do pericárdio, gerando um cisto celômico.

Derrames pericárdicos

Normalmente, o saco pericárdico contém 20 a 50 mL de líquido límpido e claro. *Hidropericárdio* ou derrame seroso é o acúmulo de líquido claro, seroso e rico em albumina provocado por condições que causam edema; a mais comum é a insuficiência cardíaca. Quando o acúmulo é rápido, pode haver tamponamento cardíaco. Contudo, quase sempre o derrame seroso se forma lentamente, levando a distensão gradual do saco pericárdico. *Efusão quilosa* ocorre por obstrução dos vasos linfáticos, geralmente secundária a invasão neoplásica, resultando em acúmulo de líquido rico em gotículas de lipídeos. A efusão de colesterol é rara e associa-se geralmente a mixedema. *Hemopericárdio* é a coleção de sangue no saco pericárdico. As principais causas são ruptura da parede ventricular após infarto agudo do miocárdio, ruptura da aorta com dissecção para o espaço pericárdico ou ruptura do coração ou da aorta por traumatismos torácicos abertos ou fechados; todas essas condições levam a tamponamento cardíaco e, na grande maioria das vezes, ao óbito. Nesses casos, drenagem rápida e cirurgia se fazem necessárias. Quantidades menores de líquido hemorrágico podem acumular-se no saco pericárdico na diátese hemorrágica ou em pericardites. *Pneumopericárdio* é o acúmulo de ar no saco pericárdico. Trata-se de complicação de pneumotórax, caverna tuberculosa ou fístula esofágica que se abrem no saco pericárdico.

Pericardites

A incidência exata de pericardites é difícil de ser determinada. Muitas vezes, aliás, o diagnóstico clínico não é feito, porque o quadro é transitório e pouco expressivo. Quase sempre as pericardites representam envolvimento secundário de inflamações de estruturas vizinhas como miocárdio, pulmões ou mediastino. Em alguns casos, porém, a pericardite é a manifestação inicial. As principais pericardites são: (a) aguda idiopática (provavelmente viral); (b) associada a infecção sistêmica; (c) pós-infarto do miocárdio; (d) pós-cardiotomia ou pós-toracotomia; (e) por ruptura de abscesso no saco pericárdico; (f) urêmica; (g) associada a doenças do tecido conjuntivo; (h) em tumores do pericárdio; (i) induzida por medicamentos; (j) pós-irradiação para tratamento de neoplasias torácicas. O quadro morfológico das pericardites varia de acordo com a causa, mas pode ser agrupado segundo categorias etiológicas. A seguir, serão discutidos os principais tipos de pericardite e suas causas mais importantes. Embora se acredite que alguns vírus possam não raramente causar pericardite autolimitada, a etiologia mais comum de pericardite clinicamente expressiva, qualquer que seja seu aspecto histopatológico, é ainda a tuberculose.

▸ **Pericardite fibrinosa ou serofibrinosa.** É a forma mais frequente de pericardite. Pericardite fibrinosa é causada sobretudo por infarto do miocárdio, uremia, radiação no tórax, doença reumática, colagenoses e traumatismos; além dessas, uma forma muito comum de pericardite fibrinosa é a idiopática, provavelmente de origem viral. Infecções bacterianas podem se iniciar com quadro de pericardite fibrinosa, transformando-se posteriormente em purulentas. O líquido presente no saco pericárdico é turvo e contém fibrina, células inflamatórias e células mesoteliais. Em geral, não se identifica o agente etiológico. Macroscopicamente, o coração fica recoberto por material fibrinoso, branco-amarelado e friável, que confere à superfície o aspecto de "pão com manteiga". Histologicamente, o pericárdio apresenta graus variados de espessamento por edema, discreto infiltrado inflamatório e acúmulo de fibrina na superfície. Dependendo da duração do processo, pode haver reparação com deposição de colágeno a partir de tecido de granulação. Muitas vezes, há proliferação exuberante de células mesoteliais reativas. A organização da pericardite pode levar a aderências entre os dois folhetos; quando a fibrose é muito desenvolvida, origina a pericardite constritiva (ver adiante). Clinicamente, essa pericardite manifesta-se por atrito pericárdico característico, dor torácica, febre e, às vezes, sinais de insuficiência cardíaca.

▸ **Pericardite fibrinopurulenta ou purulenta.** É causada por microrganismos piogênicos, como estafilococos, estreptococos, pneumococos, meningococos e, mais raramente, fungos. Estes agentes atingem o pericárdio por meio de: (1) propagação de infecções adjacentes (pneumonias, endocardite infecciosa etc.); (2) septicemia; (3) inoculação direta por meio de manipulação cardíaca. Macroscopicamente, o pericárdio fica recoberto por camada de material purulento, de aspecto granular (Figura 15.46). Microscopicamente, há infiltrado de neutrófilos, por vezes formando abscessos, em meio a fibrina e restos celulares na superfície serosa. O encontro do agente etiológico é frequente.

▸ **Pericardite hemorrágica.** Encontrada em associação com as pericardites agudas descritas anteriormente, é aquela caracterizada por componente hemorrágico expressivo. As principais causas são tuberculose e infiltração neoplásica. Pode, também, ser complicação de cirurgia cardíaca.

▸ **Pericardite granulomatosa.** Sua causa principal é a tuberculose, mas pode ser provocada também por micobactérias atípicas e fungos, como *Histoplasma* e *Candida*. Na tuberculose, são comuns granulomas com necrose caseosa; material caseoso pode recobrir todo o pericárdio. Também é comum o encontro do agente infeccioso. Com frequência, evolui para pericardite constritiva.

Figura 15.46 Pericardite fibrinopurulenta. Pericárdio recoberto difusamente por exsudato branco-amarelado.

▸ **Pericardite constritiva.** Pericardite constritiva resulta da cicatrização de uma pericardite prévia. Caracteriza-se por espessamento fibroso acentuado e aderências entre os folhetos visceral e parietal, que restringem os movimentos cardíacos, principalmente o relaxamento diastólico ventricular e o esvaziamento das veias cavas nos átrios. Às vezes, coexiste calcificação extensa ou em placas. Em alguns casos, essa forma de pericardite simula endomiocardiofibrose por comprometer o enchimento diastólico dos ventrículos e provocar dilatação atrial. Praticamente todas as pericardites podem evoluir para pericardite constritiva, mas sua causa mais comum é a tuberculose.

▸ **Pericadite pós-infarto do miocárdio e síndrome de Dressler.** Admite-se que a vizinhança com o miocárdio necrótico possa causar inflamação do pericárdio logo nos primeiros dias após o infarto do miocárdio. O desenvolvimento de pericardite com derrame e febre tardiamente, cerca de duas a três semanas após infarto do miocárdio, constitui a *síndrome de Dressler*. Sua patogênese não está completamente esclarecida, mas um dos mecanismos inclui reação autoimune contra antígenos miocárdicos. Recentemente, as técnicas de reperfusão precoce do território isquêmico e a utilização de medicamentos anti-inflamatórios têm permitido uma drástica redução na incidência dessa síndrome.

Biópsia do pericárdio

Utilizada para esclarecimento da natureza e da etiologia de doenças do pericárdio, a biópsia tem baixa sensibilidade, e nem sempre mostra processos como tuberculose ou neoplasia. Além disso, mesmo quando a pericardite é causada por algum dos agentes citados, o aspecto à biópsia pode ser inespecífico. Quando a inflamação é acentuada e existe proliferação exuberante de células mesoteliais reativas, estas mostram graus diversos de atipias nucleares, impondo-se o diagnóstico diferencial com infiltração neoplásica, principalmente com adenocarcinoma metastático. Para essa finalidade, a imuno-histoquímica é bastante útil, por meio de marcadores para células epiteliais e mesoteliais. Além da biópsia, o estudo citológico do líquido de derrame pericárdico pode trazer informações quanto à natureza do processo causal. Nas neoplasias, a sensibilidade do exame citológico chega a ser maior do que a da biópsia, que amostra apenas uma pequena região do folheto pericárdico.

Neoplasias

Neoplasias metastáticas no pericárdio são cerca de 40 vezes mais frequentes do que as primárias. Os cânceres que mais causam metástases no pericárdio são carcinomas do pulmão e da mama e linfomas. Entre as neoplasias primárias do pericárdio, destacam-se cistos e teratomas, além de mesotelioma (benigno ou maligno) e de sarcomas (ver também Neoplasias do coração, a seguir).

■ Neoplasias do coração

A grande maioria dos tumores no coração são metastáticos, ou seja, secundários a cânceres de outros locais do organismo; na maioria das vezes, as metástases são restritas ao pericárdio.

Neoplasias primárias

A prevalência das neoplasias que se originam no coração varia enormemente de acordo com a faixa etária. Enquanto em adultos predominam mixomas, na faixa pediátrica e neonatal prevalecem rabdomiomas e fibromas.

Mixomas são os tumores primários mais frequentes do coração. Originam-se no endocárdio do átrio esquerdo ou, muito mais raramente, no do átrio direito ou no dos ventrículos. A natureza dos mixomas cardíacos foi motivo de controvérsia há algumas décadas. Os mixomas podem ser encontrados em qualquer idade, mas são mais frequentes entre 30 e 50 anos e

predominam em mulheres. Algumas vezes, são assintomáticos e diagnosticados radiograficamente como massa calcificada que se projeta na câmara cardíaca. O tamanho varia de pequenos nódulos até grandes massas que obliteram a cavidade. A superfície externa pode ser lisa, lobulada, papilífera ou rugosa. São geralmente pediculados, de cor branco-amarelada e consistência gelatinosa. Histologicamente, contêm matriz mixomatosa abundante misturada a células fusiformes isoladas ou a aglomerados de células poliédricas, por vezes formando arranjo glandular (Figura 15.47), além de conterem vasos em quantidade variável. Trombos de fibrina em organização podem ser encontrados na superfície. As manifestações clínicas relacionam-se com a localização e o tamanho da lesão. Obstrução do orifício valvar e da cavidade atrial e fenômenos embólicos a partir de fragmentos do tumor são as complicações mais frequentes. O prognóstico depende da possibilidade de ressecção completa do tumor na sua base de implantação.

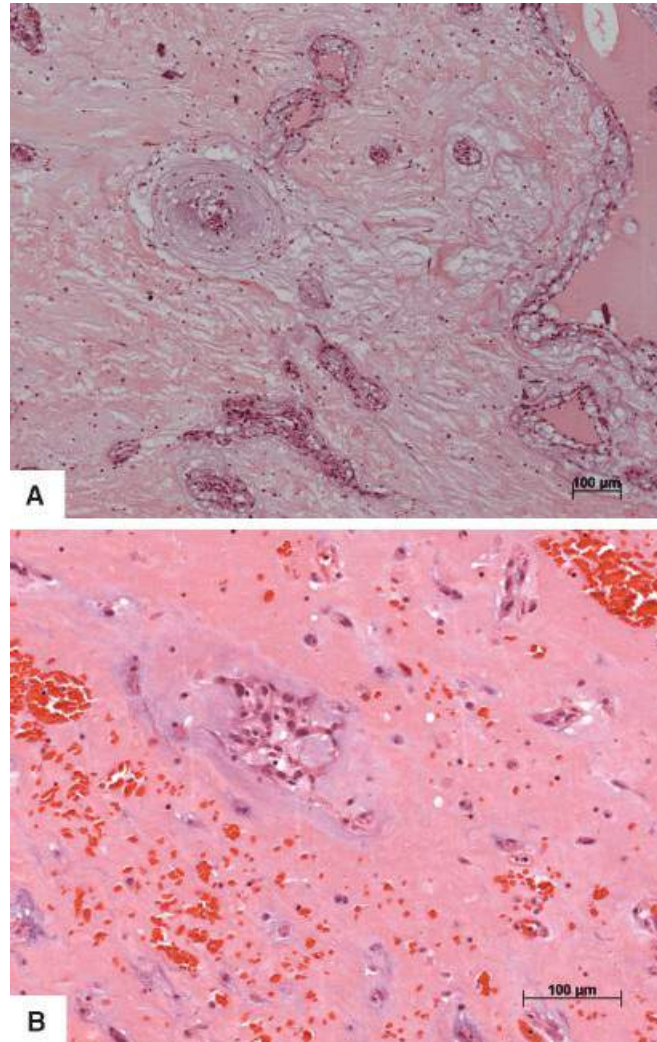



Figura 15.47 Mixoma cardíaco. **A.** Vasos espessos e tortuosos em meio a matriz mixoide. **B.** Células fusiformes isoladas ou em arranjo pseudoglandular e focos de hemorragia.

O *fibroelastoma papilífero*, tumor que se origina em geral no endocárdio valvar e raramente no endocárdio mural, é mais comum em adultos. Macroscopicamente, forma lesão papilífera com pedículo curto. Microscopicamente, as papilas são constituídas de tecido conjuntivo fibroso, fibras elásticas e células musculares lisas imersos em quantidade variável de proteoglicanos, com revestimento superficial de células endoteliais hiperplásicas.

Tumores benignos primitivos do miocárdio são raros. São descritos lipomas, angiomas, fibroma, neurofibroma e rabdomioma. Muitas vezes, o diagnóstico preciso de um lipoma cardíaco é difícil, pois acúmulos bem delimitados de tecido adiposo, considerados processos relacionados com a idade, podem se formar entre as fibras miocárdicas. Um desses acúmulos é a chamada *hipertrofia lipomatosa do septo interatrial*, que ocorre em indivíduos adultos e pode levar a arritmias; em geral, nesses casos existe grande quantidade de tecido adiposo também no epicárdio. A denominação é imprópria, pois o acúmulo ocorre não só no septo como também no sulco interatrial, tendo continuidade com o epicárdio. *Angiomas* do miocárdio, diferentemente dos do pericárdio, são raros. Tumores intramiocárdicos fibrosos têm sido descritos sob várias denominações: fibroma, hamartoma fibroso, fibroelastose nodular etc. Em geral, ocorrem em crianças, principalmente no septo ventricular. Manifestam-se por insuficiência cardíaca congestiva, sinais de obstrução ao fluxo de saída ventricular ou morte súbita por comprometimento do sistema de condução.

Os *rabdomiomas* constituem os tumores miocárdicos benignos mais frequentes na infância e geralmente são diagnosticados nos primeiros meses ou anos de vida; algumas vezes, estão associados a esclerose tuberosa. Em geral são múltiplos, localizam-se preferencialmente nos ventrículos e fazem protrusão para a cavidade, ocasionando obstrução da via de

saída. Ao exame histológico, o tumor é formado por células musculares claras, globosas, vacuolizadas e ricas em glicogênio. As células características são as células aracneiformes, representadas por cardiomiócitos vacuolizados contendo projeções filiformes citoplasmáticas que se irradiam a partir da região perinuclear. Esses tumores tendem a involuir com o desenvolvimento da criança e o prognóstico é bom, a menos que ocasionem obstrução na via de saída ventricular.

Sarcomas são os tumores cardíacos primários malignos mais frequentes, sendo os angiossarcomas os mais comuns e de pior prognóstico; são relatados também rabdomiossarcomas, fibrossarcomas, mixossarcomas e sarcomas indiferenciados. Os sarcomas caracterizam-se por massas sólidas intramiocárdicas que se projetam para a cavidade ventricular ou atrial em forma de estruturas polipoides. Podem aparecer em qualquer idade, sendo as câmaras direitas (particularmente o átrio direito) mais atingidas do que as esquerdas. Os aspectos histológicos são os mesmos dessas neoplasias em outras localizações.

Neoplasias secundárias

Praticamente todas as neoplasias malignas podem dar metástases no coração, mas as mais comuns são os carcinomas do pulmão e da mama. O envolvimento cardíaco por linfomas e leucemias também não é raro. Metástases por via sanguínea surgem principalmente nos melanomas disseminados. Tamponamento cardíaco por comprometimento difuso dos linfáticos do pericárdio pode ser a principal complicação de um pequeno tumor primário distante, como carcinoma oculto do estômago.

O comprometimento pericárdico pode manifestar-se como nódulos isolados, espessamento difuso ou massa ocupando o espaço pericárdico (Figura 15.48). Como resultado, pode surgir pericardite fibrinosa exuberante. Como as células neoplásicas ficam misturadas ao líquido pericárdico, o exame citológico deste pode levar ao diagnóstico por conter numerosas células malignas. Nem sempre, contudo, o líquido pericárdico apresenta células neoplásicas, sendo necessária biópsia pericárdica. A imuno-histoquímica para identificação das células tumorais é essencial em muitas ocasiões, porque células mesoteliais reativas podem apresentar atipias nucleares e formar agrupamentos suspeitos de malignidade, de maneira semelhante à que ocorre na pleura.

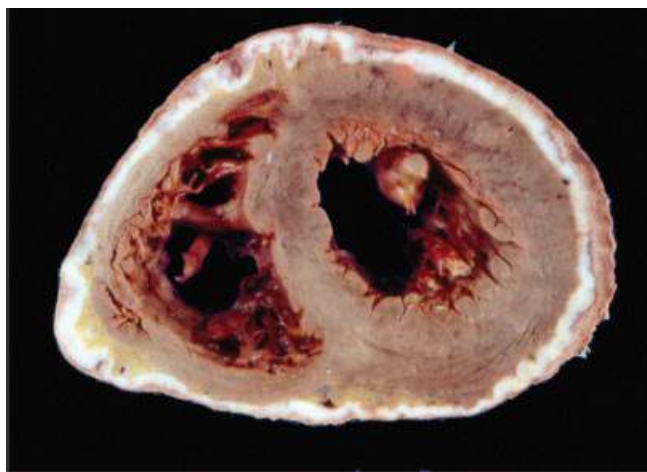



Figura 15.48 Corte do coração através do seu eixo curto mostrando espessamento brancacento difuso do pericárdio por metástases de carcinoma da mama.

Patologia do transplante cardíaco

O transplante cardíaco é muitas vezes a última opção terapêutica para a insuficiência cardíaca crônica grave refratária a outras formas de tratamento, a qual pode ser devida a diversas doenças cardíacas, como miocardiopatias, coronariopatia, valvopatias ou cardiopatias congênitas. O patologista tem papel importante no acompanhamento dos pacientes transplantados, ao interpretar os achados histopatológicos presentes nas biópsias endomiocárdicas, cuja realização é fundamental para o adequado manejo do paciente.

Normalmente se realiza o transplante cardíaco ortotópico, ou seja, o órgão do doador substituti o coração do receptor, que é extirpado. As anastomoses são feitas ao nível atrial ou das veias cava e ao nível da aorta e artéria pulmonar. Mais raramente, utiliza-se o transplante cardíaco heterotópico (geralmente quando há hipertensão pulmonar acentuada), em que o coração do doador é cirurgicamente ligado “em paralelo” ao coração do receptor, que é mantido e atua como suporte às circulações pulmonar e sistêmica.

Como ocorre em outros transplantes, o enxerto pode sofrer rejeição, seja de aparecimento imediato, ainda no bloco cirúrgico (rejeição hiperaguda), ou durante a evolução, podendo ser mediada por células inflamatórias (rejeição aguda celular) ou anticorpos (rejeição aguda mediada por anticorpos ou humoral). Apesar de existirem muitos exames que podem auxiliar no diagnóstico da rejeição aguda, a biópsia endomiocárdica continua sendo o padrão-ouro para esse diagnóstico.

▸ **Rejeição hiperaguda.** Trata-se de evento raro, mediado por anticorpos pré-formados (geralmente IgG e/ou IgM) presentes na circulação do receptor, dirigidos contra o endotélio vascular do doador. Tal rejeição tende a ocorrer em pacientes previamente alossensibilizados, como mulheres multíparas, pacientes submetidos a politransfusão sanguínea, no retransplante etc. Manifesta-se precocemente, em geral ainda na sala cirúrgica, com grande gravidade e evoluindo com falência ventricular aguda logo após a saída da circulação extracorpórea. Caracteristicamente, o órgão mostra hiperemia

difusa e dilatação aguda das câmaras. O exame histopatológico do miocárdio, que eventuamente pode ser realizado por biópsia feita ainda na sala cirúrgica, mostra lesão aguda da microcirculação, com degeneração e/ou necrose da parede vascular, trombos de fibrina, hemorragia e acentuado edema intersticial difuso. Se o paciente sobrevive por algum tempo, aparece infiltrado inflamatório com neutrófilos e macrófagos permeando a microcirculação e microinfartos. Imunofluorescência ou imuno-histoquímica revelam depósitos de imunoglobulinas e frações do complemento na parede dos vasos da microcirculação.

▸ **Rejeição aguda mediada por anticorpos.** A rejeição aguda mediada por anticorpos, também chamada de rejeição aguda humoral, acontece quando há formação, pelo receptor, de anticorpos circulantes dirigidos contra o endotélio vascular do enxerto. Em geral, ocorre nas fases iniciais do transplante, até os seis primeiros meses. Sua incidência não é muito bem determinada, em grande parte devido à dificuldade de se estabelecer o diagnóstico de certeza. Como a rejeição hiperaguda (que também é mediada por anticorpos circulantes, porém previamente formados), rejeição aguda humoral tende a ocorrer em pacientes previamente alossensibilizados.

As lesões miocárdicas, eventualmente detectáveis na biópsia endomiocárdica, são semelhantes às encontradas na rejeição hiperaguda, mas de menor monta. Assim, são descritas alterações endoteliais e da parede de capilares e vênulas, acompanhadas ou não de discreto infiltrado inflamatório com neutrófilos, além de edema intersticial e, eventualmente, hemorragia. Microinfartos podem estar presentes nos casos mais graves. É imperioso que os achados histológicos sejam confirmados pelos achados imuno-histológicos, que consistem na detecção de imunoglobulinas ou frações do complemento (principalmente C4d) na microcirculação, por imunofluorescência ou imuno-histoquímica, e/ou na detecção de grupamentos de células mononucleares (macrófagos, CD68+) no interior da luz capilar. Apesar de o diagnóstico clínico final de rejeição aguda mediada por anticorpos depender de outros achados, principalmente a detecção de anticorpos circulantes contra o doador (DSA), atualmente preconiza-se o *diagnóstico patológico da rejeição aguda mediada por anticorpos (pAMR)*, estabelecido pelo confronto dos achados histológicos (ausente/presente) com os achados imuno-histológicos (negativo/positivo).

A rejeição aguda mediada por anticorpos é muitas vezes suspeitada quando ocorre disfunção do enxerto sem causa aparente, com biópsia endomiocárdica negativa para rejeição aguda celular. O tratamento dos casos sintomáticos é complexo, muitas vezes envolvendo plasmaférese.

▸ **Rejeição aguda celular.** É mediada por células inflamatórias mononucleadas (linfócitos e macrófagos), sendo comum na evolução do transplantado. É raro o paciente que não apresenta nenhum episódio de rejeição aguda celular durante o acompanhamento pós-operatório, que é monitorado, ao menos durante o primeiro ano, com biópsias endomiocárdicas periódicas. Entretanto, a frequência das biópsias depende do protocolo de cada serviço, que geralmente inclui outros exames subsidiários que podem orientar a real necessidade de realização da biópsia, que é um procedimento invasivo.

A rejeição aguda celular tem critérios diagnósticos histopatológicos mais claros do que a rejeição aguda humoral e é atualmente classificada em quatro graus: grau 0R (ausência de rejeição), caracterizado pela ausência de infiltrado inflamatório no miocárdio; grau 1R (rejeição discreta, de baixo grau), caracterizado por infiltrado inflamatório linfomacrofágico perivascular ou intersticial, pouco exuberante, sem agressão dos cardiomiócitos ou com apenas um foco de agressão; grau 2R (rejeição moderada, de grau intermediário), caracterizado por dois ou mais focos de agressão dos cardiomiócitos pelo infiltrado inflamatório, que é tipicamente multifocal, podendo conter alguns eosinófilos; grau 3R (rejeição intensa, de alto grau), caracterizado pelo acometimento inflamatório dos vários fragmentos da biópsia, com padrão difuso em pelo menos um deles, associado a inúmeras áreas de agressão celular. No grau 3R, o infiltrado inflamatório tende a ser polimórfico, contendo neutrófilos e eosinófilos, podendo ocorrer hemorragia, vasculite e necrose dos cardiomiócitos. A intensificação ou mudança do regime de imunossupressão é geralmente recomendada para os graus 2R e 3R.

A rejeição aguda celular deve ser diferenciada de eventual miocardite infecciosa, que pode acometer o paciente transplantado, naturalmente submetido a regime de imunossupressão. Além da miocardite pelo citomegalovírus (geralmente detectado apenas pela PCR) e pelo *Toxoplasma gondii*, deve-se ter em mente a possibilidade de reativação da doença de Chagas em pacientes com cardiopatia chagásica crônica. Nesses casos, é imperiosa a procura minuciosa de formas amastigotas do *Trypanosoma cruzi* em cortes histológicos sequenciais, o uso da imuno-histoquímica e, eventualmente, da PCR para diferenciar a reativação (miocardite chagásica aguda) da rejeição aguda celular. A pesquisa negativa dos agentes infecciosos não afasta totalmente essa possibilidade, uma vez que a biópsia amostra apenas uma pequena porção do órgão, podendo não conter eventual parasito existente no órgão. Como em tantas outras situações, correlação anatomoclínica é fundamental nesses casos.

▸ **Arteriopatia do transplante (doença vascular do enxerto).** Com o passar dos anos, percentual expressivo dos pacientes transplantados desenvolve obstrução das artérias coronárias epicárdicas. Esse processo, que não é exclusivo do transplante cardíaco, pois acomete vasos de diversos outros órgãos sólidos transplantados, é chamado *arteriopatia do transplante*. Sua etiologia não é clara, e com certeza multifatorial, estando provavelmente envolvidos processos repetidos de rejeição (sendo mais implicada a mediada por anticorpos), desenvolvimento de alterações características do longo tempo pós-transplante (hipertensão arterial sistêmica, diabetes melito, dislipidemias, etc), eventual infecção viral crônica

(particularmente pelo citomegalovírus) e antecedentes clínicos do receptor do transplante (como doença isquêmica do coração).

Do ponto de vista anatomopatógico, há diferenças marcantes com a aterosclerose, com a qual tem sido comparada. Ao contrário desta, a arteriopatia do transplante caracteriza-se por espessamento intimal concêntrico que acomete tanto os ramos proximais quanto os distais das artérias coronárias epicárdicas; tal espessamento é constituído por proliferação de células musculares lisas e deposição de colágeno, havendo discreto processo inflamatório mononuclear e ausência de deposição de gordura, ao menos nas fases iniciais do acometimento. Mais tarde, com a evolução das lesões, podem formar-se placas ateroscleróticas típicas, com deposição de gordura e calcificação. Têm sido descritas ainda formas com destruição progressiva da parede e dilatação vascular. No miocárdio, ocorrem lesões isquêmicas em diferentes fases evolutivas, tipicamente multifocais.

A arteriopatia do transplante pode se desenvolver rapidamente, nos primeiros anos após o transplante, mas é classicamente uma complicação tardia do mesmo, sendo atualmente a principal causa de óbito no acompanhamento a longo prazo (mais de 5 anos após o transplante). Até o momento não se tem terapêutica eficaz contra tal complicação, com exceção do retransplante.

Leitura complementar

ANDERSON, RH, BAKER, EJ, REDINGTON, A *et al.* Paediatric Cardiology, 3. ed, Elsevier, 2009.

ARBUSTINI, E, NARULA, N, DEC, GW *et al*. The MOGE (S) classification for a phenotype-genotype nomenclature of cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol*, *62*: 2046-72, 2013.

ARETZ, HT. The Dallas criteria. *Human Pathology, 18*:619-624, 1987.

BECKER, AE, ANDERSON, RH. Pathology of Congenital Heart Disease. London, Butterworths & Co. Ltd, 1981.

BERRY, GJ, ANGELINI, A, BURKE, MM *et al*. The ISHLT working formulation for pathologic diagnosis of antibody-mediated rejection in heart transplantation: evolution and current status (2005-2011). *J Heart Lung Transplant, 30*: 601-11, 2011.

CAFORIO, AL, PANKUWEIT, S, ARBUSTINI, E *et al*. Current state of knowledge on aetiology, diagnosis, management, and therapy of myocarditis: a position statement of the European Society of Cardiology Working Group on Myocardial and Pericardial Diseases. *Eur Heart J, 34*: 2636-48, 2013.

CAMPOS, SV, STRABELLI, TM, AMATO-NETO, V *et al.* Risk factors for Chagas' disease reactivation after heart transplantation. *J. Heart Lung Transplant., 27*:597-602, 2008.

DAVIES, MJ. The cardiomyopathies: an overview. *Heart, 83*:469-74, 2000.

DAVIES, MJ, ANDERSON, RH, BECKER, AE. The Conduction System of the Heart. London, Butterworths & Co. Ltd, 1983.

FABRI JR, J, ISSA, VS, POMERANTZEFF, PM *et al.* Time-related distribution, risk factors and prognostic influence of embolism in patients with left-sided infective endocarditis. *Int J Cardiol, 110*:334-9, 2006.

FAXON, DP, FUSTER, V, LIBBY, P *et al*. Atherosclerotic vascular disease conference: Writing Group III: pathophysiology. *Circulation, 109*:2617-25, 2004.

GUILHERME L, KALIL, J. Rheumatic fever: from innate to acquired immune response. *Ann N Y Acad Sci, 1107*:426-33, 2007.

KITZMAN, DW, EDWARDS, WD. Age-related changes in the anatomy of the normal human heart. *J Gerontol, 45*:M33-9, 1990.

MAGNANI, JW, WILLIAN DEC, G. Myocarditis. Current trends in diagnosis and treatment. *Circulation, 113*:876-90, 2006.

MOREILLON, P, QUE, YA. Infective endocarditis. *Lancet*, 363(9403):139-49, 2004.

RICHARDSON, P, MC KENNA, W, BRISTOW, M *et al*. Report of the 1995 World Health Organization/International Society and Federation of Cardiology Task Force on the Definition and Classification of Cardiomyopathies. *Circulation, 93*:841-2, 1996.

SILVER, MD, GOTLIEB, AI, SCHOEN, FJ (ed.). Cardiovascular Pathology. Nova York, Churchill Livingstone, 2001.

STEWART, S, WINTERS, GL, FISHBEIN, MC *et al*. Revision of the 1990 working formulation for the standardization of nomenclature in the diagnosis of heart rejection. *J. Heart Lung Transplant., 24*:1710-20, 2005.

SWYNGHEDAUW, B. Phenotypic plasticity of adult myocardium: molecular mechanisms. *J Exp Biol*, 209 (Pt 12):2320-7, 2006.

TAN, CD, BALDWIN, WM, RODRIGUEZ, ER. Update on cardiac transplantation pathology. *Arch Pathol Lab Med, 131*:1169-91, 2007.

THIENE, G, BASSO, C, CALABRESE, F *et al.* Twenty years of progress and beckoning frontiers in cardiovascular pathology: cardiomyopathies. *Cardiovasc Pathol, 14*:165-9, 2005.

THYGESEN, K, ALPERT, JS, WHITE, HD. Joint ESC/ACCF/AHA/WHF Task Force for the Redefinition of Myocardial Infarction. Universal definition of myocardial infarction. *Eur Heart J, 28*:2525-38, 2007.

16

Vasos Sanguíneos e Linfáticos

Paulo Sampaio Gutierrez ■ Fabio Rocha Fernandes Tavora ■ Igor Santos Costa ■ Luciano de Figueiredo Borges

▸ Aspectos da normalidade

O sistema circulatório compreende dois componentes, que, embora separados, encontram-se intimamente conectados: o sistema vascular sanguíneo, cuja função é transportar o sangue, e o sistema vascular linfático, responsável por coletar o excesso de líquido extracelular (linfa), retornando-o ao siste-ma vascular sanguíneo.

Vasos sanguíneos

O sistema vascular sanguíneo é formado pelo coração e pelos vasos sanguíneos, que são responsáveis pela propulsão e pelo transporte do sangue pelo corpo. O coração força o sangue a uma alta pressão para dentro de grandes vasos, que se ramificam em vasos de menor calibre, os quais continuam como vasos de parede muito delgada. Nestes, algumas células, moléculas de baixo peso molecular, hormônios, proteínas e O_2 deixam o leito sanguíneo e alcançam o espaço extracelular (interstício) e, finalmente, as células. Os produtos do metabolismo celular são lançados no interstício e ganham a corrente sanguínea. O sangue dos capilares é drenado pelo sistema venoso.

As *artérias* têm como função principal transportar o sangue aos órgãos e suas células. Considerando a alta pressão com que o sangue sai do coração, e que tal pressão deve ser modulada ao longo do trajeto vascular até alcançar as células, é esperado que a parede desses vasos se modifique ao longo desse percurso. Na saída do coração, estão as artérias condutoras de sangue (*artérias elásticas* ou *de grande calibre*), seguidas de artérias distribuidoras (artérias de médio e pequeno calibres) e artérias de resistência (arteríolas), estas últimas com função regulatória da pressão sanguínea e da distribuição do sangue para o leito capilar, por meio de vasoconstrição ou vasodilatação. Na microcirculação, ocorrem as trocas entre o sangue, a matriz extracelular e as células. Na sequência, o sangue passa às *veias* (vênulas, veias musculares e veias de grande calibre), que têm função de reservatório e de conduzi-lo de volta ao coração.

Com exceção dos capilares, todos os vasos sanguíneos são constituídos por três camadas concêntricas: íntima, média e adventícia. Nas artérias, a *íntima* é formada por uma única camada de células endoteliais que fica apoiada na membrana basal e em continuidade a uma camada de tecido conjuntivo fibroelástico (camada subendotelial). Junto à camada subendotelial, limitando o início da túnica *média*, existe uma lâmina elástica (limitante elástica interna). A média é composta por quantidade variada de células musculares lisas, dispostas circularmente, e matriz extracelular. A média é a camada normal-mente mais espessa; a manutenção das propriedades mecânicas dos vasos resulta do arranjo entre as células musculares lisas e os seus componentes extracelulares (fibras colágenas, fibras do sistema elástico e proteoglicanos). A *adventícia*, mais externa, é constituída por tecido conjuntivo fibroelástico e pequenos vasos sanguíneos (*vasa vasorum*), responsáveis por nutrir a própria adventícia e a metade externa da média, nos vasos de maior calibre. Uma segunda lâmina elástica limita o final da média e o início da adventícia, conhecida como limitante elástica externa. As três camadas variam em espessura conforme o tipo de vaso.

Os *capilares* são formados apenas por células endoteliais e sua membrana basal contínua, podendo ser contínuos ou fenestrados (ver Figura 9.5). Os sinusoides possuem células endoteliais e membrana basal descontínua, resultando em maior espaço entre as células (poros). Embora tenham morfologia semelhante à das artérias, as veias apresentam algumas particularidades: maior diâmetro da luz, camada média delgada e às vezes de difícil observação à microscopia de luz, ausência da limitante elástica externa e adventícia bem desenvolvida.

A camada subendotelial humana, que é mais desenvolvida do que a de outros animais (p. ex., ratos, camundongos e cães), contém células musculares lisas e componentes extracelulares, fibrilares e não fibrilares. Esta característica confere à íntima humana resposta mais vigorosa às diversas agressões sofridas pelo endotélio.

As células endoteliais são a primeira barreira seletiva dos vasos sanguí neos e as primeiras a responder a estímulos variados, resultando em vasoconstrição, vasodilatação, coagulação sanguínea, transmigração de células inflamatórias, angiogênese, liberação de citocinas e fatores de crescimento e oxidação lipoproteica. Entre outras ações, o endotélio sintetiza várias substâncias, entre elas enzima conversora da angiotensina (ECA), óxido nítrico (NO) e endotelinas. O NO, sintetizado a partir da L-arginina, induz relaxamento das células musculares lisas (vasodilatador), enquanto a endotelina-1 promove a contração destas (vasoconstritor).

A permeabilidade do endotélio nos capilares varia segundo a sua topografia; as células endoteliais das veias são mais permeáveis do que as do terminal arterial. A E-selectina, proteína da membrana citoplasmática endotelial produzida em resposta à interleucina 1 (IL- 1) e ao fator de necrose tumoral alfa (TNF-α) liberados por macrófagos ativados, regula o tráfego de leucócitos através da parede vascular, tendo assim papel importante na resposta inflamatória. O endotélio atua também na coagulação sanguínea. A partir do ácido araquidônico, as células endoteliais produzem prostaciclina, que é

vasodilatadora e impede a adesão de plaquetas ao endotélio. Ao mesmo tempo, o endotélio pode liberar fatores que iniciam a cascata de coagulação sanguínea (para mais informações sobre o endotélio, ver Capítulo 4).

A organização das células musculares lisas e os componentes da matriz extracelular na camada média da aorta, que suporta grande pressão, exemplifica o alto grau de adaptação desse vaso frente à carga mecânica à qual fica submetida. Para isso, os componentes da matriz extracelular necessitam de elevado grau de organização. Camadas de células musculares lisas intercalam-se com os componentes da matriz extracelular. Elastina e fibrilina, componentes das fibras do sistema elástico, organizam-se em estruturas laminares (*lâminas elásticas*) que se dispõem concentricamente entre as camadas de células musculares lisas. Fibrilas de colágeno dos tipos I e III compactam-se e assumem organização lamelar semelhante à das lâminas elásticas. Proteoglicanos (p. ex., decorin, biglican, versican e, principalmente, perlecan e sindecan) e proteínas de adesão (p. ex., fibronectina, laminina, nidógeno e tenascina) completam a malha molecular. Por meio de técnicas de maceração e análise por microscopia eletrônica de varredura, pode-se visua lizar a organização tridimensional dos componentes fibrilares na média de aortas humanas (Figura 16.1 A) e caracterizar o que se conhece como *unidade lamelar*. Esta compreende todas as estruturas celulares e moleculares existentes entre duas lâminas elásticas. Sua organização tem a seguinte ordem: (a) lâmina e fibras elásticas; (b) lâmina de fibrilas de colágeno, proteoglicanos e proteínas de adesão, onde também se encontram as células musculares lisas; (c) segue-se outra camada de lâmina de fibrilas colágenas, finalizando com a camada seguinte de fibras e lâminas elásticas (Figura 16.1 B). Conforme o calibre do vaso sanguíneo, as unidades lamelares podem variar em número e em espessura.

A quantidade de colágeno na média de aortas humanas varia ao longo do seu trajeto. A diferença na distribuição do colágeno se explica pela força pressórica sofrida pelo vaso no sentido da luz em direção à adventícia. Na metade interna da média, o colágeno encontra-se em maior quantidade, justamente onde a força pressórica é maior e, portanto, necessita de componente molecular mais robusto a fim de conferir resistência contra ruptura do vaso.

A síntese de todos os componentes extracelulares é feita por células musculares lisas, as quais produzem também as enzimas que os degradam. A degradação resulta muitas vezes do processo normal de renovação desses elementos matriciais, muito lento em condições normais e mais acelerado frente a agressões diversas.

Vasos linfáticos

O sistema vascular linfático tem como funções principais transportar células de defesa para os linfonodos, recolher o excesso de líquido extracelular (linfa) e transportar quilomícrons. Encontrados na grande maioria dos órgãos e estruturas, os *capilares linfáticos* formam uma rede que se inicia com uma extremidade dilatada e em fundo cego (ver Figura 9.6). Sua parede é delgada e formada apenas por células endoteliais e lâmina basal incompleta. Os capilares linfáticos drenam a linfa para os *vasos linfáticos coletores*, que possuem células musculares lisas e têm bombeamento intrínseco. Os vasos linfáticos maiores têm estrutura semelhante à de veias de pequeno calibre, com luz consideravelmente maior, possuindo três camadas (íntima, média e adventícia) e válvulas em maior número. A linfa retorna à corrente sanguínea através de *ductos linfáticos*, sendo os principais o ducto linfático direito e o ducto torácico, os quais se ligam às veias subclávias direita e esquerda, respectivamente.

O endotélio linfático expressa algumas moléculas específicas, não sintetizadas pelo endotélio de outras partes do sistema circulatório. Por essa razão, consegue-se distinguir os linfáticos com o uso da imuno-histoquímica. Tal diferença indica que essas células podem ter funções específicas, diferentes das demais células endoteliais, relacionadas possivelmente com o seu papel no sistema imunitário.

▸ Patologia

As doenças dos vasos, em particular das artérias, são a principal causa de morte no mundo todo, inclusive no Brasil, ainda que seu papel na mortalidade venha diminuindo lentamente nas últimas décadas, devido sobretudo a mudanças no estilo de vida (p. ex., diminuição do tabagismo, aumento da prática de atividades físicas, alimentação saudável etc.) e no controle mais rigoroso de muitos dos chamados fatores de risco (ver adiante). Hipertensão arterial sistêmica e ate-rosclerose são as responsáveis principais pela morbidade e mortalidade. A aterosclerose é a principal causa de infartos do miocárdio e do encéfalo, além de causar lesões isquêmicas em vários outros órgãos. A hipertensão arterial sistêmica tem enorme impacto, pois associa-se a outras condições patológicas importantes, como aterosclerose, insuficiência cardíaca, lesões renais e hemorragia cerebral.

Depois dessas, as doenças arteriais mais importantes são aneurismas (dilatação localizada de um vaso), dissecções (delaminações longitudinais da parede arterial) e arterites (inflamações arteriais). Essas doenças não são isoladas: ao contrário, aterosclerose e arterites são causas importantes de aneurismas; existe grande inter-relação entre aneurismas e dissecções; artéria inflamada por qualquer causa muitas vezes desenvolve aterosclerose, mesmo na ausência de outros fatores de risco. É importante lembrar ainda a forte associação entre doenças vasculares e trombose.

Doenças arteriais podem causar tanto obstrução, parcial ou total (como na aterosclerose e em algumas arterites), quanto dilatação (aneurismas e dissecções). Em boa parte, o que determina aumento ou diminuição da luz arterial (sem considerar eventual trombose) é o balanço entre destruição e síntese de elementos da matriz extracelular, em particular do sistema elástico e das fibras colágenas.

Em veias sistêmicas, as principais afecções são trombose e varizes. Alterações venosas no território pulmonar foram descritas no Capítulo 14. Doenças que atingem primariamente os vasos linfáticos são raras e, por esse motivo, tal território é menos estudado.

Anomalias congênitas do sistema vascular atingem mais as grandes artérias da base do coração, e foram discutidas no Capítulo 15. Existem também malformações de vasos na microcirculação, inclusive linfáticas. Como em outros órgãos, os vasos podem ser sede de neoplasias benignas e ma-lignas. Como há imprecisão nos limites entre algumas malformações vasculares e neoplasias, elas serão abordadas em conjunto.

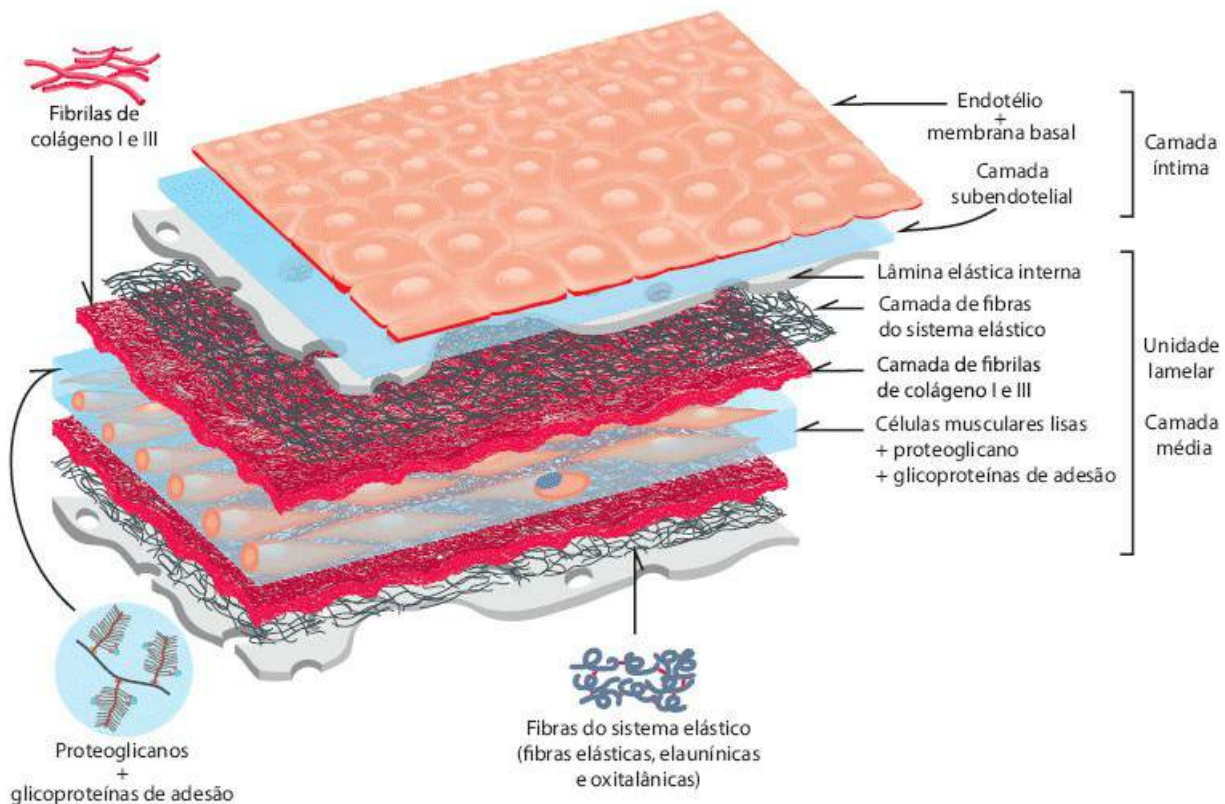
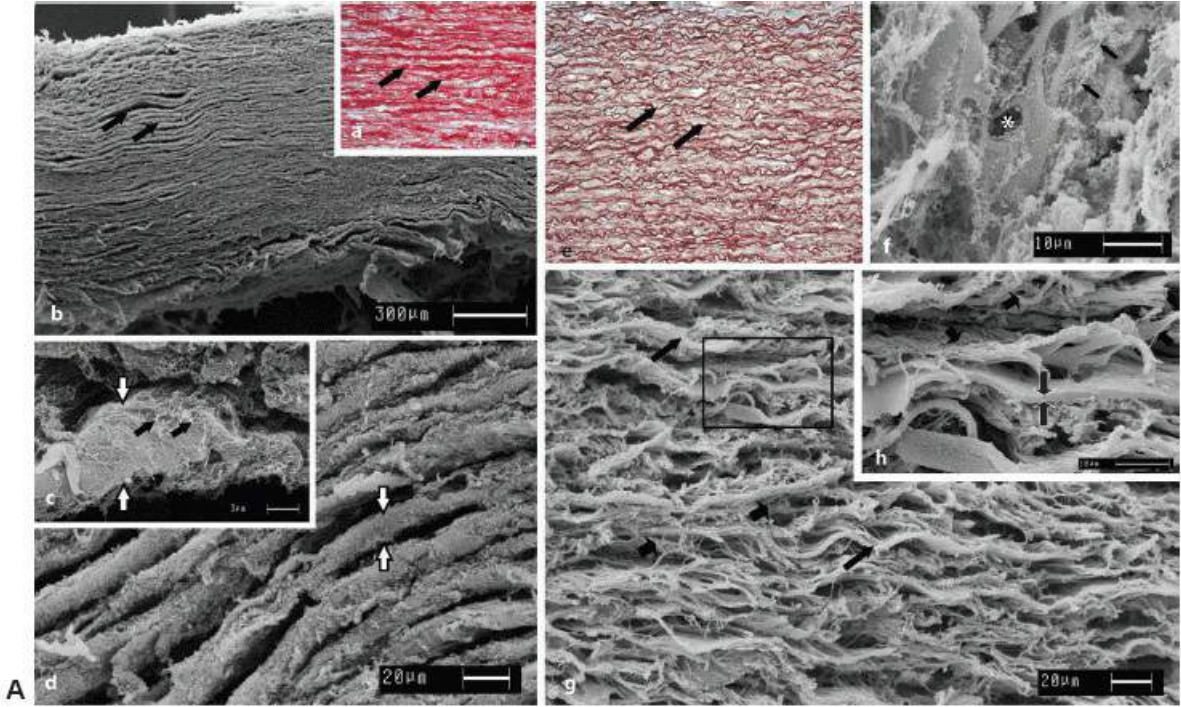



Figura 16.1 A. Distribuição dos componentes fibrilares na camada média da aorta humana: **a.** corte histológico corado pelo *Sirius red* para mostrar fibras colágenas, em vermelho (*setas*). As lâminas elásticas são visualizadas em imagem negativa; **b.** fibrilas de colágeno I e III encontram-se compactadas e formam estruturas de aspecto lamelar (*setas*) (fibrilas não são anastomosadas). **c.** fibrilas de colágeno (*setas pretas*) que formam as estruturas lamelares (entre *setas brancas*), representadas em **d;** em **e,** corte histológico corado pela orceína, que evidencia fibras e lâminas elásticas (*setas*); **f.** fenestrações nas lâminas elásticas (*asterisco*) e componentes microfibrilares das fibras elásticas (*setas*); **g.** disposição das lâminas e fibras elásticas; **h.** detalhe de **g**, onde se observam lâmina elástica (entre *setas*) e fibras elásticas (*setas grossas*). **B.** Esquema tridimensional da

parede da aorta humana com componentes das camadas íntima e média. Abaixo da camada subendotelial, existe a primeira lâmina elástica (*limitante elástica interna*). A partir de uma lâmina elástica até a seguinte, tem-se a *unidade lamelar*, que varia em espessura e número de acordo com o tipo de vaso sanguíneo. A disposição de células musculares lisas associada a rica matriz extracelular altamente organizada é responsável pela integridade morfofuncional dos vasos sanguíneos. As fibrilas de colágeno conferem resistência às forças de tensão; as fibras e as lâminas elásticas permitem que o vaso retorne à sua posição inicial após sofrer distensão pela força sistólica; os proteoglicanos, por sua alta carga negativa, associam-se a moléculas de água e constituem importante componente amortecedor, auxiliando na dissipação das forças de tensão. Perda dessa organização molecular é responsável pelo enfraquecimento da parede vascular e, consequentemente, pela formação de aneurisma e dissecção.

Envelhecimento vascular

Mais até do que em outros órgãos, nos vasos é difícil estabelecer os limites entre alterações do envelhecimento e o que faz parte do repertório de doenças. A própria aterosclerose, doença responsável por grande número de mortes em todo o mundo, tem incidência aumentada com a idade, mas pode permanecer sem causar repercussões até o óbito do indivíduo por outras enfermidades. Circunstâncias semelhantes acontecem também com outras doenças.

Com o aumento da idade, a parede vascular passa a sintetizar moléculas ligadas à inflamação, independentemente de doenças, e a ter maior número de células inflamatórias. Entre outros estímulos para tal reação, parece que radicais livres estão envolvidos no processo, além de aumento de TGF-β, que aumenta a síntese de componentes da matriz extracelular.

Indivíduos idosos tendem a ter aumento da rigidez da parede das artérias elásticas, por fragmentação das fibras elásticas, por maior deposição de fibras colágenas e por aumento de proteoglicanos, em particular dos que possuem condroitin-sulfato nas cadeias laterais. Pode haver ainda microcalcificações e deposição de substância amiloide na camada média arterial. Com a idade, as arteríolas, especialmente renais, cerebrais e esplênicas, podem sofrer hialinização intimal, morfologicamente semelhante à encontrada na hipertensão arterial sistêmica.

Há pouca informação sobre os demais territórios vasculares no envelhecimento. Os capilares podem apresentar tortuosidades e irregularidades no tamanho. Nas veias, pode haver fleboesclerose, que, como na arteriosclerose, envolve aumento de fibras colágenas.

■ Hipertensão arterial

A hipertensão arterial (HA) é uma das doenças mais importantes no mundo todo, por sua elevada prevalência e gravidade. Cerca de 25% das pessoas têm HA. Como geralmente é assintomática, a doença evolui por muito tempo sem ser diagnosticada. Sem controle ou tratamento, o estado hipertensivo atua por vários anos ou décadas e causa sobrecarga ao coração e aos vasos sanguíneos de vários órgãos, o que resulta em doenças de gravidade variada, muitas vezes letais. A HA é, pois, causa muito importante de morbidade e mortalidade.

Não é fácil definir valores normais para a pressão arterial, mesmo porque as cifras tensionais variam em momentos diversos e ao longo da vida. Ao contrário de outros parâmetros vitais (p. ex., temperatura corporal, pH sanguíneo, número de leucócitos circulantes etc.), o estabelecimento de um valor exato a partir do qual se possa considerar que existe hipertensão arterial é algo impreciso. O conceito de estado hipertensivo, aliás, está ligado mais ao risco de complicações que o aumento pressórico acarreta para as pessoas do que a valores numéricos de cifras tensionais, conforme atestam estudos realizados no mundo inteiro. Com base nesse princípio, admitese que níveis tensionais acima de 140/90 mmHg representam hipertensão arterial, uma vez que indivíduos nessa situação têm risco aumentado de lesões vasculares, cardíacas, renais e cerebrais. Como decorrência natural desse fato e como é consenso entre os estudiosos, medidas que reduzem os níveis tensionais (farmacológicas e outras) diminuem o risco dessas complicações. Para efeitos práticos, em termos in di vi duais e coletivos, os principais desafios impostos pela doença são a prevenção, o diagnóstico precoce e a adoção de medidas que possam controlar os níveis tensionais. Adotando-se tais medidas, é possível se reduzirem os danos.

Regulação da pressão arterial

A pressão arterial (PA) é determinada pela fórmula: PA = DC × RVP. O DC (débito cardíaco) é o produto da frequência cardíaca pelo volume sistólico. O DC está intimamente relacionado com o volume de sangue circulante (volemia). A RVP (resistência vascular periférica) depende do grau de contração (tônus) das arteríolas em todo o organismo. Todas essas variáveis sofrem influência de fatores nervosos, humorais e outros, conforme ilustrado na Figura 16.2. Na regulação da PA, os rins têm papel muito importante, sobretudo por meio do sistema renina-angiotensina-aldosterona.

Classificação

A HA pode ser classificada segundo alguns parâmetros. Quanto às causas, a HA pode ser primária (essencial) ou secundária. HA essencial representa a grande maioria dos casos (90 a 95%). A hipertensão secundária (5 a 10%) aparece em grande número de doenças, conforme resumido no Quadro 16.1.

Na grande maioria dos casos (90 a 95%), as cifras tensionais não são muito elevadas, as complicações são tardias, e os pacientes sobrevivem vários anos ou décadas. Em 5 a 10% dos hipertensos, os pacientes têm cifras muito elevadas (sistólica acima de 220 mmHg e diastólica maior do que 120 mmHg), o que causa dano endotelial grave e leva a várias complicações, de modo que, se não tratada, leva ao óbito em tempo curto (a maioria falece em até 1 ano). Embora possam surgir em

indivíduos normotensos, tais casos, que constituem a *HA maligna* ou *acelerada*, ocorrem geralmente em pessoas previamente hipertensas.

Patogênese

Na HA primária, nem todos os mecanismos patogenéticos envolvidos são muito claros, havendo aspectos não suficientemente esclarecidos (daí ser conhecida também como HA essencial ou idiopática). Mesmo com compreensão incompleta do assunto, pode-se dizer que a HA essencial associa-se aos fatores descritos a seguir.

▸ **Fatores genéticos.** HA tem associação genética inquestionável. Em raros casos, trata-se de defeitos em genes isolados (doença monogênica). Na maioria dos casos, tem-se envolvimento de muitos genes (doença poligênica). Entre outros indicadores, história familial é importante na doença. São conhecidos alguns polimorfismos gênicos associados à doença (genes do angiotensinogênio, de proteínas G, de endotelinas etc.). Como se trata de ação complexa, é provável que o efeito somatório e cumulativo de vários defeitos gênicos explique cifras tensionais elevadas.

▸ **Fatores ambientais.** Influência do ambiente é documentada por vários elementos: (1) indivíduos que migram para regiões/países com maior prevalência da doença desenvolvem HA mais do que nos seus locais de origem; (2) obesidade. Indivíduos obesos têm HA mais frequentemente do que não obesos; (3) atividade física. Pessoas que fazem exercícios físicos regulares têm pressão arterial menos elevada; em hipertensos, atividade física tende a diminuir a tensão arterial; (4) dieta/alimentação. Muitos componentes ingeridos in-fluenciam a pressão arterial. Os de maior interesse são:

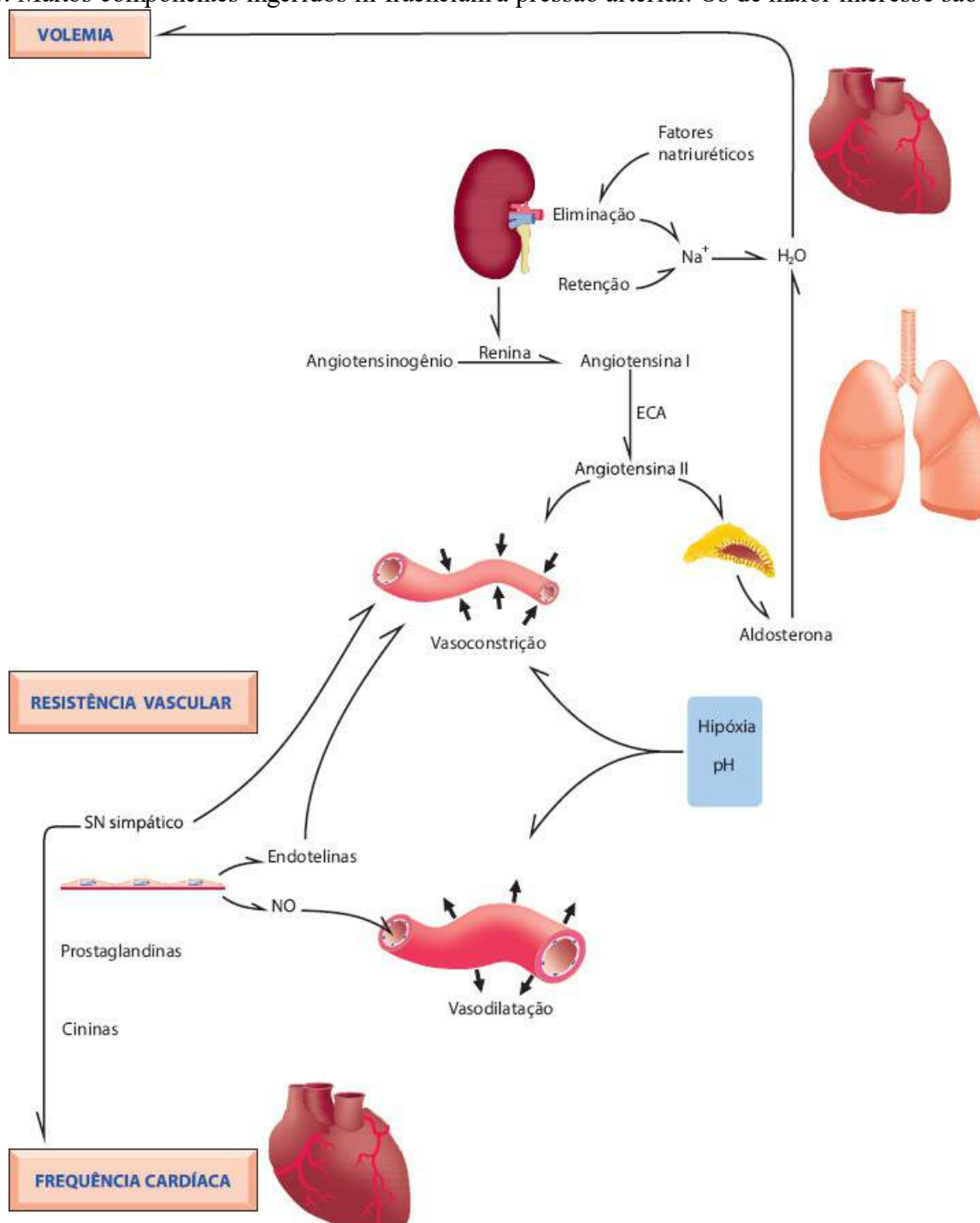



Figura 16.2 Fatores envolvidos na regulação da pressão arterial (PA). A PA arterial é produto do débito cardíaco (DC) pela

resistência vascular periférica (RVP). O DC depende da frequência cardíaca e do volume sistólico (PA = DC × RVP). A quantidade de sangue circulante é função da quantidade de H_2O, cuja regulação é feita sobretudo pelos rins, mediante excreção ou retenção de Na^+, que é influenciada por diversos fatores. A renina (sintetizada nas células justaglomerulares dos rins) atua sobre o angiotensinogênio e produz a angiotensina I, que, por ação da enzima conversora da angiotensina (ECA, existente sobretudo no endotélio pulmonar), é convertida em angiotensina II. Esta tem duas ações: (a) é vascoconstritora; (b) estimula a síntese de aldosterona nas suprarrenais, a qual induz reabsorção renal de Na^+. A RVP é controlada por fatores nervosos (SN simpático), humorais (óxido nítrico [NO], endotelinas, cininas, prostaglandinas) e locais (pH e disponibilidade de O_2). A frequência cardíaca é influenciada pelo sistema nervoso e por catecolaminas.

Quadro 16.1 Tipos e causas de hipertensão arterial sistêmica
Hipertensão primária (essencial)
Hipertensão secundária
Doenças renais
Glomerulonefrites agudas
Nefropatias crônicas
Doença cística renal (rins policísticos)
Estenose da artéria renal (hipertensão renovascular)
Doenças endócrinas
Suprarrenais
Síndrome de Cushing
Hiperaldosteronismo primário
Feocromocitoma
Tireoide
Hipertireoidismo*
Doenças cardiovasculares
Coarctação da aorta
Rigidez da aorta
Alto débito cardíaco
Doenças neurológicas
Hipertensão intracraniana
Apneia do sono
Outras
Pré-eclâmpsia/eclâmpsia

*Hipertensão sistólica.

- Na +. É o elemento mais importante. De um lado, excesso de Na^+ leva a retenção de H_2O nos rins e a expansão do volume circulante. De outro, é possível que anormalidades no transporte de Na^+ através da membrana citoplasmática possa alterar a concentração de Ca^{++} intracelular; aumento de Ca^{++} em células musculares lisas pode aumentar a sua contratilidade, causando vasoconstrição. Ingestão excessiva de Na^+ é uma das condições mais associadas à HA, enquan-to redução de sal na dieta é uma das medidas terapêuticas mais importantes
- Álcool. O etanol aumenta os níveis tensionais, possivelmente por estimulação simpática ou do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Abstinência em alcoolistas reduz a pressão arterial
- Cafeí na. Cafeí na é capaz de aumentar a resistência vascular periférica e a pressão arterial. Em hipertensos, abstinência pode diminuir a tensão arterial

■ Fibras. Dieta rica em fibras alimentares (ver Capítulo 13) reduz a pressão arterial.

Na HA secundária, na maioria dos casos os mecanismos patogenéticos da HA podem ser conhecidos a partir da fisiopatologia de cada doença: (1) em doenças dos rins, frequentemente há isquemia renal e aumento da produção de renina; (2) em doenças endócrinas, muitas vezes há aumento da volemia por retenção de líquidos ou produção de catecolaminas; (3) em lesões encefálicas, o aumento da pressão arterial tem mecanismos variados; (4) na hipertensão da gravidez (pré-eclâmpsia), a tensão arterial se eleva por aumento de substâncias vasoconstritoras liberadas pela placenta (ver Capítulo 21).

Comprometimento de órgãos | Consequências

Níveis elevados de tensão arterial por tempo prolongado são agentes agressores potentes para o coração e os vasos sanguíneos, no primeiro pela sobrecarga que a hipertensão arterial determina ao miocárdio (aumento da força de contração) e nos segundos pela ação física exercida sobre a parede vascular.

▸ **Coração.** A HA causa sobrecarga ao miocárdio, que passa a trabalhar com maior força para vencer a resistência vascular periférica aumentada. As modificações cardíacas na HA constituem a *cardiopatia hipertensiva*, estudada no Capítulo 15.

▸ **Vasos sanguíneos.** As lesões são diferentes conforme a constituição e o calibre dos vasos. Nas artérias de grande e médio calibres, a HA favorece a *aterosclerose* (ver adiante). Nas pequenas artérias e arteríolas, surge a *arterioloesclerose*, que pode ser de dois tipos:

- Arterioloesclerose hialina. Consiste na deposição de material hialino na íntima do vaso, com redução da luz. A substância depositada origina-se da passagem de proteínas plasmáticas através do endotélio lesado pela hipertensão arterial e da síntese aumentada de matriz extracelular induzida também pelo estado hipertensivo. Esta lesão, mais comum nos rins, aparece também em indivíduos idosos normotensos ou em diabéticos
- Arterioloesclerose hiperplásica. Surge tipicamente na HA acelerada ou maligna. A lesão consiste em hiperplasia das células musculares (que formam camadas celulares concêntricas, com aspecto "em casca de cebola") e de duplicação da membrana basal, o que resulta em estreitamento da luz. Na HA maligna, pode haver também necrose fibrinoide da parede associada tanto à arterioloesclerose hialina como à hiperplásica.

As lesões arteriolares são importantes, porque podem reduzir a luz vascular e alterar a vasomotricidade, ambos capazes de produzir isquemia, como acontece nos rins e no sistema nervoso central. Tais lesões são mais frequentes e têm maior importância em: (1) rins, onde se associam à *nefrosclerose vascular* (ver Capítulo 17); (2) sistema nervoso, responsáveis por lesões isquêmicas variadas (*lesões de pequenos vasos cerebrais*) e associadas à *hemorragia cerebral parenquimatosa* (ver Capítulo 26); (3) retina, onde provoca a *retinopatia hipertensiva*. As lesões retinianas podem ser vistas ao exame de fundo de olho, o que constitui elemento semiológico muito importante no acompanhamento clínico dos indivíduos hipertensos.

▸ Doenças das artérias

■ Arteriosclerose

Arteriosclerose significa, etimologicamente, endurecimento de artérias. Este termo engloba três entidades de maior interesse: (1) aterosclerose, a mais importante; (2) arterioloesclerose, descrita junto com o tópico Hipertensão Arterial; (3) calcificação da média de Monckeberg.

Aterosclerose

A aterosclerose, que afeta prioritariamente a camada íntima de artérias de grande e médio calibres (elásticas e musculares), tem enorme interesse médico. De um lado, a doença é muito prevalente. As lesões podem iniciar-se já nos primeiros anos de vida, progridem ao longo da vida e tornam-se mais desenvolvidas em adultos e mais graves na idade avançada; suas prevalência e gravidade aumentam progressivamente com a idade. Praticamente todos os indivíduos idosos apresentam lesão aterosclerótica em algum local do corpo, embora com repercussões muito variadas. De outro lado, a doença tem enorme impacto na saúde das pessoas, porquanto é responsável por grande número de lesões em vários órgãos, de gravidade variada, algumas incapacitantes e outras até letais. No mundo inteiro, a aterosclerose e suas repercussões principais (sobretudo isquemia) estão entre as principais causas de morte, particularmente por comprometer as artérias coronárias, onde é responsável pela grande maioria dos casos de doença isquêmica do coração. Por tudo isso, a aterosclerose é a doença vascular mais importante que existe.

O termo aterosclerose foi introduzido no início do século passado para indicar lesão arterial caracterizada por espessamento da íntima por depósito de material amarelado (gorduras). O termo grego *athere* significa mingau, aspecto visto em lesão na aorta quando cortada, que deixa sair material amarelo e viscoso.

Embora possa ocorrer em qualquer artéria elástica ou muscular, a aterosclerose é mais comum na aorta (sobretudo na região abdominal) e nas artérias coronárias, cerebrais, mesentéricas, renais, ilíacas e femorais (Figura 16.3). A gravidade e a extensão das lesões variam muito nesses diferentes locais: há indivíduos com lesão grave na aorta,

enquanto nos outros locais as alterações são discretas ou ausentes; em outros, as lesões são mais graves nas coronárias ou cerebrais. As combinações dessas sedes são muitas. As lesões acometem prioritariamente a camada íntima, são progressivas e podem ser resumidas nos tipos descritos a seguir.

▸ **Estrias lipídicas.** Macroscopicamente, aparecem como manchas ou pequenas elevações lineares, amareladas, na íntima; quando coradas pelo Sudan (afinidade para lipídeos), as estrias ficam vermelhas (Figura 16.4). Microscopicamente, encontram-se na íntima as células espumosas ou xantomatosas, que são macrófagos ou células musculares lisas abarrotadas de lipídeos (células volumosas, arredondadas, com núcleo central e citoplasma claro pela riqueza de gorduras). As estrias lipídicas podem regredir, estacionar ou progredir para ateromas.

▸ **Placas ateromatosas (ateromas).** São as lesões mais características da doença. Ateromas são lesões intimais, de tamanhos e formas variados, às vezes confluentes, de coloração branco-amarelada e que, tipicamente, fazem saliência na luz arterial (Figura 16.5). As placas ocupam apenas parte da circunferência do vaso (lesão excêntrica). Ao microscópio, a lesão é constituída por quantidade variada de células (macrófagos, células musculares lisas, leucócitos, fibroblastos), matriz extracelular (fibras colágenas e elásticas e proteoglicanos) e lipídeos, que podem estar dentro (células espumosas) ou fora de células. As gorduras são representadas sobretudo por colesterol, que muitas vezes forma fendas características. Na superfície da lesão, logo abaixo do endotélio, encontra-se a chamada capa fibrosa, formada por fibras colágenas e células musculares lisas. Como a lesão é expansiva, ocorre redução da luz vascular (Figura 16.6). Na região central do ateroma, existe o núcleo ou centro necrótico, onde predominam lipídeos, células espumosas, leucócitos e restos celulares (Figura 16.7). Na periferia da lesão, há neoformação de pequenos vasos sanguíneos. De acordo com a predominância desses elementos, as placas ateromatosas podem ser de dois tipos: (1) placas "moles" ou instáveis, nas quais predominam o componente lipídico, restos celulares e leucócitos, com pouco tecido conjuntivo; (2) placas "duras" ou estáveis, em que predominam o componente fibroso, havendo pouco componente lipídico.

Com o passar do tempo, os ateromas podem sofrer várias modificações, podendo originar:

▸ **Placas complicadas.** As principais complicações nas placas são: (1) erosão ou ulceração, mais comuns em placas moles, que resulta na perda do revestimento endotelial; (2) trombose, oclusiva ou não, quase sempre associada a erosões ou úlceras (Figura 16.8); (3) hemorragia, em que o sangue penetra na placa a partir de ruptura na sua superfície ou em pequenos vasos neoformados; (4) calcificação, que pode atingir pequenas áreas ou grande parte da placa (Figura 16.9). Quando extensa, calcificação pode ser reconhecida à radiografia e ajuda no diagnóstico da doença.

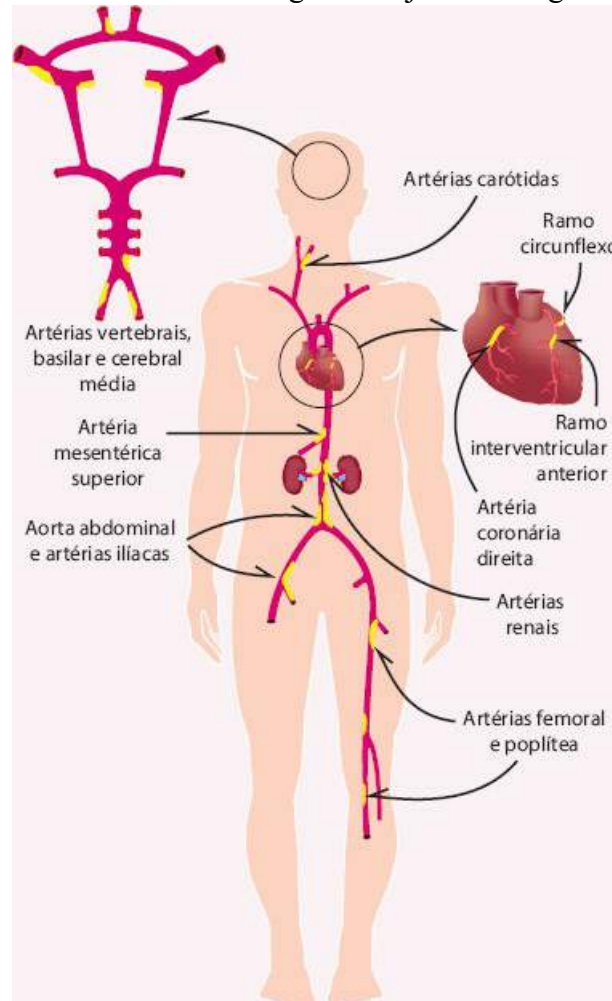



Figura 16.3 Principais sedes da aterosclerose.

A Figura 16.10 mostra a sequência evolutiva das lesões ateroscleróticas.

Figura 16.4 Aorta com estrias lipídicas, sem e com coloração pelo Sudan.

Figura 16.5 Aorta com placas ateromatosas. Lesões amareladas na íntima que fazem saliência na luz do vaso.

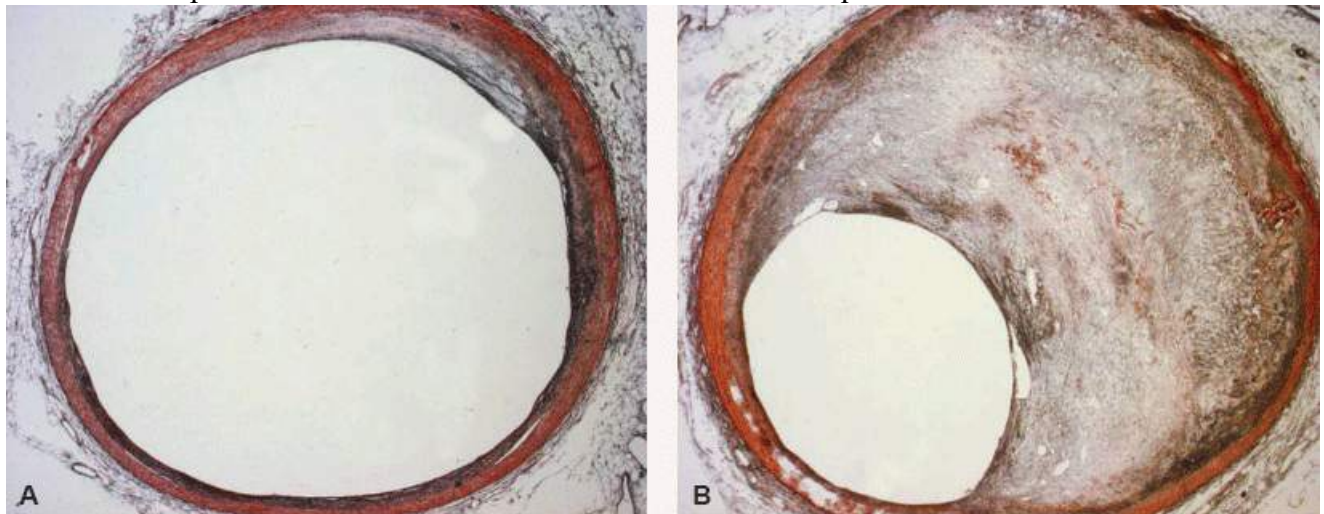



Figura 16.6 Cortes histológicos de artéria coronária a cerca de 1 cm um do outro. **A.** Placa ateromatosa com obstrução mínima. **B.** Placa aterosclerótica com obstrução acentuada.

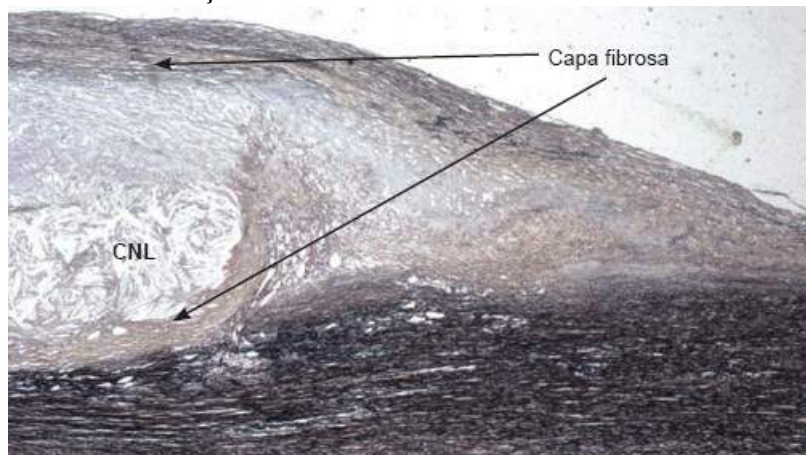



Figura 16.7 Corte histológico de placa ateromatosa mostrando capa fibrosa e centro necrótico-lipídico.

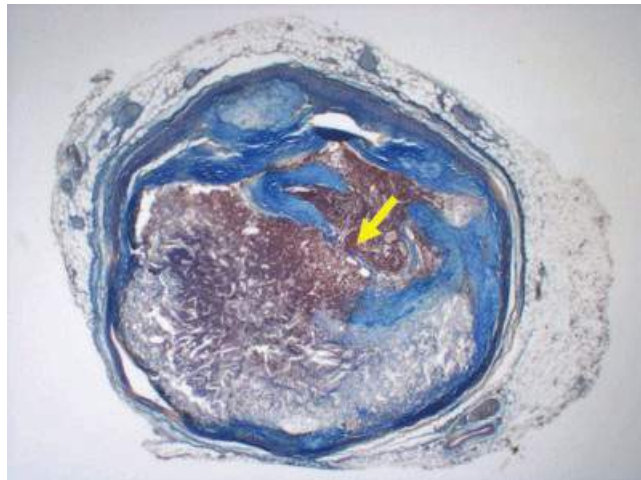



Figura 16.8 Artéria coronária com ateroma com capa fibrosa rota (seta) e trombose oclusiva

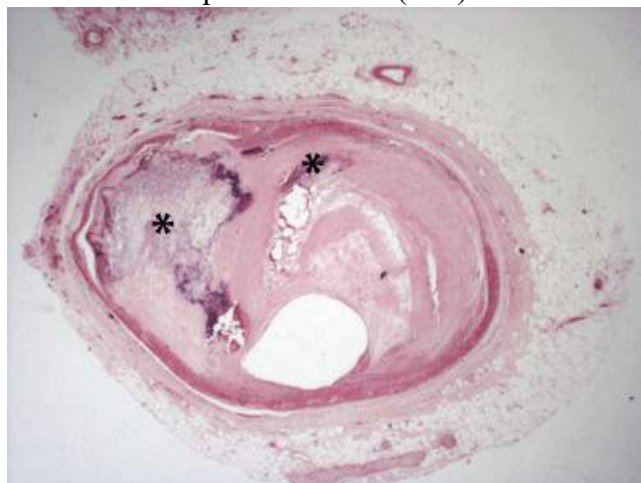



Figura 16.9 Artéria coronária com placa aterosclerótica com áreas de calcificação (*asteriscos*).

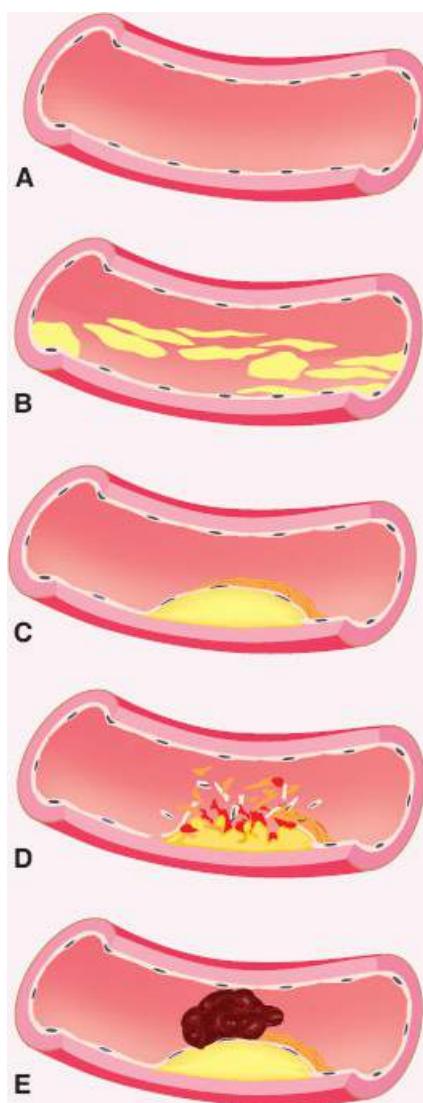



Figura 16.10 Esquema sobre as lesões ateromatosas. **A.** Artéria normal. **B.** Estrias lipídicas. **C.** Placa ateromatosa. **D.** Placa ateromatosa ulcerada. **E.** Ateroma com trombo.

Consequências | Complicações

A aterosclerose provoca duas consequências principais: (1) obstrução arterial, com isquemia, aguda ou crônica; (2) dilatação arterial, localizada ou difusa, no primeiro caso resultando em aneurisma (Figura 16.11).

Obstrução arterial é a consequência mais importante da aterosclerose. Obstrução capaz de provocar isquemia clinicamente manifesta ocorre em vasos de médio calibre, como acontece no coração, no cérebro, nos intestinos e nos membros inferiores (na aorta, obstrução ateromatosa é rara). Vários fatores contribuem para a obstrução arterial:

- Crescimento da placa. Dependendo do calibre do vaso, a expansão da placa leva a redução progressiva e às vezes acentuada da luz (ver Figura 16.6 B). Nem sempre, no entanto, o crescimento do ateroma resulta em obstrução, isso porque, pelo menos na fase inicial dos ateromas, pode haver *remodelamento* da parede e dilatação da luz, sem diminuição desta. Se tal fenômeno acontece, em uma arteriografia o vaso pode apresentar-se sem alterações, apesar da existência do ateroma; este, no entanto, em qualquer momento subsequente, pode sofrer espasmos ou trombose, resultando em isquemia aguda
- Hemorragia no ateroma. O sangue acumulado no interior da placa aumenta bruscamente o volume dela, podendo até ocluir o vaso
- Vasoespasmos. Contração anormal e vigorosa do vaso é capaz de agravar a obstrução vascular. Espasmos em ateromas ocorrem por vários motivos: (1) redução de agentes vasodilatadores. O endotélio produz NO e prostaciclina, que são vasodilatadores. Nas placas, o endotélio encontra-se muitas vezes lesado (compressão pelo ateroma) ou destruído (erosões), resultando em menor liberação dessas substâncias; (2) aumento de vasoconstritores. Adesão plaquetária nos ateromas é frequente, o que libera tromboxano A_2, um potente vasoconstritor

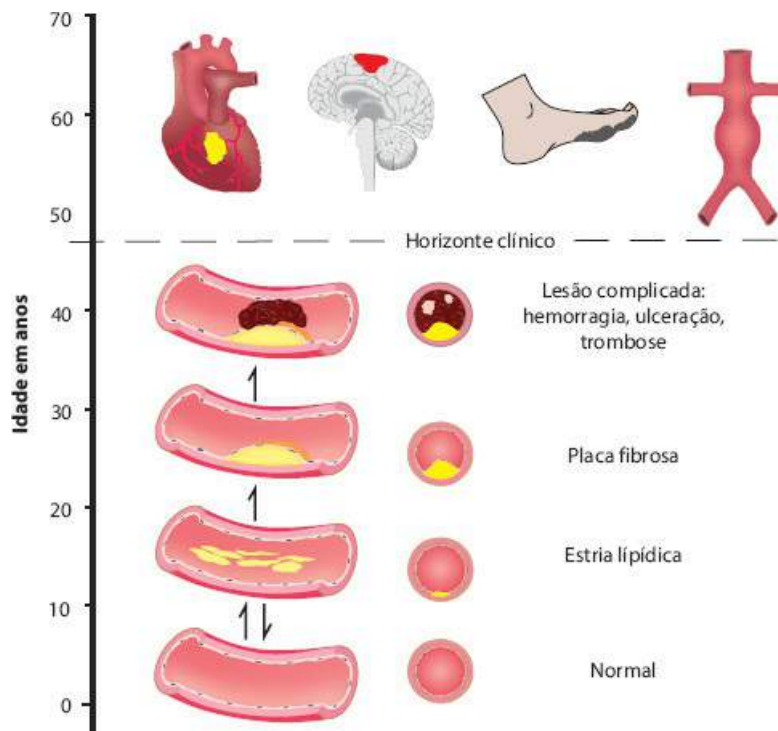



Figura 16.11 Evolução das lesões ateroscleróticas e suas principais complicações. (Adaptada de McGill, 1968.)

- Trombose. A formação de trombo sobre ateromas se dá especialmente em placas moles (instáveis), mais suscetíveis a sofrer ruptura (erosões, úlceras ou fissuras). Ruptura de placas pode ocorrer também após emoções fortes. Com a perda endotelial, ocorrem coagulação sanguínea e formação de trombo, que pode ocluir o vaso. Muitos casos de isquemia aguda grave (p. ex., infarto agudo do miocárdio) acontecem por esse evento
- Embolia. Pode ser de dois tipos: (1) tromboembolia, por fragmentação ou desprendimento de trombo sobre ateroma; (2) ateroembolia, resultante da penetração, na corrente circulatória, de fragmentos da própria placa ateromatosa. Êmbolos obstruem o vaso a jusante do local onde se formam (a artéria reduz progressivamente o seu calibre).

Muitos dos fenômenos responsáveis pela obstrução arterial são inter-relacionados, conforme mostrado na Figura 16.12. Como comentado anteriormente, o ateroma favorece a formação tanto de trombos como de espasmos. Estes propiciam a ruptura da placa e contribuem para a formação de trombos. Como nos trombos existe grande número de plaquetas, pode haver liberação de tromboxano A_2, que é vasoconstritor; ou seja, os trombos favorecem espasmos. O crescimento da placa pode ser estimulado pelos espasmos e pelos trombos. Espasmos lesam o endotélio; lesão endotelial é fator importante na formação das placas, como será visto na etiopatogênese da doença. A existência de plaquetas nos trombos libera PDGF, que estimula proliferação de células musculares lisas e contribui para expandir a lesão.

Por último, merece ser destacado que muitos eventos isquêmicos agudos e graves (p. ex., infarto agudo do miocárdio) resultam de ateromas com obstrução parcial e sem manifestações clínicas prévias. Nesses casos, o que leva ao quadro agudo é a ocorrência de modificações súbitas no ateroma (fissuras, erosões) que precipitam a formação de trombo oclusivo. Como já comentado, tais eventos ocorrem de preferência em placas moles (instáveis).

Etiopatogênese

Por causa da sua notória importância (elevada prevalência e gravidade), existe enorme interesse da comunidade científica mundial em conhecer as causas e os mecanismos envolvi-dos no aparecimento e na progressão das lesões, com o objetivo de orientar medidas terapêuticas e, sobretudo, preventivas. Pesquisadores das mais diversas áreas do conhecimento, em vários países, dedicam-se continuamente a explorar os fenômenos encontrados na doença (a quantidade de estudos publicados todos os anos sobre o assunto é enorme). Apesar dos grandes progressos, o conhecimento da etiopatogênese da ate-rosclerose é ainda incompleto, como aliás acontece em muitas outras doenças, ficando sem respostas várias indagações que podem ser feitas sobre "o que provoca" e "como surgem" as lesões. A descrição a seguir, bastante resumida, procura destacar os aspectos mais importantes e sobre os quais existe razoável consenso entre os estudiosos.

Ainda que modernizadas no fim do século passado, as principais teorias sobre a aterogênese foram formuladas há mais de 100 anos. Virchow defendia que as lesões seriam uma resposta do organismo à penetração de plasma e acúmulo de gorduras na íntima. Rokitansky admitia que pequenos trombos nas artérias seriam organizados e se incorporariam à intima; o acúmulo de lipídeos seria secundário a esse processo. Muitos estudos se seguiram, até que hoje o entendimento dominante é que as duas teorias podem ser unificadas no princípio de que as lesões constituem uma resposta inflamatória crônica das artérias, chamada *teoria de resposta a agressão*. Nesse processo complexo, em que participam ativamente células endoteliais, lipoproteínas (eventualmente modificadas), macrófagos (derivados de monócitos), linfócitos T, plaquetas e células musculares

lisas, ocorre a seguinte sequência de eventos:

- Agressão ao endotélio, com sua lesão/disfunção ?
- Penetração e acúmulo de lipoproteínas na íntima ?
- Adesão de monócitos e plaquetas, com liberação de fatores de crescimento

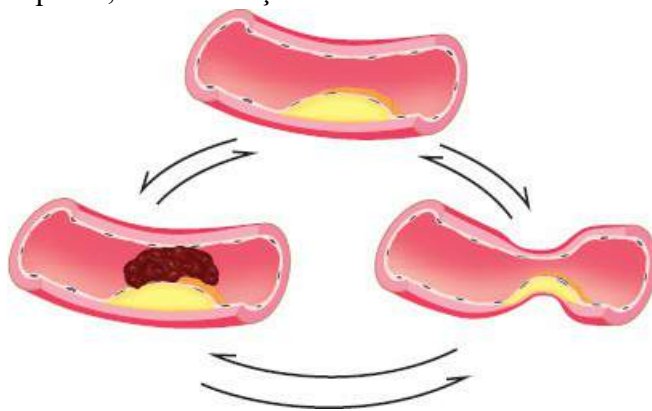



Figura 16.12 Inter-relações entre ateroma, trombose e vasoespasmo.

- Migração para a íntima de células musculares lisas a partir da camada média, seguida de multiplicação delas
- Síntese e deposição de matriz extracelular.

▸ **Disfunção/lesão endotelial.** Agressores variados, de natureza física, química ou biológica, são capazes de agredir as células endoteliais, provocando alterações funcionais e/ou lesão estrutural. As causas mais importantes de agressões são distúrbios hemodinâmicos (p. ex., elevação da pressão arterial, turbulência do fluxo etc.) e agressões químicas (notadamente por substâncias contidas na fumaça do cigarro e alterações lipídicas, em especial hipercolesterolemia). Outras causas incluem imunocomplexos, agentes infecciosos, hipóxia e hiper-homocisteinemia. Em consequência da disfunção/lesão endotelial ocorrem: (a) maior expressão de moléculas de adesão a leucócitos; (b) aumento da permeabilidade endotelial, que favorece a passagem de macromoléculas para a íntima, incluindo lipoproteínas; (c) adesão e agregação plaquetárias.

▸ **Lipídeos.** No plasma, os lipídeos circulam ligados a proteínas, constituindo as lipoproteínas. Estas são formadas por uma camada externa contendo várias proteínas (apoproteínas – Apo) e lipídeos (fosfolipídeos e colesterol não esterificado) que envolve um centro interno rico em lipídeos neutros (fosfolipídeos, ésteres de colesterol e vitaminas lipossolúveis). As lipoproteínas são internalizadas nas células por meio de receptores na membrana citoplasmática. As principais lipoproteínas e sua constituição são:

- Quilomícron, partícula rica em triglicerídeos formada no intestino após as refeições
- Lipoproteína de densidade muito baixa (VLDL)
- Lipoproteína de baixa densidade (LDL), a principal transportadora de colesterol para as células de todo o organismo Lipoproteína de alta densidade (HDL), que faz o transporte do colesterol das células para o fígado, de onde é excretado pela bile
- A liproproteína a – Lp(a) – é uma variante da LDL que possui a proteína Apo (a). Como tem homologia com o plasminogênio, a Apo (a) liga-se à rede de fibrina e ocupa os sítios de ligação do plasminogênio. Com isso, não se forma plasmina suficiente para lisar trombos eventualmente formados em ateromas, razão pela qual a Lp(a) associa-se a maior risco de obstrução arterial.

Após a captação de lipoproteínas por meio de seus receptores celulares, há hidrólise da molécula e liberação de colesterol. Aumento da concentração citoplasmática deste inibe a expressão dos receptores de LDL e a síntese de colesterol pela enzima hidroximetil-glutaril-CoA (HMG-CoA), como forma de autorregulação. Além dos receptores usuais, macrófagos e células musculares lisas possuem receptores de LDL e VLDL modificados (*scavengers*), que não são autorreguláveis. Quando há excesso de lipoproteínas, macrófagos e células musculares lisas internalizam grande quantidade de lipídeos e se transformam em células espumosas. LDL pode sofrer oxidação nos tecidos. LDL oxidada é tóxica para células endoteliais (aumenta a agressão endotelial) e estimula a resposta inflamatória local.

Dependendo da quantidade e da qualidade das lipoproteínas circulantes, há maior ou menor passagem de lipídeos para a íntima, o que é favorecido pelo aumento da permeabilidade endotelial (disfunção endotelial). Dislipidemia, caracterizada por quantidade elevada de LDL ou de Lp(a) e/ou reduzida de HDL, está associada à aterogênese, conforme documentado em estudos humanos e experimentais.

▸ **Adesão de monócitos e plaquetas.** Com lesão/disfunção endotelial, ocorre adesão de monócitos e plaquetas à parede vascular. Em seguida, monócitos penetram na íntima e se transformam em macrófagos, que exercem várias ações: (a) fagocitam lipoproteínas e se transformam em células espumosas; (b) liberam citocinas, proteases, radicais livres e fatores de crescimento; radicais livres promovem oxidação de lipoproteínas. Adesão de plaquetas é seguida de agregação plaquetária, o que resulta na liberação de vários de seus produtos, entre eles o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF).

▸ **Migração e proliferação de células musculares lisas.** Fatores de crescimento liberados por macrófagos e plaquetas,

sobretudo o PDGF, têm duas ações principais: (a) atuam como agentes quimiotáticos, estimulando a migração de células musculares lisas da camada média para a íntima; (b) são mitogênicos para células musculares lisas, induzindo sua multiplicação. Com isso, aumenta a população de células musculares lisas na íntima, muitas das quais endocitam lipídeos e se transformam em células espumosas. A proliferação de células musculares lisas é um dos fatores importantes que contribuem para transformar as estrias lipídicas em ateromas.

▸ **Síntese de matriz extracelular.** Células musculares lisas podem adquirir o fenótipo de miofibroblastos, que têm propriedades tanto de células contráteis como conjuntivas. Miofibroblastos sintetizam fibras do tecido conjuntivo e proteoglicanos, que são componentes das placas ateromatosas; além disso, são responsáveis pela formação da capa fibrosa que envolve o ateroma.

Aterosclerose como doença inflamatória

De tudo o que foi descrito, fica evidente que a aterosclerose representa uma resposta inflamatória crônica. Agentes muito diversos são capazes de agredir o endotélio, que ocupa papel central na origem e na progressão das lesões. Lesões ateroscleróticas podem iniciar-se em artérias com endotélio morfologicamente preservado, mas funcionalmente alterado (disfuncional). Endotélio agredido reage com aumento de moléculas de adesão, fenômeno inicial no processo inflamatório. Lipídeos acumulados na íntima, sobretudo quando há lesão/disfunção endotelial, podem sofrer oxidação. Lipoproteínas oxidadas são endocitadas por macrófagos, nos quais induzem a liberação de citocinas e quimiocinas, que são mediadores essenciais na reação inflamatória. Linfócitos T ativados também liberam citocinas pró-inflamatórias (p. ex., IFN-γ), amplificando o processo. A interação desses vários fatores, cada um como parte da resposta inflamatória, resulta na formação e na progressão das lesões.

Em razão do conhecimento de que na aterosclerose existe inflamação, surgiu a interesse em se encontrarem marcadores circulantes do estado inflamatório como indicadores da doença. Nesse sentido, a dosagem de PCR (proteína C reativa – proteína de fase aguda, induzida por vários fatores inflamatórios, inclusive citocinas [ver Capítulo 4]) mostra que seus níveis séricos são indicadores de risco de complicações da ate-rosclerose (principalmente infartos do miocárdio e cerebral).

Em síntese do que foi comentado anteriormente, admitese que as lesões da aterosclerose iniciam-se por agressão endotelial causada por fatores muito diversos, inclusive hipercolesterolemia. Lesão/disfunção endotelial inicia o processo inflamatório, com liberação de citocinas pró-inflamatórias, expressão de moléculas de adesão para leucócitos e aumento da permeabilidade, inclusive para macromoléculas lipídicas. Adesão de monócitos e plaquetas ao endotélio agredido libera fatores de crescimento para células musculares lisas, que migram da média e proliferam na íntima. Lipoproteínas que penetram na íntima, sobretudo LDL (rica em colesterol), podem sofrer oxidação e tornar-se lesivas ao endotélio, amplificando a lesão. Macrófagos e células musculares lisas na íntima fagocitam lipídeos, formando células espumosas. Células musculares lisas podem também transformar-se em miofibroblastos, que sintetizam matriz extracelular (proteínas fibrilares e proteoglicanos). Tais alterações formam as chamadas *estrias lipídicas*. A repetição desses fenômenos (agressão endotelial e resposta vascular), por anos ou décadas, aumenta progressivamente a quantidade desses constituintes (células, lipídeos e matriz extracelular) no local afetado e dá origem aos *ateromas* (Figura 16.13). Ao longo do tempo e por motivos variados, os ateromas podem sofrer modificações e formar *placas complicadas*: calcificação, hemorragia, ulceração, trombose e embolia.

Fatores de risco

As lesões da aterosclerose resultam da interação de fatores constitucionais (regulados geneticamente), de componentes ambientais e de agressões diversas. Todas as condições que contribuem para alterar a integridade e o funcionamento da íntima vascular e que são capazes de resultar nas lesões da doença são consideradas fatores de risco, que são muito numerosos e estão resumidos adiante.

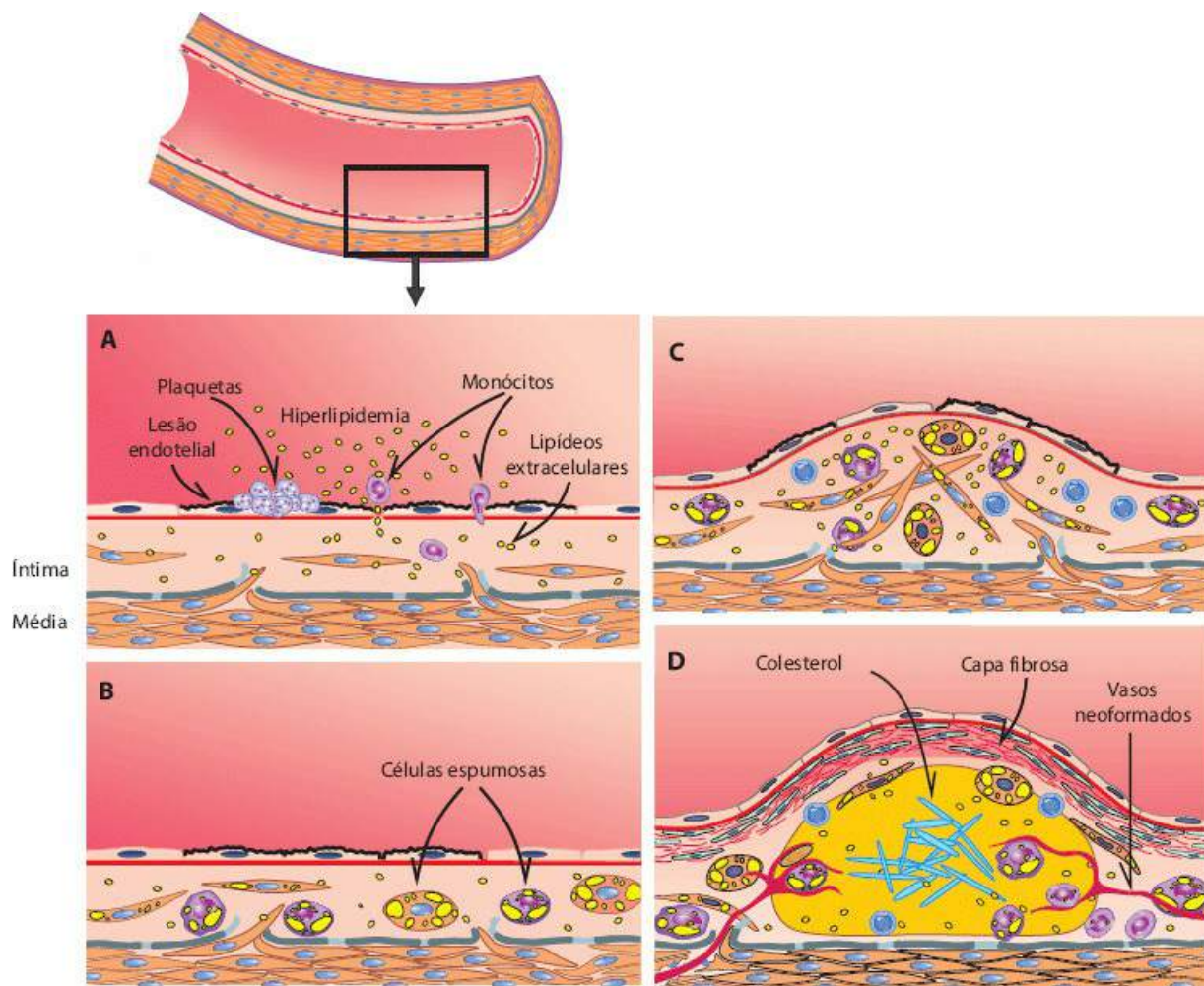



Figura 16.13 Esquema sobre os principais eventos que ocorrem na patogênese da aterosclerose. **A.** Agressão ao endotélio por fatores físicos, quí micos ou biológicos, incluindo hipercolesterolemia, aumenta a expressão de moléculas de adesão nas células endoteliais e os espaços entre elas. Com isso, há passagem de lipídeos para a íntima, enquanto ocorre adesão de monócitos e plaquetas. Monócitos penetram na íntima e transformam-se em macrófagos. Por liberação de fatores de crescimento pelas células aderidas (p. ex., PDGF), células musculares lisas da média migram para a íntima e sofrem multiplicação. **B.** Macrófagos e células musculares lisas na íntima endocitam lipídeos, formando células espumosas. **C.** A repetição desses fenômenos leva ao acúmulo progressivo de células, lipídeos e matriz extracelular, resultando no ateroma. **D.** Mais tarde, forma-se a capa fibrosa que envolve o núcleo lipídico da lesão. Há ainda neoformação vascular.

▸ **Fatores genéticos.** Predisposição familial à aterosclerose é bem documentada. Além de algumas doenças raras (hipercolesterolemia familial) que se associam a maior risco da doença, na maioria das vezes a participação genética é mais complexa e multifatorial. Na verdade, muitas das condições associadas (p. ex., diabetes melito, hipertensão arterial etc.) têm nítido componente hereditário, de modo que o risco de aterosclerose depende do somatório de todas essas influências.

▸ **Gênero.** Até a idade adulta, a incidência de complicações da aterosclerose é menor em mulheres até a menopausa, havendo depois tendência de equilíbrio entre os gêneros. É possível que tal fenômeno deva-se a diferenças no estilo de vida mas também haja influência hormonal. Estrógenos interferem no metabolismo lipídico e modulam a resposta inflamatória. Células musculares lisas da média de artérias possuem receptores de estrógenos, que atuam como vasodilatadores. Alguns estudos encontram menor número desses receptores em mulheres que sofreram infarto do miocárdio antes da menopausa. No entanto, terapia de reposição hormonal em mulheres nem sempre reduz o risco de complicações da ate-rosclerose.

▸ **Dislipidemia.** É o principal fator de risco envolvido na doença, sobretudo a hipercolesterolemia. Esta pode ser provocada por anormalidades genômicas (doenças raras em que defeito em alguns poucos genes provoca elevação dos níveis plasmáticos de colesterol e se associa a lesões graves a partir da adolescência), mas na grande maioria dos casos deve-se a outros fatores. Hipercolesterolemia aparece em algumas nefropatias que cursam com síndrome nefrótica, em doenças metabólicas com alterações no metabolismo lipídico (p. ex., diabetes melito, síndrome metabólica), em transtornos alimentares, no sedentarismo e na obesidade. Medidas destinadas a reduzir a hiperlipidemia (por meio de mudança no estilo de vida, como manter peso adequado, consumir dieta equilibrada e evitar o sedentarismo ou, quando indicado, medicamentos hipolipemiantes) são benéficas e dão bons resultados, tanto no sentido de evitar as lesões como de reduzir o risco de complicações naqueles que já têm a doença.

Os níveis de colesterol circulante dependem, entre outros, da quantidade e da qualidade das gorduras ingeridas; ingestão de gorduras saturadas ou alimentos ricos em colesterol, presentes sobretudo em produtos de origem animal, são os que mais

elevam a colesterolemia. Ingestão de gorduras poliinsaturadas (óleos vegetais e peixes), ao contrário, reduz os níveis de LDL e de HDL. Os ácidos graxos trans, gerados pela hidrogenação de gorduras sob pressão, aumentam a fração LDL e reduzam a HDL (para mais informações sobre os componentes alimentares e sua relação com a aterosclerose, ver Capítulo 13). Importante nesse contexto são as estatinas, substâncias que inibem a síntese de colesterol no fígado e têm ação anti-inflamatória. Nas últimas décadas, o uso de estatinas reduziu consideravelmente os danos da aterosclerose. Os lipídeos atuam nas lesões por vários mecanismos:

- Hipercolesterolemia causa lesão/disfunção endotelial, que é um elemento-chave no início das lesões
- Excesso de colesterol nas células contribui para liberar citocinas e desencadear reação inflamatória
- Oxidação de LDL torna esta lesiva para o endotélio, amplificando a agressão endotelial, além de ser quimiotática para leucócitos
- O acúmulo progressivo de lipídeos, dentro e fora das células, é elemento importante na origem e na progressão das lesões. Proteoglicanos na íntima ligam-se às lipoproteínas, favorecendo a retenção de gorduras no local.

▸ **Hipertensão arterial.** Um dos efeitos importantes da elevação da pressão arterial é aumentar o risco de aterosclerose; tratamento e controle dos níveis pressóricos diminuem o risco das complicações da aterosclerose. A hipertensão arterial atua pelos seguintes mecanismos:

- Fatores genéticos. Hipertensão arterial associa-se a alterações em alguns genes, cujos produtos podem contribuir para a aterosclerose, como moléculas que estimulam a proliferação de células musculares lisas (p. ex., angiotensina II)
- Fatores hemodinâmicos. Tensão arterial elevada aumenta o tônus muscular, estimula a proliferação de células musculares lisas e causa agressão mecânica ao endotélio (aumento da força de cisalhamento), iniciando as lesões.

▸ **Tabagismo.** Indivíduos fumantes têm aterosclerose mais frequentemente e mais acentuada do que não fumantes. Abstinência do fumo reduz as complicações da aterosclerose. Os mecanismos envolvidos são:

- Agressão direta do endotélio por várias substâncias tóxicas contidas na fumaça do cigarro (produtos do cigarro são potentes agressores para células endoteliais)
- Aumento da viscosidade do sangue, da reatividade de plaquetas e da coagulação sanguínea
- Aumento da oxidação de LDL devido aos radicais livres contidos na fumaça.

▸ **Diabetes melito.** Como distúrbio metabólico complexo, com modificações profundas no metabolismo não só de hidratos de carbono como também de lipídeos e proteínas, o diabetes melito está fortemente associado à aterosclerose. Os mecanismos envolvidos são múltiplos:

- Associação com outras condições de risco (pacientes diabéticos muitas vezes têm concomitantemente hipertensão arterial, síndrome metabólica, obesidade etc.)
- Hipercolesterolemia, presente em muitos pacientes
- Glicosilação da glicose. Com a hiperglicemia, formam-se AGE (produtos da glicosilação avançada), os quais se ligam a receptores (RAGE) em macrófagos, linfócitos T, endotélio e células musculares lisas, o que resulta em aumento da liberação de citocinas pró-inflamatórias, de fatores de crescimento, da atividade pró-coagulante e de radicais livres. Estes são muito importantes na oxidação de ácidos graxos nas células endoteliais (ver Figura 29.72).

▸ **Obesidade.** Na obesidade (ver Capítulo 13), vários fatores contribuem para as lesões ateromatosas:

- Dislipidemia
- Aumento da atividade inflamatória (perfil inflamatório encontrado em obesos, associado a modificações no tecido adiposo) e da coagulação sanguínea
- Associação com hipertensão arterial, entre outros fatores pelo aumento da síntese de angiotensinogênio no tecido adiposo
- Resistência à insulina e diabetes melito.

▸ **Síndrome metabólica.** Como descrito no Capítulo 13, na síndrome metabólica coexistem vários dos fatores discutidos anteriormente, como obesidade, dislipidemia, hipertensão arterial, estado pró-inflamatório e hipercoagulabilidade sanguínea.

▸ **Álcool.** Consumo moderado de álcool reduz o risco de lesões ateroscleróticas, embora seja difícil estabelecer o que é “quantidade moderada” para diferentes indivíduos. Bebidas fermentadas são mais protetoras do que as destiladas. O vinho tinto é o mais efetivo, possivelmente pelo conteúdo de polifenóis (resveratrol). Os efeitos são aumento na síntese de NO, redução na proliferação de células musculares lisas e diminuição da agregação plaquetária.

▸ **Agentes infecciosos.** Apesar da natureza inflamatória da aterosclerose e de estudos que associam alguns vírus (citomegalovírus, vírus do herpes) e clamídias com a etiologia da doença, o entendimento atual é que não há evidências suficientes para se atribuir a microrganismos papel causal no processo aterosclerótico.

■ Vasculites

Vasculites são um grupo de doenças relativamente raras caracterizadas por inflamação na parede vascular. Uma característica comum das vasculites é o acometimento de múltiplos órgãos (doença sistêmica); vasculite isolada é incomum.

Em geral, as vasculites sistêmicas são diagnosticadas por seus aspectos clínicos, sem confirmação histopatológica, embora o padrão-ouro do diagnóstico da doença seja inflamação da parede vascular ao exame histopatológico.

Quando um vaso é agredido, pode tornar-se frágil, espesso, estreito ou fibrosado. Por causa das lesões, vasos inflamados resultam em redução do fluxo sanguíneo, com isquemia no território atingido, ou hemorragia, por ruptura da parede. Algumas vasculites resolvem-se sem tratamento, enquanto outras requerem controle a longo prazo, cujo princípio é o uso de medicamentos imunomoduladores, pois distúrbios imunitários estão na base de boa parte dos casos.

Embora a classificação e a nomenclatura das vasculites sejam tema controverso, algumas classificações tentam agrupar as doenças segundo alguns parâmetros. O Consenso originado na Conferência de Chapel Hill (CHC, 2012) leva em conta critérios morfológicos, enquanto a proposta do Colégio Americano de Reumatologia (1990) fundamenta-se em aspectos clínicos. O elemento comum em todas elas é inflamação na parede vascular. Outros dados importantes na classificação são etiologia, patogênese, tipo de vaso acometido e sua localização (órgão afetado), manifestações clínicas, predisposição genética e dados demográficos (idade, gênero, raça etc.).

De acordo com as causas, as vasculites podem ser divididas em duas grandes categorias: infecciosas e não infecciosas. Idealmente, a causa seria a base para melhor categorização das vasculites; entretanto, não se conhece a etiologia da maioria das inflamações vasculares. Por isso, aqui será seguida a classificação e a nomenclatura da CHC.

Segundo a CHC (Figura 16.14), há três tipos principais de vasculites: (1) pequenos vasos (arteríolas ou vênulas); (2) vasos de médio calibre (artérias musculares); (3) vasos de grande calibre (grandes artérias elásticas). Essa classificação não inclui as condições em que existe inflamação vascular mas que não recebem o nome de vasculite; os exemplos mais conhecidos neste contexto são a aterosclerose e a arteriopatia do transplante cardíaco. É importante destacar, ainda, que vasculite de grandes vasos pode afetar, menos frequentemente, vasos menores, enquanto vasculites de pequenos vasos às vezes também comprometem vasos grandes. Alguns vasos são mais propensos a vasculites, como são os capilares renais e pulmonares, os pequenos vasos da pele e a aorta. Os principais tipos de vasculites estão listados no Quadro 16.2.

Vasculites de grandes vasos

Arterites de grandes vasos comprometem tipicamente a aorta e seus ramos maiores. As principais aortites não infecciosas são a arterite de células gigantes e a doença de Takayasu, ambas mais comuns em mulheres. Aortite infecciosa associa-se historicamente à sífilis; com o tratamento desta com penicilina, hoje a aortite sifilítica é incomum no mundo ocidental. Pacientes com diagnóstico histopatológico de aortite devem ser avalia-dos por reumatologista para pesquisar vasculite sistêmica.

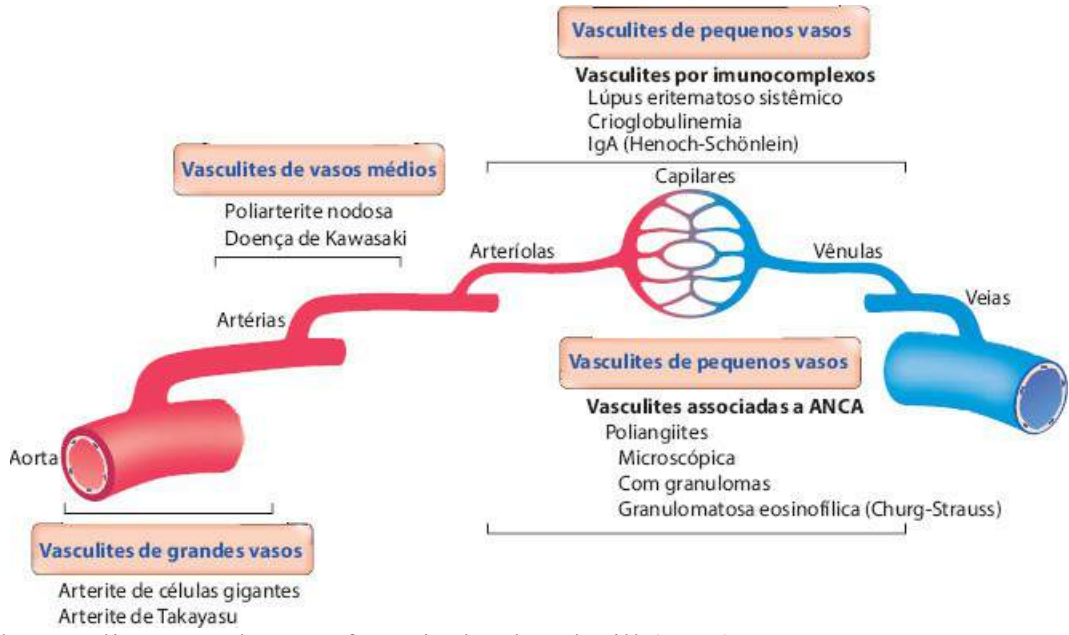



Figura 16.14 Tipos de vasculite, segundo a Conferência de Chapel Hill (2012).

Quadro 16.2 Classificação de vasculites pelo tipo de vaso acometido, segundo a Classificação de Chapel Hill (2012)*

Tipo de vasculite	Principais síndromes	Características principais
Vasculite de grandes vasos	Arterite de células gigantes	Arterites geralmente granulomatosas, com ou sem necrose da parede, multifocais, associadas a aneurismas
	Arterite de Takayasu	
	Poliarterite nodosa	Arterite com necrose fibrinoide de parede vascular, sem relação

Vasculites de vasos de médio calibre		com glomerulonefrite
	Doença de Kawasaki	Arterite predominante nas coronárias e associada a linfadenopatia e lesões mucocutâneas
Vasculite de pequenos vasos	Vasculite associada a ANCA	Vasculite necrosante com poucos imunodepósitos
	Poliangiite microscópica	Vasculite necrosante com poucos imunodepósitos. Glomerulonefrite necrosante frequente
	Poliangiite com granulomas (Wegener)	Inflamação granulomatosa necrosante que acomete vias áreas superiores e pulmões. Glomerulonefrite necrosante frequente
	Poliangiite eosinofílica com granulomas (Churg-Strauss)	Inflamação granulomatosa necrosante rica em eosinófilos. Acometimento de via área superior, além de asma e eosinofilia periférica
	Vasculite por imunocomplexos	Vasculite com depósito de imunoglobulinas ou complemento na parede vascular. Glomerulonefrite frequente
Vasculites de vasos variados	Doença de Behçet	Úlceras aftosas orais e genitais. Vasculite em artérias e veias. Tromboangiite, trombose e aneurisma arterial podem ocorrer
	Síndrome de Cogan	Doença inflamatória ocular e do ouvido interno. Arterite de vasos pequenos, médios e grandes, aneurisma aórtico e valvulite mitral podem ocorrer
Vasculites isoladas	Angiite leucocitoclásica cutânea	Vasculite de artérias e veias de qualquer tamanho de órgãos isolados, sem de acometimento sistêmico. Pode ser multifocal dentro do órgão
	Arterite cutânea	
	Vasculite do sistema nervoso central	
	Aortite isolada	
Vasculites associadas a doenças sistêmicas	Lúpus eritematoso sistêmico	Apresentação variada
	Artrite reumatoide	
	Sarcoidose	
Vasculites associadas a outros agentes	Vírus da hepatite C	Apresentação variada
	Vírus da hepatite B	
	Sífilis	
	Vasculite associada ao câncer	

ANCA = anticorpos anticitoplasma de neutrófilos. *Segundo Jennette JC *et al.*, 2012.

▸ **Arterite de Takayasu (AT).** Consiste em vasculite granulomatosa idiopática crônica de grandes vasos que afeta a aorta e seus principais ramos. A doença acomete indivíduos com menos de 50 anos de idade, o que é uma das principais diferenças com a arterite de células gigantes (esta inicia-se após essa idade). A AT acomete preferencialmente mulheres (80 a 90% dos casos), e o início dos sintomas ocorre entre 10 e 40 anos de idade. No Japão e na América do Sul, predominam lesões arteriais torácicas e cervicais, enquanto em Israel e em outros países da Ásia lesões abdominais são mais comuns. Parece haver componente genético na origem das lesões; alguns estudos mostram maior prevalência em pessoas com HLA-Bw52 e HLA-B39.2. No Japão, a incidência anual é de cerca de 150 novos casos/ano, enquanto nos EUA e na Europa essa cifra é de um a três novos casos/milhão de habitantes.

A inflamação compromete uma porção da aorta torácica ou abdominal e seus ramos ou pode envolver o vaso inteiro. As lesões iniciais surgem geralmente na artéria subclávia esquerda, progredindo para as artérias carótida comum esquerda,

vertebral esquerda, braquiocefálica, subclávia direita, vertebral direita e carótida comum direita. A aorta torácica é comumente acometida; a aorta abdominal e as artérias pulmonares são afetadas em cerca de 50% dos pacientes.

Aortite necrosante é a lesão mais comum na AT e caracteriza-se por necrose multifocal da camada média, infiltrado de mononucleares e fibrose na adventícia. As áreas de necrose são circundadas por macrófagos e células gigantes ocasionais; mesmo quando numerosas, células gigantes isoladamente não significam arterite de células gigantes, pois esta requer uma combinação de achados clínicos e patológicos (ver adiante). Raramente, encontram-se granulomas mal formados. Inflamação na adventícia associa-se a fibrose e obstrui pequenos vasos, causando endarterite obliterante. Embora possa causar dilatação, inclusive aneurisma, a consequência principal da AT é estreitamento da luz vascular (Figura 16.15), o que causa isquemia e diminuição dos pulsos (achado clínico típico da doença). Enquanto a dilatação está ligada a destruição do componente elástico, estenose resulta de grande produção de colágeno.

Figura 16.15 Artéria carótida com doença de Takayasu, mostrando grande espessamento da parede por fibrose, com estreitamento da luz.

▸ **Arterite de células gigantes (ACG).** Trata-se de arterite frequentemente granulomatosa que afeta particularmente a aorta e seus principais ramos, com predileção por ramos das artérias carótida e vertebral. O termo *arterite temporal* não é adequado, apesar de clássico, pois nem todos os pacientes têm envolvimento da artéria temporal, além de outras vasculites poderem acometer essa artéria. As sedes principais da ACG são a aorta, a artéria temporal e a artéria oftálmica. A ACG é a vasculite sistêmica primária com comprometimento aórtico mais comum, com incidência global de 15 a 25 novos casos/100.000/ano. A ACG afeta pessoas acima de 50 anos de idade e é de duas a quatro vezes mais comum em mulheres do que em homens. Polimialgia reumática pode estar presente em até 50% dos casos, iniciando-se antes, durante ou depois das manifestações clínicas da ACG. Parece que ambas são parte do espectro de uma mesma condição patológica.

Devido à intensa proliferação miointimal e oclusão vascular, que em até 20% dos casos pode levar à cegueira súbita (por comprometimento da artéria oftálmica), a ACG é uma emergência médica. O tratamento com altas doses de corticoides deve ser iniciado prontamente para controlar as alterações inflamatórias e prevenir as manifestações isquêmicas, como claudicação mandibular, cegueira e acidentes vasculares cerebrais.

As lesões morfológicas são constituídas por: (1) aortite não necrosante, caracterizada por acometimento mais acentuado da camada média com intenso infiltrado inflamatório rico em macrófagos e ruptura das lâminas elásticas, difusamente, mas sem necrose; (2) arterite de células gigantes, com infiltrado rico em macrófagos, células dendríticas e linfócitos T na região da lâmina elástica interna e células gigantes multinucleadas; granulomas são raros. Na fase tardia, surge neoformação conjuntiva e espessamento intimal e da adventícia.

Como o padrão histológico da ACG pode ser idêntico ao da arterite de Takayasu ou da sarcoidose, correlação anatomoclínica é indispensável. Algumas características ajudam a diferenciar ACG e AT: (a) espessamento da parede aórtica e fibrose acentuada da adventícia são mais evidentes na AT; (b) a ACG associa-se a inflamação mais intensa na porção interna da média; (c) granulomas compactos são mais comuns na AT.

Vasculite de médios vasos

Embora vasculites de grandes vasos possam ocasionalmente acometer vasos de médio calibre, as duas doenças que acometem vasos deste calibre são a poliarterite nodosa e a doença de Kawasaki. Ambas caracterizam-se por comprometer artérias de médio calibre (artérias viscerais principais e seus ramos), embora possam afetar também artérias de qualquer calibre.

▸ **Poliarterite nodosa (PAN).** É doença rara que predomina em homens e acomete sobretudo indivíduos entre 40 e 60 anos. A maioria dos casos é idiopática, porém algumas vezes infecções precedem a doença, sobretudo em crianças, especialmente hepatite pelos vírus B ou C ou infecção por HIV, parvovírus B19 e vírus Epstein-Barr. Nesses casos, trata-se de

PAN secundária. A associação com HBV e HCV é mais comum em países desenvolvidos, enquanto a associação com HIV ocorre preferencialmente em países em desenvolvimento. A PAN tem se tornado doença rara devido, em boa parte, à vacinação contra o vírus da hepatite B.

A PAN tem amplo espectro de apresentações, que vai da forma localizada e isolada, com prognóstico bom e recuperação completa após tratamento de curto prazo, até vasculite necrosante sistêmica; nestes casos, mais comuns, o prognóstico é pior. O quadro clínico inclui febre, mal-estar, perda de peso, manifestações musculoesqueléticas, neuropatia periférica, insuficiên cia renal, gangrena de dedos, miocardiopatia, infartos intestinais e insuficiên cia hepática; muitas dessas manifestações resultam de isquemia e infarto. Qualquer órgão pode ser afetado, com destaque para pele, rim, trato digestivo, nervos e músculos. Acometimento sintomático do pulmão é infrequente. A mortalidade é alta e as recorrências, comuns.

A lesão básica é arterite necrosante de pequenas e médias artérias, sem associação com glomerulonefrite ou vasculites de arteríolas, capilares ou vênulas; o quadro não se associa a anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). O achado histológico principal é destruição da camada média por necrose fibrinoide de artérias musculares (Figura 16.16); o acometimento é segmentar, tanto no comprimento quanto na cir-cunferência do vaso. O aspecto microscópico muda de acordo com a evolução da doença. Na fase aguda, encontra-se infiltrado inflamatório misto; na fase subaguda, a inflamação é mais intensa, com necrose fibrinoide e, às vezes, pseudoaneurisma. A fase reparativa mostra cicatrização com inflamação menos intensa, espessamento intimal, proliferação de miofibroblastos, destruição de fibras elásticas, fibrose da parede e da região perivascular e obstrução arterial. Tal quadro não é específico da PAN, pois pode aparecer em outras vasculites de pequenos vasos, necessitando de correlação clínico-patológica para o diagnóstico definitivo.

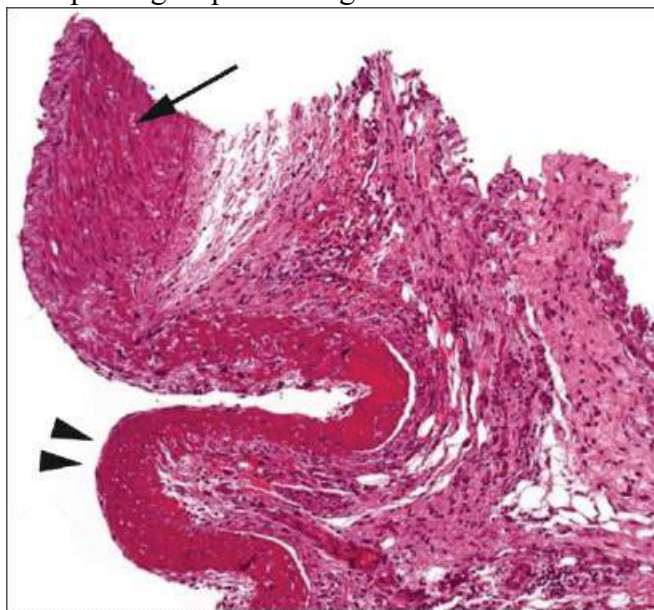



Figura 16.16 Poliarterite nodosa. Necrose fibrinoide da camada média (*pontas de setas*). A *seta* indica segmento normal da parede arterial.

▸ **Doença de Kawasaki.** Com predileção pelas artérias coronárias, é afecção aguda febril caracterizada por vasculite sistêmica de artérias de médio calibre. A doença acomete quase só crianças (80% dos casos), entre 6 meses e 4 anos, com predomínio no gênero masculino. A incidência varia de acordo com grupos étnicos, sendo maior no leste asiático, sobretudo no Japão (239 casos/100.000 < 5 anos de idade). A etiologia não é conhecida. Uma hipótese é que a doença seja causada por algum agente infeccioso que induz reação autoimune em indivíduos geneticamente predispostos. Clinicamente, a doença manifesta-se com febre em todos os casos e eritema e edema nas extremidades, na região da virilha, na orofaringe e nas conjuntivas; pode haver também linfonodomegalia, geralmente unilateral e limitada ao triângulo cervical anterior.

As lesões consistem prinicipalmente em coronarite por células mononucleadas. No início, neutrófilos infiltram a parede vascular, sendo o processo seguido de infiltração por eosinófilos e linfócitos T (principalmente linfócitos T CD8+). O resultado é destruição das células endoteliais, da lâmina elástica e da camada média do vaso, com dilatação da luz e, muitas vezes, formação de aneurisma (ver adiante); infarto ou outras complicações no miocárdio são incomuns.

Vasculites de pequenos vasos

As vasculites de pequenos vasos acometem predominantemente pequenas artérias intraparenquimatosas, arteríolas, capilares e vênulas, embora artérias de médio calibre e veias possam também ser afetadas. Tais vasculites são divididas em dois grupos: (a) vasculites não associadas a imunocomplexos; (b) vasculites associadas a imunocomplexos. Não há diferença histológica entre as duas formas, sendo a distinção entre elas feita pelos aspectos clínicos e laboratoriais da doença.

As *vasculites de pequenos vasos não associadas a imunocomplexos*, também chamadas *pauci-imunes*, mostram frequentemente anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) e correspondem à poliangiite microscópica, à poliangiite com granulomas e à síndrome de Churg-Strauss. As *vasculites associadas a imunocomplexos* podem ser idiopáticas ou, mais comumente, fazem parte de doenças sistêmicas. Entre estas, destacam-se o lúpus eritematoso sistêmico e a artrite reumatoide.

Contudo, várias outras doenças sistêmicas podem associar-se a vasculite de pequenos vasos, principalmente na pele.

Inflamação de pequenos vasos causa manifestações clínicas distintas, dependendo do órgão acometido. Nos rins, o envolvimento de capilares glomerulares causa glomerulonefrite com crescentes. Nos pulmões, usa-se o termo *capilarite* para indicar o acometimento dos vasos da parede alveolar. Na pele, pode surgir a *vasculite leucocitoclásica* (com destruição de leucócitos), a qual se correlaciona com lesões palpáveis e de cor púrpura; nelas, as vênulas pós-capilares são primariamente afetadas.

Vasculites de pequenos vasos pauci-imunes

▸ **Poliangiite com granulomas.** Antigamente chamada granulomatose de Wegener, a poliangiite com granulomas é vasculite sistêmica necrosante associada a ANCA antiproteinase 3 (c-ANCA). Trata-se de doença rara que acomete igualmente homens e mulheres, especialmente entre 45 e 60 anos. A doença caracteriza-se por necrose e granulomas sobretudo no trato respiratório, acompanhados frequentemente de glomerulonefrite pauci-imune, que pode ser rapidamente progressiva (ver Capítulo 17). Manifestações clínicas sugestivas da doença combinados com c-ANCA com especificidade para antiproteinase 3 (encontrado em mais de 90% dos pacientes) é suficiente para o diagnóstico, sem necessidade de exame anatomopatológico. De acordo com os critérios do Colégio Americano de Reumatologia (CAR, 1990), a doença é definida pela presença de pelo menos dois dos seguintes critérios: (1) envolvimento dos seios da face; (2) radiografia do tórax exibindo cavidades, infiltrado fixo ou nódulos pulmonares; (3) sedimento urinário com hematúria ou cilindros hemáticos; (4) granulomas na parede de uma artéria ou na região perivascular de uma artéria ou arterío la. A sensibilidade e especificidade dos critérios do CAR são de 88 e 92%.

▸ **Síndrome de Churg-Strauss.** Atualmente chamada poliangiite com granulomas eosinofílicos, a síndrome de Churg-Strauss (SCS) acomete indivíduos sem predileção por gênero ou grupo étnico, com início entre 35 e 55 anos de idade. Diversos fatores ambientais podem estar associados, como alérgenos, infecções, vacinações e medicamentos. Fatores imunogenéticos podem predispor à SCS, como o HLA-DRB1 e o HLA-DRB4, que aumentam o risco de desenvolver a doença. Infiltração por eosinófilos e agressão endotelial induzida por ANCA são provavelmente os principais mecanismos patogenéticos.

A SCS é uma vasculite granulomatosa necrosante rica em eosinófilos que acomete sobretudo pequenos e médios vasos do trato respiratório associada a asma e eosinofilia periférica. A positividade para ANCA é maior quando o quadro se acompanha de glomerulonefrite.

▸ **Poliangiite microscópica.** Trata-se de afecção autoimune associada a ANCA e caracterizada por vasculite sistêmica de pequenos vasos. A doença tem pequena predominância no gênero masculi no, baixa incidência e início geralmente entre 50 e 60 anos. Sua etiologia é desconhecida, mas existem evidências crescentes de que ANCA, principalmente o que reage com a mieloperoxidase (MPO, pANCA) tem papel patogenético. Como se trata de vasculite sistêmica, diversos órgãos podem ser acometidos, principalmente os rins e os pulmões. Nos rins, há geralmente glomerulonefrite necrosante; nos pulmões, predominam os fenômenos secundários à capilarite.

Vasculites de pequenos vasos associadas a imunocomplexos

▸ **Púrpura de Henoch-Schönlein.** A púrpura de Henoch-Schönlein (PHS) ou vasculite por IgA é vasculite com imunodepósitos IgA1 que acomete pequenos vasos: capilares, vênulas e arteríolas. A PHS é a vasculite sistêmica mais comum da infância, com incidência de 10 a 22 casos/100.000 indivíduos/ ano. Crianças com menos de 10 anos de idade representam mais de 90% dos casos. O pico de incidência está entre 4 e 6 anos, alcançando índices, nesse grupo, de 70/100.000 crianças/ano. A doença manifesta-se sobretudo com sinais e sintomas cutâneos e gastrointestinais. A tríade de púrpura, dor abdominal e artrite pode surgir em qualquer sequência, embora os dois últimos não estejam presentes em todos os pacientes. A maioria dos casos é precedida por manifestações das vias respiratórias superiores. Na pele, é comum o encontro de petéquias e púrpuras palpáveis, preferencialmente nos membros inferiores. Nos rins, pode surgir glomerulonefrite indistinguível da nefropatia por IgA. Qualquer segmento do trato gastrointestinal pode ser acometido, porém predomina o acometimento do intestino delgado.

Existe consenso em se substituir o epônimo "púrpura de Henoch-Schönlein" por vasculite por IgA, pois os depósitos de IgA na parede dos vasos são a característica principal da doença.

▸ **Vasculite crioglobulinêmica.** Crioglobulinas são imunocomplexos que podem induzir vasculite sistêmica de pequenos vasos, sobretudo na pele, nos rins e nos nervos periféricos. Crioglubulinemia pode ser idiopática ou associar-se a algumas afecções, como hepatite C, doenças do tecido conjuntivo e enfermidades linfoproliferativas de células B.

Nas vasculites de pequenos vasos, o dano morfológico depende da etiologia e do órgão afetado, embora características comuns a todas elas incluam necrose fibrinoide associada a infiltrado inflamatório angiocêntrico, fibrina mural ou intraluminal, quantidade variável de leucócitos degenerados e destruição da parede vascular. Extravasamento de hemácias e edema do endotélio são comuns. Nos rins, a doença manifesta-se como glomerulonefrite com crescentes (Figura 16.17 A); nos pulmões, como capilarite alveolar e hemorragia intraalveolar (Figura 16.17 B).

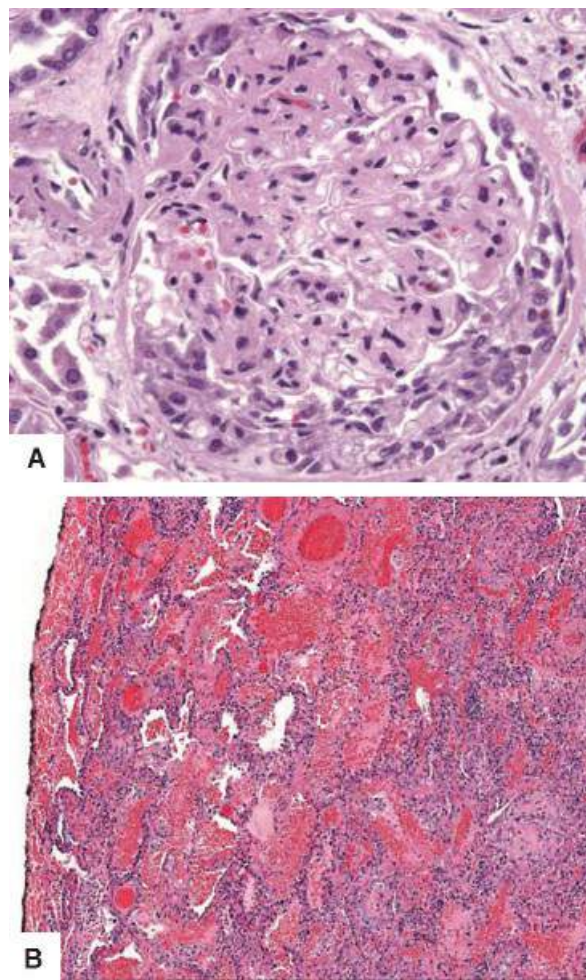



Figura 16.17 Vasculite de pequenos vasos. **A.** Glomerulonefrite crescêntica. **B.** Capilarite pulmonar com hemorragia alveolar.

Alguns achados microscópicos podem indicar determinada doença. Grande quantidade de eosinófilos associados a vasculite é achado valioso na síndrome de Churg-Strauss. Fibrose angiocêntrica ou "estoriforme" pode estar presente em alguns casos de poliangiite com granulomas, assim como no eritema elevado diutino, uma rara doença cutânea que cursa com vasculite de pequenos vasos. A imunofluorescência direta também pode ser de grande auxílio em lesões renais e principalmente cutâneas. É clássica a deposição preferencial de IgA na parede dos pequenos vasos da derme em casos de vasculite por IgA. Depósitos de IgM podem ser vistos em vasculites com fator reumatoide circulante ou com produção de IgM monoclonal, como em casos de vasculite crioglobulinêmica. Ausência de depósito de imunoglobulinas à imunofluorescência indica vasculite pauci-imune, sendo necessário pesquisar ANCA. Entretanto, como a maioria das vasculites de pequenos vasos mostra aspectos histológicos semelhantes, correlação clínica, histopatológica, radiológica e laboratorial é necessária para o diagnóstico correto.

■ Aneurismas

Aneurisma consiste em dilatação localizada de vasos (inclusive do vaso modificado que é o coração) envolvendo as suas três camadas. Na prática médica, não se aplica o termo aneurisma para qualquer dilatação – apenas para as mais marcantes – nem para as dilatações de veias – para estas, utiliza-se o termo *varizes* (ver adiante). Aneurismas formam-se sobretudo na aorta. *Pseudoaneurisma* refere-se ao quadro de ruptura vascular seguida de dissolução do hematoma, resultando em protuberância encapsulada por fibrose, mas sem envolver as três camadas do vaso. Outra sede importante de aneurismas é o encéfalo (ver Capítulo 26), cuja ruptura é causa frequente de hemorragia cerebral grave, letal ou com sequelas variadas. Nas artérias coronárias, aneurismas são incomuns; sua causa mais frequente é a doença de Kawasaki (Figura 16.18), também rara. Muitas vezes, os pacientes com essa arterite evoluem sem complicações.

O quadro clínico dos aneurismas varia conforme a sua localização. Nos da aorta ascendente, a manifestação principal é insuficiência aórtica. Os da aorta descendente podem causar dor, mas muitas vezes permanecem assintomáticos até a ruptura; muitas vezes, são diagnosticados durante estudo radiológico ou palpação de abdome por outros motivos; por último, boa parte dos aneurismas é achado de necrópsia.

Figura 16.18 Aneurisma na artéria coronária (*setas*), na doença de Kawasaki.

Na aorta, aneurisma corresponde a dilatação em que há aumento do diâmetro do vaso de pelo menos 50% em relação ao segmento proximal (Figuras 16.19). Nas artérias coronárias, dilatação discreta, como na aterosclerose, é referida como *remodelamento positivo.* O aspecto macroscópico dos aneurismas é dilatação localizada da luz vascular, que pode ser *fusiforme*, quando todo o vaso se dilata, ou *sacular*, quando somente uma parte dele sofre dilatação. Os aneurismas da aorta ascendente e os das coronárias costumam ser fusiformes, enquanto os da aorta descendente variam mais; os aneurismas do polígono de Willis são quase sempre saculares. Em certo número de casos, existe trombo no interior do aneurisma (Figura 16.20).

Figura 16.19 Aorta abdominal com aneurisma fusiforme.

Microscopicamente, os aneurismas mostram algum grau de desarranjo ou destruição dos componentes fibrilares (fibras colágenas, lâminas e fibras elásticas), não sendo possível, em preparações de rotina, delimitar as três camadas. Nos aneurismas inflamatórios, o infiltrado é predominantemente mononuclear; nos causados pela sífilis e mais ainda nos associados a IgG4, vê-se grande número de plasmócitos (neste último, com grande número de plasmócitos que secretam essa imunoglobulina). Mastócitos, eosinófilos e neutrófilos aparecem em número variável. Muitas vezes, há fibrose na parede. Aterosclerose pode estar presente não só nos casos causados por ela, mas como efeito secundário da inflamação (frequentemente é difícil afirmar o que é causa e o que é consequência). O padrão histopatológico da maioria dos aneurismas da aorta ascendente (inclusive na síndrome de Marfan) é semelhante ao encontrado em dissecções da aorta e será comentado adiante.

Figura 16.20 Corte transversal de aneurisma da aorta abdominal. Trombo laminado com suboclusão da luz arterial.

Etiopatogênese

Há razoável evidência de que o surgimento de dilatação arterial resulte de algum grau de destruição ou enfraquecimento da camada média, em particular das lâminas e fibras do sistema elástico. Exemplo disso é o aneurisma aterosclerótico: ainda que a aterosclerose seja muito prevalente, aneurisma nessa doença não o é. Dilatação aneurismática na aterosclerose ocorre somente em pequena porcentagem das lesões, nas quais há grande destruição da componente elástico (Figura 16.21). Aneurisma na aterosclerose é mais comum na aorta abdominal e mais frequente em homens; o tabagismo é fator de risco importante.

Inflamação de qualquer origem é a causa mais comum de aneurismas, pois as células inflamatórias contêm enzimas proteolíticas capazes de clivar componentes da matriz extracelular, sobretudo elastina. Ateromas que evoluem com aneurisma (mais na aorta, pois em outras artérias isso não costuma acontecer) são aqueles com inflamação mais exuberante. Embora hoje bem menos frequente do que antes da era dos antibióticos, a sífilis também pode causar aneurismas, mais comumente na aorta torácica descendente, em contraste com a aterosclerose (nesta, os aneurismas surgem mais na região abdominal, onde as lesões ateromatosas são mais acentuadas). Arterite de células gigantes, arterite associada a IgG4 e outras arterites podem também causar aneurismas. Há ainda aneurismas inflamatórios, especialmente na aorta, sem agente etiológico definido.

Aneurismas podem dever-se também a anormalidades genéticas, como na síndrome de Marfan, na qual há defeito na fibrilina-1, componente miofibrilar das fibras elásticas.

Nos aneurismas da aorta ascendente, as lâminas e as fibras elásticas estão fragmentadas, mas, ao contrário do que ocorre na aorta descendente, muitos pacientes não têm grande número de células inflamatórias, sendo a fragmentação mais delicada; as fibras colágenas estão diminuídas e fragmentadas ao longo de toda a espessura da camada média.

Alguns pacientes com aneurismas da aorta sofrem dissecção. Por isso, muitos estudos consideram em conjunto essas duas doenças, às vezes com a denominação *doenças dilatativas da aorta ascendente*. É importante realçar ainda que deve haver diferenças que justifiquem que determinados pacientes tenham uma ou outra dessas duas afecções, razão pela qual a etiopatogênese dos aneurismas da aorta ascendente e das dissecções da aorta será discutida conjuntamente.

■ Dissecções arteriais

Dissecção de uma artéria consiste na delaminação da sua parede no sentido longitudinal. As dissecções de maior importância clínica são as da aorta (podendo a partir dela se estender para seus ramos) e das artérias coronárias. Nestas, quando não secundárias à dissecção da aorta, em geral são iatrogênicas e resultam de manipulações, como cateterismo coronário ou cirurgia cardíaca. Dissecção coronariana espontânea é bastante rara e aparece mais em mulheres jovens, em algumas durante a gravidez. Nas artérias coronárias, a clivagem ocorre sobretudo entre as camadas média e adventícia (Figura 16.22). Com a dissecção, cria-se uma falsa luz, paralela à verdadeira. Externamente, a artéria fica mais calibrosa, mas sem que as três camadas estejam envolvidas. As dissecções diferem dos aneurismas verdadeiros; por isso, hoje é pouco usada a denominação antiga de *aneurisma dissecante*.

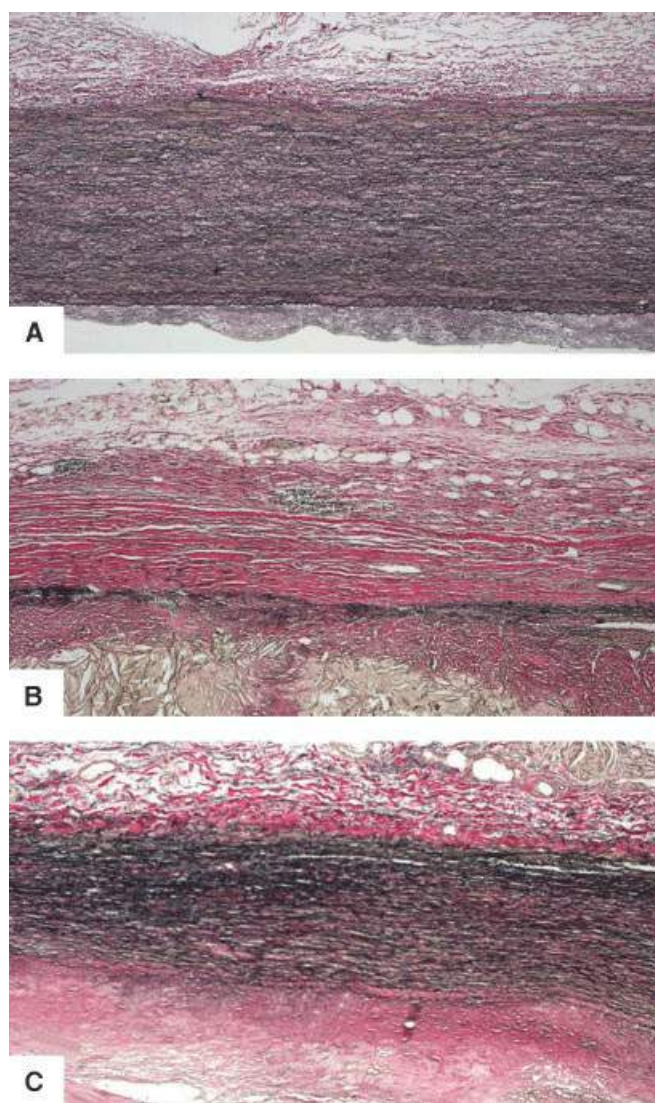



Figura 16.21 Aorta. **A.** Região normal. **B.** Local de aneurisma. **C.** Mesmo vaso de **B**, fora da área do aneurisma. Notar destruição das fibras elásticas, coradas em negro, na região do aneurisma.

Dissecção aó rtica é doença aguda (de instalação abrupta). Clinicamente, predominam dor precordial intensa e síncope. O principal diagnóstico diferencial é o infarto do miocárdio. Sendo este muito mais comum na prática, é habitual que os médicos atendentes, diante de tal quadro, pensem sempre em infarto como primeira hipótese, especialmente em Prontos-Socorros não especializados em Cardiologia. A maior dificuldade no diagnóstico é que em muitos casos nem se tem suspeita clínica de dissecção. Exames por imagens, como o ecocardiograma transesofágico (mas não o transtorácico), res-sonância magnética e tomografia computadorizada mostram os aspectos morfológicos mais importantes.

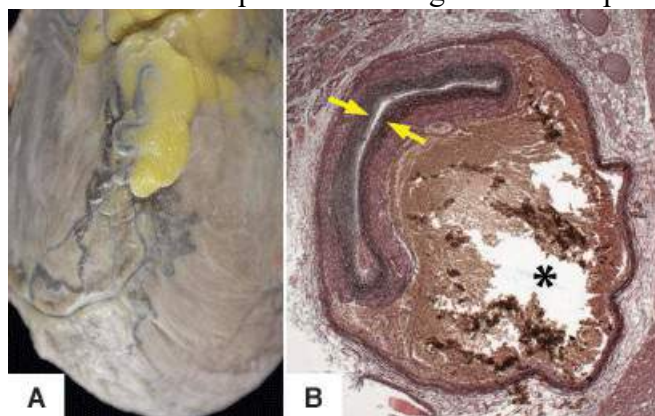



Figura 16.22 Dissecação na artéria coronária. **A.** Hemorragia na superfície no ramo descendente anterior. **B.** Hematoma entre as camadas média e adventícia (*asterisco*), com compressão da luz vascular, esta indicada pelas *setas*.

O risco de rompimento da parede e extravasamento de grande quantidade de sangue é grande. O local mais comum de ruptura é o saco pericárdio, com morte por tamponamento cardíaco (compressão extrínseca do coração por sangue que ocupa o espaço pericárdico); em segundo lugar, a cavidade pleural esquerda. Outro caminho para o sangue é prosseguir pela falsa luz até voltar à luz verdadeira do vaso através de um orifício de reentrada, nem sempre encontrado em exames de imagem ou em necrópsias. Pelo menos em parte dos pacientes, pode haver retorno do sangue para artérias de menor calibre, não

acessíveis aos exames de imagem. Na falsa luz, pode-se formar hematoma. A letalidade é altíssima: sem tratamento, que é eminentemente cirúrgico, a mortalidade é em torno de 1% por hora nos primeiros dois dias, 80% ou mais em duas semanas. De todo modo, parte dos pacientes pode não ter rompimento da parede e sobreviver; nesses casos, a doença é diagnosticada somente na fase crônica.

Na maioria dos casos, as dissecções estão associadas a outras doenças, destacando-se a hipertensão arterial, presente em 70 a 90% dos pacientes. Aumento das cifras pressóricas é de fato importante: há relatos de dissecção na artéria pulmonar (muito mais rara do que na aorta) em pacientes com cardiopatias congênitas acompanhadas de hipertensão pulmonar. No entanto, os pacientes com dissecções constituem apenas uma porcentagem do total de indivíduos hipertensos. Outras doenças associadas são a síndrome de Marfan e outras doenças do tecido conjuntivo. Há também associação com outras lesões do sistema vascular, como valva aórtica bicúspide e coarctação da aorta (esta ao menos em parte por levar a hipertensão arterial). Traumatismos variados, inclusive cirúrgico, podem desencadear dissecções e rupturas da aorta, embora haja indícios de que tal aconteça em artérias já com propensão para a ocorrência da lesão; o aspecto histopatológico é parecido ao das lesões espontâneas, e entre esses há grande número de pessoas hipertensas.

As dissecções podem atingir qualquer região da aorta. Com base na topografia, existem duas classificações de dissecção da aorta, importantes para a abordagem cirúrgica. A classificação de DeBakey divide as dissecções em tipos I (acomete a aorta ascendente e a descendente), II (só a ascendente) e III (só a descendente). A classificação de Stanford, que tem por base o orifício de dissecção, separa os casos em A (orifício na aorta ascendente, reunindo os tipos I e II de DeBakey) e em B, orifício na aorta descendente (tipo III de DeBakey). O tipo I é o mais comum (Figura 16.23). Ruptura completa da aorta, sem delaminação, é rara e considerada variante da dissecção, com a qual compartilha fatores associados e aspecto histopatológico.

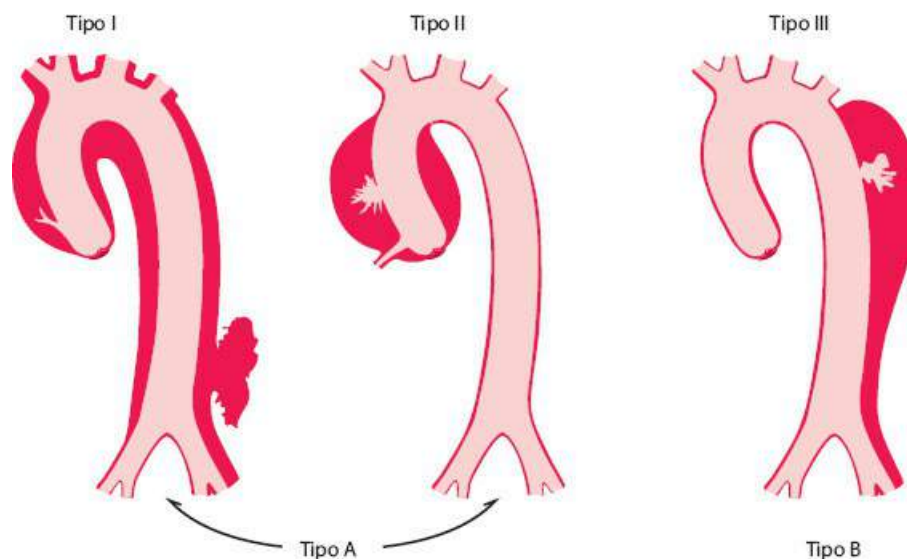



Figura 16.23 Tipos de dissecção da aorta, segundo as classificações de DeBakey (tipos I, II e III) e de Stanford (tipos A e B). No tipo A ou proximal, a lesão intimal localiza-se na aorta ascendente; no tipo B ou distal, a origem está abaixo da emergência da artéria subclávia.

A dissecção inicia-se a partir de ruptura transversal na íntima e parte da média (orifício de dissecção, Figura 16.24 A), em geral único, de extensão variada, situado na maioria dos casos a 2 a 3 cm acima da valva aórtica. A partir dessa solução de continuidade na parede, o sangue penetra até a camada média; a partir desse ponto, disseca a camada média em sentido proximal (retrógrado) ou distal; em alguns casos, a lesão atinge toda a extensão da aorta e alcança as artérias dos membros inferiores. A dissecação corre quase sempre no terço externo da parede (Figura 16.24 B e C). Após trajeto variável, o sangue pode voltar à luz da artéria por um segundo orifício. Com isso, forma-se uma fenda por onde o sangue circula na intimidade da média, o que aumenta o diâmetro do vaso e pode reduzir a sua própria luz ou obstruir orifícios de origem de outras artérias.

As alterações microscópicas nas dissecções e em boa parte dos aneurismas da aorta ascendente são fragmentação delicada, porém difusa das fibras colágenas, das lâminas e das fibras elásticas, aparente diminuição da população de células musculares lisas e acúmulo de material mucoide, que corresponde a proteoglicanos. No passado, deu-se a essa lesão a denominação *necrose cística da média*, que é inadequada, porquanto não existe necrose nem se formam cistos no sentido estrito do termo (cavidade com revestimento). A redução de células musculares lisas pode dever-se a necrose (no momento da delaminação não se encontram sinais de necrose) e/ou apoptose prévias; tal redução pode ser apenas aparente, por aumento dos espaços intercelulares e acúmulo de proteoglicanos. Poucas vezes, vê-se necrose em faixa,

que aliás pode ser secundária à própria dissecção. Os glicosaminoglicanos acumulam-se em determinados locais e formam acúmulos focais (Figura 16.25); sua quantidade total, porém, está diminuída. Há ainda redução das fibras colágenas, globalmente nos aneurismas e mais localizada na metade externa da camada média nas dissecções. À microscopia eletrônica de varredura, encontra-se fragmentação das fibras e lâminas elásticas que resulta em fendas irregulares e transversais ao eixo do vaso (Figura 16.26).

Tais achados não são exclusivos de artérias com essas doenças, pois aortas normais podem apresentá-los, especialmente em indivíduos hipertensos ou idosos. O material mucoide depositado, porém, não é o mesmo: no envelhecimento, o acúmulo deve-se a um tipo específico de glicosaminoglicano, o sulfato de dermatano, que não parece estar aumentado em aneurismas e dissecções. Por outro lado, o quadro histológico das aortas de alguns pacientes com essas doenças pode ser praticamente normal.

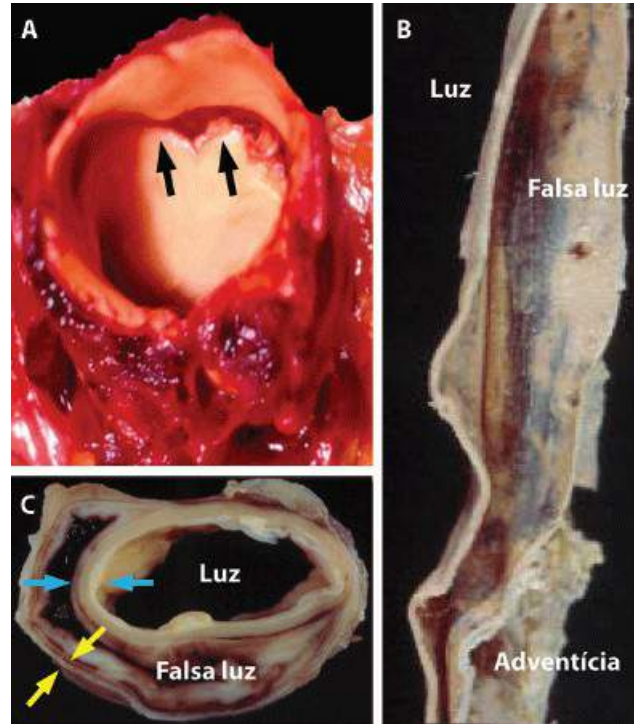



Figura 16.24 Dissecção da aorta. **A.** Orifício de dissecação na região ascendente (*setas*). **B.** Aorta descendente com dissecção extensa. Notar a falsa luz por onde o sangue circula. **C.** Secção transversa do vaso. A delaminação ocorre no terço externo da parede. A capa externa da dissecção (entre as *setas amarelas*) é bem mais fina do que a interna (entre as *setas azuis*).

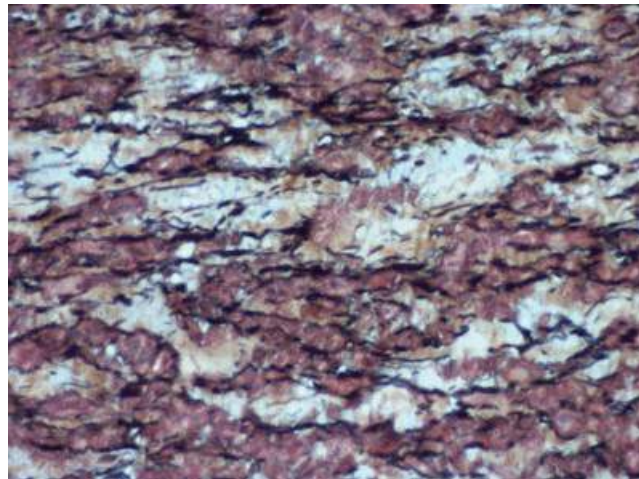



Figura 16.25 Dissecação da aorta. Acúmulo de material mucoide (azulado), fragmentação de fibras elásticas (em preto) e poucas células musculares na camada média da artéria.

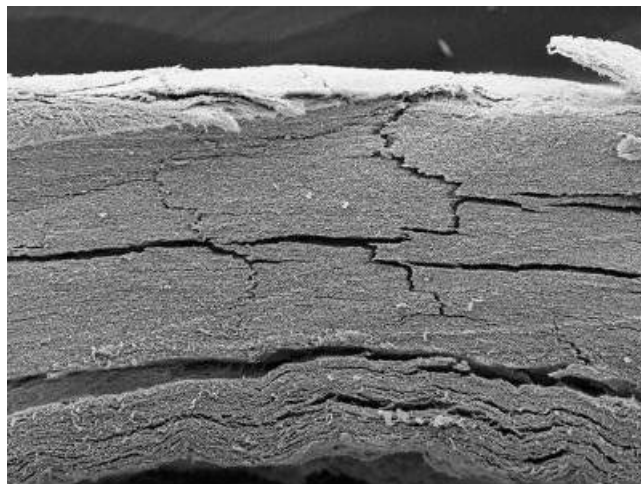



Figura 16.26 Aorta ascendente com aneurisma. A parede contém fendas que parecem fraturas transversais irregulares (microscopia eletrônica de varredura).

A delaminação ocorre quase sempre na metade externa da camada média, próximo da adventícia. Nessa região, existe normalmente menor quantidade de fibras colágenas; em aortas com dissecção, contudo, a redução de fibras colágenas é mais acentuada.

Patogênese

É razoável admitir que, para que ocorra dilatação arterial e, mais ainda, sua delaminação, deve haver alguma fragilidade da parede, embora seja difícil estabelecer com clareza o substrato morfológico do enfraquecimento. A explicação dos fatores que levam à dissecção é complicada pelo fato de que a própria dissecção modifica a parede arterial, dificultando o conhecimento do estado prévio. Ao lado disso, não se conhece modelo experimental dessas lesões, especialmente da dissecção.

Na maioria dos casos, é difícil explicar a fragilidade da parede vascular. De um lado, nem sempre se consegue afirmar, com segurança, se há ou não diminuição do número de células musculares lisas; caso exista, falta identificar sua causa. Aumento ou diminuição de proteoglicanos em certos locais também pode alterar a integridade da parede, embora não se saiba ao certo o que provoca essa modificação. É importante lembrar que em aortas sem dissecção ou aneurisma de indivíduos idosos e hipertensos podem se encontrar tais alterações.

Degradação anormal da matriz extracelular (fragmentação de lâminas e fibras elásticas, redução e fragmentação de fibras colágenas e deposição de proteoglicanos possivelmente degradados) parece ser elemento importante nas lesões. Tal fenômeno poderia ser explicado pela liberação de enzimas proteolíticas por células inflamatórias; no entanto, infiltrado inflamatório nessas lesões é muito escasso ou ausente, sendo difícil justificar degradação por essa via. Postula-se que as próprias células musculares lisas possam liberar enzimas (elastases, colagenases, matrilisina e estromelisina) capazes de hidrolizar macromoléculas extracelulares; tais enzimas estão presentes em aortas com aneurisma ou dissecção. Parece também que o sistema fibrinolítico (plasminogênio/plasmina) possa participar da ação enzimática, pois é o ativador principal de enzimas matriciais (metaloproteases). Admite-se- ainda que o TGF-β, por estimular uma cascata de eventos intracelulares (via SMAD), ativa diversos genes cujos produtos podem induzir tanto deposição de matriz extracelular como sua degradação, por meio de meta-loproteases. Estudos recentes mostram que células musculares lisas de pacientes com aneurisma da aorta ascendente expressam a protease nexina-1, uma serinoprotease capaz de inibir a atividade proteolítica da plasmina, que é o principal ativador de metaloproteases, estas as responsáveis principais pela degradação da matriz extracelular. Por isso mesmo, a nexina-1 pode conferir certa proteção e assumir papel modulador na patogênese da lesão. Em indivíduos com dissecção aguda da aorta, células musculares lisas não expressam nexina-1, o que poderia explicar a perda dessa proteção e, portanto, degradação mais rápida e acentuada da matriz extracelular.

Parte dos pacientes com aneurisma e dissecção apresenta hipertensão arterial, que interfere na dinâmica do biossistema arterial. É de se esperar, portanto, que o sistema renina-angiotensina-aldosterona (SRAA) atue sobre as células musculares lisas dos vasos, uma vez que se trata de importante regulador da pressão arterial. O SRAA compartilha a mesma via de sinalização intracelular do TGF-β (via SMAD) e, portanto, é capaz de desencadear eventos intracelulares independentes deste. A angiotensina II influencia as funções das células do sistema cardiovascular por meio de seus dois receptores de membrana, AT1 e AT2. A ligação da angiotensina II ao receptor AT1 ativa a via SMAD, com estimulação gênica, como a síntese de metaloproteases. Em contrapartida, sua ligação ao receptor AT2 produz efeito antagônico.

Por último, algumas anormalidades gênicas podem resultar nessas lesões. Na síndrome de Marfan, há defeito na fibrilina-1 (componente das fibras elásticas) que resulta em enfraquecimento da parede vascular e maior suscetibilidade a dissecções.

Calcificação de artérias

Em muitas arteriopatias, ocorre deposição de cálcio na parede vascular. Além da aterosclerose, deposição calcárea

ocorre na entidade chamada *calcificação de Monckeberg*, que consiste em calcificação na camada média de artérias musculares, sobretudo nos membros superiores e inferiores, no útero e na tireoide (Figura 16.27). A doença acomete especialmente indivíduos acima de 50 anos de idade. Na forma primária, não se conhece a causa; na secundária, associa-se ao diabetes melito e a insuficiên cia renal crônica com hiperparatireoidismo. Como não afeta a luz vascular, a lesão tem pouca ou nenhuma repercussão clínica.

Outras calcificações arteriais associam-se a defeitos genéticos, como acontece na calcificação arterial generalizada da infância. Calcificação arterial, inclusive na aterosclerose, não depende apenas do excesso de cálcio circulante e pH baixo. Algumas vezes, a deposição de cálcio se dá por processo semelhante ao da formação óssea, com neoformação vascular e atuação de mediadores, especialmente a BMP2 (proteína morfogenética do osso 2), que atua na via do TGF-β.

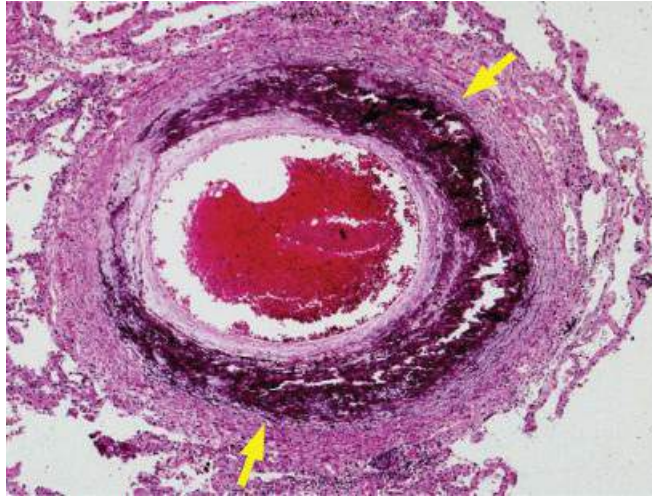



Figura 16.27 Calcificação de Mönckeberg. Deposição de cálcio na camada média da artéria (*setas*).

▸ Doenças das veias

Varizes

Varizes caracterizam-se por dilatação e tortuosidade de veias (Figura 16.28). Na maioria dos casos, as varizes resul-tam de estase sanguínea e insuficiên cia das valvas venosas, em círculo vicioso. Os *membros inferiores* são a sede mais frequente de varizes. Pela postura bípede e vertical, há maior força hidrostática nos membros inferiores, principalmente nas veias superficiais, nas quais é menor o papel da contra-ção da musculatura esquelética como mecanismo auxiliar no retorno venoso. Mulheres são mais propensas a essas varizes, sendo a gravidez perío do de grande suscetibilidade. O avançar da idade aumenta a incidência de varizes. Embora haja dados contraditórios, há evidências de que tais varizes são mais frequentes em pessoas que permanecem paradas em pé (ou seja, sem contração muscular), obesas e/ou com algum grau de insuficiên cia cardíaca. Há famílias com predisposição a varizes, indicando possível influência genética. Outras varizes de importância clínica são as *varizes do esôfago* (ver Capítulo 22) e as *varizes anorretais (hemorroidas)*.

Secundariamente às varizes, aparece edema no interstício adjacente (subcutâneo nos membros inferiores). Outra com-plicação é ruptura vascular, com sangramento de gravidade variada, às vezes fatal, como acontece no rompimento de varizes esofageanas. Varizes favorecem trombose.

Figura 16.28 Varizes superficiais pequenas, em membro inferior.

Trombose

Trombose venosa, que pode se formar em veias superficiais ou profundas, resulta de hipercoagulabilidade do sangue, de estase sanguínea e/ou de lesão endotelial (tríade de Virchow – ver Capítulo 9). As principais condições que favorecem trombose venosa são: (1) estase sanguínea, seja sistêmica (p. ex., insuficiência cardíaca, imobilidade) ou localizada (varizes, compressão venosa etc.); (2) estados de hipercoagulabilidade do sangue, que aparece em alguns cânceres (ver síndrome paraneoplásica, Capítulo 10), obesidade, gestação, uso de anticoncepcionais hormonais, pós-operatório etc. Trombose venosa profunda atinge preferencialmente veias dos membros inferiores e pélvicas.

Trombose venosa tem duas consequências principais: (1) desprendimento ou fragmentação do trombo e formação de êmbolos, cujo destino principal são os pulmões (ver Embolia pulmonar, Capítulo 14); (2) infecção, constituindo a tromboflebite (muitas vezes é difícil saber o que veio primeiro: a infecção ou o trombo, já que um pode levar ao outro fenômeno).

■ Doenças dos vasos linfáticos

Doenças de vasos linfáticos são pouco prevalentes. Quando existe hiperemia passiva (congestão), os vasos linfáticos ficam com maior quantidade de líquido e sofrem dilatação (*linfangectasia*), como ocorre nos pulmões (Figura 16.29 A). Se o vaso linfático é obstruído, forma-se edema no território drenado, constituindo o *linfedema*. Devido à presença de macromoléculas, incluindo proteínas e lipídeos, o linfedema é mais duro e mais difícil de ser absorvido do que o habitual. Embora possa afetar qualquer órgão, é mais frequente nos membros, particularmente nas pernas. Quando estas ficam muito grandes, fala-se em e*lefantíase*. Se o linfedema atinge os intestinos, onde os vasos linfáticos têm importante função no transporte de produtos da digestão, pode ocorrer má absorção intestinal. Devido ao conteúdo gorduroso (quiloso), derrames cavitários com abundante fluido linfático (semelhante ao linfedema) secundários a obstrução linfática (como no ducto torácico) recebem o prefixo "quilo" – *quilotórax*, *quilopericárdio*, *quiloperitônio*.

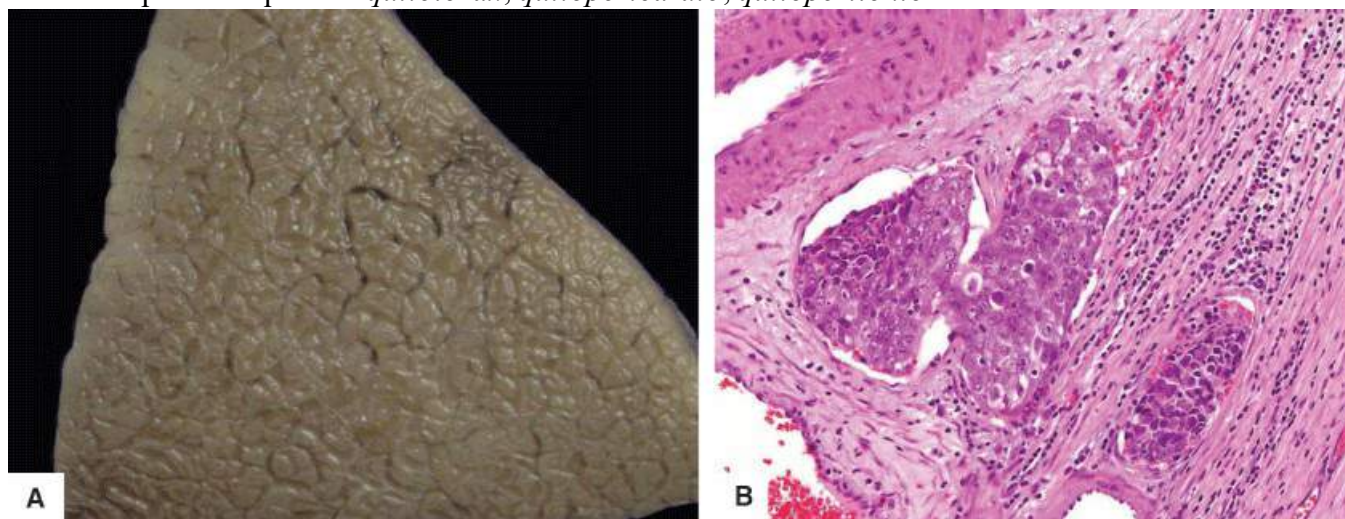



Figura 16.29 Vasos linfáticos. **A.** Superfície pleural de criança com cardiopatia congênita e redução no retorno venoso. Os vasos linfáticos dilatados tornam-se bem evidentes. **B.** Vasos linfáticos com êmbolos de células epiteliais malignas.

As causas de linfedema são variadas; as mais importantes são: (1) primária ou idiopática. Com o avanço do conhecimento, alguns passaram a ser considerados *genéticos*, podendo ou não fazer parte de síndromes raras; (2) iatrogênica, secundária principalmente a radioterapia ou a retirada de linfonodos para tratamento de alguns cânceres (p. ex., remoção de linfonodos axilares no tratamento do câncer da mama); (3) infecciosa, associada a *linfangites*, cujo principal agente é o parasito *Wuchereria bancrofti*, que causa a filariose. Linfedema aumenta a propensão a celulite, pois o fluido linfático acumulado pode funcionar como meio de cultura para agentes infecciosos e interferir no sistema imunitário.

Como os vasos linfáticos são via de circulação de células do sistema imunitário (p. ex., células dendríticas) e as próprias células endoteliais linfáticas podem atuar como células apresentadoras de antígeno, disfunção de vasos linfáticos pode interferir na resposta imunitária. Em inflamações, pode haver linfangiogênese (neoformação de vasos linfáticos), sendo fatores produzidos por macrófagos seus principais efetores. IFN-γ e TGF-β têm ação antiproliferativa sobre vasos linfáticos.

Por último, é importante lembrar que os vasos linfáticos são uma das vias preferenciais de disseminação de células malignas na formação de metástases (Figura 16.29 B). Há indícios de que certos tumores possam induzir linfangiogênese.

Amiloidose vascular

Diferentes tipos de amiloide (p. ex., cadeias leves de imunoglobulinas, β_2-microglobulina, transtiretina, β-amiloide na doença de Alzheimer – ver Capítulo 6) podem depositar-se na parede de vasos de vários tipos e calibres. As artérias são as mais atingidas (Figura 16.30), mas há relatos de acometimento de capilares e vasos linfáticos. Os depósitos podem estar presentes nas camadas íntima, média ou adventícia, além de na região perivascular. Amiloidose vascular pode causar alterações no fluxo coronariano, carotídeo e vascular periférico das extremidades, além de disfunção renovascular. Depósitos de amiloide em pequenos vasos do sistema nervoso central podem resultar em declínio cogniti-

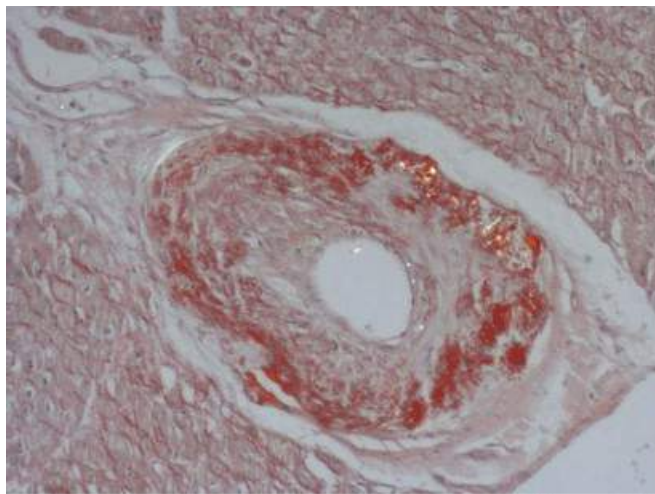



Figura 16.30 Amiloidose da artéria coronária. Coloração pelo vermelho-Congo, com depósito na cor laranja sob microscopia de luz comum. vo, demência, manifestações isquêmicas transitórias e infartos encefálicos. Existe ainda a amiloidose na camada média de artérias, cujo precursor parece ser a proteína chamada medina. Embora pouco estudada, segundo alguns estudos tal tipo de amiloidose aumenta com o envelhecimento e seria uma das formas mais prevalentes de depósito amiloide em humanos.

Neoplasias e malformações vasculares

Neoplasias de vasos sanguíneos e linfáticos variam desde tumores benignos, como os hemangiomas, até lesões malignas muito agressivas, como os angiossarcomas. A maioria das neoplasias vasculares origina-se em vasos de tecidos moles, sendo raras as neoplasias que surgem em grandes vasos (aorta, artéria pulmonar, veia cava). Do ponto de vista histológico e de comportamento clínico, as neoplasias vasculares são divididas em lesões benignas, de grau intermediário e malignas. Ao lado dessas, existem lesões congênitas denominadas malformações vasculares, algumas classificados como hemangiomas. Linfangiomas na infância são considerados malformações congênitas.

Hemangiomas

Hemangioma representa um grupo heterogêneo de lesões vasculares benignas com várias entidades clinicopatológicas. Os critérios de classificação são: (a) apresentação clínica ou entidade clinicopatológica; (b) tipo de vaso.

Hemangiomas infantis (ou juvenis) são o tumor mais co-mum, presentes em cerca de 10% da população. Fatores de risco incluem gênero feminino, prematuridade, baixo peso ao nascer e pele clara. Tais tumores têm alta taxa de regressão espontânea, com involução completa em grande número deles. A maioria dos hemangiomas é esporádica, sem evidência de influência genética. Raramente, hemangiomas múltiplos do trato gastrointestinal e lesões na face fazem parte de hemangiomatose. Hemangiomas gigantes podem resultar em trombose e coagulopatia.

Segundo o tipo de vaso proliferado, os hemangiomas podem ser capilares, cavernosos ou venosos. Em alguns casos, pode haver diferenciação linfática combinada (hemangioma e linfangioma), empregando-se a denominação angioma misto. Há também subtipos particulares, descritos adiante.

Hemangiomas capilares, que são os mais prevalentes, cons-tituem um grupo clinicopatológico heterogêneo, sendo os hemangiomas cutâneos e os hemangiomas intra musculares os representantes mais comuns. Histologicamente, caracterizam-se por pequenos canais vasculares com alinhamento en-dotelial único e circundados por pericitos (Figura 16.31 A). *Hemangiomas cavernosos* são definidos como grandes espaços vasculares dilatados com pericitos menos frequentes. *Hemangiomas arteriovenosos* (mais comumente considera-dos malformações arteriovenosas) são lesões com uma rede complexa de estruturas venosas e arteriais intercomunicantes (Figura 16.31 B), comuns no subcutâneo ou em outros teci-dos moles. Embora frequentes em jovens mas diferentemente dos hemangiomas juvenis, os hemangiomas arteriovenosos geralmente não involuem, podendo até aumentar de volume em momentos de estímulos hormonais, como puberdade e gravidez.

Hemangioma epitelioide é uma variante encontrada comumente na derme. O tumor surge em geral em adultos, com pequena predileção pelo gênero feminino e pela região da ca beça e pescoço. A lesão é bem delimitada, nodular e menor que 2 cm. Microscopicamente, encontra-se proliferação de capilares formados por células epitelioides grandes, com citoplasma abundante, associados a um segmento arterial lesado e a pequenos trombos. A lesão é benigna e curável por excisão, mas pode haver recorrência local.

Hemangioma capilar lobular é neoplasia também conhecida como *granuloma piogênico*, denominação imprópria por que a lesão não é granulomatosa nem supurativa. Trata-se de lesão comum na infância, com prevalência de até 1% em alguns estudos, mas raro antes de 3 meses de vida. Os locais mais acometidos são cabeça, pescoço, mucosa oral e conjuntiva. Raramente, a lesão é disseminada. Alguns casos estão associados a malformações vasculares, eczema, picada de insetos, traumatismo e terapia tópica com alguns fármacos. A lesão é tipicamente exofítica e ulcerada, sendo formada pela proliferação lobular de capilares com estroma edematoso e frouxo, associada comumente a infiltrado neutrofílico.

Sarcoma de Kaposi

Embora tenha sido descrito no fim do século 19, a importância dessa lesão vascular cresceu substancialmente a partir da década de 1980 por causa da infecção pelo HIV e da epidemia de AIDS. Sarcoma de Kaposi pode apresentar-se sob duas formas: (a) clássica; (b) relacionada com o HIV. O tumor tem forte relação com imunossupressão e infecção pelo herpesvírus humano 8 (HHV-8). Trata-se de neoplasia de baixo grau de malignidade que se origina de células mesenquimais.

A *forma clássica*, mais comum na África Central e em regiões do Mediterrâneo e rara no mundo ocidental, é mais prevalente em homens acima de 60 anos. As lesões cutâneas são avermelhadas e se originam mais frequentemente nas partes distais dos membros. Casos raros podem mostrar acometimento de linfonodos e órgãos internos. Pacientes idosos podem falecer por doença recorrente.

O *sarcoma de Kaposi relacionado com o HIV* ocorre em qualquer idade, sendo hoje menos prevalente devido ao tratamento antirretroviral (ver Capítulo 33). As lesões podem ocorrer em qualquer local, como mucosas gástrica e entérica, linfonodos, pulmões e outros órgãos sólidos.

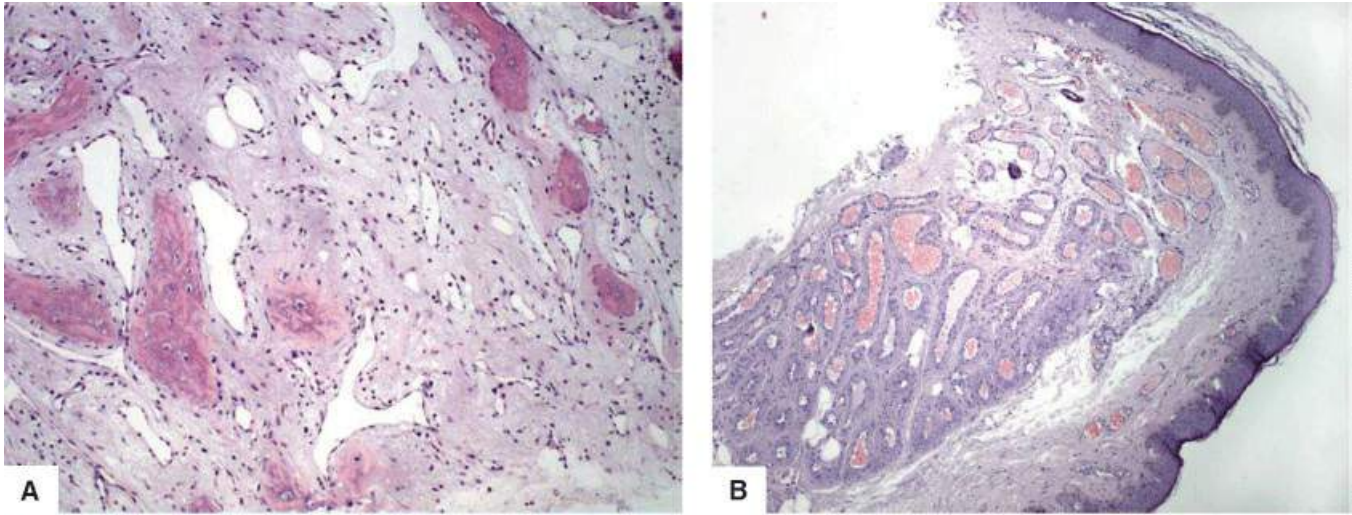



Figura 16.31 Hemangiomas. **A.** Hemangioma capilar em tecido ósseo de vértebra. Proliferação de estruturas vasculares de parede delgada em meio a matriz óssea. **B.** Hemangioma arteriovenoso na pele. Algumas estruturas vasculares têm parede espessa (diferenciação arterial), enquanto em outras o padrão é de veias (diferenciação venosa).

As células tumorais são fusiformes e formam vasos as-sociados a hemácias, hemossiderina e fibrose. Atipias são discretas ou moderadas. A atividade mitótica é baixa. As lesões cutâ neas iniciais resumem-se a proliferação sutil de pequenos canais vasculares; só mais tarde é que aparece o tumor. As células neoplásicas formam canais vasculares ou estruturas sólidas fusiformes, em meio ao estroma. Deposição de hemossiderina e infiltrado linfoplasmocitário são frequentes (Figuras 16.32). Imuno-histoquímica para HHV-8 é positiva na quase na totalidade dos casos. O tumor é também positivo para marcadores vasculares, como CD31, CD34 e ERG. O diagnóstico diferencial inclui angiodermatite, hemangioendotelioma, granuloma piogênico, linfangioendotelioma e outros tumores fusocelulares, além de outros sarcomas no caso de acometimento generalizado de vários órgãos.

Hemangioendotelioma

Trata-se de neoplasia vascular de baixo grau de malignidade cuja evolução clínica é variável. A lesão aparece principalmente em adultos, com predominância em mulheres. O tumor surge em tecidos moles profundos, na pele e em órgãos profundos, principalmente fígado, ossos e pulmões. A lesão varia de menos de 1 cm até grandes massas que podem chegar a 10 cm. Microscopicamente, caracteriza-se pela proliferação de células epitelioides em cordões ou arranjos sólidos que formam veias pequenas, em meio a abundante matriz extracelular mixoide ou hialina. As células tumorais têm citoplasma geralmente amplo com inclusões intracitoplasmáticas frequentes. A atividade mitótica é geralmente baixa. Há algu-mas variantes que se associam a apresentações clínicas distintas, como o hemangioendotelioma epitelioide, mais comum, e outros menos frequentes, como o hemangioendotelioma retiforme e o hemangioendotelioma kaposiforme. A maioria dos hemangioendoteliomas epitelioides tem a translocação recíproca dos genes *CAMTA1* e *WWTR1*. Há relatos também da translocação t(1;3)(p36.3;q25). O tratamento consiste em excisão completa. Cerca de 30% desses tumores pode recorrer ou dar metástases.

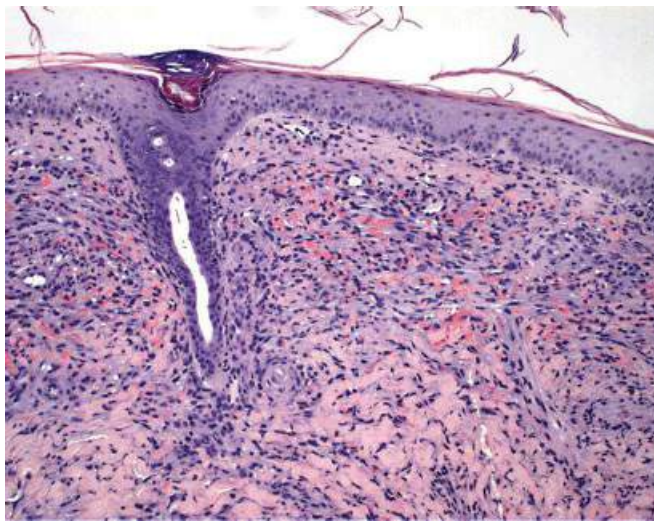



Figura 16.32 Sarcoma de Kaposi cutâneo, fase de placa. As células tumorais são alongadas e proliferam na derme superficial, associadas a hemácias e fibrose. A epiderme é hipotrófica.

Angiossarcoma

Angiossarcoma é tumor raro de origem endotelial que se origina em tecidos moles, pele e órgãos sólidos. Podem ser cutâneos, viscerais (inclusive o coração, onde são os tumores malignos mais comuns) e profundos (tecidos moles). O tumor é mais comum em homens e aparece na idade adulta. Exposição ao sol, linfedema crônico, radiação e algumas substâncias químicas são considerados fatores de risco. Histologicamente, o tumor pode ser: (1) bem diferenciado, em que se formam espaços vasculares irregulares e anastomosados, alinhados por células endoteliais com atipia variável e alto índice mitótico (Figura 16.33 A); (2) pouco diferenciado, que é lesão sólida e necessita de imuno-histoquímica para confirmação da origem vascular, cujos marcadores mais usados são CD31, CD34, Fator VIII e Fli-1 (Figura 16.33 B). Alguns angiossarcomas apresentam amplificação do oncogene *MYC*.

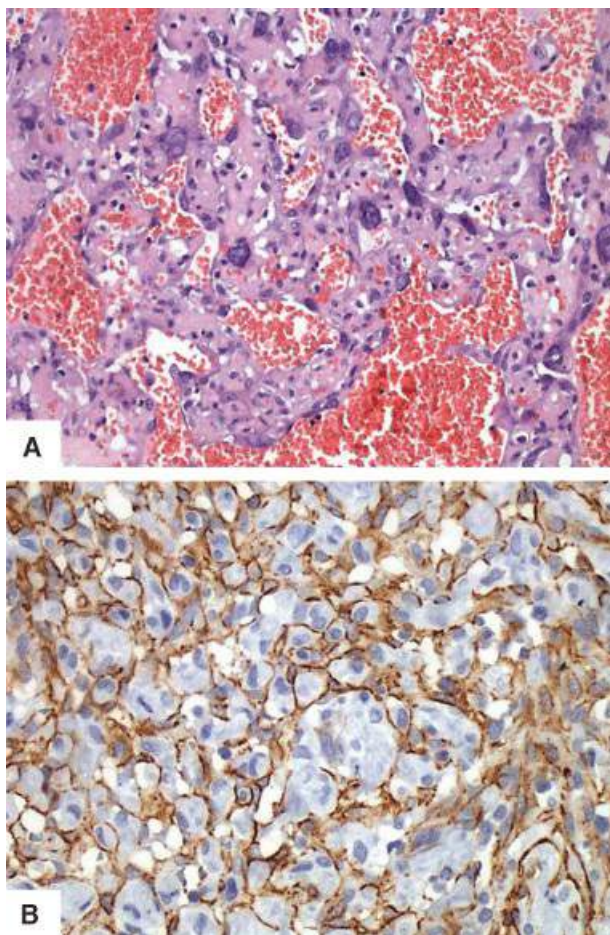



Figura 16.33 Angiossarcoma esplênico. **A.** Neoplasia vascular formada por células com acentuada atipia e núcleos pleomórficos. Os canais vasculares são complexos, anastomosados e preenchidos por hemácias. **B.** Positividade membranosa para CD31 confirma a natureza endotelial das células atípicas (imuno-histoquímica).

Linfangioma

Linfangiomas são tumores (ou malformações) incomuns do sistema linfático. As lesões podem ocorrer em qualquer parte do corpo, principalmente na pele e em mucosas, com predileção para a região da cabeça e do pescoço. Na pele, é chamado

também de linfangioma circunscrito. Trata-se de tumores be-nignos curáveis por excisão simples, com baixa taxa de recorrência. Microscopicamente, a lesão é formada por canais linfáticos grandes em meio a estroma frouxo e pouco celular. Em vasos linfáticos maiores, pode haver células musculares lisas na parede. Agregados linfoides e mastócitos são comuns.

Linfangioendotelioma

É tumor benigno raro, mas de grande importância para o patologista, pois pode causar confusão histológica com o sarcoma de Kaposi. A lesão apresenta-se como pápula ou mácula que pode progredir e aumentar de tamanho por anos, podendo chegar a mais de 10 cm de diâmetro. Não há predileção por gênero ou idade. Os locais mais afetados são ombros, bra-ço, cabeça, pescoço e membros inferiores. Ao microscópio, encontra-se proliferação de pequenos canais linfáticos anastomosados, com celularidade maior do que no linfangioma, sem atividade mitótica. Não há associação com linfedema ou malformação vascular.

Malformações vasculares | Fístulas

Durante a embriogênese, formam-se plexos vasculares primitivos que se diferenciam progressivamente nos diversos tipos de vasos. Defeitos nesse processo podem resultar em *malformações vasculares*, com parada em determinados pontos, podendo afetar capilares, veias, artérias e vasos linfáticos, ou causar lesões mistas. Tais anomalias estão presentes ao nascimento, mas há casos que aparecem somente mais tarde. *Telangiectasias* são dilatações de pequenos vasos, podendo ter origem malformativa ou ser secundárias a ação hormonal. As malformações vasculares de maior importância estão no sistema nervoso central.

Fístulas arteriovenosas, que podem ser congênitas ou ad-quiridas, são lesões em que o sangue passa diretamente do território arterial para o venoso, sem passar por capilares. Fístulas adquiridas formam-se após infecções, traumatismos ou ruptura de aneurisma. Tais fístulas podem originar-se em diversos territórios, do que dependem sua gravidade, suas manifestações clínicas e seu tratamento.

▸ Leitura complementar

BORGES, LF, GOMEZ, D, LECLERCQ, A *et al.* Fibrinolytic activities are associated with smooth muscle cells in aneurysms of the ascending aorta. *Histopathology, 57(6)*: 917-32, 2010.

CUENI, LN, DETMAR, M. The lymphatic system in health and disease. *Lymphat Res Biol, 6*:109-122, 2008.

BORGES, LF, BLINI, JPF, DIAS, RR, GUTIERREZ, PS. Why do aortas cleave or dilate? Clues from an electronic scanning microscopy study in human ascending aortas. *J Vasc Res, 51*: 50-57, 2014. *doi*:10.1159/000356296.

BURKE, AP, TAVORA, F, NARULA, N *et al.* Aortitis and ascending aortic aneurysm: description of 52 cases and proposal of a histologic classification. *Human Pathol, 39*:514-26, 2008.

FERRÃO, FM, LARA, LS, LOEW, J. Renin-angiotensin system in the kidney: What is new? *World J Nephrol*, *3*:64-76, 2014. doi: 10.5527/wjn.v3.i3.64.

FISHBEIN, GA, FISHBEIN, MC. Arteriosclerosis: rethinking the current classification. *Arch Pathol Lab Med*, *133(8)*:1309-16, 2009. doi: 10.1043/1543-2165-133.8.1309.

JENNETTE, JC, FALK, RJ, BACON, PA *et al.,* 2012 revised International Chapel Hill Consensus Conference Nomenclature of Vasculitides. *Arthritis Rheum, 65*:1-11, 2013. doi: 10.1002/art.37715.

JOHNSON, RJ, LANASPA, MA, SANCHEZ-LOZADA, LG, RODRIGUEZITURBE, B. Invited Review - The Discovery of Hypertension, Evolving Views on the Role of the Kidneys, and Current Hot Topics. *Am J Physiol Renal Physiol*. 2014 Nov 5:ajprenal.00503.2014. doi: 10.1152/ajprenal.00503.2014.

LIM, CS, DAVIES, AH. Pathogenesis of primary varicose veins. *Br J Surg, 96*:1231-1242, 2009.

LIBBY, P, RIDKER, PM, HANSSON, GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*, *473*:317-25, 2011. doi: 10.1038/ nature10146.

LIBBY, P, RIDKER, PM, HANSSON, GK. Progress and challenges in translating the biology of atherosclerosis. *Nature*, *473*:317-25, 2011. doi: 10.1038/ nature10146.

LIM, CS, DAVIES, AH. Pathogenesis of primary varicose veins. *Br J Surg, 96*:1231-1242, 2009.

MICHEL, JB, TOUAT, Z, HOUARD, X *et al.* New concepts in human abdominal aortic aneurysm patho-physiology: comparison with ascending aortic and other locations. *In*: SAKALIHASAN, N, KUIVANIEMI, H, MICHEL, JB, ed. Aortic Aneurysms: New Insights into an Old Problem. Liège, Editions de l'Université de Liège, 2008; p165-185.

17

Sistema Urinário

Denise Maria Avancini Costa Malheiros ■ Fernanda de Barros Correia Cavalcanti ■ Leonardo de Abreu Testagrossa ■ Daísa Silva Ribeiro David ■ Stanley de Almeida Araújo

Rim

O rim é órgão de alta complexidade que exerce papel essencial na homeostase do organismo. Sua atuação principal é no papel de filtro incansável, processando em média 1.700 L de sangue para eliminar escórias metabólicas e toxinas por meio da produção de cerca de 1 a 2 L de urina a cada dia. Outras funções incluem manutenção do pH sanguíneo, regulação do balanço hidroeletrolítico e controle da pressão arterial. Além dessas, exerce ainda papel endócrino, por meio da síntese de hormônios e de substâncias vasoativas, como eritopoetina, renina, prostaglandinas e cininas. Para desempenhar tantas funções, o rim conta com uma estrutura altamente especializada.

Aspectos da normalidade

As primeiras ilustrações detalhadas do trato urinário foram elaboradas por Leonardo da Vinci, no século 16, a partir do estudo de cadáveres dissecados. No século seguinte, utilizando microscópio de luz desenvolvido por Galileo Galilei, Marcello Malpighi descreveu os corpúsculos renais, ou de Malpighi (glomérulos). Mais recentemente, importantes avanços tecnológicos disponibilizaram melhores e mais potentes microscópios, reagentes imuno-histoquímicos mais específicos e técnicas de estudo molecular mais avançadas, que permitem a exploração de novos aspectos da estrutura do parênquima renal e maior conhecimento da sua função.

O rim humano adulto pesa em torno de 150 g (0,5% do peso corporal). Ao corte, apresenta a região cortical, que mede 1,0 a 1,5 cm de espessura, e a região medular. A primeira prolonga-se entre as pirâmides renais, que constituem a medular, dando origem às colunas renais. As pirâmides e a cortical que as envolvem constituem os lobos renais; os lóbulos são subunidades da cortical cujo centro é ocupado por estriações indistintas, os raios medulares, formados por túbulos e grupos de glomérulos. O ápice das pirâmides constitui as papilas, que se abrem em 12 cálices menores; estes correspondem a subdivisões de dois ou três cálices maiores, que nascem de ampla dilatação do ureter, a pelve renal.

O rim é constituído por unidades funcionais, os *néfrons*, cujo número varia entre 1 e 2 milhões. O néfron compreende o glomérulo, que produz o ultrafiltrado do plasma, e os túbulos (túbulo contorcido proximal, alça de Henle e túbulo contorcido distal), que modifica o filtrado glomerular para produzir urina. O néfron abre-se no sistema dos túbulos coletores.

O *glomérulo* é formado pela cápsula de Bowman, por um novelo de 20 a 40 alças anastomosadas de capilares fenestrados e pelo mesângio (Figura 17.1). As alças capilares enoveladas aumentam enormemente a superfície de filtração (equivalente a cerca de 13 km de extensão. Há dois polos: o urinário, que se continua com o túbulo proximal, e o vascular, através do qual entra a arteríola aferente e sai a eferente. No polo urinário, o epitélio da cápsula de Bowman se continua com o epitélio do túbulo proximal. No polo vascular, o revestimento epitelial da cápsula se dobra e se continua com o epitélio que envolve as alças capilares, formando o folheto visceral. O espaço entre os dois folhetos constitui o espaço subcapsular ou de Bowman.

O *epitélio parietal* do glomérulo é achatado. O *epitélio visceral* consiste em células especializadas com longas expansões citoplasmáticas (*podócitos*), das quais surgem prolongamentos (pés dos podócitos) que entram em contato íntimo com a membrana basal glomerular, a qual se interpõe entre os podócitos e as células endoteliais. Os espaços de fuga (fendas de filtração) entre os processos podais formam um conjunto de microcanais (20 a 30 nm) interligados e separados da membrana basal por delgado diafragma. Além de ter papel na barreira de filtração glomerular, o epitélio visceral ou podocitário participa na síntese de componentes da membrana basal.

A *membrana basal glomerular (MBG)* possui carga negativa, sendo constituída por um gel polianiônico hidratado composto por diversos componentes (colágeno tipo IV, laminina, proteoglicanos, especialmente sulfato de heparano, fibronectina e outras glicoproteínas). O colágeno tipo IV forma uma estrutura em rede à qual se ligam outras glicoproteínas; a natureza porosa do conjunto e a carga negativa conferem à membrana basal permeabilidade seletiva; alterações físico-químicas de seus componentes estão associadas a diversas glomerulopatias. Tais componentes atuam ainda como sítios antigênicos ou de defeitos genéticos. A MBG (espessura de 300 nm em adultos) apresenta três zonas: uma central (lâmina densa), a mais desenvolvida; uma externa clara (lâmina rara externa), em contato com os processos podais; outra interna (lâmina rara interna), também clara, sobre a qual se assentam as células endoteliais.

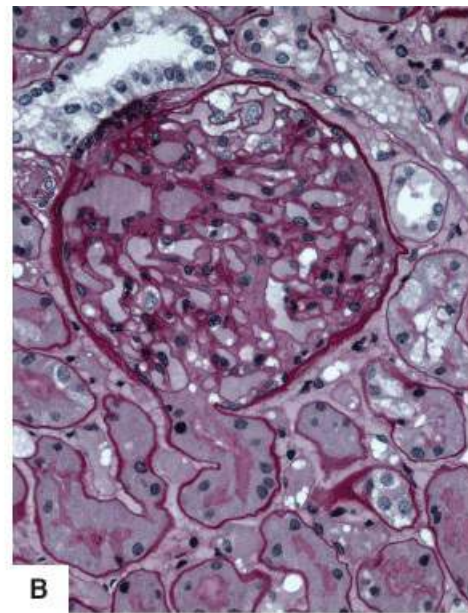
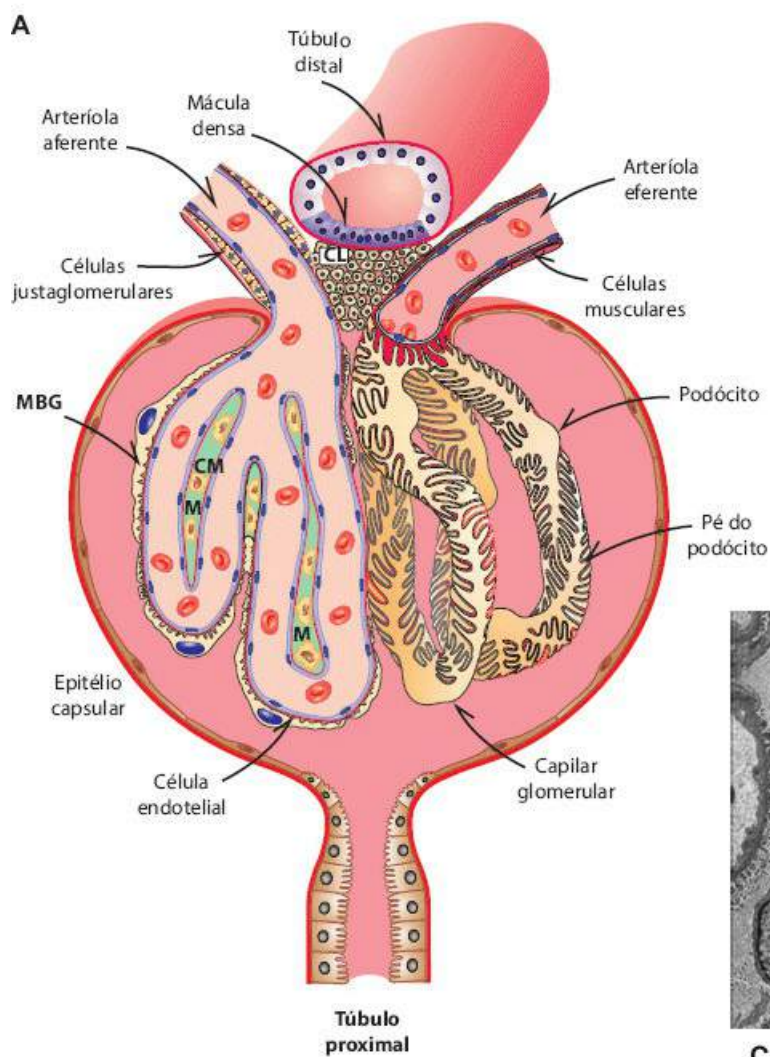



Figura 17.1 Rim normal. **A.** Representação esquemática de um glomérulo. Na metade à esquerda na figura, os capilares glomerulares estão cortados longitudinalmente para mostrar as células e a luz; na metade à direita, eles são vistos por fora. MBG = membrana basal glomerular; CM = célula mesangial; M = matriz mesangial; CL = células lacis. **B.** Glomérulo com alças capilares pérvias, membrana basal delicada, matriz e células mesangiais. O polo urinário está na parte inferior do glomérulo. **C.** Micrografia eletrônica mostrando cápsula de Bowman (CB), alças capilares abertas revestidas por endotélio (E) e contendo hemácias (H). Externamente à membrana basal glomerular, existem podócitos (P) e seus pés delicados. Entre os podócitos encontra-se o espaço de Bowman (EB) (3.300×).

As *células endoteliais* possuem expansões citoplasmáticas delgadas e são perfuradas por poros ou fenestrações que medem 70 a 100 nm de diâmetro. O conjunto *endotélio-membrana basal-célula epitelial* representa a *barreira de filtração glomerular*. Não há barreira à passagem de água, eletrólitos e outros solutos de baixo peso molecular; existe obstáculo, principalmente na membrana basal, à filtração de macromoléculas com peso molecular acima de 70 kD ou raio molecular superior a 3,5 nm. Os poliânions, que incluem o proteoglicano sulfato de heparano e a camada sialoproteica, esta última especialmente na superfície das células epiteliais, bloqueiam moléculas aniônicas, mesmo as de menores peso e raio molecular. Por isso, explica-se a passagem de quantidade muito pequena da molécula negativa de albumina, além da resposta diversificada do glomérulo às moléculas antigênicas, dependendo da sua carga. O filtrado glomerular é, portanto, isotônico e praticamente sem proteínas.

O *mesângio* é a formação centrolobular ou axial do glomérulo, sendo constituído por células com limites mal definidos e matriz amorfa, finamente fibrilar. No lado axial, os capilares glomerulares não ficam revestidos pela membrana basal e, dessa forma, as células endoteliais mantêm contato direto com o mesângio; lateralmente, o mesângio limita-se com a reflexão contínua da membrana basal e fica coberto pelos processos podais dos podócitos. O mesângio é contíguo ao aparelho justaglomerular e mantém contato com as arteríolas, o túbulo distal e a mácula densa. O mesângio serve como suporte do tufo capilar e participa na regulação do fluxo sanguíneo, por meio da contratilidade de suas células, que respondem a agentes neuro-humorais, inclusive a angiotensina II. Com a zona subendotelial, forma o sistema subendotelial-mesangial, que parece atuar como mecanismo de “limpeza” do glomérulo, influenciando na manutenção da permeabilidade e da integridade da parede capilar. As células mesangiais removem macromoléculas na região subendotelial (são fagócitos), são contráteis, secretam substâncias (p. ex., citocinas, prostaglandinas) e podem proliferar. Tais propriedades são importantes na gênese, na evolução e na caracterização de muitas glomerulopatias.

O *túbulo proximal*, que começa no polo urinário e termina na alça de Henle, mede aproximadamente 14 mm de comprimento e é muito tortuoso. É revestido por células cúbicas que possuem numerosas mitocôndrias e orla em escova, rica em microvilosidades, além de interdigitações celulares que aumentam muito a superfície de reabsorção. A reabsorção tubular corresponde a dois terços do filtrado glomerular e se faz por mecanismos especiais e/ou de transporte ativo. Por meio dela, a concentração de sódio na urina é igual à do plasma e a de bicarbonato, a cerca de 10%; a urina praticamente não contém glicose ou aminoácidos. O paratormônio aumenta a absorção de cálcio e magnésio e inibe a absorção de fosfato e bicarbonato, participando também no metabolismo da vitamina D.

A *alça de Henle* tem forma de U, com uma parte descen-dente e delgada e outra ascendente e larga. A porção descendente é revestida por epitélio achatado com pequeno número de vilosidades e invaginações basais. A porção ascendente tem diâmetro semelhante ao do túbulo proximal e fica recoberta por epitélio cúbico com poucas vilosidades; na parte basal, há muitas mitocôndrias e numerosas invaginações tubulares da membrana celular. A atividade enzimática é intensa. A alça de Henle situa-se muito próximo dos capilares intertubulares, relacionando-se com a função de concentração da urina. Na porção descendente, a água passa livremente para o interstício medular hipertônico, enquanto na ascendente ocorre a absorção de 25% do Na^+ filtrado; com isso, o fluido resultante tem volume igual a 10% do filtrado, com diluição máxima.

O *túbulo distal* tem 4,6 a 5,2 mm de comprimento, é tortuoso como o proximal e desemboca no sistema de túbulos coletores. É revestido por células cúbicas com poucas microvilosidades, muitas invaginações tortuosas e profundas na parte basal e numerosas mitocôndrias. Nele, o Na^+ é absorvido sob ação da aldosterona e ocorre a excreção de K^+, amônia e prótons.

A junção da alça de Henle com o túbulo distal encosta-se na arteríola aferente, onde esta penetra no glomérulo. Nessa região, algumas células tubulares adquirem morfologia distinta (citoplasma compacto e granular, corável intensamente), formando massa de 40 a 70 µm chamada *mácula densa*. Nesse local, as células musculares da camada média da arteríola aferente tornam-se epitelioides e adquirem numerosas granulações, constituindo as *células justaglomerulares*, responsáveis pela secreção de renina. O conjunto de mácula densa, células justaglomerulares e células não granuladas forma o *aparelho justaglomerular* (Figura 17.1).

Os *túbulos coletores* constituem a primeira via de excreção da urina. Possuem luz ampla, que aumenta progressivamente até os ductos papilares (100 a 200 µm de diâmetro), os quais se abrem no ápice das papilas. São revestidos por epitélio cúbico com citoplasma claro e poucas microvilosidades. No sistema coletor ocorre a regulação da osmolaridade urinária, com participação do hormônio antidiurético.

O *interstício renal* é relativamente escasso e situa-se entre os túbulos (intertubular) ou em torno dos glomérulos (periglomerular). As células intersticiais têm várias funções, incluindo regulação hidroeletrolítica, produção de prostaglandinas e substâncias anti-hipertensivas (sistema calicreína-cinina). A eritropoetina é produzida pelas células intersticiais e/ou endoteliais dos capilares peritubulares da cortical e da medular. Além de células, no interstício existem fibrilas e substância fundamental, esta mais abundante na medular. As doenças intersticiais alteram o funcionamento dos néfrons, especialmente pela interferência na circulação, variando conforme sua natureza, sua intensidade e tempo de instalação.

O *sangue* (25% do débito cardíaco) chega ao rim pela artéria renal, que origina as artérias interlobares, das quais se originam os ramos arciformes (artérias arqueadas), que se estendem ao longo da junção corticomedular, onde dão origem às artérias interlobulares. Estas dirigem-se à periferia do rim e originam as arteríolas aferentes dos glomérulos. Destes emergem as arteríolas eferentes, das quais surgem capilares que formam a rede ou plexo intertubular (peritubular), que supre os túbulos e o interstício. Na região justamedular, existem ramos que vão da arteríola aferente para a eferente e, com esta, formam as arteríolas retas veras, que se dirigem à medular. A nutrição de parte da medular e das papilas é feita por essas arteríolas, pelas arteríolas retas espúrias (continuação das eferentes) e por artérias da adventícia dos cálices. Os vasos retos arteriais dão origem aos vasos retos venosos, após formarem alças capilares na medular. A drenagem venosa é feita pelas veias estreladas, subcapsulares, que resultam dos capilares da cortical superficial e se reúnem às veias interlobulares, que formam as veias arciformes, das quais se originam as veias interlobares e, finalmente, a veia renal. Os *vasa recta* venosos se unem às veias arciformes.

Na cortical, fluem cerca de 90% de sangue nos rins, sob pressão acima da de outros territórios, particularmente nos capilares glomerulares; a pressão elevada é responsável pela filtração glomerular. Obstáculos ao fluxo nas arteríolas aferentes e/ou nos glomérulos causam repercussões diretas no suprimento sanguíneo dos túbulos e do interstício. A medular, relativamente pouco irrigada, é mais vulnerável aos efeitos de isquemia e hipóxia. É possível haver *shunts* (curto-circuitos) arteriovenosos, especialmente na junção corticomedular.

▸ Patologia

As doenças renais têm elevada morbidade, representando alto custo socioeconômico. Como em outras áreas do conhecimento, há interesse crescente no aperfeiçoamento dos métodos diagnósticos que possibilitem a identificação mais precoce das doenças e contribuam para aumentar o conhecimento dos mecanismos patogenéticos envolvidos, possibilitando a introdução de medidas terapêuticas mais eficientes. Os avanços diagnósticos e terapêuticos alcançados nos últimos anos

permitiram maior sobrevida para muitos pacientes com nefropatias. A biópsia renal, com a incorporação de novas técnicas imuno-histoquímicas e moleculares, além da análise convencional, continua sendo o padrão-ouro do diagnóstico de grande parte das nefropatias.

Biópsia renal

A biópsia renal é feita essencialmente para o diagnóstico de glomerulopatias. Sua análise inclui o exame sistemático dos diferentes compartimentos do parênquima: glomérulos, túbulos, interstício e vasos. A identificação do compartimento renal primariamente lesado é essencial para se estabelecer o diagnóstico. Existe ampla integração entre os compartimentos renais, de modo que lesão em um deles pode causar alterações secundárias nos demais. Muitas vezes, a progressão da lesão e a cronificação da doença resultam em quadro pouco específico, dificultando a identificação do processo patológico primário ou inicial. Colorações especiais, como ácido periódico de Schiff (PAS), tricrômico de Masson e impregnação pela prata metanamina (PAMS), além da coloração convencional por hematoxilina e eosina (HE), permite a análise das diferentes estruturas do parênquima. O diagnóstico final depende muitas vezes dos achados à histologia convencional, à imunofluorescência (IMF) e à microscopia eletrônica (ME), além das informações clínicas. Avaliação imuno-histológica, geralmente realizada por imunofluorescência, é uma ferramenta diagnóstica valiosa, que possibilita a identificação de entidades distintas que se expressam por meio de um mesmo quadro histológico. A microscopia eletrônica é essencial para detectar alterações na membrana basal (adelgaçamento ou desdobramento), para identificar depósitos de substâncias (como na doença de Fabry e na nefrite lúpica) e para localizar depósitos (subepiteliais, membranosos e subendoteliais).

A biópsia renal possibilita ainda a identificação de mecanismos patogenéticos envolvidos no processo e o estabelecimento de correlações entre os achados morfológicos e as manifestações clínicas. Como regra geral, as respostas do rim a agressões por agentes de diferente natureza são limitadas: agressões e mecanismos patogenéticos distintos podem produzir uma mesma alteração morfológica. Por outro lado, a biópsia ajuda a diferenciar doenças com apresentação clínica semelhante, porém associadas a etiopatogênese e lesões morfológicas distintas, com prognóstico e implicações terapêuticas igualmente diferentes. A biópsia renal é importante também para determinar o predomínio de lesões agudas (potencialmente reversíveis e responsivas à terapêutica) ou crônicas (cicatriciais), influindo na decisão sobre o tratamento mais adequado.

■ Apresentação clínica das doenças renais

As nefropatias manifestam-se clinicamente por meio de síndromes ou categorias com características próprias (bem definidas, mistas, complexas, simples, por vezes monossintomáticas), as quais podem se transformar ou sobrepor-se durante a progressão da doença (Quadro 17.1). As principais formas de apresentação clínica estão descritas a seguir.

Síndrome nefrítica

A síndrome nefrítica tem início súbito e manifesta-se por oligúria, edema, hipertensão arterial, hematúria com cilindros hemáticos, proteinúria discreta ou moderada e retenção de produtos nitrogenados (azotemia). Ocorre ainda redução na taxa de filtração glomerular e na fração de filtração; o fluxo plasmático renal pode não se alterar, manter-se um pouco acima dos níveis normais ou sofrer queda, sempre menor do que a fração de filtração. As funções tubulares são normais ou pouco alteradas. Contudo, existe retenção de Na^+ e água e, consequentemente, edema. No início ou durante sua evolução, podem faltar alguns desses elementos ou surgir certas complicações: insuficiência renal aguda, encefalopatia hipertensiva e edema pulmonar. As causas mais importantes de síndrome nefrítica são glomerulonefrites.

Quadro 17.1 Síndromes e apresentações clínicas das doenças renais
Síndrome nefrítica aguda
Início agudo
Oligúria
Hematúria
Proteinúria discreta/moderada
Hipertensão arterial
Edema
Síndrome nefrótica
Proteinúria maciça (> 3,5 g/dia)
Hipoalbuminemia (< 3 g/dL)
Edema
Hiperlipidemia

Lipidúria
Insuficiência renal aguda (IRA)
Oligúria ou anúria
Declínio súbito da função renal
Acidose metabólica
Hiperpotassemia
Expansão dos compartimentos hídricos
Síndrome nefrítica crônica | Insuficiência renal crônica (IRC)
Insidiosa
Declínio progressivo da função renal
Hipertensão arterial
Hematúria e proteinúria variáveis
Hematúria ou proteinúria assintomáticas

Síndrome nefrótica

Síndrome nefrótica (SN), que resulta de alterações na permeabilidade glomerular por lesões estruturais ou anormalidades funcionais, caracteriza-se por proteinúria maciça (> 3,5 g/24 h), hipoproteinemia, especialmente hipoalbuminemia (< 3,0 g/dL), edema generalizado, lipidúria e hiperlipidemia. A proteinúria, principal elemento da SN, resulta da perda maciça de proteínas plasmáticas pelos capilares glomerulares, os quais sofrem alterações estruturais ou físico-químicas. A hipoalbuminemia é consequência da proteinúria; contribuem, ainda, hipercatabolismo por distúrbios no metabolismo intermediário e alterações na síntese de proteínas. O edema deve-se à redução da pressão oncótica do plasma e pode ser intenso, incluindo hidroperitônio e hidrotórax (anasarca). Ocorre também diminuição do fluxo sanguíneo renal, com aumento na reabsorção tubular proximal de Na^+ e diminuição do volume urinário, que contribuem para o edema.

Em certos casos, surge hiperaldosteronismo secundário à contração do compartimento intravascular, com estimulação de receptores de volume (arco aórtico, átrio esquerdo); há ainda ativação do sistema simpático e diminuição de fatores natriuréticos, como os peptídeos atriais. A aldosterona aumenta a reabsorção de Na^+ nos túbulos distais e a eliminação de K^+ e H^+.

A hiperlipidemia deve-se, pelo menos em parte, a aumento na síntese de lipoproteínas pelo fígado (a albumina e as lipoproteínas são sintetizadas no fígado pelos mesmos estímulos; como há perda de albumina, o estímulo para maior síntese de albumina resulta também na produção aumentada de lipoproteínas); elevam-se os níveis plasmáticos de colesterol, triglicerídeos e lipoproteínas de muito baixa e baixa densidades. Com a hiperlipidemia e o aumento da permeabilidade dos glomérulos para lipoproteínas, ocorre lipidúria.

A perda proteica urinária com redução de imunoglobulinas e componentes do complemento aumenta o risco de infecções, particularmente por pneumococos e estafilococos. Pode haver hipercoagulabilidade sanguínea, em parte pelo aumento da filtração de fatores anticoagulantes, responsável por trombose da veia renal (que era considerada causa da síndrome nefrótica). Anemia pode estar relacionada com eliminação urinária do ferro fixado à transferrina, que possui baixo peso molecular (76 kD). Em alguns pacientes, pode haver perda apenas de proteínas de baixo peso molecular (proteinúria seletiva) ou de peso molecular variável, especialmente as de maior peso molecular, como as globulinas (proteinúria não seletiva); no primeiro caso, o prognóstico e a resposta terapêutica são melhores.

A síndrome nefrótica tem inúmeras causas. As principais *doenças primárias* dos glomérulos são lesão histológica mínima, glomerulopatia membranosa e glomeruloesclerose focal; as *doenças sistêmicas* mais envolvidas são lúpus eritematoso sistêmico, diabetes melito e amiloidose. As principais causas de síndrome nefrótica estão relacionadas no Quadro 17.2.

Quadro 17.2 Causas de síndrome nefrótica
Glomerulopatias primárias
Lesão histológica mínima
Glomeruloesclerose segmentar e focal

GN membranoproliferativa
GN membranosa
Glomerulopatias secundárias
Lúpus eritematoso sistêmico
Glomerulosclerose diabética
Amiloidose
Distúrbios circulatórios
Trombose da veia renal
Insuficiência cardíaca congestiva
Pericardite constritiva
Doenças infecciosas e parasitárias
Esquistossomose mansônica
Malária
Sífilis
Hepatites B e C
AIDS
Neoplasias malignas (melanoma, carcinomas e linfomas)
Doenças congênitas
Síndrome nefrótica congênita
Doença microcística renal esporádica
Drepanocitose
Fármacos (trimetadiona, mercúrio, ouro, penicilamina, anti-inflamatórios não esteroides, heroína etc.)

Insuficiência renal aguda

Insuficiência renal aguda (IRA) consiste em redução súbita e grave da função renal. Elemento importante é o aparecimento súbito de oligúria (diurese abaixo de 400 mL/24 h ou inferior a 30 mL/h) ou anúria; eventualmente, porém, o volume urinário mantém-se normal ou aumentado (IRA não oligúrica). A IRA pode ser pré-renal, renal e pós-renal.

A *IRA pré-renal* é causada por fatores extrarrenais, geralmente hemodinâmicos, que causam diminuição do fluxo sanguíneo renal, perfusão reduzida dos néfrons e queda da pressão de filtração. Suas principais causas são hipovolemia e choque (desidratação, hemorragias, queimaduras, septicemia, infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca etc.); pode aparecer também em condições obscuras, como na síndrome hepatorrenal. A IRA pré-renal é, em geral, reversível com a eliminação da causa.

A *IRA renal* surge por lesão parenquimatosa, que pode resultar de manutenção prolongada das causas pré-renais citadas ou da interveniência de outros, como: (a) hemólise intravascular (p. ex., transfusão de sangue incompatível, malária maligna, eritroblastose fetal etc.), mioglobinemia (p. ex., síndrome do esmagamento), complicações obstétricas (aborto, descolamento prematuro da placenta), constituindo a IRA isquêmica; (b) ação direta de nefrotoxinas (antibióticos, anestésicos, contrastes radiográficos), ou seja, IRA nefrotóxica. Pode também ser causada por doenças primárias do parênquima (glomerulonefrites, necrose cortical renal, afecções tubulointersticiais, nefrosclerose maligna). Nesta categoria, atuam também causas vasculares (IRA vascular), como oclusão das artérias renais, trombose das veias renais, IRA pós-parto e síndrome hemolítico-urêmica.

A *IRA pós-renal* resulta de obstrução das vias excretoras, seja intrarrenal, pela precipitação de cristais de ácido úrico ou de sulfa nos túbulos coletores (hidronefrose intraparenquimatosa), seja em qualquer nível das vias urinárias (cálculos, hiperplasia da próstata, tumores, fibrose retroperitoneal etc.).

Insuficiência renal crônica

Insuficiência renal crônica (IRC) representa a perda da função renal de maneira lenta e progressiva, especialmente pela redução do número de néfrons funcionantes, qualquer que seja o componente primariamente acometido: glomerular

(glomerulopatias crônicas), tubular (defeitos tubulares congênitos), vascular (nefrosclerose vascular maligna), intersticial (pielonefrite crônica, nefrite intersticial) ou vias excretoras (uropatia obstrutiva). De acordo com o grau de redução da taxa de filtração glomerular, a IRC evolui desde simples diminuição da reserva renal, frequentemente assintomática, passando por insuficiência renal sintomática, até o estágio terminal.

Quando os rins são incapazes de eliminar ureia e creatinina, fala-se em *azotemia*. Quando azotemia associa-se a outras manifestações, têm-se a *uremia*, que é a expressão clínica e laboratorial da IRC. Na uremia, o paciente apresenta também lesões em outros órgãos (coração, trato digestivo etc.). IRC constitui um conjunto de manifestações clínicas, alterações da função excretora e distúrbios bioquímicos, metabólicos e endócrinos. Seus principais componentes estão descritos a seguir.

▸ **Alterações no equilíbrio hidroeletrolítico e acidobásico.** Oligúria resulta de insuficiência do rim em excretar líquidos. Todavia, no início da IRC é comum haver incapacidade dos rins de concentrar a urina, o que explica a poliúria, nictúria, polidipsia e isostenúria (densidade urinária fixa, próxima de 1.010 a 1.012) que os doentes apresentam. A osmolaridade plasmática pode estar aumentada (superior a 350 mOsm/L) por causa dos níveis altos de ureia, cuja difusão fácil evita maiores repercussões. Ocorre elevação de fosfatos, sulfatos e magnésio; hiperpotassemia é a mais importante, em virtude da sua cardiotoxicidade. A elevação do K^+ ocorre mais tardiamente na IRC e tem relação com modificações de outros íons (Na^+, H^+ e Ca^{++}), com seu teor na dieta e com eventuais perdas.

No início, o Na^+ pode estar baixo devido à poliúria, mas posteriormente se eleva, geralmente acompanhado de retenção hídrica e edema. O Ca^{++} fica diminuído, guardando relação com o aumento de fosfatos e, por vezes, com a baixa absorção intestinal do cálcio. Hipocalcemia pode causar hiperparatireoidismo secundário, que resulta em alterações ósseas (osteodistrofia renal; ver Paratireoides, Capítulo 29). Devido à redução na síntese de NH_3 e à queda do bicarbonato sérico, ocorre acidose metabólica. Com a redução do pH sanguíneo (acidose metabólica), surge hiperventilação compensadora (alcalose respiratória).

▸ **Alterações hematológicas.** Por causa da diminuição na síntese de eritropoetina, é comum haver anemia normocítica e normocrômica; podem contribuir também hemólise (hemólise urêmica), incapacidade da medula óssea de incorporar ferro e eventuais hemorragias, particularmente intestinais (enterocolite urêmica). As hemorragias são atribuídas a diátese hemorrágica por alterações nas plaquetas.

▸ **Alterações cardiovasculares e respiratórias.** Hipertensão arterial, cuja patogênese envolve vários mecanismos (ver Capítulo 16), é comum e cria círculo vicioso, agravando o quadro renal. Insuficiência cardíaca congestiva e arritmias são devidas a hipervolemia, distúrbios eletrolíticos, hipertensão arterial e anemia. Pericardite urêmica (fibrinosa) surge tardiamente. Às vezes, associa-se a pleurite urêmica; ambas são reversíveis com diálise. Pneumonia urêmica (congestão, edema, hemorragias focais, membranas hialinas) resulta de aumento da permeabilidade capilar, que explica também o edema cerebral e a retinite urêmica. O edema pulmonar resulta principalmente de insuficiência cardíaca.

▸ **Outras alterações.** Incluem hemorragia digestiva consequente a alterações plaquetárias e ulcerações na mucosa gástrica (gastrite urêmica hemorrágica) e nos intestinos (enterocolite urêmica), onde se formam, às vezes, úlceras profundas. A mucosa oral é também lesada (estomatite urêmica). Na gênese das lesões gastrointestinais, a amônia parece ter papel importante. São frequentes lesões inespecíficas no pâncreas, no baço e na pele. Esta assume coloração de palha (urocromos, anemia); na fase terminal, aparece prurido cutâneo por mecanismo obscuro.

Manifestações relativas ao sistema nervoso central (encefalopatia urêmica), nervoso periférico (neuropatia urêmica) e muscular (miopatia urêmica) às vezes dominam o quadro clínico. As lesões do encéfalo determinam desorientação, irritabilidade, ansiedade, sonolência, torpor e coma; eventualmente, surgem quadro psicótico e demência.

■ Anomalias congênitas

As anomalias congênitas do rim e/ou das vias urinárias estão presentes em cerca de 10% da população; isoladamente, podem ser raras (p. ex., rim supranumerário) ou relativamente frequentes (rins ectópicos). Podem ser assintomáticas (cistos solitários) ou acompanhadas de alterações anatômicas e funcionais com manifestações clínicas importantes, inclusive insuficiência renal precoce (displasias renais) ou tardia (doença policística autossômica dominante). Podem ter caráter hereditário, embora mais frequentemente constituam anomalias do desenvolvimento que aparecem no curso da gestação. As principais anomalias congênitas do rim estão resumidas no Quadro 17.3.

Agenesia bilateral dos rins é rara e incompatível com a vida. Associa-se a outras malformações, particularmente de estruturas derivadas do seio urogenital. Como em outras anomalias do sistema urinário (doença policística autossômica recessiva, displasia renal bilateral, uropatias obstrutivas, especialmente por válvula da uretra posterior), surge oligoidrâmnio por causa da redução ou ausência de eliminação de urina fetal (principal componente do líquido amniótico). Oligoidrâmnio está associado à cascata de anomalias denominada sequência de Potter, representada por hipoplasia pulmonar, deformações da face (fácies de Potter: orelhas de implantação baixa, queixo retraído, nariz adunco) e das extremidades por compressão fetal. Agenesia unilateral, compatível com a vida, incide em 1 de cada 1.000 indivíduos; por isso, é necessário comprovar a existência dos dois rins antes de se realizar uma nefrectomia ou, inclusive, biópsia renal. Nessa anomalia, o rim contralateral sofre hipertrofia compensadora.

Hipoplasia renal também é rara e não deve ser confundida com hipotrofia secundária a nefropatias adquiridas (Figura

17.2). O critério mais importante para o diagnóstico de hipoplasia renal é a presença de cinco ou menos cálices e papilas. Com certa frequência, coexistem anomalias da pelve, do ureter e da artéria renal e erros de diferenciação do parênquima. O rim hipoplásico parece ser mais suscetível a infecções do que o rim normal. As consequências da hipoplasia dependem da sua intensidade. Hipoplasia renal bilateral é rara e resulta em insuficiência renal precoce.

Rim supranumerário é raro e possui pelve própria, que se abre quase sempre no ureter normal do mesmo lado. Excepcionalmente, tem ureter independente, que pode desaguar em sede anômala (vagina etc.).

Quadro 17.3 Anomalias congênitas do rim
Anomalias de volume ou número
Agenesia
Hipoplasia
Rim supranumerário
Anomalias de posição
Ectopia renal com ou sem fusão renal, simples ou cruzada
Anomalias de diferenciação
Doença policística autossômica recessiva
Doença policística autossômica dominante
Doença renal glomerulocística
Nefronoftise medular
Doença cística da medular
Rim da medular esponjosa
Doença cística urêmica da medular
Displasia renal
Cistos solitários
Anomalias dos vasos renais

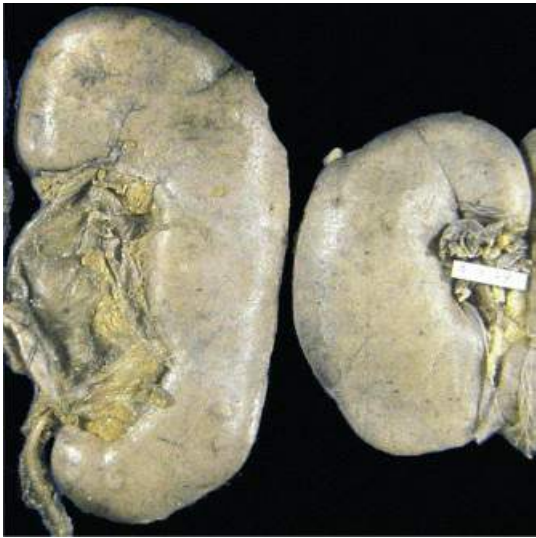



Figura 17.2 Hipoplasia do rim esquerdo (comparar com o rim direito, normal).

Anomalias de posição (ectopias) são as mais comuns. Resultam da falta de migração ("subida") do rim desde a pelve até sua posição definitiva e da falta da rotação lateromedial que acompanha a ascensão. Como consequências: (1) o rim se encontra em situação baixa (lombar, ilíaca ou pélvica); (2) a forma é alterada, pois o órgão se torna reniforme durante a rotação; o rim ectópico é quase sempre discoide, com pelve e ureter em posição anterior; (3) o ureter é sempre mais curto que o normal, porém retilíneo; (4) a artéria renal origina-se em ponto mais baixo na aorta.

A ectopia congênita deve ser distinguida da ectopia renal torácica, que ocorre na hérnia diafragmática (rim na cavidade pleural ou no mediastino posterior), e da ptose renal, que é o deslocamento do rim após o nascimento. Esta é mais comum no

rim direito, em mulheres após gestações repetidas ou em obesos depois de emagrecimento rápido. A ectopia pode ser uni ou bilateral. O rim ectópico é sede frequente de infecção e litíase; além disso, pode comprimir estruturas vizinhas, especialmente vasos e nervos. Essas complicações e a própria anomalia de posição explicam a possibilidade de o rim ectópico simular outras entidades, particularmente tumores e inflamações de outros órgãos da região (apendicite, tuberculose ileocecal, tumores do intestino grosso, cistos do ovário etc.). Rins ectópicos podem fundir-se. Mais comumente, a fusão ocorre nos polos inferiores dos dois rins (90%) (*rim em ferradura*, Figura 17.3); trata-se de anomalia relativamente comum (1:500 a 1.000 necrópsias). A fusão predispõe o rim a várias afecções.

Doença renal policística autossômica recessiva

Trata-se de doença de herança autossômica recessiva, rara e bilateral, que causa morte em poucas horas por insuficiência renal (forma perinatal), nas primeiras semanas (forma neonatal) ou, mais raramente, em meses ou poucos anos de vida (formas infantil e juvenil). Ambos os rins são volumosos, com forma normal; ao corte, têm aspecto esponjoso e contêm inúmeros pequenos cistos enfileirados caracteristicamente em sentido radial na cortical e na medular (Figura 17.4). O gene defeituoso responsável pela doença é o *PKHD*, localizado em 6p21, que codifica a fibrocistina. Como os pacientes apresentam também malformações hepáticas, esta entidade constitui uma coleção heterogênea de condições monogênicas sob a designação de *síndrome fibrocística hepatorrenal*.

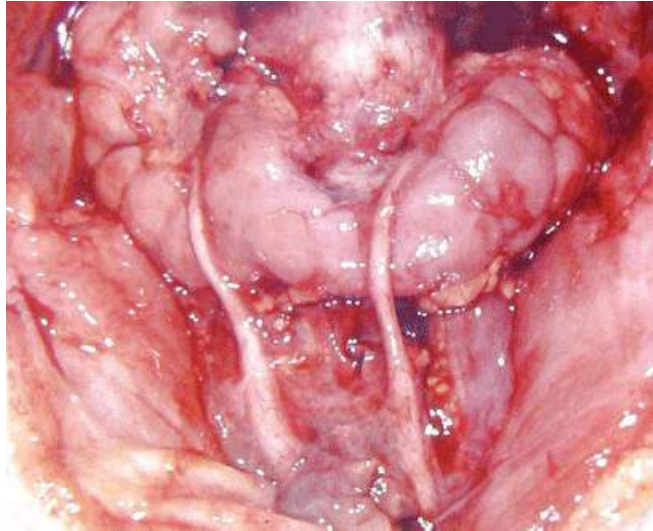



Figura 17.3 Fusão renal pelos polos inferiores (rim em ferradura).

Os cistos têm parede delgada, são revestidos por células cuboides ou achatadas e contêm líquido claro. Podem coexistir cistos pancreáticos, hepáticos e pulmonares; no fígado, além de cistos pode associar-se à fibrose hepática congênita (ver Capítulo 23). Em crianças que sobrevivem por mais tempo (formas infantil e juvenil), pode haver fibrose hepática congênita, frequentemente com hipertensão portal e esplenomegalia; nesse caso, o quadro renal tem menor importância.

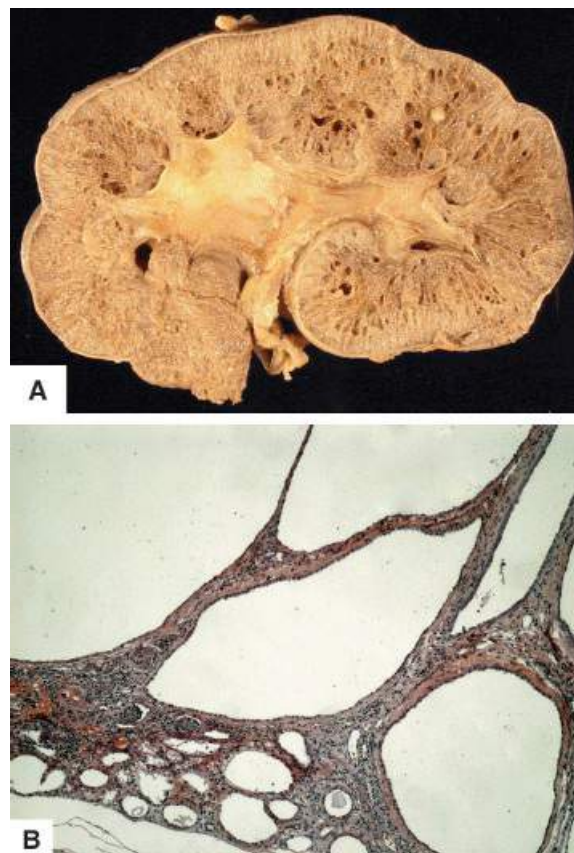



Figura 17.4 Doença policística autossômica recessiva. **A.** Cistos em disposição radial, formados pela dilatação dos túbulos coletores. **B.** Cistos revestidos por epitélio tubular comprimindo os glomérulos remanescentes.

Doença renal policística autossômica dominante

Também conhecida como doença policística renal do adulto, é relativamente comum (1 em cada 500 a 1.000 nascidos vivos), familial e transmitida por herança autossômica dominante, com alta penetrância; pode também associar-se a mutação adquirida. A doença parece resultar de transtorno na nefrogênese por alterações na proteína policistina, o que resulta em distúrbios na proliferação e na diferenciação do epitélio tubular, modificações na matriz extracelular e na secreção de fluidos, levando à formação dos cistos. As mutações envolvem os genes *PKD1*, localizado no cromossomo 16p13.3 (85% dos casos), *PKD2*, no cromossomo 4q13-23 (10% dos casos) ou *PKD3* (poucos casos), que codificam as proteínas policistina 1 e 2.

O aspecto do rim é característico. É sempre aumentado de volume, podendo atingir 1.500 g ou mais. É ocupado por inúmeros cistos (Figura 17.5), que deformam a superfície externa e localizam-se na medular e na cortical; seu tamanho varia de microscópicos até 4 a 5 cm de diâmetro. Os cistos são uni ou multiloculares e contêm líquido (ora incolor e límpido, ora azulado, esverdeado, avermelhado ou cor de chocolate) ou substância gelatinosa, amarelada ou perolácea. Por isso, além de policístico, o rim é também policromático. Muitas vezes, quase não se observa parênquima renal, e o limite corticomedular é apagado. A pelve e os cálices são normais.

Os cistos em geral são revestidos por epitélio achatado, às vezes colunar. Os cistos originam-se em qualquer parte do néfron, sobretudo nos túbulos ou no sistema coletor, mas também no espaço de Bowman. Entre os cistos, são encontradas ilhotas de parênquima renal, em geral comprimidas e isquêmicas (por espessamento intimal das arteríolas). O parênquima renal remanescente e o acometimento parcial dos néfrons mantêm a função renal por décadas; manifestação clínica tardia deve-se, portanto, ao lento dano estrutural, agravado pelo comprometimento vascular e outras complicações.

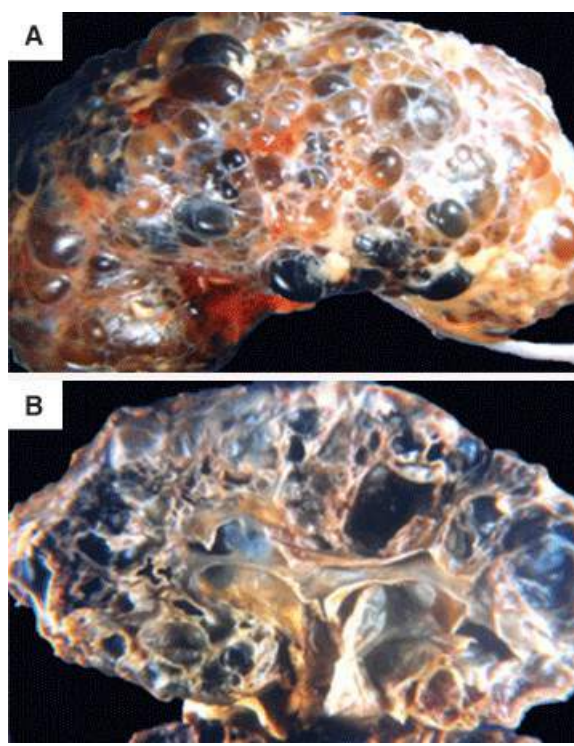



Figura 17.5 Doença policística autossômica dominante. **A.** Superfície externa. **B.** Superfície de corte. Rim aumentado de volume. Parênquima renal quase totalmente substituído por cistos de tamanho e coloração variados.

A doença policística do adulto é bilateral, permanece assintomática por longo tempo e manifesta-se, em geral, após a quarta década de vida, com hematúria, proteinúria discreta, poliúria, insuficiência renal progressiva, hipertensão arterial e suas complicações. Com frequência, permite sobrevida longa, até 70 a 80 anos. Em cerca de 2% dos casos, leva ao óbito até a segunda década de vida. A doença não tem preferência quanto ao gênero, embora tenha evolução mais rápida em homens, e é rara em crianças (forma infantil da doença policística do adulto). Algumas condições alteram ou agravam o curso da doença, sobretudo infecções (pielonefrites, abscessos), hemorragias espontâneas ou traumáticas e litíase renal. Os métodos de imagem, especialmente a tomografia computadorizada, são muito eficazes no diagnóstico.

Em cerca de um terço dos casos, encontram-se cistos no fígado (fígado policístico), geralmente assintomáticos, menos frequentes no pâncreas, no baço e nos pulmões. Importante é a associação com aneurismas cerebrais (10 a 30% dos casos), cuja ruptura é responsável pelo óbito de 5 a 10% dos pacientes com rim policístico. Em certos casos, a doença associa-se a prolapso da valva mitral, em geral assintomática.

Doença renal glomerulocística

Caracteriza-se por cistos glomerulares em mais de 5% dos glomérulos (Figura 17.6). Existem cinco formas: (1) familial; (2) associada a doenças hereditárias; (3) sindrômica; (4) esporádica; (5) adquirida. Os rins podem ter tamanho normal, aumentado ou diminuído. Ao microscópio, os cistos envolvem o espaço de Bowman. A doença renal glomerulocística pode ser expressão de doença policística autossômica dominante ou recessiva ou estar associada a outras síndromes, como esclerose tuberosa, displasia renal, síndrome da displasia renal-hepaticopancreática e trissomia do cromossomo 13. A doença manifesta-se geralmente em recém-nascidos, crianças ou adultos jovens com insuficiência renal e cistos renais. A gravidade depende da forma e da intensidade das lesões, podendo levar a insuficiência renal crônica.

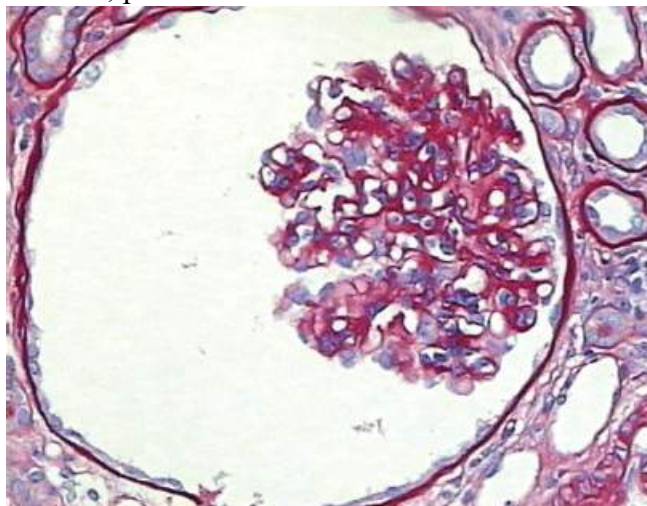



Figura 17.6 Doença renal glomerulocística. Cisto glomerular.

Nefronoftise medular

De herança autossômica recessiva, a doença é causa de insuficiência renal crônica em crianças e adolescentes. Nela, há defeitos em genes do complexo cílio-centrossomo, o que a caracteriza como representante de ciliopatias. Os pacientes apresentam poliúria e polidipsia, que precedem o quadro de rins em estágio terminal. Ao contrário de outras nefropatias, hipertensão arterial, litíase e dor lombar não são usuais. Cistos renais não constituem achado indispensável para o diagnóstico. Os rins apresentam-se moderadamente contraídos e têm superfície granular e cortical delgada. Os cistos localizam-se preferencialmente na junção corticomedular e possuem revestimento epitelial cuboide ou plano. Há fibrose e infiltrado inflamatório de mononucleares em torno dos cistos. A membrana basal dos túbulos, acentuadamente hipotróficos, encontra-se espessada, delaminada e irregular, o que pode ser mais bem observado à microscopia eletrônica de transmissão.

Doença cística da medular

A doença cística da medular, rara, é transmitida por herança autossômica dominante, acomete adultos e caracteriza-se por capacidade diminuída de concentrar a urina, poliúria, polidipsia e cistos na junção corticomedular e na medular. Os achados morfológicos são semelhantes aos da nefronoftise, como hipotrofia e dilatação tubulares, fibrose e cistos associados a infiltrado inflamatório difuso. Glomeruloesclerose está invariavelmente presente, focal ou difusamente. Os achados histológicos são inespecíficos, devendo a suspeita clínica ser baseada em história familiar de doença e cistos renais. Os cistos são pequenos e frequentemente não são detectados pela ultrassonografia.

Rim da medular esponjosa

Doença que acomete geralmente adultos do gênero masculino, na maioria das vezes não se associa a distúrbio hereditário, embora haja casos familiares (5%). Os cistos localizam-se na medular e podem alcançar 8 a 10 cm, resultantes de dilatação dos ductos coletores. O quadro radiológico é característico, em razão dos cálculos formados (estriações lineares ou aspecto que lembra flores, leque ou cacho de uvas). O tamanho do rim é geralmente normal, por vezes discretamente aumentado; quando se associa a pielonefrite crônica, apresenta-se diminuído e esclerótico. A cortical é normal. Os cistos são revestidos por epitélio ora colunar, ora achatado, ora de tipo transicional; algumas vezes, há comunicação com os túbulos coletores. A doença manifesta-se com hematúria e sinais e sintomas relacionados com obstrução e infecções urinárias.

Displasia renal

Doença esporádica, sem caráter familial, displasia renal é geralmente unilateral. A doença resulta possivelmente de parada de ramificação das ampolas dos ramos ureterais, o que leva a falta de indução de desenvolvimento dos néfrons e a formação de cistos. Frequentemente, está associada à síndrome de Potter e a outras malformações do trato urinário, como ectopia renal, duplicação ureteral e hidroureter.

Nas formas que acometem todo o rim, este se apresenta aumentado de volume, tem forma e superfície irregulares e aparece transformado em massa uniforme de cistos, microscópicos ou com vários centímetros de diâmetro (multicístico). Quando o órgão mantém a forma e apresenta cistos de tamanho variado, constitui a displasia renal cística difusa (Figura 17.7 A). Coexistem, quase sempre, malformações na pelve, nos cálices e no ureter, em certos casos com estenose congênita das vias excretoras da urina. Os cistos são revestidos por epitélio ora prismático, ora cúbico (Figura 17.7 B). Encontram-se também tecido metanefrógeno contendo pequenos dúctulos e, caracteristicamente, massas de tecido mesenquimal indiferenciado, dentro do qual pode haver ilhotas de cartilagem e músculo liso. É descrita uma forma em que o órgão é representado por tecido compacto, sem cistos, pesando poucos gramas (displasia renal aplásica).

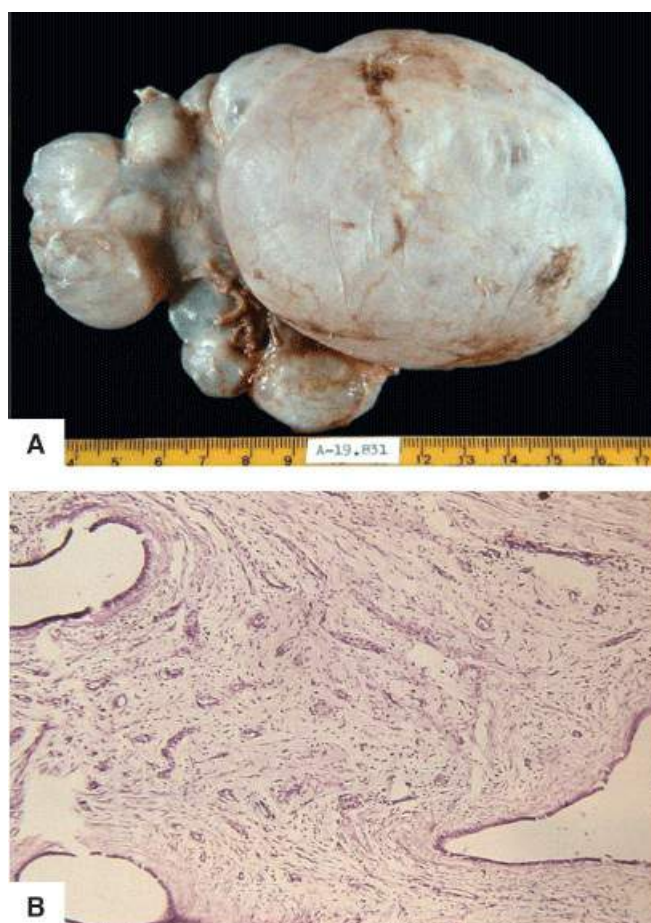



Figura 17.7 Displasia renal cística. **A.** Aspecto macroscópico. Massa irregular formada por cistos de tamanho variado. Perda da forma renal. **B.** Cistos de forma e tamanho variados, circundados por tecido mesenquimal indiferenciado, em meio a túbulos rudimentares e imaturos.

A forma bilateral (3% dos casos) é incompatível com a vida; a unilateral (em geral displasia multicística) e a segmentar permitem vida normal. A displasia unilateral talvez seja a doença cística renal mais frequente e a causa mais comum de massa abdominal em recém-nascidos. Nestes e em crianças, manifesta-se como massa palpável que pode ser confundida com outras lesões e, especialmente, com o tumor de Wilms. Involução pós-natal do rim displásico ocorre em um terço dos casos; portanto, não se recomenda sua retirada cirúrgica de rotina.

Cistos solitários

Também chamados cistos simples ou urinosos, são muito comuns, especialmente em idosos; quando descobertos, mesmo incidentalmente, entram no diagnóstico diferencial com os tumores renais. Em geral, os cistos são pequenos (1 a 4 cm) e residem quase sempre na cortical. São constituídos por parede fina, semitransparente, com superfície interna lisa ou finamente trabeculada (Figura 17.8), revestida por epitélio cuboide ou achatado. Os cistos contêm líquido incolor, límpido, raramente gelatinoso ou hemorrágico.

Figura 17.8 Cisto renal simples. Parede fina e lisa (*seta*).

Os cistos urinosos são assintomáticos e desprovidos de importância prática, exceto em casos muito raros em que se infectam ou quando, por seu maior volume, simulam tumores ou comprimem estruturas hilares, inclusive a artéria renal. Hemorragias podem determinar aumento rápido do cisto e dor. Sua patogênese parece relacionada com divertículos tubulares adquiridos, originados em pontos de enfraquecimento da membrana basal.

Anomalias dos vasos renais

Artérias renais acessórias são relativamente comuns (25 a 50% das necrópsias); originam-se da aorta ou da artéria renal principal, mais raramente das ilíacas. Pode existir bifurcação extrarrenal da artéria renal. Quando comprimem o ureter, essas anomalias causam hidronefrose. As lesões estenosantes ou a ligadura cirúrgica de tais vasos podem levar a hipertensão arterial renovascular.

▸ Hipertensão arterial

Hipertensão arterial (HA) constitui importante problema de saúde por causa de sua frequência (acomete cerca de 25% da população) e da sua potencial gravidade. Durante muito tempo, a doença é assintomática. Existem duas formas de HA: (1) forma idiopática, essencial ou primária, que representa 90 a 95% dos casos de HA. Hipertensão essencial é mais comum em indivíduos mais jovens, do gênero masculino e de cor negra; (2) hipertensão secundária (5 a 10%), causada por alguma outra doença, podendo ser dos próprios rins (HA renovascular) ou de outros órgãos e sistemas (ver Capítulo 16). Na grande maioria dos casos, as cifras tensionais não são muito elevadas (a diastólica mantém-se abaixo de 110 mmHg), as complicações graves só ocorrem tardiamente e os pacientes evoluem por vários anos ou décadas (média de 20 anos). Em alguns pacientes, as cifras tensionais são muito elevadas e, se não houver tratamento eficaz, surgem complicações graves, e o indivíduo pode falecer em pouco tempo; tais casos constituem a *HA maligna* ou *acelerada*.

Nefroesclerose vascular

Nefroesclerose vascular é a expressão usada para designar as lesões nas pequenas artérias e arteríolas renais que se formam em indivíduos com hipertensão arterial; são representadas sobretudo por hialinose na íntima e resultam em espessamento intimal, estreitamento da luz e alterações isquêmicas no parênquima renal. Embora descritas classicamente na HA, tais lesões são encontradas também no diabetes melito e no envelhecimento.

No início, os rins são normais; aos poucos, surgem granulações pequenas, finas e regulares na superfície (Figura 17.9); a cápsula descola-se com facilidade. Mais tarde, ocorre redução do tamanho e do peso do órgão. Sua consistência aumenta, a cortical diminui de espessura e aumenta a quantidade do tecido gorduroso peripélvico.

Nas arteríolas aferentes, aparece a hialinose intimal (Figura 17.10 A), que resulta de deposição subendotelial de proteínas plasmáticas e de matriz da membrana basal. A lesão é homogênea; seu aumento concêntrico reduz o lúmen vascular e substitui progressivamente os componentes da parede (arteriolosclerose hialina). Em indivíduos idosos, pode haver hialinose arteriolar sem hipertensão arterial; em diabéticos, a hialinose é mais intensa e acomete também as arteríolas eferentes. Pode haver hiperplasia do aparelho justaglomerular (Figura 17.10 B), podendo ser encontrados grânulos de renina (Figura 17.10 C).

Nas artérias interlobulares e arqueadas, além da hialinose ocorre neoformação colágena e elástica na íntima (fibroelastose) e hipertrofia da camada muscular. O grau de redução da luz é proporcional à duração e à gravidade da HA. Tais lesões podem ocorrer também no baço, no pâncreas, no fígado e nas suprarrenais.

As lesões vasculares causam hipóxia e alterações glomerulares, tubulares e intersticiais. Alguns glomérulos apresentam espessamento da parede capilar, redução da celularidade, colapso das alças e, eventualmente, fibrose parcial ou total. Algumas vezes, encontra-se hipertrofia/hiperplasia do aparelho justaglomerular, que pode ser primária (síndrome de Bartter) ou secundária à isquemia renal ou à persistência do estado hipertensivo. Os túbulos são ora hipotróficos, ora dilatados, e contêm material hialino na luz. O interstício intertubular mostra focos de fibrose e infiltrado inflamatório mononuclear escasso. As lesões do parênquima são segmentares, tendo ao lado parênquima preservado. Para alguns, tais lesões seriam responsáveis pela superfície finamente granular do rim; para outros, as granulações resultariam de néfrons em hipertrofia compensadora.

Figura 17.9 Nefroesclerose vascular. Granulações finas difusamente distribuídas na superfície renal. Rim reduzido de tamanho.

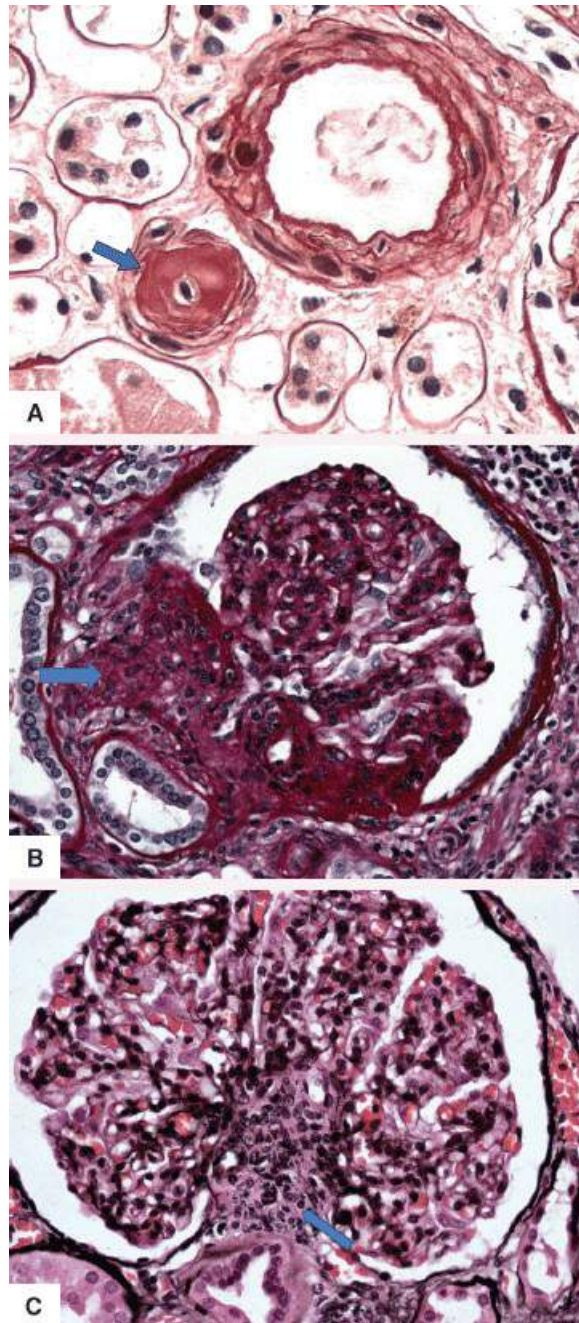



Figura 17.10 Nefroesclerose vascular. **A.** Hialinose arteriolar (*seta*), com obstrução acentuada da luz. **B.** Hiperplasia do aparelho justaglomerular (*seta*). **C.** Grânulos de renina (argirófilos) de permeio com as células justaglomerulares (*seta*).

▸ **Aspectos clínicos | Prognóstico.** As principais repercussõesda HA ocorrem no coração (cardiopatia hipertensiva, Capítulo 15) e em artérias: (1) HA favorece a aterosclerose, em artérias de grande e médio calibres; (2) arteriolosclerose,em pequenas artérias e arteríolas. As consequências principais da doença ocorrem sobretudo: (a) no coração, por causa do maior risco de isquemia miocárdica; (b) nos rins, leva a nefrosclerose vascular; (c) no encéfalo, resultam em lesões de pequenos vasos cerebrais e hemorragia parenquimatosa (ver Capítulo 26); (d) na retina, surgem lesões isquêmicas. As alterações

retinianas podem ser vistas ao exame oftalmológico e possibilitam avaliar a gravidade da HA e o seu prognóstico.

Hipertensão arterial prolongada pode levar ao óbito por descompensação da cardiopatia hipertensiva, com insuficiência cardíaca e edema pulmonar. Infarto do miocárdio é outra complicação frequente, sendo a HA importante fator de risco. Muitos pacientes falecem por hemorragia cerebral (ver Capítulo 26). Insuficiência renal crônica como causa de óbito na hipertensão arterial é menos comum; pode ocorrer em pacientes com doença prolongada, com níveis tensionais muito elevados e, especialmente, em negros e em diabéticos.

Nefroesclerose vascular maligna

Nefroesclerose vascular maligna constitui a base morfológica renal da hipertensão essencial maligna ou a fase acelerada de hipertensão arterial de qualquer etiologia. Hipertensão acelerada pode surgir em indivíduos normotensos mas, mais comumente, em pacientes com hipertensão arterial prévia, essencial ou secundária. Hipertensão maligna representa até 5% dos casos de HA.

A hipertensão maligna é uma síndrome definida por: (a) pressão arterial média elevada (> 140 mmHg), com pressão sistólica > 220 mmHg e/ou diastólica > 120 mmHg, que são suficientes para causar dano endotelial agudo; (b) retinopatia hipertensiva (hemorragias retinianas, exsudatos e papiledema); (c) encefalopatia hipertensiva; (d) em geral, acompanha-se de lesões acentuadas nos órgãos-alvo; nos rins, leva a insuficiência renal progressiva.

Nos indivíduos anteriormente normotensos, os rins têm volume normal ou pouco aumentado, superfície lisa e numerosas petéquias (Figura 17.11 A). Quando há hipertensão prévia, são encontrados também os achados descritos anteriormente. Microscopicamente, há lesões agudas e crônicas em glomérulos, túbulos e vasos. As lesões são necrose fibrinoide de arteríolas (Figura 17.11 B), que pode estender-se aos glomérulos, os quais apresentam também retração dos tufos, hiperemia, mesangiólise, depósitos hialinos (proteínas plasmáticas) e ruptura da membrana basal glomerular. Em casos de longa evolução, pode haver esclerose global ou segmentar do glomérulo, além de áreas de desdobramento da membrana basal glomerular.

Nas arteríolas, nas artérias interlobulares e nas arqueadas, há espessamento intimal por edema, neoformação colágena e elástica e proliferação de fibroblastos e células musculares lisas (arteriolosclerose hiperplásica e hiperplasia da íntima, Figura 17.11 C e D), que formam lamelas concêntricas (em "casca de cebola"), obstruindo a luz vascular. Essa lesão persiste mesmo após o tratamento com hipotensores. Também frequente é a necrose fibrinoide das arteríolas aferentes, com deposição de material granular e eosinofílico na parede vascular, às vezes com infiltrado inflamatório e fragmentos de hemácias, como na síndrome hemolítico-urêmica; hipertensão acelerada é uma das causas de microangiopatia trombótica. As lesões vasculares levam a isquemia, com alterações glomerulares, tubulares e intersticiais que resultam em hipotrofia do parênquima. Tais lesões vasculares são vistas também em outros órgãos, sobretudo nas suprarrenais, no fígado, no pâncreas, nos testículos e no encéfalo.

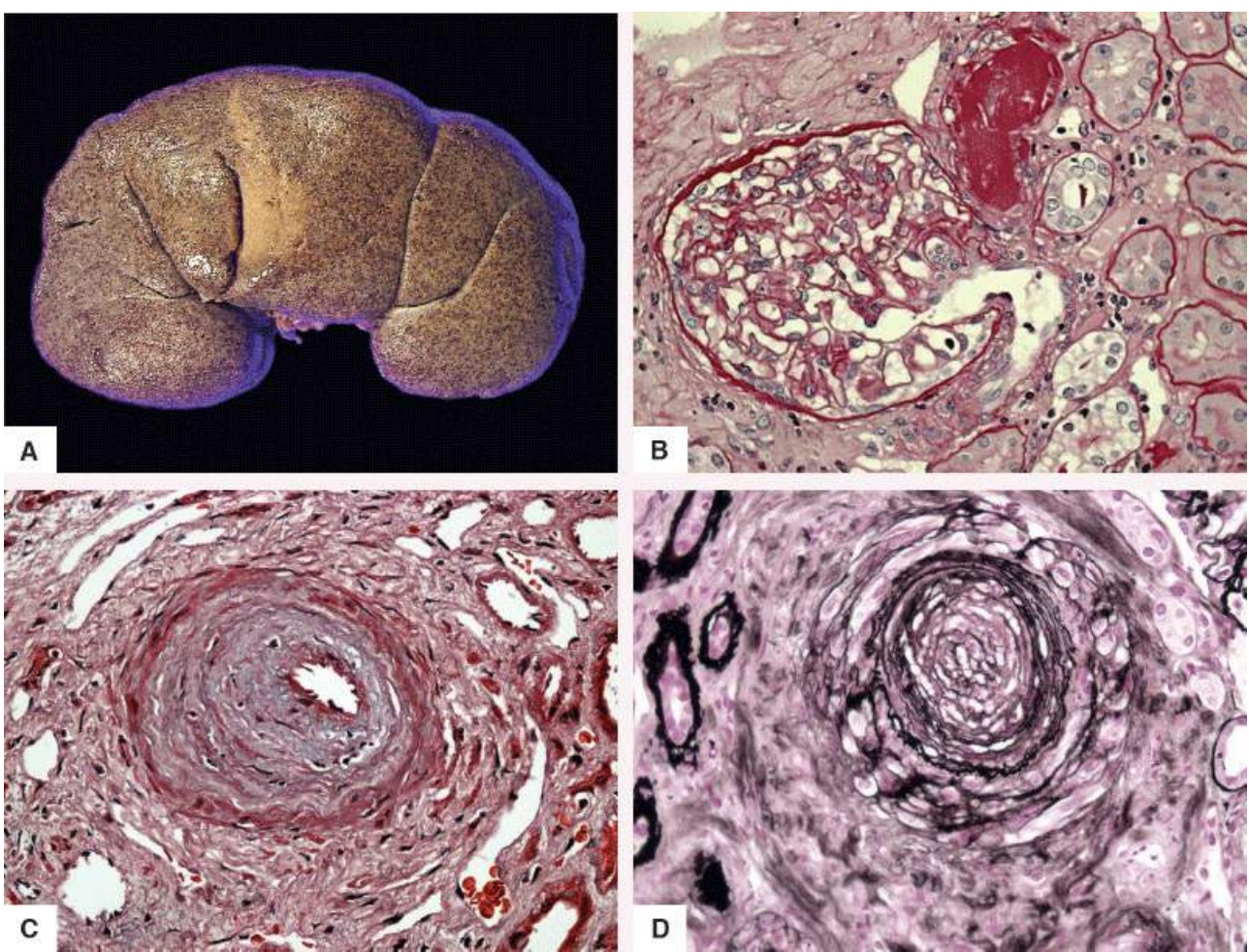



Figura 17.11 Nefroesclerose vascular maligna. **A.** Rim de tamanho normal, com superfície externa lisa e numerosas petéquias (rins sem lesões de hipertensão arterial prévia). **B.**Necrose fibrinoide de arteríola glomerular. **C.** Proliferação fibrointimal/miointimal em artéria interlobular com aspecto em "casca de cebola". **D.** Obstrução quase completa da luz arterial (coloração pela prata).

▸ **Aspectos clínicos | Prognóstico.** Hipertensão acelerada manifesta-se de maneira súbita, com tensão arterial muito elevada, com predomínio de manifestações neurológicas, ou seja, cefaleia, náuseas, vômitos, distúrbios visuais e, por vezes, quadro mais grave com alterações da consciência e convulsões (encefalopatia hipertensiva). As alterações retinianas são visualizadas *in vivo* e possibilitam a gradação do quadro hipertensivo. Consistem em estreitamentos arteriolares, lesões exsudativas (edema intersticial), espasmos arteriolares focais, microinfartos, cruzamentos venoarteriolares patológicos, hemorragias ("em chama de vela", "em mata-borrão") e papiledema.

Simultaneamente, ocorrem insuficiência renal, hematúria e proteinúria. Na hipertensão acelerada, insuficiência renal é frequente, podendo levar ao óbito. No sistema nervoso central, podem surgir hemorragias às vezes fatais (Capítulo 26). Outra causa de morte é insuficiência cardíaca, com ou sem edema pulmonar, e infarto do miocárdio, particularmente em pacientes com cardiopatia hipertensiva prévia.

Com os atuais hipotensores, especialmente se administrados precocemente, ou seja, antes do estabelecimento de lesões renais definitivas, houve melhora sensível no prognóstico. Atualmente, a mortalidade elevada no primeiro ano (cerca de 90%) declinou e sobrevida de cinco anos é alcançada em 70 a 80% dos casos.

Hipertensão renovascular | Estenose da artéria renal

Estenose unilateral da artéria renal é responsável por cerca de 3% dos casos de hipertensão arterial (hipertensão renovascular); correção cirúrgica do estreitamento pode curar o estado hipertensivo. As experiências pioneiras de Goldblatt em 1934 (estenose da artéria renal em cães provoca hipertensão arterial) tornaram possível a compreensão da hipertensão renovascular e contribuíram para melhor conhecimento da hipertensão arterial em seu sentido amplo. Isquemia causada por obstrução da artéria renal induz aumento da secreção de renina pelas células do aparelho justaglomerular, o que resulta em aumento dos níveis plasmáticos de angiotensina II (há aumento da renina circulante ou no sangue da veia renal do rim isquêmico), sendo essa a causa da HA. Em muitos casos, o restabelecimento do fluxo sanguíneo na artéria renal estenosada faz baixarem os níveis de renina e a pressão arterial.

São inúmeras as lesões que provocam estenose da artéria renal, sendo a aterosclerose a mais comum (70 a 80% dos casos); sua incidência é maior no gênero masculino e aumenta com a idade. A *displasia fibromuscular*, que também provoca estenose da artéria renal, ocorre em ambos os gêneros e em qualquer idade. Pode acometer as camadas íntima, média ou adventícia, sendo a camada média a mais envolvida. Fibroplasia da íntima consiste em aumento do colágeno intimal, em geral em toda a circunferência do vaso. A fibroplasia da média caracteriza-se por áreas de estenose devidas a anéis de tecido fibroso alternadas com segmentos dilatados e adelgaçados, que podem originar aneurismas; geralmente é bilateral, e mulheres jovens são as mais acometidas. A arteriografia revela aspecto característico de "fieira de salsichas" ou "vagem de grãos". Na fibroplasia perimedial, a média é substituída por colágeno denso; em geral, a lesão acomete vários segmentos, tem disposição concêntrica, às vezes bilateral, e incide preferencialmente em mulheres jovens. A hiperplasia medial mostra proliferação predominantemente de tecido muscular, com preservação da íntima; é a mais rara.

O rim isquêmico apresenta-se reduzido de volume e mostra hipotrofia tubular; no interstício, encontram-se fibrose e focos de infiltrado inflamatório. As pequenas artérias e arteríolas do rim isquêmico estão protegidas do efeito da pressão arterial elevada e encontram-se normais ou com alterações discretas. O rim contralateral (não isquêmico) pode exibir as lesões da nefroesclerose vascular. Ao lado disso, ocorrem hiperplasia do aparelho justaglomerular e aumento das granulações de suas células, indicando aumento da secreção de renina.

Infarto

Infarto renal é comum, mas em geral clinicamente silencioso. A lesão pode ser única ou múltipla e bilateral. O rim esquerdo é mais comprometido pelo acesso mais fácil de êmbolos através de sua artéria de trajeto oblíquo. Infarto renal resulta geralmente de êmbolos cardíacos (endocardites, trombos murais na cardiopatia chagásica, infarto do miocárdio, fibrilação atrial); menos frequentemente, de trombose de ramos da artéria renal na aterosclerose, aneurismas causados por artéria renal displásica, poliarterite nodosa, esclerose sistêmica e drepanocitose. Infartos renais também têm sido associados ao uso de cocaína.

Os infartos são brancos, únicos ou múltiplos, têm forma de cunha e, quando recentes, provocam saliência na superfície e são envolvidos por halo hemorrágico; com o tempo, formam-se cicatrizes profundas e afuniladas (Figura 17.12). Microscopicamente, em infartos recentes encontra-se necrose de coagulação, delimitada por hemorragia e infiltrado inflamatório; nos antigos, aparece cicatriz conjuntiva. Embora em geral assintomáticos, às vezes os infartos causam dor lombar e hematúria; eventualmente, surge hipertensão arterial transitória e relacionada com isquemia relativa de áreas vizinhas à lesão.

Doença renal ateroembólica

Ateroembolismo renal, espontâneo ou traumático (p. ex., após procedimento de angiografia), que ocorre em indivíduos com aterosclerose aórtica grave, caracteriza-se por embolização de diminutos fragmentos ateromatosos em pequenos vasos e glomérulos. Raramente, causa insuficiência renal; às vezes, leva a síndrome nefrótica. Os microêmbolos são encontrados na luz de pequenas artérias, arteríolas e capilares, e apresentam-se como massas contendo fendas claras típicas de colesterol (Figura 17.13), associadas a reação gigantocelular tipo corpo estranho e fibrose.

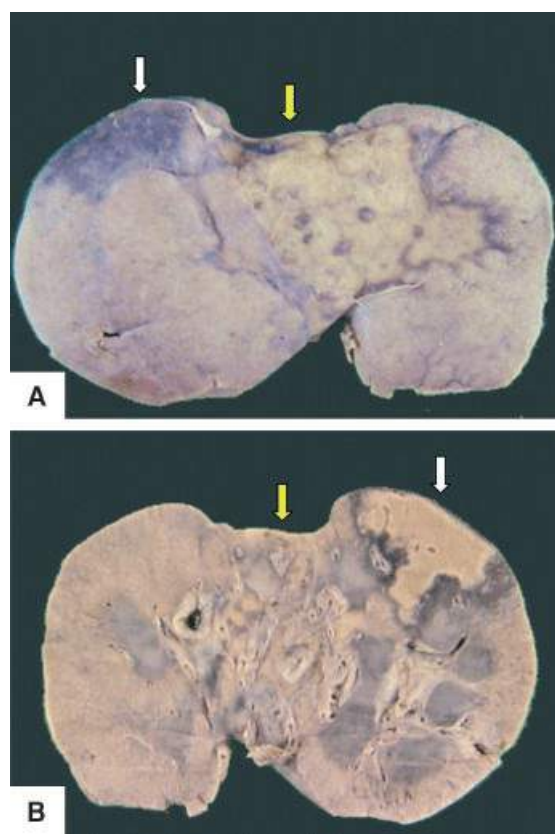



Figura 17.12 Infartos renais. **A.** Superfície externa. Infarto recente (*seta branca*) e antigo (*seta amarela*). **B.** Superfície de corte. O infarto recente aparece como área clara triangular circundada por halo hiperêmico-hemorrágico. O infarto antigo é representado por cicatriz deprimida na superfície renal.

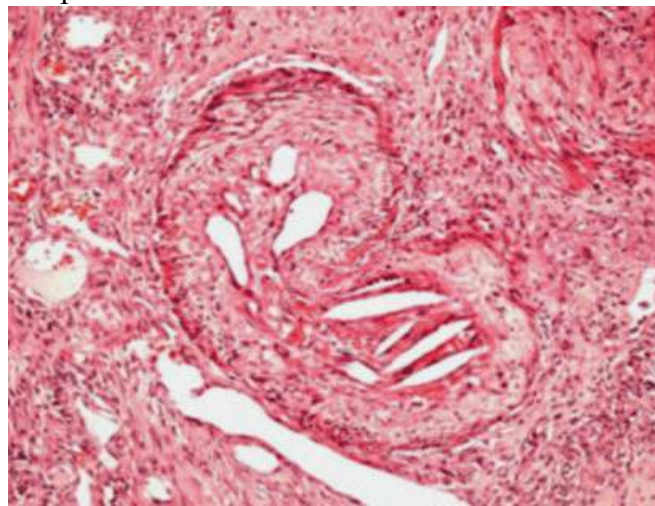



Figura 17.13 Ateroembolia arterial.

Trombose da veia renal

Trombose aguda acomete preferencialmente recém-nascidos e lactentes, e em 50% dos casos é bilateral; em geral, inicia-se na veia cava inferior e provoca infarto hemorrágico extenso, com insuficiência renal aguda. Estados de desidratação (vômitos, diarreia etc.) favorecem trombose. Trombose crônica aparece em adultos e representa a continuidade de trombo na veia cava inferior. Quase sempre, surge como complicação de outras condições (síndrome nefrótica, amiloidose renal, hiperparatireoidismo etc.). Os rins mostram aumento de volume e, à microscopia, exibem congestão de capilares peritubulares, hipotrofia tubular, edema e fibrose intersticial. Clinicamente, o paciente pode ser assintomático ou apresentar síndrome nefrótica; mais tarde, pode haver hipertensão arterial e insuficiência renal crônica.

Necrose cortical

É a necrose isquêmica da cortical do rim, geralmente bilateral e associada, mais comumente, a complicações da gravidez. Os eventos mais envolvidos são hemorragia retroplacentária por descolamento prematuro da placenta, óbito fetal mantido em útero por tempo prolongado e insuficiência renal puerperal; outras condições são microangiopatia trombótica, choque séptico, especialmente por bactérias Gram-negativas, desidratação acentuada em crianças, traumatismos graves, acidente ofídico botrópico e cirurgias extensas. A patogênese não é totalmente esclarecida e varia de acordo com a causa. Espasmo vascular persistente na região corticomedular, com manutenção do fluxo sanguíneo pelos vasos retos que nutrem a medular, parece ter papel importante. Microtrombos (microangiopatia trombótica) parecem atuar e, em certos casos, o

mecanismo principal é coagulação intravascular, como acontece no acidente ofídico botrópico, nos defeitos da fibrinólise (descolamento prematuro da placenta) etc. Outras vezes, a lesão deve-se a alterações circulatórias sistêmicas, como no choque.

Clinicamente, a lesão manifesta-se por insuficiência renal aguda, grave e irreversível nos casos com necrose maciça. Dor lombar é comum; hipertensão arterial surge nos casos com áreas preservadas de parênquima. A recuperação pode ser completa ou se acompanhar de insuficiência renal.

O acometimento cortical, que poupa a medular, é nítido à macroscopia e provoca intensa demarcação entre a cortical, que se encontra pálida, e a medular, vinhosa. Ao microscópio, a cortical apresenta necrose isquêmica, com desaparecimento de núcleos e manutenção do arcabouço tecidual. Os glomérulos têm alças dilatadas; em alguns, há trombose e hemorragia. Os túbulos exibem necrose por coagulação, com ruptura da membrana basal. As pequenas artérias e arteríolas podem apresentar trombos e necrose da parede semelhantes aos encontrados na microangiopatia trombótica (ver adiante). Esses achados distribuem-se ora de forma maciça, ora como áreas múltiplas (necrose cortical em placas) ou focos pequenos (focal), inclusive microscópicos. Exceto na forma maciça, o quadro evolui para nefropatia crônica, com áreas de fibrose grosseira, infiltrado de mononucleares e calcificação.

Necrose de papilas

Trata-se de condição grave encontrada sobretudo na pielonefrite aguda, especialmente em diabéticos e quando há obstrução urinária. Ao lado disso, tem aumentado o número de casos associados a nefrite intersticial crônica por uso abusivo de analgésicos. Necrose papilar é mais frequente em mulheres e acima de 40 anos. A lesão associa-se sempre a distúrbio da circulação local, que é formada por vasos longos na medular, com diâmetro reduzido e sem circulação colateral. Os mecanismos variam conforme a doença básica; na pielonefrite aguda, especialmente em diabéticos, a inflamação lesa as arteríolas retas e causa isquemia. Se existe obstrução urinária, esta facilita o surgimento de infecções e provoca isquemia por compressão vascular e das próprias papilas. Na nefrite intersticial crônica e na pielonefrite crônica grave, edema, exsudato inflamatório e fibrose comprimem os vasos da medular. Em certas situações, predominam alterações primárias dos vasos, inclusive trombose venosa.

O quadro clínico depende do número de papilas atingidas, de a lesão ser uni ou bilateral, do tempo de instalação do processo e da gravidade da nefropatia subjacente. Quando bilateral, causa insuficiência renal aguda e hemorragia. As papilas que se destacam e caem nas vias excretoras podem provocar cólica. Se a lesão é unilateral, em geral a evolução é favorável.

Podem ser lesadas uma ou mais papilas, uni ou bilateralmente; em diabéticos, é comum serem envolvidas várias papilas, em ambos os rins. Formam-se áreas de necrose, friáveis, de coloração amarela ou amarelo-acinzentada, no ápice ou nos dois terços distais das pirâmides, com limites nítidos pelo halo hiperêmico em torno (Figura 17.14 A). As papilas necróticas podem destacar-se e cair nas vias urinárias ou permanecer no local, constituindo núcleo de depósitos de sais de cálcio, com a possibilidade de originar cálculos. Microscopicamente, existe necrose de coagulação (Figura 17.14 B), às vezes permanecendo os contornos tubulares. Na periferia da lesão, há intenso infiltrado inflamatório. Mais tarde, surge tecido de granulação, podendo haver reepitelização e descolamento da papila necrosada.

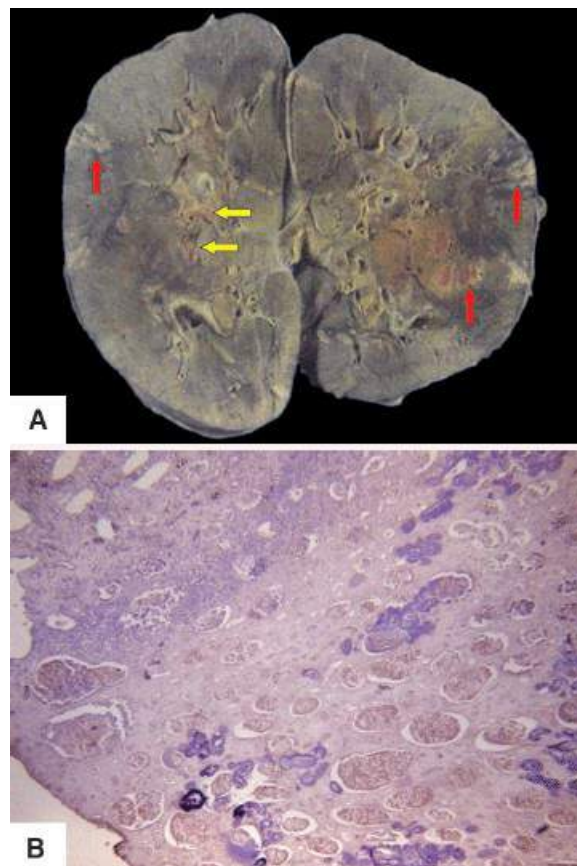



Figura 17.14 Necrose das papilas renais e pielonefrite aguda. **A.** Aspecto macroscópico. Apagamento e destruição das papilas (*setas amarelas*). Há ainda diversos abscessos no parênquima (*setas vermelhas*). **B.** Aspecto microscópico. Necrose do parênquima na região das papilas, apagamento das estruturas renais, calcificações tubulares, numerosas colônias bacterianas e infiltrado inflamatório.

Microangiopatias trombóticas (rim e anemia hemolítica microangiopática)

As microangiopatias trombóticas incluem processos patológicos cujas manifestações clínicas (anemia hemolítica microangiopática, trombocitopenia, coagulação intravascular e insuficiência renal), alterações morfológicas (espessamento e necrose da parede vascular, trombose de pequenas artérias, arteríolas e glomérulos) e patogênese (lesão endotelial e coagulação intravascular) são semelhantes. As lesões vasculares, às vezes sistêmicas, variam de acordo com a gravidade e a duração do processo, mas não com a doença básica. Microangiopatia trombótica envolve via patogenética comum a várias doenças sistêmicas, todas relacionadas com lesão endotelial (Quadro 17.4). Com lesão endotelial, formam-se microtrombos, os quais levam a consumo de plaquetas (*trombocitopenia*) e a agressão às hemácias (*anemia hemolítica*).

Entre outras, o grupo engloba duas entidades em parte semelhantes: (a) síndrome hemolítico-urêmica (SHU), infantil e do adulto (típica e atípica), por alterações na homeostase do complemento; (b) púrpura trombocitopênica trombótica (PTT). Embora as duas sejam consideradas componentes de uma mesma síndrome (síndrome SHU/PTT), existem manifestações clínicas e acometimento preferencial de certos órgãos. A alteração histológica e comum é representada pela formação disseminada de trombos hialinos na microcirculação (constituídos principalmente por agregados plaquetários), trombocitopenia e anemia hemolítica.

A manifestação clínica principal é insuficiênica renal aguda associada a anemia hemolítica microangiopática, em que se encontram hemácias fragmentadas e deformadas ao hemograma (esquizócitos), o teste de Coombs é quase sempre negativo, comumente existe trombocitopenia e há ativação constante da cascata da coagulação sanguínea nos pequenos vasos, especialmente no rim, podendo levar a diminuição de haptoglobina e do fibrinogênio sérico ou a elevação dos produtos de degradação da fibrina.

Quadro 17.4 Condições clínicas associadas à microangiopatia trombótica
Síndrome hemolítico-urêmica clássica (diarreia)
Infecção intestinal: *Shigella, E. coli* O157:H7
Síndrome hemolítico-urêmica atípica
Outras infecções: *Streptococcus, Haemophilus*, HIV, CMV
Defeitos da regulação do complemento (fator H)

Fármacos: inibidores de calcineurina, sirolimo, contraceptivos orais, mitomicina C
Outras condições: radiação, esclerodermia, hipertensão arterial maligna, SHU
Púrpura trombocitopênica trombótica
Síndrome de anticorpos antifosfolipídeos
Nefropatia gravídica
Coagulação intravascular disseminada

Necrose cortical em placas, quando presente, é a lesão macroscópica mais evidente; ocasionalmente é difusa. À microscopia, os glomérulos exibem espessamento da parede capilar que corresponde à ampliação do espaço subendotelial por acúmulo de material elétron-denso, granular, às vezes fibrilar, entre o endotélio e a membrana basal. Há ainda edema e desnudamento da membrana basal das células endoteliais, com redução ou oclusão da luz capilar. Há também depósitos de fibrina e necrose fibrinoide. Em alguns casos, aparecem imagens em duplo contorno na membrana basal. Com o tempo, surge esclerose parcial ou total dos glomérulos. Nas pequenas artérias, observam-se edema, neoformação conjuntiva intimal concêntrica (em "casca de cebola"), proliferação celular e redução progressiva da luz vascular. O mesângio tem aparência fibrilar e apresenta mesangiólise, às vezes com proliferação celular. As artérias interlobulares mostram tumefação mucoide, neoformação conjuntiva, proliferação celular e deposição de fibrina na íntima, que pode estar infiltrada por hemácias; microtrombos são frequentes (Figura 17.15). Nas arteríolas, há edema das células endoteliais, necrose fibrinoide e trombos de fibrina. Os túbulos encontram-se hipotróficos ou em necrose. No interstício, existem edema, infiltrado inflamatório mononuclear focal e, posteriormente, fibrose. Tais lesões são semelhantes, independentemente da causa da microangiopatia trombótica, seja por SHU, hipertensão arterial maligna, síndrome antifosfolipídeo, eclâmpsia, esclerodermia ou induzida por medicamentos (p. ex., ciclosporina).

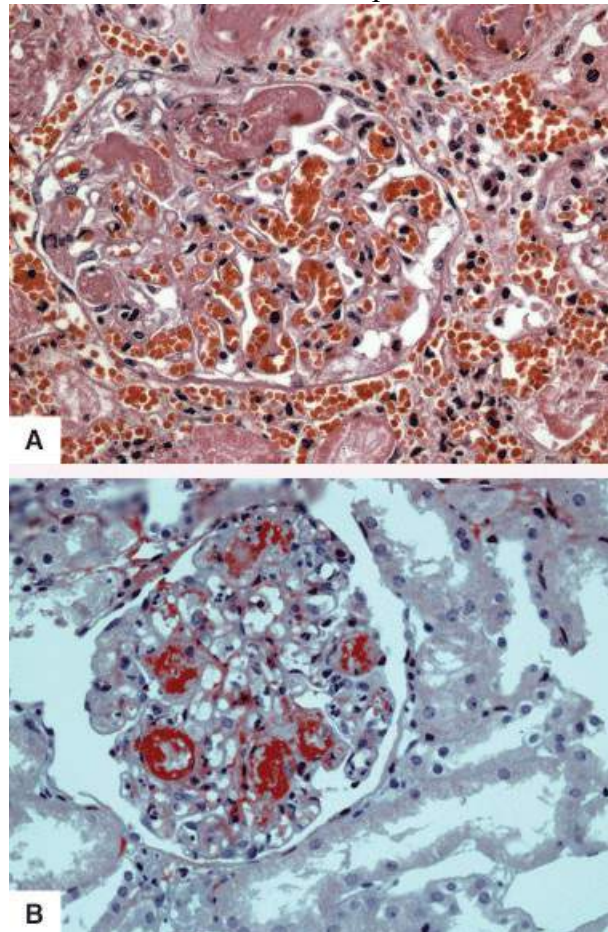



Figura 17.15 Microangiopatia trombótica. **A.** Microtrombos de fibrina obstruindo a luz capilar, de permeio com hemácias fragmentadas (HE). **B.** Microtrombos de fibrina (vermelhos) nas alças capilares (tricrômico de Masson).

A patogênese da microangiopatia trombótica ainda não está totalmente esclarecida. Parece dever-se a lesão endotelial

causada pelos vários agentes mencionados, com distúrbio da coagulação (trombose e agregação plaquetária), constituindo microangiopatia por diminuição de substâncias anticoagulantes e por estímulo des agentes coagulantes, possivelmente multímeros do complexo de von Willebrand, sintetizado pelas células endoteliais. Ocorre, ainda, vasoconstrição por redução de substâncias vasodilatadoras, especialmente da prostaciclina (PGI_2) e óxido nítrico, e pela produção de endotelina, além de obstrução vascular; liberação de citocinas determina agressão endotelial. Anticorpos antifosfolipídeos (anticardiolipina e anticoagulante lúpico circulante) parecem alterar a estrutura da membrana de plaquetas e/ou das células endoteliais, causando agregação plaquetária, redução do equilíbrio de fatores pró-coagulantes e anticoagulantes e diminuição da produção de prostaciclina (PGI_2). Pode ocorrer também reação de Schwartzman generalizada por endotoxinas bacterianas ou aminas vasoativas, que estimulam a coagulação ou lesam o endotélio, gerando trombos de fibrina nos pequenos vasos. Independentemente do mecanismo, surge a peculiar microangiopatia.

Síndrome hemolítico-urêmica

Apresenta-se sob duas formas: infantil (típica) e do adulto (atípica). A *forma típica* manifesta-se em qualquer idade, mas preferencialmente em crianças de meses a 10 anos de vida (média = 12 meses). Muitas vezes, é precedida de diarreia, vômitos, infecções respiratórias ou vacinação; infecções intestinais por *E. coli* e do grupo *Shigella* produtoras de citotoxinas são particularmente importantes e presentes em cerca de 80% dos casos (designados como síndrome hemolítico-urêmica clássica). Toxinas bacterianas lesam o endotélio e induzem vasoconstrição e ativação plaquetária, favorecendo a formação de microtrombos. Alguns dias depois, surgem insuficiência renal aguda, hematúria, anemia hemolítica microangiopática e distúrbios hemorrágicos (petéquias e equimoses cutâneas, hematêmese, melena etc.), hipertensão arterial em 50% dos pacientes e, eventualmente, distúrbios neurológicos e cardiovasculares. Há casos familiares de SHU, com recorrência do quadro, inclusive em rins transplantados. O prognóstico depende, em grande parte, da gravidade do comprometimento renal, podendo certo número de casos evoluir para insuficiência renal crônica; depende também de lesões em outros órgãos, como o encéfalo.

Em adultos, a síndrome tem características clínicas e morfológicas semelhantes às da criança e ocorre em certas doenças da gravidez (hemorragia placentária, retenção de restos placentários, feto morto retido), no pós-parto imediato de gravidez normal, após uso de anticoncepcionais orais, em muitas infecções, inclusive por espécies de *Shigella* (endotoxinas), *E. coli*, febre tifoide e vírus, pela ação de anticorpos antifosfolipídeos (primários ou secundários ao lúpus eritematoso sistêmico), pós-quimioterapia antineoplásica, pelo uso de fármacos imunossupressores (ciclosporina), por radioterapia, rejeição aguda de transplante renal e de outros transplantes, esclerose sistêmica progressiva e hipertensão arterial maligna. As lesões assemelham-se às da glomerulopatia membranoproliferativa. Na gravidez, pode manifestar-se como insuficiência renal aguda pós-parto, de evolução desfavorável.

Em metade dos casos, existe deficiência herdada de componentes do sistema complemento (p. ex., fator H, fator I). O fator H bloqueia a C3 convertase originada por ativação do complemento pela via alternativa (ver Capítulo 4).

Púrpura trombocitopênica trombótica

Os rins são aumentados de volume e mostram petéquias na superfície externa e de corte, especialmente na cortical, em geral espessada. As lesões microscópicas geralmente não são tão graves quanto às da síndrome hemolítico-urêmica. O aspecto mais característico são trombos eosinófilos, finamente granulares, em capilares glomerulares, pequenas artérias e arteríolas aferentes. As arteríolas são em geral dilatadas (microaneurismas da junção arteriolocapilar) e, às vezes, mostram proliferação endotelial que forma estrutura glomeruloide. Os túbulos exibem fenômenos degenerativos e pigmento de ferro; no interstício, encontram-se fibrose e infiltrado inflamatório focal. Trombos em arteríolas são sistêmicos, mas encontrados de forma especial no miocárdio, no encéfalo, no pâncreas, no baço, nas suprarrenais e na pele. Os trombos são formados de fibrina (Figura 17.16); quando presentes, imunoglobulinas e complemento parecem dever-se a sequestro dessas moléculas.

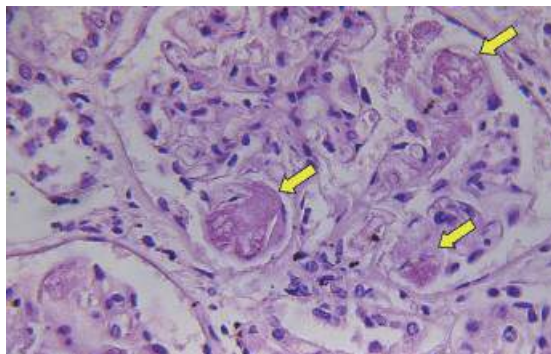



Figura 17.16 Púrpura trombocitopênica trombótica. Trombos glomerulares (*setas*).

É doença pouco frequente, de início súbito e caracterizada por púrpura trombocitopênica, anemia hemolítica, manifestações neurológicas, febre, distúrbios hemorrágicos (digestivos, retinianos, genitourinários) e sintomatologia de acometimento renal (50% dos casos); há proteinúria, às vezes acentuada, piúria, hematúria e insuficiência renal aguda em número variado de casos, predominantemente no gênero feminino, entre 10 e 40 anos de idade. Diferentemente da SHU, acometimento renal grave é incomum; as lesões ocorrem preferencialmente nos vasos cerebrais.

A patogênese da PTT é semelhante à da SHU, mas persistem dúvidas quanto à ordem dos acontecimentos; é possível que a lesão vascular preceda o distúrbio da coagulação, embora não seja descartada a alternativa da incorporação primária de trombo à íntima. Há indícios de defeito local da fibrinólise e alterações nos mecanismos de agregação plaquetária. Deficiência da enzima ADAMTS13 (por anticorpos ou por defeito genômico), uma metaloprotease que degrada multímeros de alto peso molecular do fator de von Willebrand (vWF), parece ter papel importante. Aumento do vWF no plasma favorece a formação de agregados plaquetários na microcirculação. Em pacientes com SHU, não se observa deficiência dessa enzima.

Em geral, a PTT tem prognóstico desfavorável, evoluindo rapidamente para o óbito. O diagnóstico e o tratamento precoces, incluindo plasmaférese (que remove os autoanticorpos), têm alterado essa evolução em 50 a 80% dos casos. A maioria dos pacientes tem comprometimento neurológico. Há relatos de recuperação espontânea.

Esclerose sistêmica (esclerodermia)

Esclerose sistêmica caracteriza-se por aumento de tecido fibroso em vários órgãos (pele, trato digestivo, coração, rins, músculos e pulmões), além de alterações vasculares. De acordo com o acometimento cutâneo, pode ser: *esclerose sistêmica limitada,* na qual os rins são acometidos em 2% dos casos, e *esclerose sistêmica difusa*, em que o acometimento renal ocorre em 15% dos casos.

Os rins têm tamanho normal ou discretamente aumentado. Na superfície externa, podem ser observadas petéquias e áreas pálidas; ao corte, veem-se infartos diminutos. Às vezes, formam-se extensas áreas de necrose cortical. Ao microscópio, as alterações são as mesmas da microangiopatia trombótica.

Na sua fase florida, a doença é rica em manifestações clínicas. Anemia hemolítica microangiopática pode estar presente. Hipertensão arterial é encontrada em 30% dos casos e, em 10% dos pacientes, como hipertensão maligna. O prognóstico é desfavorável nas formas de crise renal, responsável por 50% dos óbitos, porém o tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA) dá bons resultados; há inclusive casos de recuperação tardia da função renal após anos de diálise. Além da forma difusa, acometimento renal pode ocorrer após uso de altas doses de corticoides ou quando existem autoanticorpos séricos do tipo antiRNA polimerase I, II e III. Há também uma forma mais indolente de acometimento renal com proteinúria, hematúria e piúria discretas.

A etiopatogênese das alterações renais é pouco conhecida. Postulam-se agressão ao endotélio por ativação do complemento, com formação do complexo de ataque à membrana (complementopatia), aumento da permeabilidade vascular e coagulação intravascular, ou seja, doença microvascular, além de fatores de crescimento do tecido conjuntivo. Parece haver ainda estímulo anormal do sistema imunitário, com ativação de linfócitos T e estímulo de miofibroblastos pelo TGF-β.

Poliarterite nodosa

Acometimento renal na doença é frequente (60 a 80% dos casos), inclusive como causa de óbito. A gravidade depende da localização e da intensidade das lesões vasculares; pode surgir hipertensão arterial, às vezes maligna. A doença predomina no gênero masculino e aparece em todas as faixas etárias. Outros sinais e sintomas são gerais (febre, leucocitose com ou sem eosinofilia, emagrecimento) ou relacionados com o órgão ou sistema acometido (polineurite, artrite, distúrbios respiratórios, insuficiência cardíaca e dor abdominal).

O tamanho dos rins é normal ou reduzido. Podem ser encontrados trombos e infartos recentes ou antigos. O exame microscópico revela infartos em várias fases evolutivas; as áreas preservadas mostram sinais de isquemia (hipotrofia tubular, fibrose glomerular parcial ou total, fibrose intersticial). Para as lesões vasculares da doença, ver Capítulo 16.

Outras vasculopatias

A *doença de Kawasaki* ocorre principalmente em crianças. A localização renal é rara e acomete vasos de médio calibre, podendo formar pseudoaneurisma, trombose, hemorragias e infartos. A *arterite de células gigantes* e a *arterite de Takayasu* lesam a aorta e seus principais ramos; quando acometem as artérias renais, podem causar hipertensão renovascular. Na *neurofibromatose*, o acometimento renal faz parte do envolvimento sistêmico de artérias e arteríolas (espessamento intimal por camadas celulares concêntricas, ruptura da limitante elástica interna, hipotrofia da média e espessamento da adventícia) em diversos órgãos (rins, coração, trato digestivo e glândulas endócrinas). A lesão pode levar a obstrução vascular e aneurismas; quando há estenose da artéria renal, pode surgir hipertensão arterial.

Nefropatia gravídica

Nefropatia gravídica, entidade que acompanha a pré-eclâmpsia (ver Capítulo 21), ocorre em 5 a 10% das gestantes, mais frequentemente em primíparas e em mulheres previamente hipertensas. A doença manifesta-se por hipertensão arterial, proteinúria e edema (pré-eclâmpsia); quando grave, aparecem perturbações do sistema nervoso central (convulsões, coma), constituindo a eclâmpsia.

Os glomérulos mostram-se aumentados de volume, às vezes isquêmicos. As luzes capilares são amplas, apesar de revestidas por células endoteliais edemaciadas; as células epiteliais e mesangiais também podem estar tumefeitas. Às vezes, surge proliferação segmentar das células mesangiais, expansão da matriz, imagens em duplo contorno e trombos nos capilares. A microscopia eletrônica é necessária para o diagnóstico definitivo, a qual mostra edema das células endoteliais, zonas translucentes subendoteliais e material elétron-denso finamente granular, fibrilar, derivado do fibrinogênio, na região subendotelial, luz capilar, mesângio e citoplasma das células endoteliais. A imunofluorescência mostra depósitos irregulares de fibrina e fibrinogênio na parede capilar e no mesângio. Nos casos graves, encontram-se trombos de fibrina em glomérulos e capilares corticais, que podem levar a microinfartos.

Insuficiência renal aguda pós-parto idiopática

Trata-se de insuficiência renal aguda grave que aparece no puerpério imediato (dias ou semanas), mas não mais do que três meses após parto aparentemente normal. A doença é mais comum em multíparas e não parece ter relação com pré-eclâmpsia. O quadro surge com febre, distúrbios gastrointestinais, oligúria acentuada e hematúria com cilindros hemáticos. Hipertensão arterial geralmente acompanha a doença e pode ser grave, do tipo maligna. Pequeno número de pacientes tem pressão normal. Ocorre também anemia hemolítica microangiopática semelhante à da síndrome hemolítico-urêmica, constituindo uma forma especial dessa síndrome no adulto. As alterações renais e a patogênese (coagulação intravascular e lesão endotelial) não diferem das observadas na síndrome hemolítico-urêmica infantil. O prognóstico é desfavorável, com elevada mortalidade, embora existam casos de recuperação da função renal. São descritas ainda necrose hepática focal, hemorragias cerebrais e endocardite.

▸ Glomerulopatias

Embora classicamente chamadas de glomerulonefrites (GN), doenças glomerulares muitas vezes não apresentam sinais de reação inflamatória, razão pela qual o termo glomerulopatia é mais adequado. O quadro morfológico das glomerulopatias tem enorme importância prática, pois, entre todas as doenças renais, elas são as mais diagnosticáveis por meio de biópsia. Uma mesma forma de apresentação clínica pode corresponder a lesões morfológicas muito diferentes, com mecanismos patogenéticos, prognóstico e abordagem terapêutica distintos. De maneira análoga, um padrão de lesão morfológica pode estar associado a diferentes etiologias, envolvendo prognóstico e tratamento específicos. A interpretação conjunta dos achados à microscopia de luz (ML) com os exames de imunofluorescência (IMF) e microscopia eletrônica (ME), além do quadro clínico, são essenciais para que a biópsia renal possa fornecer o diagnóstico correto.

Glomerulopatias podem ser primárias ou secundárias (as glomerulopatias mais importantes estão listadas no Quadro 17.5). Nas primárias, as alterações glomerulares representam o sítio principal ou único de lesão. As secundárias referem-se a modificações glomerulares que ocorrem em doenças sistêmicas, de etiologia diversa, seja imunitária (lúpus eritematoso sistêmico), metabólica (diabetes melito), vascular (poliarterite nodosa), hematológica (drepanocitose) ou hereditária (síndrome de Alport). Quanto à distribuição morfológica, as GN podem ser difusas (quando há lesão da maioria dos glomérulos) ou focais (menos de 50%), segmentares (comprometimento de parte do tufo) ou globais (todo o tufo é atingido). Com a progressão da doença, é comum que lesões inicialmente focais se estendam a quase todos os glomérulos e lesões segmentares tornem-se globais. Os glomérulos apresentam um padrão de resposta morfológica relativamente restrito às diversas agressões. Os principais padrões de resposta são apresentados no Quadro 17.6.

■ Etiopatogênese

Agentes agressores variados, de natureza muito diversa, estão envolvidos na etiologia das glomerulonefrites. Os mecanismos patogenéticos também são numerosos, tendo fatores imunitários papel de destaque na maioria das GN. Envolvimento imunitário na gênese das GN ocorre por duas vias: (a) deposição glomerular de imunocomplexos (IC) circulantes; (b) formação *in situ* de IC, que é a forma mais comum. Em ambas, há ativação do complemento, inclusive pela via alternativa. Produtos dos IC ou da ativação do complemento podem agredir células epiteliais, endoteliais ou do mesângio diretamente ou induzir resposta inflamatória. Em consequência, surgem lesões glomerulares variadas. Os componentes imunitários que participam das lesões glomerulares estão resumidos no Quadro 17.7.

Quadro 17.5 Glomerulopatias
Glomerulopatias primárias
Glomerulonefrite difusa aguda (GNDA)
Glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP)
Glomerulonefrite mesangiocapilar (GNMC) ou membranoproliferativa (GNMP)

Glomerulopatia membranosa (GNM)
Lesão histológica mínima (LHM)
Glomerulosclerose segmentar e Focal (GESF)
Nefropatia por IgA (NIgA)
Glomerulopatias secundárias
Lúpus eritematoso sistêmico (LES)
Nefropatia diabética (ND)
Amiloidose renal
Endocardite bacteriana
Púrpura de Henoch-Schönlein (HS)
Síndrome de Goodpasture
Poliangiite microscópica
Poliangiite com granulomas
Glomerulopatia esquistossomótica
Glomerulopatias hereditárias
Síndrome de Alport (nefrite hereditária)
Doença da membrana basal delgada

Glomerulonefrites por imunocomplexos circulantes

Resultam do aprisionamento de imunocomplexos circulantes solúveis (ICC) nos glomérulos, facilitado por suas características estruturais, funcionais e hemodinâmicas. Nesta forma de GN não há anticorpos contra componentes glomerulares. O tempo de exposição aos ICC é importante; assim, explica-se a evolução geralmente limitada na GN pós-estreptocócica, progressiva na endocardite bacteriana e em surtos no lúpus eritematoso sistêmico. O aprisionamento de IC no glomérulo nem sempre provoca reação, ou seja, nem todos IC são nefritogênicos. O aparecimento ou não de glomerulonefrite depende de propriedades físico-químicas dos ICC. Nesse processo, quase sempre há ativação do complemento.

Quadro 17.6 Padrões de resposta glomerular à agressão
Proliferação celular
Mesangial
Endotelial
Epitélio visceral (podócitos)
Epitélio parietal (crescentes)
Exsudação
Granulócitos
Células mononucleadas
Espessamento da parede capilar
Membrana basal (“nova” membrana, espículas ou duplicação, depósitos, alterações moleculares)
Interposição mesangial (mesangialização)
Esclerose e/ou fibrose
Expansão da matriz
Neoformação conjuntiva

Quadro 17.7 Mecanismos imunitários envolvidos na patogênese das glomerulopatias
Imunocomplexos circulantes
Antígenos exógenos
Antígenos endógenos
Formação *in situ* de imunocomplexos
Antígenos intrínsecos (p. ex., anti-MBG, anti- PLA_2R)
Antígenos incorporados (“plantados”)
Exógenos
Endógenos
Anticorpos citotóxicos
Resposta imunitária celular
Autoanticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA)
Ativação do complemento

Entre as propriedades dos ICC nefritogênicos, assumem importância: (a) tamanho ou volume; quando grandes, formados com excesso de anticorpos, os IC são eliminados pelo sistema fagocitário-mononuclear; quando se formam com excesso de antígenos, constituem agregados pequenos que passam livremente pelos glomérulos, sem provocar lesões; os ICC com pequeno excesso de antígenos (tamanho intermediário) são os que se depositam nos glomérulos e podem iniciar a glomerulonefrite; (b) a carga elétrica molecular dos IC também define o tipo de reação glomerular; quando catiônica, os IC atravessam a membrana basal glomerular (MBG) e ocupam a posição subepitelial; quando aniônica, ficam em posição subendotelial, não cruzando a MBG; se neutra, a tendência é o depósito mesangial. As barreiras impostas pelos diversos componentes da parede capilar, inclusive a carga seletiva, são cada vez mais valorizadas na gênese das glomerulopatias. Os locais em que os imunocomplexos podem se depositar nos glomérulos estão indicados na Figura 17.17.

O mesângio atua no clareamento de macromoléculas e na regulação do fluxo sanguíneo glomerular, interferindo, portanto, na gênese das glomerulonefrites. Ao lado dos macrófagos, o mesângio é importante na degradação de IC, modulando a evolução das glomerulonefrites e limitando as suas repercussões e a sua duração; essa função depende da quantidade e do tempo de exposição aos IC. É possível, portanto, que modificações prévias no mesângio, com bloqueio da sua função, favoreçam a instalação ou modifiquem o curso das glomerulonefrites.

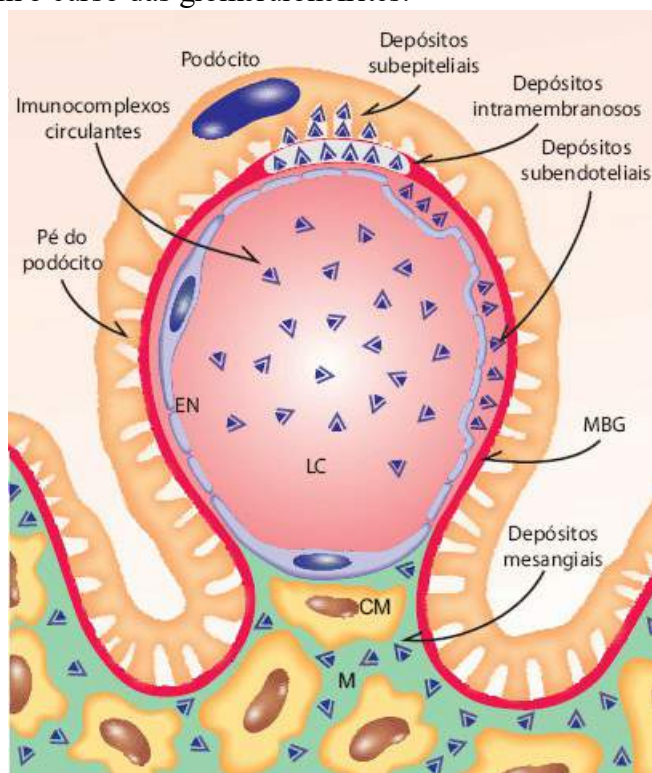



Figura 17.17 Diagrama indicando os locais em que imunocomplexos podem se depositar nos glomérulos. EN = célula endotelial; MBG = membrana basal glomerular; CM = célula mesangial; M = mesângio.

Os antígenos dos ICC podem ser exógenos (p. ex., glomerulonefrite pós-estreptocócica) ou endógenos (p. ex., lúpus eritematoso). Muitos outros antígenos também são responsabilizados (HBsAg da hepatite, da malária, da sífilis, antígenos tumorais e virais etc.). No entanto, em muitos casos os antígenos são desconhecidos.

Na GN por IC circulantes, a imunofluorescência mostra depósitos granulares finos ou grosseiros, localizados na parede capilar ou no mesângio (Figura 17.18). A ME consegue localizar precisamente os IC como depósitos elétron-densos no mesângio, entre as células endoteliais e a MBG (subendoteliais) ou entre os podócitos e a MBG (subepiteliais), por vezes em mais de um desses sítios simultaneamente.

A maneira pela qual os IC aprisionados nos glomérulos determinam exsudação leucocitária e proliferação celular, especialmente das células mesangiais e endoteliais, envolve várias ações. A deposição do IC parece alterar o filtro glomerular, permitindo a passagem de macromoléculas, especialmente albumina. Por ativação do sistema complemento (em muitas GN há queda dos níveis séricos do complemento), há liberação de mediadores da inflamação que, entre outras ações: (a) aumentam a permeabilidade vascular e favorecem mais deposição de IC; (b) exercem quimiotaxia (C5a, leucotoxinas) e favorecem a migração de neutrófilos, cujas proteases (enzimas lisossômicas) lesam as estruturas glomerulares.

As células glomerulares agredidas, especialmente as mesangiais, podem liberar substâncias (radicais livres de O_2, metabólitos do ácido araquidônico etc.) que determinam reação inflamatória. Em certas circunstâncias, alterações locais da coagulação sanguínea assumem grande interesse, como a deposição de fibrina no espaço de Bowman, que estimula a proliferação celular, ou a formação de agregados plaquetários, com consequente liberação de mediadores inflamatórios.

Glomerulonefrites por imunocomplexos formados *in situ*

Os IC formados *in situ* podem ser constituídos por antígenos intrínsecos, ou seja, de componentes do glomérulo, especialmente da membrana basal ou de podócitos, ou por antígenos incorporados ("plantados") nos glomérulos, provenientes da circulação (Figura 17.19).

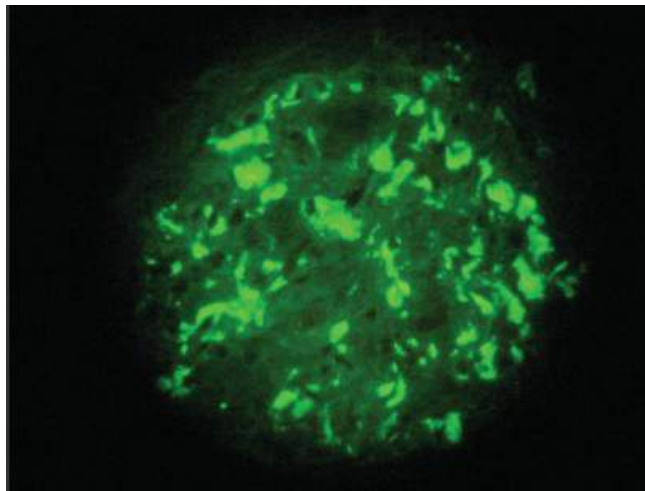



Figura 17.18 Glomerulonefrite por imunocomplexos circulantes. Imunofluorescência mostrando depósitos granulares grosseiros.

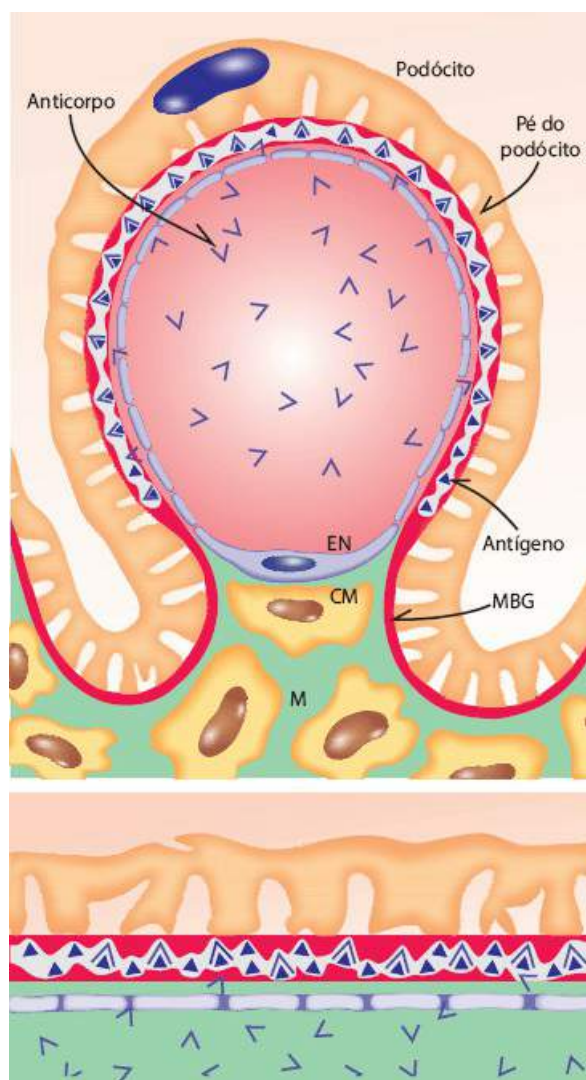



Figura 17.19 Diagrama mostrando a formação de imunocomplexos *in situ* na membrana basal glomerular (MBG) (doença anti-MBG). EN = célula endotelial; CM = célula mesangial; M = mesângio.

▸ **Antígenos intrínsecos.** O modelo experimental clássico dessa GN é a injeção de soro nefrotóxico (glomerulonefrite de Masugi), constituindo a doença anti-MBG, nefrite por soro nefrotóxico ou doença anti-MBG heteróloga. A lesão é induzida em ratos pela injeção de anticorpos antirrim de rato preparados em coelhos inoculados com macerados de rim de rato. À IMF, os complexos Ag-Ac apresentam padrão contínuo ou linear, homogêneo, ao longo da MBG (Figura 17.20). Existe uma fase heteróloga (após 10 min) determinada pela fixação dos anticorpos anti-MBG, com lesões discretas, e outra autóloga (após cerca de cinco dias), quando anticorpos do hospedeiro (rato) reagem com a imunoglobulina heteróloga (coelho) fixada à MBG. Nessa fase, ocorre a consolidação da lesão glomerular, com albuminúria intensa, edema, proliferação celular (endotelial e mesangial), exsudação de neutrófilos e formação de crescentes.

Os antígenos envolvidos são: (1) proteínas presentes na membrana podocitária, como a endopeptidase neutra e o receptor de fosfolipase A2 (PLA2R), atuam como antígenos na glomerulonefrite membranosa primária. Tais proteínas induzem a síntese de autoanticorpos da subclasse IgG4 e a formação *in situ* de imunocomplexos; (2) constituintes normais da membrana basal, que desencadeiam GN por anticorpos antimembrana basal glomerular (anti-MBG). Os antígenos que induzem a formação de anticorpos anti-MBG são glicoproteínas do colágeno tipo IV, encontradas também em outros órgãos, especialmente no pulmão e na placenta, o que explica a reação cruzada e as lesões pulmonares associadas, como na síndrome de Goodpasture. As causas da formação de anticorpos anti-MBG humanos não são conhecidos.

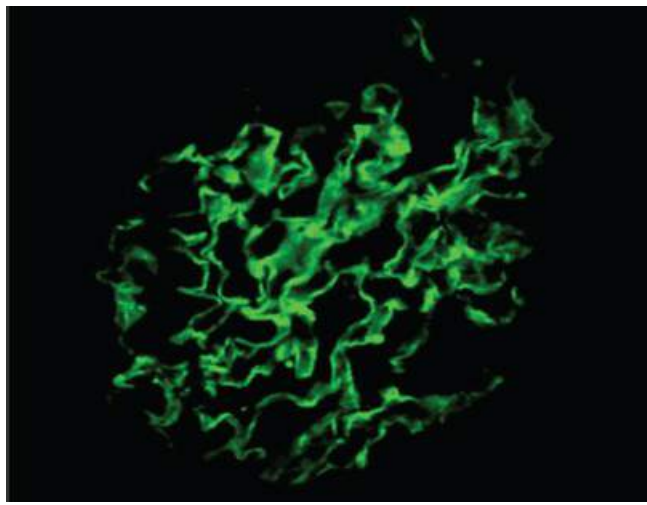



Figura 17.20 Glomerulonefrite por formação de imunocomplexos *in situ*. Imunofluorescência mostrando padrão linear.

▸ **Antígenos incorporados ("plantados").** Em certas circunstâncias, os anticorpos reagem *in situ* contra antígenos não glomerulares previamente fixados ("plantados") nos glomérulos. Tais antígenos podem ser endógenos (p. ex., DNA e proteínas nucleares) ou exógenos (p. ex., produtos bacterianos, virais etc.). Às vezes, a "deposição" de antígenos é facilitada pela diferença de carga elétrica (moléculas catiônicas com sítios aniônicos da parede capilar) e/ou pelo tamanho molecular. É possível ainda que imunoglobulinas, complemento ou imunocomplexos circulantes "aprisionados" nos glomérulos possam atuar como antígenos "plantados", por manterem sítios capazes de reagir com anticorpos.

Nesse tipo de GN, à IMF aparecem depósitos granulares e, à ME, material elétron-denso semelhante ao encontrado nas doenças glomerulares por ICC. Depósitos com tais características e localização não definem a origem dos complexos Ag-Ac, se formados *in situ* ou se circulantes. Aliás, é possível que ambas as alternativas participem em determinado processo glomerulonefrítico. Os diferentes locais em que imunocomplexos se depositam nas diferentes glomerulopatias estão indicados na Figura 17.21.

▸ **Outros mecanismos.** Lesão direta dos glomérulos pode ocorrer também por anticorpos contra antígenos celulares (anticorpos citotóxicos). Tudo indica que mesangiólise e a consequente proliferação celular sejam secundárias à ação de anticorpos contra células mesangiais. No caso das células epiteliais, além da "agressão" imunitária podem atuar outros agentes ainda mal definidos (ver adiante, em lesão histológica mínima). Existem ainda anticorpos contra antígenos de células endoteliais, os quais determinam agressão celular e trombose. Linfócitos T também podem participar na gênese das lesões glomerulares. Tal mecanismo parece atuar em GN sem ou com escassos imunodepósitos. Em algumas GN, é frequente o encontro de linfócitos T e macrófagos ativados. Uma possibilidade é que o processo seja iniciado por IC e depois mantido ou agravado pela resposta celular.

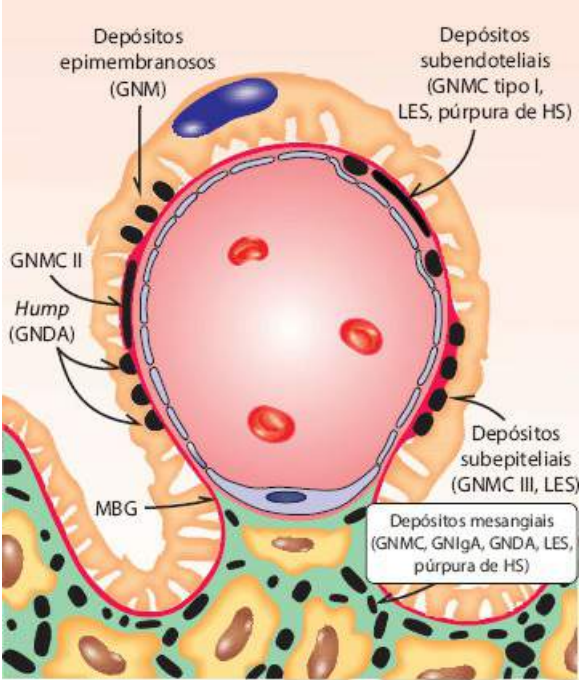



Figura 17.21 Esquema indicando os locais de deposição de imunocomplexos nos glomérulos nas diversas glomerulopatias. MBG = membrana basal glomerular (para o significado das demais siglas, ver Quadro 17.5).

Em muitas doenças glomerulares, ocorre ativação do complemento pelas vias clássica e alternativa. *Ativação do complemento* tem grande importância na GN membranoproliferativa (hipocomplementêmica) e pode representar o principal

mecanismo de lesão glomerular, até mesmo na ausência de depósitos de IC.

Autoanticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA) são dirigidos a proteínas do citoplasma (mieloperoxidase, proteinase 3) de neutrófilos. Quando se formam imunocomplexos, há liberação de radicais livres de O_2, que causam agressão ao endotélio. A IMF não mostra depósitos de imunoglobulinas. Os ANCA têm relevância na GN rapidamente progressiva idiopática e em lesões glomerulares que acompanham certas vasculites.

Independentemente do mecanismo envolvido, muitos são os efetores. Formação de IC, ativação do complemento e resposta imunitária (humoral e celular) resultam na liberação de: (1) agentes quimiotáticos e ativadores de leucócitos (citocinas e quimiocinas), induzindo resposta inflamatória; (2) substâncias citotóxicas, incluindo proteínas e radicais livres. Tudo isso interfere no fluxo e na filtração glomerular. Quando ocorrem distúrbios da coagulação sanguínea e ruptura da membrana basal glomerular, o contato de fibrina e outros constituintes sanguíneos com as células parietais estimula a proliferação extracapilar (crescentes). Quando agredidas, as células mesangiais respondem com a liberação de mediadores inflamatórios (radicais livres, citocinas, fatores de crescimento, óxido nítrico e endotelina).

■ Glomerulopatias primárias

Glomerulonefrite proliferativa aguda ou difusa aguda (GNDA, GN pós-estreptocócica, GN pós-infecciosa)

A glomerulonefrite proliferativa difusa aguda (GNDA) caracteriza-se por inflamação de origem imunitária que compromete os glomérulos de forma global e difusa, expressando-se morfologicamente por aumento do volume e hipercelularidade, por proliferação de células endoteliais e mesangiais e por exsudato de leucócitos. Trata-se de GN por imunocomplexos associada mais frequentemente à infecção pelo *Streptococcus* β-hemolítico do grupo A. Crianças e jovens são os mais acometidos. No entanto, o número de pacientes adultos tem aumentado, assim como o de agentes infecciosos capazes de causar GNDA (Quadro 17.8). A incidência de GNDA associada ao estreptococos tem diminuído, enquanto a doença causada por *Staphylococcus aureus* está aumentando. Na GNDA, a resposta imunitária é desencadeada por estímulo antigênico resultante de infecções nas quais o rim não é o alvo primário (infecções em orofaringe, pele, pulmão etc.)

▸ **Etiologia e patogênese.** Na maioria dos casos, a GNDA é secundária a infecções das vias respiratórias superiores ou da pele (piodermites, impetigo) por cepas nefritogênicas de *Streptococcus* β-hemolítico do grupo A (SβHGA). Porém, com frequência cada vez maior, a doença associa-se a infecções por outras bactérias (estafilococos, pneumococos, salmonelas etc.) e, mais raramente, por vírus (hepatite, mononucleose infecciosa, varicela etc.) e protozoários (malária, toxoplasmose).

O período de latência entre a infecção estreptocócica (1 a 2 semanas, em média) e a instalação da GNDA corresponde ao tempo necessário para a produção de anticorpos e a formação de IC. Logo após, são encontrados níveis séricos elevados de vários anticorpos antiestreptococos, especialmente de antiestreptolisina O, além de antígenos nos glomérulos, como endostreptosina citoplasmática e vários antígenos catiônicos. Os níveis séricos de complemento são baixos, indicando sua ativação e consumo dos seus componentes. IC circulantes são detectados em mais de 50% dos pacientes. Outra evidência da participação de IC é a presença de imunodepósitos (IgG e C3) granulares nos glomérulos. Com base nesses achados, a GNDA é classificada como doença por IC circulantes, tendo semelhança com a doença do soro aguda experimental, inclusive pelo período de latência, pela imunofluorescência granular e pela aparência ultraestrutural. É possível também a formação *in situ* de imunocomplexos envolvendo antígenos bacterianos incorporados nos glomérulos e anticorpos circulantes. Existe ainda a possibilidade de a GNDA ser provocada por modificações na antigenicidade da membrana basal pelo estreptococo (neoantígenos). IC nos glomérulos ativam o complemento (responsável pela usual hipocomplementemia), cujos produtos liberam mediadores inflamatórios que ativam neutrófilos e monócitos e estimulam a proliferação endotelial e mesangial.

Quadro 17.8 Associações de GNDA com infecções não estreptocócicas
Bacterianas
Endocardite
Infecções por estafilococos
Nefrite do *shunt*
Pneumonia por pneumococo
Sífilis
Salmonelose
Infecções por micobactérias
Virais
Sarampo

Varicela
Hepatites B e C
Caxumba
Citomegalovírus
Adenovírus
Parvorírus
Herpes-vírus
Vírus Epstein-Barr
Parasitárias
Malária
Toxoplasmose
Esquistossomose

Os glomérulos exibem aumento de volume associado a proliferação difusa de células endoteliais e mesangiais, além de infiltração de neutrófilos e monócitos (Figura 17.22 A). O aumento da celularidade reduz ou obstrui a luz dos capilares. Pode haver formação de crescentes, que geralmente desaparecem sem deixar cicatrizes na resolução do processo. A IMF exibe depósitos granulares de C3 do complemento, distribuídos de maneira difusa, que conferem ao glomérulo aspecto em "céu estrelado" (depósitos mais irregulares e na região mesangial) ou "em guirlanda" (depósitos sobre as alças capilares periféricas – Figura 17.22 B). Em 50% dos casos, há também depósitos de IgG e, eventualmente, de IgM na parede capilar e no mesângio. O exame histológico com objetiva de imersão a óleo possibilita, ocasionalmente, a identificação de depósitos subepiteliais nodulares com distribuição irregular, designados como *humps* ou corcovas. À ME, os *humps* aparecem como depósitos elétron-densos com aspecto de IC sobre a face epitelial da MBG (Figura 17.22 C). Há depósitos também subendoteliais e mesangiais. As principais alterações glomerulares na GNDA estão esquematizadas na Figura 17.23. Na involução do processo, desaparecem a proliferação endotelial e a exsudação neutrofílica, persistindo a expansão da matriz, geralmente em eixos, e a proliferação mesangial, por mais tempo, até a completa recuperação histológica, ao final de alguns meses. No interstício, há edema e focos de infiltrado inflamatório. Os túbulos podem conter cilindros hemáticos.

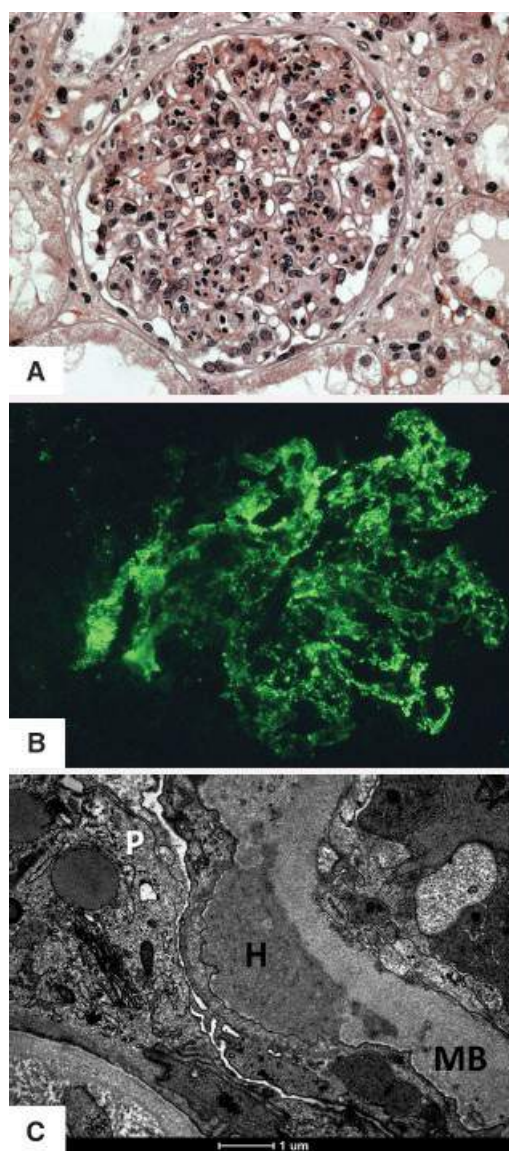



Figura 17.22 Glomerulonefrite difusa aguda (GNDA). **A.** Hipercelularidade glomerular difusa com numerosos neutrófilos (aspecto exsudativo). **B.** Imunofluorescência para IgG com padrão granular ao longo da membrana basal (MB) glomerular. **C.** Micrografia eletrônica mostrando depósitos maciços abaixo dos podócitos (P), subepiteliais (H = *humps*) (12.000×).

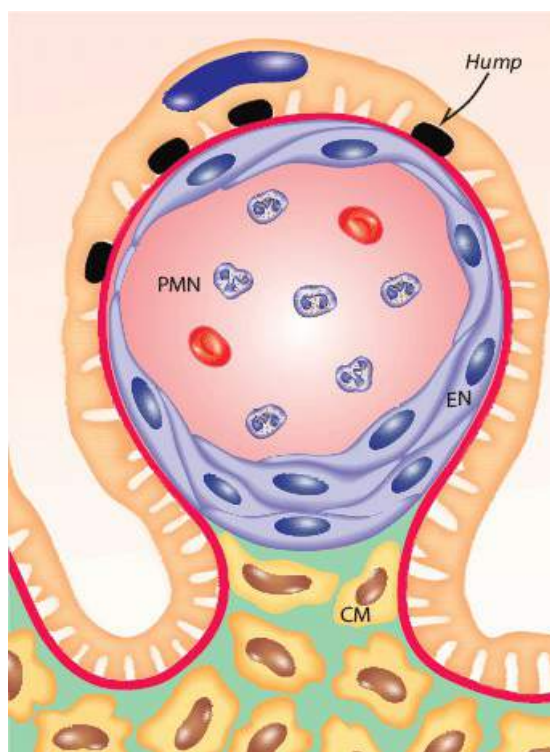



Figura 17.23 Representação esquemática da glomerulonefrite difusa aguda (pós-infecciosa). Proliferação de células

endoteliais (EN) e mesangiais (CM). Depósitos subepiteliais de imunocomplexos (*humps*). Acúmulo de polimorfonucleares neutrófilos (PMN) na luz capilar.

▶ **Aspectos clínicos | Prognóstico.** A apresentação clínica mais comum é de síndrome nefrítica aguda, caracterizada por oligúria, hematúria (urina cor de coca-cola ou café ralo), proteinúria, geralmente discreta (1 g/24 h), edema (notadamente facial) e hipertensão arterial, comumente discreta ou moderada. Ocasionalmente, a proteinúria é mais intensa, resultando em hipoalbuminemia e edema acentuado. Casos com proliferação celular muito acentuada nos glomérulos podem apresentar anúria. No sedimento urinário, encontram-se hematúria, inclusive cilindros hemáticos e, ocasionalmente, piúria discreta. São comuns a já mencionada elevação da antiestreptolisina O e a queda dos níveis de complemento. As taxas de ureia e creatinina mantêm-se normais ou exibem elevação discreta ou moderada. Em cerca de 1% dos casos, surge insuficiência renal grave e progressiva.

Em 95% dos casos e quando o agente desencadeante é o estreptococo, o prognóstico é em geral bom, havendo resolução histológica e clínica do quadro apenas com tratamento conservador. Hematúria, no entanto, pode persistir por meses. Em 1 a 2% dos casos em crianças, a lesão pode evoluir para GN crônica.

Em adultos e quando o agente etiológico não é o estreptococco, a apresentação clínica é mais exuberante, com edema, hipertensão arterial e hematúria mais acentuados. Os casos associados a infecção por estafilococos são mais frequentes em indivíduos imunodeprimidos, idosos ou com doenças cardíaca e hepática. Embora a evolução seja também predominantemente benigna, vários pacientes evoluem para GNDA prolongada, glomerulonefrite rapidamente progressiva e glomerulonefrite crônica. A persistência de sinais clínicos ou a presença de sinais atípicos, principalmente em crianças, são motivos para se indicar biópsia renal. Os diagnósticos diferenciais mais frequentes são com GN membranoproliferativa (fase inicial exsudativa), nefropatia por IgA e GN crescêntica. Todas essas doenças podem ter quadros clínico e histológico semelhantes aos da GNDA.

Glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP, GN crescêntica)

Em várias doenças glomerulares (GNDA, GNMP, nefropatia lúpica, nefropatia por IgA e outras), formam-se crescentes nos glomérulos. Quando a lesão predominante ou única é a formação de crescentes, usa-se a denominação *GN crescêntica* (GNC), que se caracteriza por proliferação do epitélio parietal e infiltração de monócitos e macrófagos, formando crescentes em mais de 50% dos glomérulos.

A GNRP representa uma síndrome de etiologia variada que se manifesta clinicamente por síndrome nefrítica de instalação rápida e insuficiência renal grave. A biópsia renal, com avaliação por ML, IMF e, eventualmente, ME é essencial para se estabelecer o diagnóstico etiológico e o mecanismo patogenético envolvido. O diagnóstico rápido e específico permite abordagem terapêutica eficaz, capaz de reverter a lesão antes que ela se torne crônica e irreversível. O prognóstico varia de acordo com a etiologia, mas em geral é desfavorável.

A principal lesão glomerular caracteriza-se pelo acúmulo de células no espaço de Bowman, que se dispõem em forma de semilua (daí a origem do nome crescente) ou circunferencialmente ao tufo capilar. Tais formações são constituídas por células epiteliais parietais proliferadas, além de monócitos e macrófagos, eventualmente neutrófilos e linfócitos que migram para o espaço urinário; entre as células, encontra-se malha de fibrina. A natureza das crescentes muda com a evolução da doença. De início, predominam células no espaço de Bowman, originando as crescentes celulares. Ocorrem em seguida acúmulo de fibroblastos e deposição de colágeno, formando crescentes fibrocelulares (Figura 17.24 A). Finalmente, há redução gradual do número de células e aumento do colágeno, resultando em crescentes fibróticas.

Crescentes volumosas e de disposição circunferencial, que em geral estão associadas a lesões glomerulares mais acentuadas, ocupam o espaço de Bowman e comprimem os capilares glomerulares, comprometem a filtração e têm evolução clínica mais grave. A MBG exibe áreas de ruptura, ocasionalmente identificáveis ao PAS e por impregnação pela prata. Áreas de necrose fibrinoide em glomérulos e na parede arteriolar podem ser encontradas. Os achados à IMF são variáveis e estão relacionados com a etiologia do processo. A ME mostra ruptura nas alças capilares. Dependendo da etiologia, encontram-se depósitos elétron-densos de IC, com distribuição e constituição variáveis.

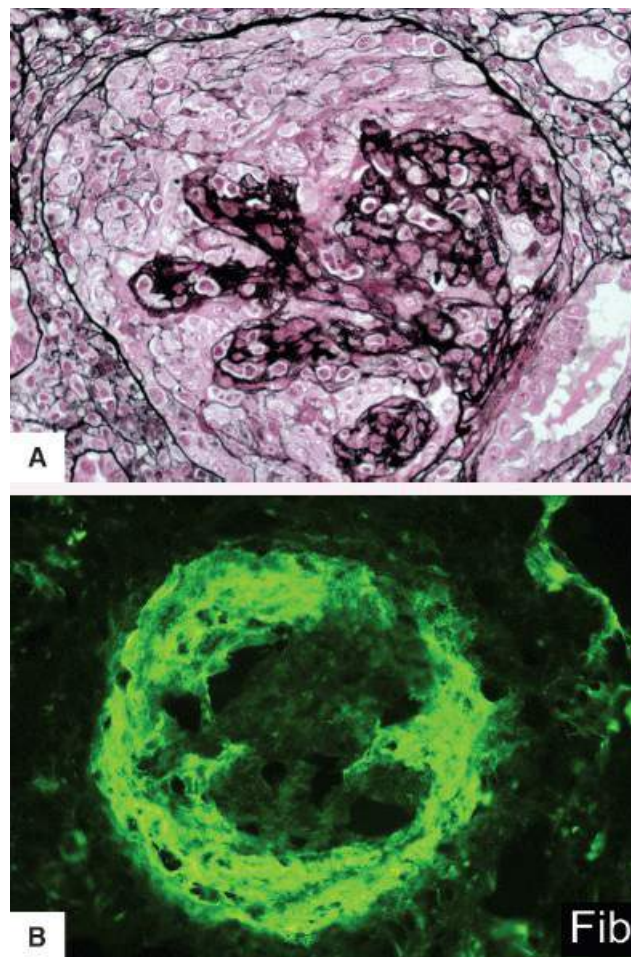



Figura 17.24 Glomerulonefrite rapidamente progressiva. **A.** Proliferação do epitélio parietal, que comprime as alças glomerulares. **B.** Imunofluorescência para fibrinogênio. Marcação no espaço de Bowman em correspondência com a proliferação epitelial, onde passa plasma não filtrado (que contém fibrinogênio) através da ruptura de capilares glomerulares.

▸ **Etiologia e patogênese.** A GN crescêntica pode ocorrer de forma restrita ao rim, estar associada a doenças sistêmicas ou ser idiopática. Vários mecanismos parecem envolvidos, mas imunoglobulinas e complemento nas lesões glomerulares indicam participação imunitária na maioria dos casos. Em 1988, foi proposta uma classificação da GNRP baseada nos diferentes padrões de resposta imunitária (Quadro 17.9), que podem ser identificados à IMF; existem os seguintes grupos: (a) *GNRP tipo I* – mediada por anticorpos anti-MBG, com depósitos de padrão linear de IgG e componente C3 do complemento, eventualmente associados a IgM, encontrados especialmente na síndrome de Goodpasture (ver adiante) e na forma restrita ao rim; (b) *GNRP tipo II* – mediada por IC, com padrão granular, difuso e generalizado de deposição de complemento e de imunoglobulinas, variáveis de acordo com a etiologia (GNDA, GN membranoproliferativa, nefropatia por IgA, doenças sistêmicas como lúpus eritematoso sistêmico, púrpura de Henoch-Schönlein e forma idiopática); (c) *GNRP tipo III* – pauci-imune (ou pobre em imunodepósitos), com imunofluorescência negativa ou apenas vestígios de depósitos irregulares (geralmente encontra-se apenas C3 do complemento). É comum o encontro no soro de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), com padrão antimieloperoxidase (MPO-ANCA) ou antiproteinase 3 (PR3-ANCA), representando a GNRP associada a vasculopatias (poliangiite com granulomas e forma microscópica da poliarterite nodosa). As GNRP do tipo pauci-imune, em geral associadas a vasculites ANCA positivas, são as mais frequentes, seguidas por aquelas mediadas por IC.

Na formação das crescentes, há lesão e ruptura das alças capilares glomerulares, que podem ocorrer por mecanismos variados (ação direta de anticorpos, neutrófilos, macrófagos, linfócitos T, frações do complemento). Tal ruptura permite a passagem de fibrinogênio para o espaço de Bowman, estimulando a migração de células mononucleadas (linfócitos T e macrófagos); fibrina e plasma estravasados pela lesão endotelial estimulam a proliferação do epitélio parietal (Figuras 17.24 B e 17.25). Linfócitos e macrófagos participam por meio da liberação de substâncias, enquanto as células do epitélio parietal são responsáveis pela deposição de colágeno tipo IV e laminina. A fibrina forma uma rede na qual se acumulam as células parietais, macrófagos, fibroblastos, linfócitos e neutrófilos (a composição das células da crescente varia de acordo com a etiologia e a evolução da doença). A progressão da lesão pode culminar em fibrose e desaparecimento dos glomérulos. O processo pode também ser interrompido, com dissolução das crescentes enquanto na fase celular. Por ocuparem grande parte do espaço urinário, as crescentes causam compressão dos capilares e do polo vascular, resultando em isquemia glomerular; pelo mesmo motivo, ocluem a saída do túbulo proximal e interferem na filtração glomerular, razão da insuficiência renal. Coagulação intravascular e níveis elevados de produtos de degradação da fibrina na urina, possivelmente resultantes de

fibrinólise nos glomérulos, parecem importantes na gênese das crescentes.

Quadro 17.9 Classificação patogenética da glomerulonefrite rapidamente progressiva (GNRP)
GNRP tipo I (mediada por anticorpo anti-MBG)
GN por anticorpo anti-MBG (idiopática)
Síndrome de Goodpasture
GNRP tipo II (mediada por imunocomplexos [IC])
Glomerulonefrite (GN) difusa aguda (GNDA)
GN membranoproliferativa
Nefropatia por IgA
Lúpus eritematoso sistêmico (LES)
Púrpura de Henoch-Schönlein
Idiopática
GNRP tipo III (pauci-imune)
Vasculites (poliangiite microscópica, poliangiite com granulomas)
Formas associadas a ANCA
Idiopática
MBG = membrana basal glomerular; ANCA = autoanticorpos anticitoplasma de neutrófilos.

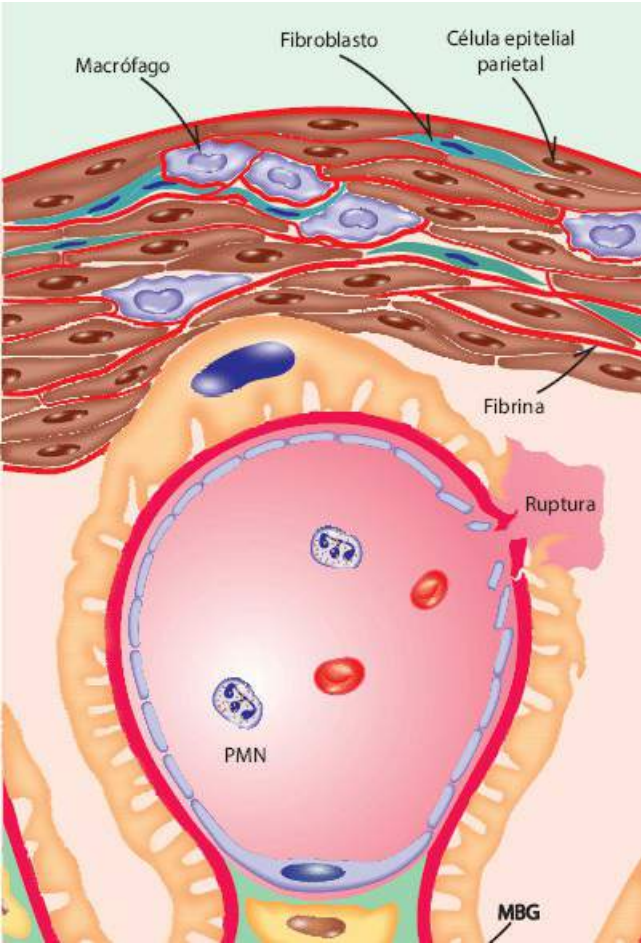



Figura 17.25 Esquema sobre a glomerulonefrite rapidamente progressiva. Proliferação de células epiteliais capsulares, macrófagos e fibroblastos em meio a fibrina, formando crescentes. Ruptura focal da parede capilar. PMN = polimorfonuclear neutrófilo; MBG = membrana basal glomerular.

▸ **Aspectos clínicos | Prognóstico.** O quadro clínico caracteriza-se por rápida e grave insuficiência renal, com oligúria ou anúria, ureia e creatinina elevadas precocemente, hipertensão arterial e edema periférico. Hematúria e cilindros hemáticos

são constantes. A proteinúria é variável, podendo, raramente, ocorrer síndrome nefrótica. Na síndrome de Goodpasture, os pacienes apresentam hemoptise.

O prognóstico é em geral reservado. Com frequência, há perda total da função renal após curto prazo, com necessidade de terapia substitutiva definitiva (diálise ou transplante). As GNRP associadas à GNDA pós-estreptocócica e às vasculites em geral apresentam prognóstico menos desfavorável. Os casos com formação de anticorpos anti-MBG frequentemente têm mau prognóstico. São marcadores de mau prognóstico a presença de crescentes em mais de 80% dos glomérulos, sinais de cronificação (crescentes colagenizadas), forma circunferencial predominante, rupturas frequentes da cápsula de Bowman e da MBG e necrose ou trombose nas alças capilares.

O diagnóstico etiológico rápido da doença possibilita abordagem terapêutica mais eficiente, por meio de corticosteroides, agentes citotóxicos e plasmaférese, no sentido de prevenir a síntese de colágeno nas crescentes e a formação de cicatrizes.

Síndrome de Goodpasture (GN por anticorpos anti-MBG)

A entidade caracteriza-se por hemorragia pulmonar e GN aguda, com frequência do tipo rapidamente progressiva (crescêntica). A doença é mais comum no gênero masculino (3:1), com pico de incidência na terceira década. O acometimento pulmonar pode ser discreto ou provocar hemoptise grave; geralmente, precede o acometimento renal, sendo responsável em grande parte pela morbidade e pela mortalidade. Comprometimento renal isolado constitui a GN por anticorpos anti-MBG (GNRP tipo I).

As lesões renais são semelhantes às da GNRP, além de proliferação segmentar e focal de células endoteliais e mesangiais, com necrose fibrinoide de alças capilares. A IMF mostra depósitos de IgG, C3 e porções kappa e lambda de imunoglobulinas ao longo dos capilares, com padrão linear difuso (Figura 17.26). Alguns casos têm deposição de IgA em vez de IgG. A ME mostra interrupções focais da MBG, mas sem depósitos de imunocomplexos. Os pulmões apresentam hemorragia intra-alveolar.

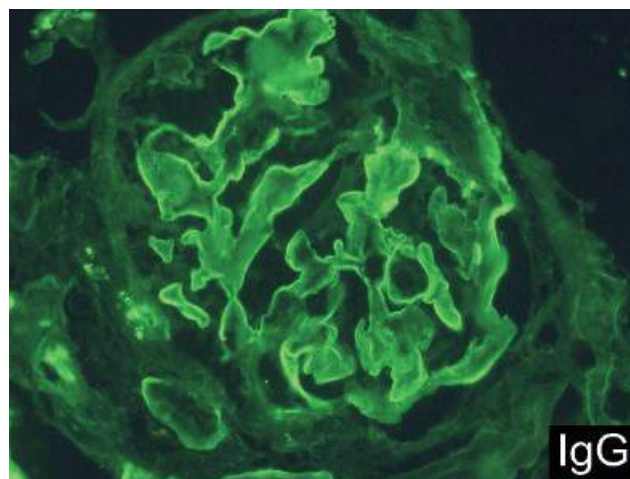



Figura 17.26 Síndrome de Goodpasture. Imunofluorescência: IgG linear na membrana basal glomerular.

▸ **Etiologia e patogênese.** O mecanismo patogenético mais aceito envolve anticorpos anti-MBG e reação cruzada com a membrana basal dos alvéolos pulmonares. Alguns elementos sustentam esse mecanismo: (1) padrão linear na IMF; (2) imunoglobulinas eluídas dos glomérulos reagem *in vitro* com a MBG; (3) anticorpos anti-MBG circulantes; (4) experimentalmente, anticorpos anti-MBG provocam lesões renais e pulmonares; (5) o antígeno é componente do colágeno tipo IV existente na porção não colagenosa da cadeia α-3. Não se conhece, porém, a causa da formação de anticorpos anti-MBG. No entanto, há forte relação com fumaças tóxicas, do tabaco ou da maconha. Suspeita-se também de vírus, fármacos e solventes de hidrocarbonetos (corantes e tintas). É possível ainda o envolvimento de fatores genéticos (associação com HLA-DR2).

▸ **Aspectos clínicos | Prognóstico.** Em muitos pacientes, predominam as manifestações pulmonares, inclusive insuficiência respiratória. As lesões glomerulares discretas podem regredir, mas habitualmente a evolução clínica é semelhante à da GN rapidamente progressiva, com as mesmas considerações quanto ao prognóstico. Plasmaférese para remover anticorpos circulantes, corticosteroides e fármacos citotóxicos melhoram o prognóstico, interferindo tanto no comprometimento pulmonar como no renal.

Nefropatia por IgA (doença de Berger)

Descrita em 1968 por Berger, a nefropatia IgA (NIgA) é hoje uma das mais frequentes ou a mais frequente das glomerulonefrites primárias mundialmente. A doença é mais comum no gênero masculino (2:1) e em indivíduos entre 10 e 40

anos de idade. Seu diagnóstico só é possível por meio de biópsia renal. A doença caracteriza-se por depósitos mesangiais difusos e dominantes de IgA. O diagnóstico deve ser feito por meio da demonstração de depósitos de IgA nos glomérulos, por imunofluorescência ou imuno-histoquímica.

À ML, a lesão glomerular apresenta grande variabilidade histológica, incluindo desde glomérulos normais ou com alterações mínimas até formas membranoproliferativas, esclerosantes segmentares ou proliferativas crescênticas. A forma mais frequente é a glomerulonefrite proliferativa mesangial difusa, na qual se observam proliferação mesangial em graus variáveis e expansão da matriz mesangial, geralmente em eixos (Figura 17.27 A). Em 2009, foi criada a Classificação de Oxford para a nefropatia por IgA, baseada nos seguintes parâmetros morfológicos, aos quais se atribui um valor numérico: proliferação mesangial (focal ou difusa – 0 ou 1), esclerose glomerular e proliferação endocapilar (ausentes ou presentes – 0 ou 1) e comprometimento túbulo-intersticial (0, 1 ou 2, segundo a extensão da lesão na amostra). O diagnóstico final deve indicar o padrão histológico da lesão glomerular acrescido dos critérios descritos. À ME, IgA é visível como depósitos elétron-densos no mesângio, especialmente na transição da alça capilar com o mesângio (região notch), podendo ser encontrados também nos demais compartimentos glomerulares (subendotelial e, mais raramente, subepitelial). O diagnóstico definitivo é feito por IMF, pelo achado de depósitos predominantes de IgA no mesângio, de maneira difusa (Figura 17.27 B) qualquer que seja o padrão morfológico à ML (Figura 17.28). São encontrados ainda C3, com ou sem outras imunoglobulinas, e depósitos granulares de IgA nas alças capilares.

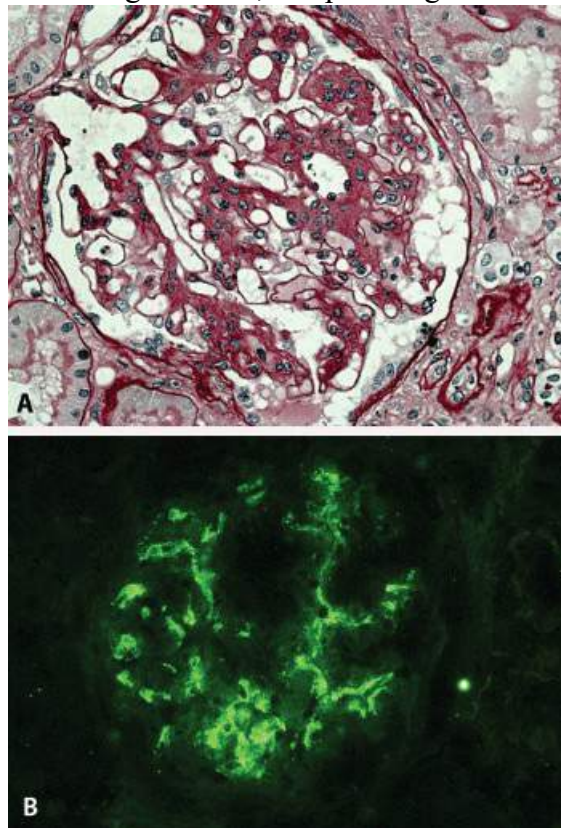



Figura 17.27 Nefropatia por IgA (doença de Berger). **A.** Proliferação da matriz e das células mesangiais. **B.** Depósitos mesangiais de IgA (imunofluorescência).

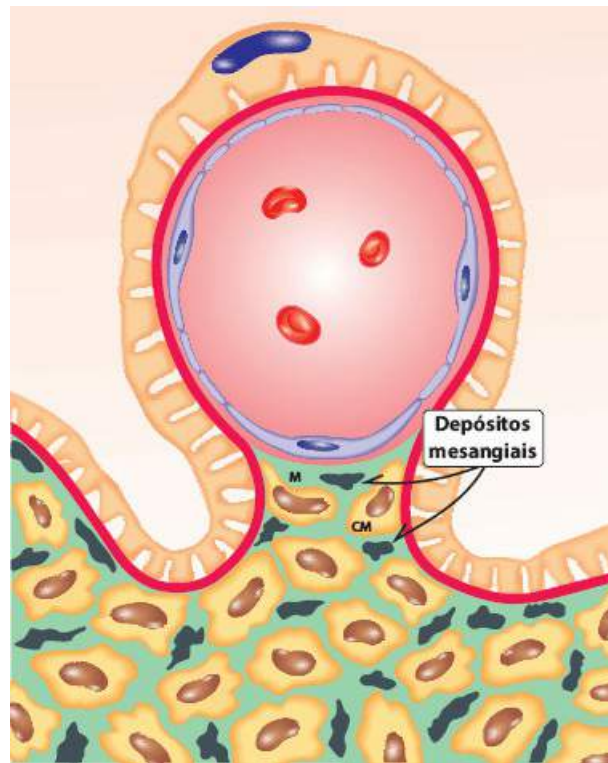



Figura 17.28 Representação esquemática da nefropatia por IgA. Depósitos mesangiais de imunocomplexos com IgA. Proliferação das células mesangiais (CM). M = mesângio.

▶ **Etiologia e patogênese.** Apesar de ser alvo de grande interesse e objeto de inúmeros estudos, a patogênese da doença ainda não é totalmente esclarecida. IgA, a principal imunoglobulina dirigida contra agentes bacterianos e virais nas secreções exógenas, está presente em pequena concentração e predominantemente na forma monomérica no plasma (a forma polimérica é catabolizada no fígado). Há duas subclasses de IgA (IgA_1 e IgA_2), mas somente a IgA_1 forma depósitos nefritogênicos no mesângio. Células do sistema imunitário nas mucosas secretoras (células B, T e dendríticas) estão continuamente expostas a estímulos antigênicos. Em pacientes com NA, a resposta de mucosas parece ser ineficaz, mantendo-se a infecção e a estimulação antigênica, o que resulta em produção exacerbada de IgA polimérica e anômala (com glicosilação alterada). IgA anômala pode ser secretada na superfície de mucosas e alcançar a circulação sanguínea. Na NIgA, a produção de IgA sérica pela medula óssea também está aumentada, provavelmente em consequência da estimulação imunitária. O resultado é aumento do nível sérico total de IgA normal e de IgA alterada. IC no mesângio estimulam células mesangiais, que proliferam, produzem matriz extracelular e liberam citocinas, resultando em lesão glomerular. Os IC depositados ativam o complemento pela via alternativa.

Entre os antígenos capazes de desencadear o processo, postulam-se componentes virais, bacterianos e alimentares. Fatores genéticos parecem ser importantes: cerca de 10 a 15% dos pacientes têm história familiar da doença. A NIgA pode ocorrer de forma secundária, associada sobretudo a hepatopatias (provavelmente associada a depuração hepatobiliar insuficiente de ICC/IgA), doença celíaca (por aumento na síntese de IgA) e púrpura de Henoch-Schönlein (ver adiante); outras doenças associadas à NIgA secundária são: artrite reumatoide, neoplasias (carcinoma de células renais, linfoma não Hodgkin, adenocarcinomas, carcinoma brônquico de pequenas células), psoríase e sarcoidose.

▶ **Aspectos clínicos | Prognóstico.** Assim como o quadro histológico, a expressão clínica é variada. A doença pode manifestar-se por hematúria recorrente, geralmente acompanhada de proteinúria, síndrome nefrítica aguda, síndrome nefrótica e insuficiência renal, aguda ou crônica. Muitas vezes, a hematúria aparece após infecções das vias respiratórias superiores, do trato digestivo ou do sistema urinário e, possivelmente, exercício físico, notadamente em crianças.

O prognóstico em geral é bom, embora em 20% dos casos possa evoluir lentamente para insuficiência renal crônica. Os casos que se iniciam com proteinúria maciça, lesões vasculares, hipertensão arterial, proliferação mesangial difusa, padrão morfológico membranoproliferativo, formação de crescentes, esclerose segmentar ou global, lesões tubulointersticiais acentuadas e insuficiência renal têm prognóstico menos favorável. A recorrência da doença em rins transplantados se dá em cerca de 50% dos pacientes, dentro de 4 anos. Nos casos de recorrência, a função renal mantém-se preservada ou tem piora lenta, como a doença original.

Lesão histológica mínima (doença da lesão mínima)

Lesão histológica mínima (LHM) constitui a causa mais comum de síndrome nefrótica na infância (70% dos casos), com pico entre 2 e 6 anos; em adultos, corresponde a 9 a 15% das glomerulonefrites primárias. A doença caracteriza-se por aspecto normal dos glomérulos à ML e apagamento dos pés dos podócitos à ME. Na maioria dos casos, a doença responde muito bem à corticoterapia. O diagnóstico diferencial principal se faz com a glomeruloesclerose focal e segmentar, havendo

marcadores molelculares promissores para essa diferenciação (p. ex., CD44 e CD80).

À ML, os glomérulos têm aspecto normal: tufos com celularidade preservada e alças capilares armadas e com luz ampla. À ME, a lesão caracteriza-se por retração e apagamento difuso dos pés dos podócitos (fusão dos pés dos podócitos – Figuras 17.29 e 17.30), sem redução no número de células. Há também condensação da actina do citoesqueleto celular junto à base do podócito (face que se apoia sobre a MBG). Os podócitos são tumefeitos e têm citoplasma vacuolizado e projeções microvilositárias na face apical. A MBG não apresenta alterações e nem se observam depósitos elétron-densos. O apagamento dos pés dos podócitos não é alteração exclusiva desta doença, pois ocorre também em outras afecções em que há proteinúria maciça, como na GN membranosa. Em grande número de casos, após corticoterapia ocorre restituição da integridade morfológica dos podócitos e remissão das manifestações clínicas. A IMF é negativa. A passagem de lipoproteínas pelos glomérulos explica a vacuolização fina nos túbulos proximais, por acúmulo de gorduras e degeneração hialinogoticular consequente à reabsorção proteica aumentada.

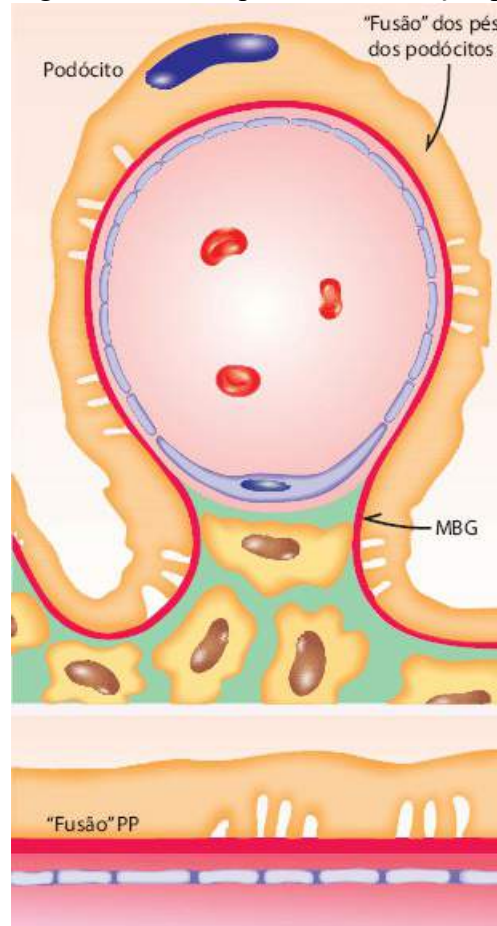



Figura 17.29 Representação esquemática da glomerulopatia por lesões mínimas (lesão histológica mínima). "Fusão" e apagamento dos pés dos podócitos (PP). MBG = membrana basal glomerular.

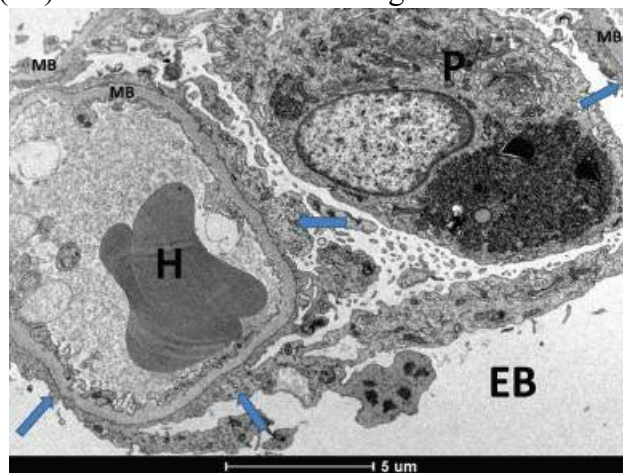



Figura 17.30 Lesão histológica mínima. Micrografia eletrônica mostrando fusão extensa dos pés dos podócitos (P, setas), que apresentam edema e transformação microvilosa (3.300×). H = hemácias; EB = espaço de Bowman; MB = membrana

basal.

▸ **Etiologia e patogênese.** A lesão podocitária parece ser o elemento patogenético central. Há vários indícios da participação de mecanismos imunitários, apesar de a doença não se apresentar no modelo clássico de GN por imunocomplexos. Entre os indicadores, está a excelente resposta terapêutica aos corticosteroides e imunossupressores e a associação da LHM com imunização prévia, infecções respiratórias, atopias (p. ex., eczema, picadas de abelha) e linfoma de Hodgkin, no qual existem alterações na função de linfócitos T. Além desses, existem fatores circulantes solúveis no plasma de pacientes com LHM capazes de induzir proteinúria. É possível ainda que imunocomplexos circulantes que não se depositam nos glomérulos estimulem mediadores que aumentam a permeabilidade capilar ou interferem na função de linfócitos T. Disfunção imunitária pode resultar na produção de citocinas lesivas aos podócitos, causando proteinúria. Alterações nos podócitos podem dever-se a mutações em proteínas estruturais da fenda diafragmática, como a nefrina e a podocina (modificações nessas proteínas acompanham-se de proteinúria). Alterações no epitélio visceral na LHM causam descolamento dos podócitos da MB e redução ou perda de poliânions glomerulares, com supressão da barreira imposta pela carga elétrica negativa, como demonstrado em modelos experimentais. LHM é encontrada também após o uso de anti-inflamatórios não esteroides. Recentemente, observou-se expressão de B7.1 (CD80), proteína transmembranosa expressa na superfície de células B e outras células apresentadores de antígenos, que, quando evidente nos podócitos, correlaciona-se melhor com LHM.

▸ **Aspectos clínicos | Prognóstico.** A LHM manifesta-se por síndrome nefrótica pura, com proteinúria seletiva (perda de proteínas de baixo peso molecular, como albumina) e função renal preservada. Em geral, não há hipertensão arterial nem hematúria. O prognóstico é bastante favorável, com remissão completa, espontânea ou por meio de corticoterapia, em 90% das crianças. Alguns pacientes podem apresentar recidivas (corticodependência ou mesmo corticorresistência). A longo prazo, o prognóstico é bom (corticodependência desaparece em geral na puberdade). A resistência à corticoterapia em alguns pacientes parece relacionada com alterações na estrutura de proteínas podocitárias (nefrina, podocina).

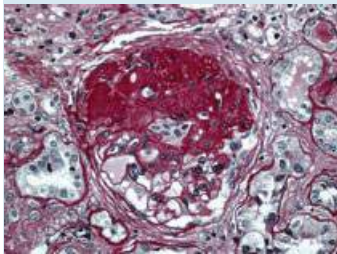
Glomerulosclerose segmentar e focal

A glomerulosclerose segmentar e focal (GESF), que se manifesta por síndrome nefrótica ou proteinúria acentuada e compromete crianças e adultos, é uma podocitopatia que se caracteriza por comprometimento parcial (segmentar) do tufo glomerular e de apenas alguns glomérulos (distribuição focal). Na fase final da doença, porém, o comprometimento torna-se global e difuso. Além da forma idiopática, a GESF ocorre também de forma secundária, que pode estar associada a alterações genéticas, uso de drogas (heroína, ciclosporina, parmidronato), alterações estruturais e funcionais adaptativas (redução da massa renal por rim único, nefropatia de refluxo, obesidade, hipertensão arterial) e outras glomerulopatias com padrão de esclerose segmentar e cicatrizes de outras glomerulopatias (p. ex., síndrome de Alport). A incidência da GESF, idiopática e secundária, tem aumentado nos últimos anos.

▸ **Etiologia e patogênese.** O evento inicial na GESF parece ser modificações adaptativas em glomérulos não lesados. A alteração primária ocorre nos podócitos, que sofrem redução absoluta ou funcional do número de células (podocitopenia). A causa dessas alterações em podócitos é pouco conhecida. Uma possibilidade é sobrecarga glomerular que ocorre em várias situações (p. ex., distúrbios hemodinâmicos, sobrecarga proteica, hipertensão arterial e redução de néfrons funcionantes com sobrecarga de néfrons remanescentes), o que pode causar hiperfiltração e resultar em hipertrofia glomerular. Esta é capaz de lesar podócitos e endotélio, levando a hiperfiltração glomerular e acúmulo de macromoléculas (sobretudo proteínas) no mesângio. Esta alteração mesangial parece induzir as células epiteliais (viscerais e parietais) a depositar matriz extracelular, o que representa o início da esclerose glomerular.

Alterações na filtração glomerular podem dever-se também a anormalidades genômicas. Mutações em genes que codificam proteínas estruturais dos podócitos alteram o epitélio visceral. Entre esses genes estão o *NPHS1* (cromossomo 19q13), responsável pela codificação da *nefrina*, o *NPHS2* (cromossomo 1q25-31), que codifica a *podocina* (ambas as proteínas são constituintes do diafragma entre os pés dos podócitos), e o *ACTN4*, que codifica a α-*actinina 4* (associada à *actinina*, integrante do citoesqueleto do podócito). Em conjunto, portanto, tais proteínas atuam na permeabilidade glomerular.

Outros fatores também podem contribuir. Recidiva precoce de algumas formas de GESF após transplante renal sugere a participação de um “fator circulante” lesivo aos podócitos. Modelos experimetnais com puromicina, um aminoglicosídeo tóxico para podócitos, reproduzem quadro de GESF semelhante ao encontrado em humanos. Por último, alterações intersticiais primárias também podem causar lesões secundárias da GESF.

À ML, observam-se expansão segmentar da matriz mesangial, que se cora pelo PAS, pelo tricrômico de Masson e pela prata, além de acúmulo de proteínas plasmáticas em forma de depósitos hialinos. A lesão causa obstrução da luz capilar e pode formar aderências capsulares ou sinéquias (Figura 17.31). Ocasionalmente, aparecem células espumosas, com citoplasma claro, volumoso e repleto de gorduras neutras e glicosaminoglicanos. Células espumosas podem ser

vistas também em várias outras glomerulopatias em que ocorre proteinúria acentuada. É frequente proliferação mesangial discreta, inclusive nos glomérulos sem expansão segmentar da matriz. Na GESF primária, os glomérulos inicialmente lesados são os justamedulares. Com a evolução da doença, a lesão atinge a porção superior da cortical e surge esclerose global em número cada vez maior de glomérulos. No entanto, biópsia por agulha guiada por ultrassom feita no início da doença pode não atingir essa região e não amostrar um glomérulo com a lesão segmentar (focal = apenas alguns glomérulos), gerando confusão diagnóstica com LHM. Não há hipotrofia tubular e fibrose intersticial focais. Nas pequenas artérias e arteríolas, pode haver depósitos de material hialino e neoformação conjuntiva intimal, especialmente em hipertensos. O caráter focal da lesão pode dificultar o diagnóstico diferencial com LHM, especialmente em amostras pequenas ou pouco representativas.

Nos segmentos esclerosados dos tufos, a ME mostra enrugamento da MBG, espessamento das alças capilares e expansão da matriz mesangial, esta contendo raras fibras colágenas e depósitos elétron-densos homogêneos. O processo encarcera as células mesangiais, que desaparecem gradativamente. Na GESF primária, há apagamento dos pés dos podócitos, inclusive em alças não relacionadas com a esclerose e em glomérulos normais à ML. Os podócitos podem estar destacados da MB, ficando o espaço resultante ocupado por material fibrilar e restos celulares. A IMF revela marcação de IgM e C3 do complemento nas áreas de esclerose, sem imunodepósitos. Nas formas secundárias, a lesão de podócitos está restrita aos glomérulos acometidos. Em segmentos não escleróticos e em glomérulos normais, a IMF é negativa. Nos casos que mostram hipercelularidade mesangial, podem se encontrar IgM e C3 no mesângio. Existem as variantes NOS, hilar, celular, colapsante e Tip, as quais têm comportamento clínico e resposta terapêutica diferentes (Quadro 17.10); a forma colapsante (ver adiante) é a de pior e a Tip, a de melhor prognóstico.

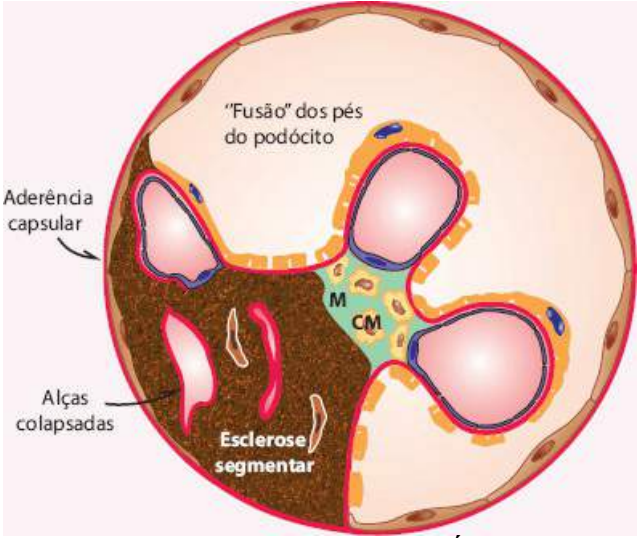
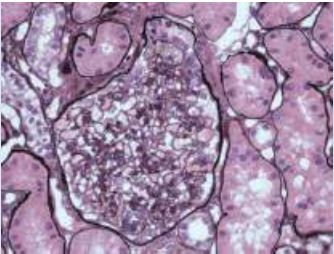
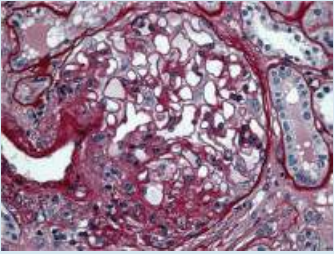
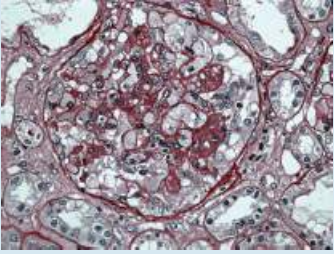
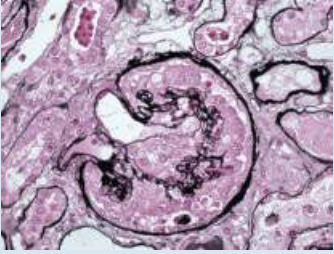
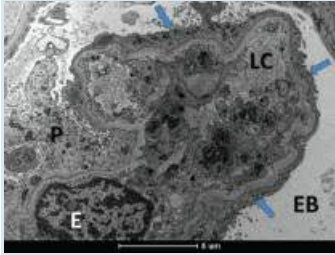



Figura 17.31 Esquema sobre a glomerulosclerose segmentar e focal. Área de esclerose segmentar, com alças capilares em colapso e aderidas à cápsula de Bowman. M = mesângio; CM = célula mesangial.

Quadro 17.10 Variantes histológicas de glomerulosclerose focal e segmentar e seus aspectos ultraestruturais

Tipo histológico	Lesão glomerular	Características	Associação	Aspectos clínicos
NOS		Forma genérica de GEFS, definida quando não existem critérios definidores das outras categorias. A lesão podocitária à ME é variável.	Primária ou secundária. É a variante mais comum. Com o tempo, outras variantes podem evoluir para esta forma.	Pode manifestar-se com síndrome nefrótica ou proteinúria subnefrótica.
		Lesão segmentar envolvendo o túbulo proximal, com adesão e histiócitos	Podocitopatia primária.	Início geralmente abrupto, com síndrome

Tip		espumosos. Fibrose intersticial e atrofia tubular menos intensas do que em outras variantes. Lesão podocitária extensa à ME.	Mediada provavelmente por estresse no segmento paratubular, pela presença de filtrado rico em proteínas no túbulo proximal.	nefrótica. É mais comum em caucasianos. Melhor prognóstico, com boa resposta aos corticosteroides.
Peri-hilar		Esclerose e hialinose envolvendo o polo vascular (peri-hilar). Nas GEFS adaptativas, a perda de massa renal acompanha-se de glomerulomegalia. Lesão podocitária geralmente discreta e focal à ME.	Forma adaptativa comum associada a obesidade, refluxo vesicoureteral, hipertensão arterial, anemia falciforme etc., condições que aumentam a pressão de filtração.	Nas formas adaptativas, os pacientes apresentam proteinúria subnefrótica e níveis normais de albumina sérica.
Celular		Expansão segmentar com hipercelularidade endocapilar constituída por células espumosas, além de hiperplasia podocitária. Acompanha-se de lesão podocitária difusa à ME.	Geralmente é podocitopatia primária, mas pode ser secundária. É a variante menos comum. Parece ser estágio inicial de esclerose segmentar.	Manifesta-se geralmente com síndrome nefrótica.
Colapsante		Colapso dos tufos capilares acompanhado de hipertrofia e hiperplasia do epitélio visceral. As células epiteliais hiperplásicas lembram crescentes, com grave lesão túbulo-intersticial e microcistos.	Primária ou secundária a: infecções (HIV-1, parvovírus B19, SV40, EBV, CMV, etc); fármacos (interferon); doença veno-oclusiva (toxicidade aos inibidores da calcineurina, rejeição crônica humoral).	Forma mais agressiva de GEFS primária, com predomínio em afrodescendentes. Síndrome nefrótica grave, de pior prognóstico, sem resposta aos corticoides e rápida evolução

		Lesão podocitária extensa e difusa à ME.		para insuficiência renal.
Achados ultraestruturais		Fusão dos pés dos podócitos (*setas*), que pode ser discreta ou extensa, dependendo da variante acima. Aumento da matriz (fibras colágenas) e obstrução de segmentos dos tufos glomerulares. Descolamento de podócitos pode ser observado em áreas esclerosadas. Desorganização do citoesqueleto e edema dos podócitos. E = endotélio; P = podócito; EB = espaço de Bowman; LC = luz capilar.		

▸ **Aspectos clínicos | Prognóstico.** Síndrome nefrótica (80% dos casos) é a principal manifestação clínica da GESF, ocasionalmente acompanhada de hematúria microscópica e hipertensão arterial, principalmente em adultos. A proteinúria habitualmente é não seletiva. A resposta à corticoterapia é variável. Remissões espontâneas são raras. A doença evolui para insuficiência renal em ritmo variável, às vezes progredindo rapidamente (cerca dois anos), outras de forma mais lenta, demorando uma década ou mais. De maneira geral, o prognóstico é melhor em crianças.

Os fatores relacionados com mau prognóstico incluem resistência inicial aos corticosteroides, níveis de proteinúria e creatinina no início do quadro clínico, esclerose glomerular em mais de 30% dos glomérulos e grau de fibrose intersticial. Os pacientes com GESF familial ou genética apresentam alta taxa de corticorresistência.

A recorrência da GESF ocorre em cerca de 30% dos rins transplantados. Em alguns casos, pode manifestar-se de forma muito rápida, havendo proteinúria já na primeira urina filtrada pelo rim transplantado. São fatores de risco para recorrência: receptores jovens (abaixo de nove anos), pacientes com rápida evolução da doença original (três anos), hipercelularidade mesangial difusa e rins transplantados de doadores vivos.

Glomerulopatia colapsante (GESF colapsante)

A glomerulopatia colapsante (GC) é considerada uma variante histológica da GESF, com evolução clínica mais grave, frequência maior em negros e associada à infecção pelo HIV. Atualmente, reconhecem-se várias associações etiológicas, além de uma forma idiopática da doença.

Histologicamente, encontra-se colapso das alças capilares em pelo menos um glomérulo, associado a hipertrofia e hiperplasia dos podócitos; muitas vezes, esta assume aspecto de pseudocrescente (Figura 17.32). Em vários glomérulos, há esclerose parcial ou global do tufo, aspecto semelhante ao da GESF clássica. Podem ocorrer dilatação cística tubular e inclusões tubulorreticulares nas células endoteliais.

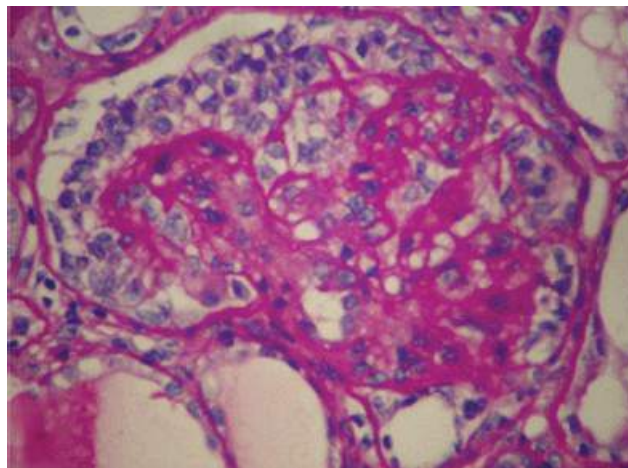



Figura 17.32 Glomerulopatia colapsante. Colapso de alças capilares; hiperplasia de podócitos, que assumem aspecto de pseudocrescente.

▸ **Etiologia e patogênese.** Apesar de inicialmente associada ao HIV, reconhecem-se hoje as formas idiopática, genética e reativas da GC. Entre as formas reativas, há associação com infecções (parvovírus, HIV, vírus da hepatite C, tuberculose), fármacos (pamidronato, IFN-γ), doenças autoimunes (lúpus eritematoso sistêmico), alterações genéticas (citopatia mitocondrial, formas familiares) e após transplante renal. Em todas as formas, a lesão podocitária é o denominador comum. Diferentemente do que ocorre na GESF clássica, na GC a lesão podocitária não leva a redução no número dessas células; ao

contrário, os podócitos sofrem desdiferenciação, perdem o perfil de célula madura e entram novamente no ciclo de proliferação celular. Como resultado, há aumento no número de podócitos, com alteração fenotípica e redução na sua capacidade funcional.

▸ **Aspectos clínicos | Prognóstico.** O prognóstico é em geral desfavorável, com proteinúria acentuada, refratária ao tratamento, e evolução rápida para insuficiência renal. Algumas formas reativas permitem medidas terapêuticas e têm melhor evolução clínica.

Glomerulonefrite membranosa

Em muitas regiões do mundo, a glomerulopatia membranosa é causa frequente de síndrome nefrótica em adultos, preferencialmente caucasianos do gênero masculino, entre 40 e 60 anos de idade. A doença pode ser primária (autoimune) ou secundária (associada a doenças sistêmicas, ao uso de medicamentos/drogas ou a doenças infecciosas).

▸ **Etiologia e patogênese.** A nefropatia membranosa é mediada por imunocomplexos. Em 70 a 90% dos casos, trata-se de *doença primária* associada a anticorpos (especialmente a fração 4 da IgG) antirreceptor de fosfolipase A_2 (PLA_2R) e antiendopeptidase neutra (autoantígenos) presentes na membrana dos podócitos; trata-se, portanto, de doença autoimune. Os imunocomplexos, formados *in situ*, acomodam-se na face subepitelial da MBG. A semelhança da GNM com a nefrite experimental de Heymann, causada por anticorpos anticomponentes de podócitos, reforça a possibilidade de doença autoimune causada por anticorpos contra antígeno glomerular.

A *forma secundária* associa-se ao lúpus eritematoso sistêmico, a outras doenças autoimunes (tireoidite), a infecções (hepatites B e C, sífilis, malária, esquistossomose), ao uso de fármacos (sais de ouro, penicilamina, anti-inflamatórios não esteroides, captopril) ou drogas (heroína) ou a tumores malignos, especialmente melanoma e carcinomas do cólon ou broncopulmonar. Os imunocomplexos são pequenos, solúveis e com excesso de antígenos, semelhantes aos encontrados na doença do soro crônica, com predomínio das subclasses IgG_1, IgG_2 e IgG_3, em detrimento da IgG_4. A inconstância de imunocomplexos circulantes sugere a possibilidade da formação de IC *in situ*, a partir de antígenos "plantados". Como a resposta inflamatória é mínima ou ausente na forma primária (o termo glomerulopatia seria mais correto), parece haver ação "protetora" da IgG_4, pois essa tem pequena capacidade de fixar o complemento pelas vias clássica ou alternativa. A resposta imunitária parece resultar da ação direta do complexo de ataque à membrana (C5b-C9) sobre as células glomerulares, mesangiais e epiteliais, que liberariam substâncias ativas (proteases, radicais livres etc.) responsáveis por lesar as alças capilares e causar proteinúria.

Na fase inicial, os glomérulos não apresentam alterações à ML. Com a evolução, surge espessamento regular, global e difuso da parede dos capilares, sem aumento da celularidade dos tufos. O espessamento deve-se a depósitos de imunoglobulinas ao longo da face subepitelial da MBG. Formam-se projeções ou espículas (*spikes*) da MB entre os imunodepósitos, visíveis à impregnação pela prata (Figura 17.33 A). As projeções acabam por circundar totalmente os depósitos, conferindo às alças o aspecto de trilho de trem. Na fase tardia, há fusão das espículas, que finalmente se incorporam à MBG, tornando-a ainda mais espessa. Nessa fase, ocorrem ainda redução das luzes capilares, esclerose mesangial e fibrose glomerular progressiva. A IMF revela depósitos granulares de IgG e, frequentemente, de C3 do complemento nos capilares, com distribuição global e difusa (Figura 17.33 B). À ME, observam-se depósitos eletron-densos na região subepitelial, entre os quais aparecem projeções da lâmina densa da MB (Figura 17.33 C). Há ainda apagamento dos pés dos podócitos.

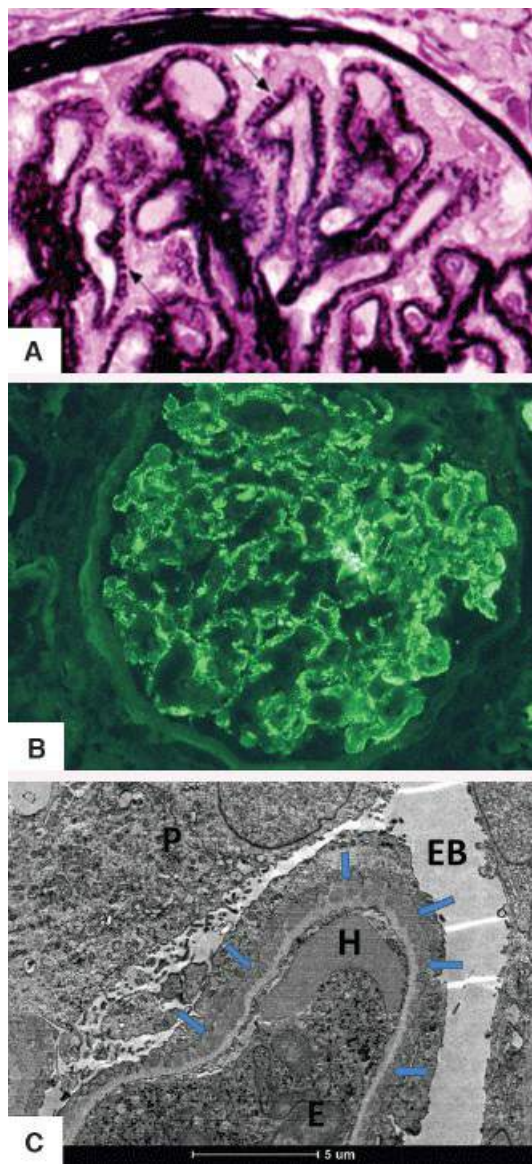



Figura 17.33 Glomerulonefrite membranosa. **A.** Projeções globais e difusas da MBG, formando espículas (*spikes, setas*). **B.** Imunofluorescência: depósitos granulares globais e difusos de IgG sobre alças capilares glomerulares. **C.** Depósitos elétron-densos intercalados por espículas de MBG (*setas*, ME). H = hemácia; EB = espaço de Bowman; E = endotélio; P = podócito.

▸ **Aspectos clínicos | Prognóstico.** Trata-se de doença de instalação insidiosa e curso indolente. Síndrome nefrótica, a principal apresentação clínica, está presente em 85% dos casos (15% dos casos manifestam-se por proteinúria não nefrótica). A proteinúria é não seletiva e geralmente refratária ao tratamento com corticoides. Pode haver hipertensão arterial discreta e hematúria, mais comumente microscópica. Ureia e creatinina séricas são normais durante longo período, podendo sofrer elevações com o avanço da doença.

Cerca de 10 a 25% dos pacientes (principalmente mulheres e pacientes com proteinúria não nefrótica) apresentam remissão parcial ou total. Em cerca de 50% dos casos, permanecem sinais clínicos, especialmente proteinúria, enquanto o restante desenvolve insuficiência renal crônica, com ou sem hipertensão arterial. Trombose da veia renal ocorre com certa frequência. Nas formas secundárias, é possível instituir medidas terapêuticas dirigidas à doença básica. Anticorpo sérico dirigido ao podócito (anti-PLA_2R) associa-se fortemente à forma primária, podendo auxiliar no diagnóstico diferencial entre as formas de glomerulopatia membranosa. Recorrência da doença ou glomerulopatia “de novo” ocorre em número expressivo de casos de transplante renal, após 1 a 3 anos.

Glomerulonefrite membranoproliferativa

A glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP), também chamada GN mesangiocapilar, representa um padrão de lesão caracterizado por espessamento de alças capilares (*membrano*) e aumento da celularidade do tufo glomerular (*proliferativa*). Este padrão histológico engloba várias GN de etiologia e patogênese distintas. Na *forma primária*, ocorre principalmente em crianças e adultos (80% entre 8 e 40 anos) e tem etiologia desconhecida. Entre as *formas secundárias*, a GNMP associa-se a neoplasias e a doenças infecciosas, reumatológicas e genéticas. Neste grupo, merece destaque a GNMP associada à hepatite C. Grande parte dos pacientes apresenta síndrome nefrótica associada a componente nefrítico (síndrome nefrótica-nefrítica), podendo haver apenas hematúria, proteinúria não nefrótica, hipertensão arterial ou insuficiência renal

desde o início. O padrão membranoproliferativo sem imunocomplexos é encontrado também em outras condições, como na glomerulopatia do transplante, na microangiopatia trombótica e na glomerulopatia por C3. O porcentual de GNMP secundária é hoje menor graças ao melhor controle das doenças infecciosas.

O padrão morfológico membranoproliferativo, sem imunocomplexos, conhecido como *complementopatias*, é encontrado também na rejeição crônica humoral de transplante, na microangiopatia trombótica e em glomerulopatias por C3.

▸ **Etiologia e patogênese.** A patogênese da GNMP tipo I primária – e, em grande parte, das formas secundárias – não está totalmente esclarecida. Sabe-se que se trata de doença por deposição de IC, que podem ser circulantes ou formados *in situ*, com antígenos endógenos (como no lúpus eritematoso sistêmico) ou exógenos (como nas hepatites por vírus B ou C) “plantados” no glomérulo. IC ativam o complemento pelas vias clássica e alternativa. Na GNMP tipo II (doença de depósitos densos), há indícios de ativação do complemento por essa via. Os níveis séricos de C3, fator B e properdina (componentes de ativação da via alternativa) mostram-se reduzidos, enquanto os níveis de C1q e C4 estão normais. Cerca de 70% dos pacientes com GNMP apresentam um autoanticorpo circulante denominado *fator nefrítico C3*. A ligação dessa proteína sérica à enzima C3 convertase, assim como acontece com a properdina, promove sua estabilização, permitindo ativação prolongada do C3. Concomitantemente, há redução na síntese hepática de C3, resultando em hipocomplementemia.

As *glomerulopatias C3* englobam todas as complementopatias (alterações no complemento, por mutações com ganho ou perda de seus componentes) sem deposição de imunoglobulinas. Tais defeitos resultam na ativação do complemento contínua ou desencadeada por fatores externos (p. ex., infecções), causando lesão endotelial.

Há aumento global e difuso do volume glomerular e da celularidade dos tufos, pela proliferação de células mesangiais. O aumento da celularidade e a expansão da matriz mesangial conferem aos tufos aspecto lobulado, que se acentua com a evolução da doença. A matriz mesangial pode também se expandir de maneira mais discreta, em eixos (Figura 17.34 A). As alças capilares mostram-se regular e difusamente espessadas, à custa de interposição do mesângio e/ou de depósitos de imunocomplexos entre o endotélio e a membrana basal, formando uma nova MB junto ao endotélio. A nova membrana é mais facilmente evidenciada nas alças periféricas por meio da coloração de PAS e da impregnação pela prata. As alças espessadas assumem aspecto de duplo contorno ou “trilho de trem” (Figura 17.34 B e C). Pode haver ainda proliferação de células endoteliais, exsudação de neutrófilos e formação de crescentes, geralmente focais. Com a progressão da doença, há hipotrofia tubular e fibrose no interstício.

A ME e a IMF possibilitam a diferenciação de três tipos de GNMP. Entre as formas primárias, a *GNMP tipo I* é a mais frequente e caracteriza-se por depósitos elétron-densos subendoteliais e mesangiais (Figura 17.35). Ocasionalmente, encontram-se depósitos subepiteliais, separados entre si por espículas, caracterizando a *GNMP tipo III*, uma variante rara da GNMP tipo I. A IMF revela depósitos granulares de C3 do complemento (e de IgG em menor quantidade) nas alças capilares periféricas, desenhando um aspecto lobular característico, com depósitos mesangiais menos frequentes. A *GNMP tipo II* (doença de depósitos densos) é a mais rara. Caracteriza-se por depósitos hiperdensos à ME, de natureza desconhecida, distribuídos principalmente na lâmina densa da MBG (Figura 17.36), na cápsula de Bowman e na MB dos túbulos. A IMF mostra depósitos granulares ou lineares de C3 na MBG e no mesângio, mas não sobre os depósitos densos. A GNMP secundária manifesta-se sempre como tipo I. A IMF é essencial para o diagnóstico etiológico da GNMP secundária.

Um quarto grupo de GNMP engloba variantes dos tipos I e III e é caracterizado por depósitos dominantes de C3, estando associado geralmente a alterações na ativação do complemento pela via alternativa, sem deposição de imunoglobulinas (glomerulonefrite C3).

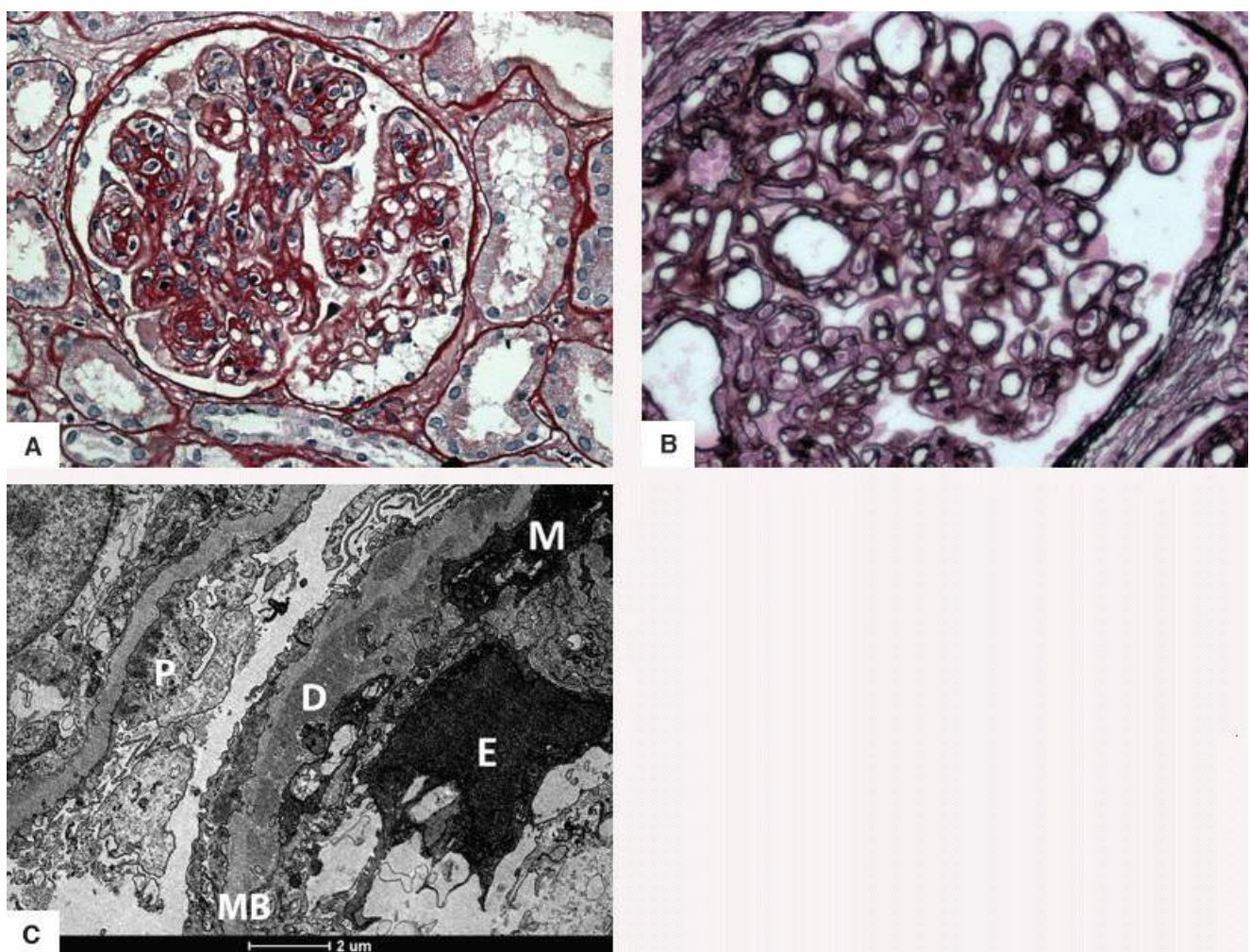



Figura 17.34 Glomerulonefrite membranoproliferativa. **A.** Hipercelularidade mesangial e endocapilar associada a aumento da matriz mesangial e espessamento da membrana basal glomerular, resultando em aspecto lobulado do glomérulo; de permeio há leucócitos mononucleados. **B.** Duplicação da membrana basal glomerular, dando o aspecto de "trilho de trem". **C.** Micrografia eletrônica mostrando interposição mesangial e depósitos subendoteliais (D), transmembranosos e subepiteliais. P = podócito; E = endotélio; M = mesângio; MB = membrana basal.

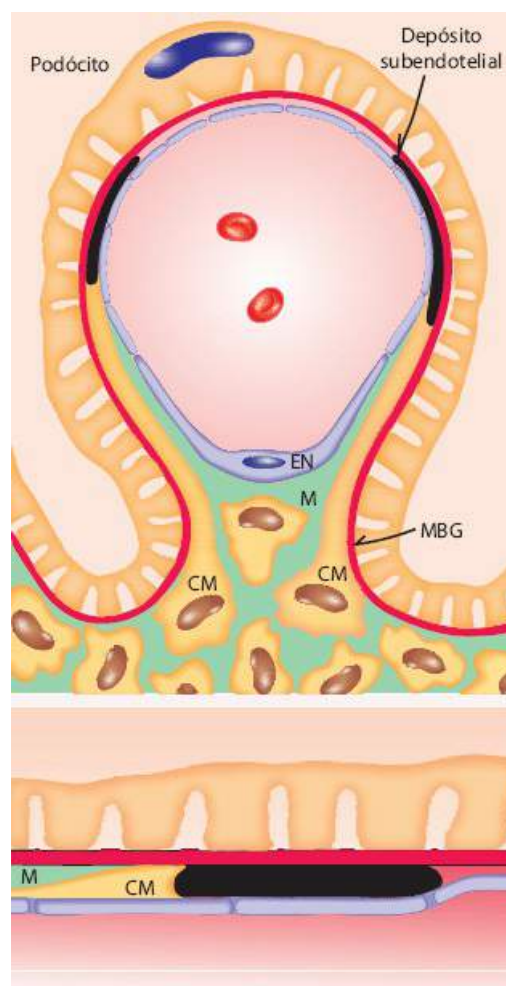



Figura 17.35 Representação esquemática de glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) tipo I. Depósitos subendoteliais de imunocomplexos. Interposição de célula mesangial (CM) entre célula endotelial (EN) e a membrana basal glomerular (MBG), responsável pelo aspecto de duplo contorno. Notar ainda aumento da matriz mesangial e proliferação das células mesangiais. M = mesângio.

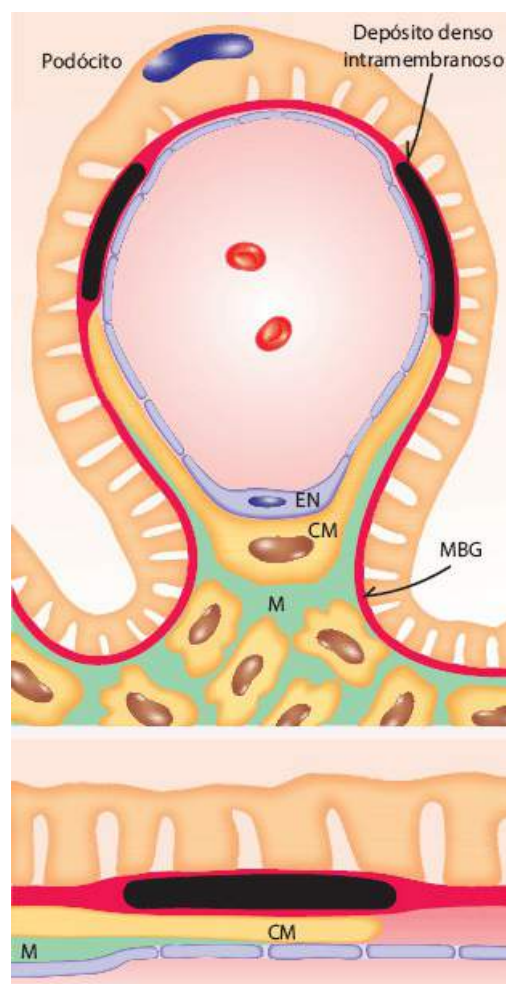



Figura 17.36 Representação esquemática da glomerulonefrite membranoproliferativa (GNMP) tipo II. Depósitos intramembranosos muito densos. Proliferação de células mesangiais (CM) e aumento da matriz mesangial (M), cuja projeção entre a membrana basal glomerular (MBF) e o endotélio (EN, mesangialização) confere o aspecto de duplo contorno.

▸ **Aspectos clínicos | Prognóstico.** A forma de apresentação clínica é muito variada, podendo manifestar em qualquer idade. Síndrome nefrótica com hematúria, em geral microscópica, é a apresentação mais comum. Hipertensão arterial é frequente. Alguns casos apresentam quadros clínico e histológico iniciais semelhantes aos da GNDA, com hematúria macroscópica. Os níveis de complemento sérico apresentam-se baixos, especialmente na GNMP tipo II, podendo ser normais na glomerulopatia C3.

O prognóstico varia com a etiologia da doença. Na maioria dos casos, a GNMP evolui lentamente, desenvolvendo insuficiência renal crônica em cerca de 10 anos. São sinais de mau prognóstico: síndrome nefrótica ou perda da função renal (aumento de ureia e creatinina séricas) à apresentação inicial da doença, hipertensão arterial persistente, crescentes difusas e esclerose glomerular acentuada.

A recidiva em rins transplantados é alta, especialmente na GNMP tipo II, embora evolução para insuficiência renal seja mais lenta. A biópsia renal é importante para diagnosticar GNMP em crianças com síndrome nefrótica. Crianças com GNMP tratadas com corticoides por diagnóstico presumido de lesão mínima podem desenvolver alterações hipertensivas graves.

■ Glomerulopatias hereditárias

Síndrome de Alport

De natureza hereditária, a síndrome de Alport resulta de anormalidades na molécula do colágeno IV. Na sua forma completa, manifesta-se por hematúria, surdez, lesões oculares múltiplas (catarata, deslocamento do cristalino, distrofia corneana, anormalidades maculares) e lesões renais progressivas. Na forma de transmissão mais comum (ligada ao cromossomo X), os homens têm a síndrome completa, mais precoce e grave, enquanto as mulheres são portadoras (a doença fica restrita a hematúria). Quando trasmitida por herança autossômica, recessiva ou dominante, ambos os gêneros podem exibir a síndrome completa.

▸ **Etiologia e patogênese.** A alteração primária da síndrome se dá no colágeno IV, principal componente estrutural de toda MB. Mutações no gene que codifica a cadeia α_5 do colágeno IV (nas formas ligadas ao cromossomo X) resultam em alterações funcionais e estruturais da MBG.

A lesão inicial à ME consiste em adelgaçamento segmentar da MBG (espessura até 120 nm; em adultos, a espessura normal é de 300 a 400 nm) alternado com segmentos de ruptura e outros de desdobramento. Na lesão instalada, há espessamento difuso da MBG (entre 800 e 1.200 nm) e da MB dos túbulos, com desdobramento e fragmentação da lâmina densa, podendo haver apagamento focal ou difuso dos pés dos podócitos. No início, os glomérulos podem estar normais à ML. Com a evolução, há proliferação mesangial e esclerose segmentar que, com o tempo, torna-se global, atingindo número crescente deles. No interstício, são comuns células espumosas e, em fases avançadas, fibrose intersticial e hipotrofia tubular. A IMF é geralmente negativa para imunoglobulinas e componentes do complemento. Nas lesões glomerulares esclerosantes, pode haver depósitos de IgM e C3 do complemento.

▸ **Aspectos clínicos | Prognóstico.** Os sintomas aparecem na primeira ou na segunda década da vida, com hematúria macro ou microscópica e cilindros hemáticos. Há proteinúria variável, raramente com síndrome nefrótica. Nos casos avançados, surge hipertensão arterial. Em homens, a evolução para insuficiência renal ocorre entre 20 e 50 anos de idade; mulheres apresentam evolução mais benigna. Surdez está presente em 40 a 60% dos casos e pode ser discreta. Alguns pacientes têm acometimento renal sem surdez, e vice-versa. Em geral, os defeitos oculares estão associados a maior incidência de surdez e nefrite.

Doença da membrana basal delgada (hematúria familial benigna)

Trata-se de doença hereditária familial, relativamente comum, com transmissão autossômica dominante. Clinicamente, a doença manifesta-se com hematúria assintomática, às vezes proteinúria discreta e função renal preservada.

O prognóstico é muito bom. É essencial fazer o diagnóstico diferencial com outras doenças hematúricas assintomáticas, entre elas nefropatia por IgA e síndrome de Alport, no estágio inicial, quando as alterações da MBG ainda não estão plenamente instaladas. A análise das cadeias α_3 e α_4 do colágeno IV da MBG por imuno-histoquímica, o estudo genético de mutações e o acompanhamento clínico prolongado auxiliam no diagnóstico diferencial com a síndrome de Alport. Ao contrário desta, na doença da MB delgada não existem manifestações extrarrenais.

A lesão característica é adelgaçamento difuso da MBG (150 a 220 nm). À ML, os glomérulos são normais ou apresentam apenas discreta expansão mesangial. A IMF é negativa. O adelgaçamento da MBG deve-se a mutações nos genes que codificam as cadeias ?3 e ?4 do colágeno IV.

■ Glomerulopatias em doenças sistêmicas

Diabetes melito

Diabetes melito é uma das principais causas de insuficiência renal crônica. Cerca de 30 a 40% dos pacientes diabéticos desenvolvem nefropatia diabética. Entre esses, aproximadamente dois terços evoluem para doença renal crônica terminal. Nos diabéticos tipo I em fase adiantada, nefropatia diabética (ND) é encontrada em um terço dos pacientes, sendo a doença renal responsável pelo óbito em 20 a 30% dos casos, geralmente na terceira ou quarta década de vida. No diabetes tipo II, a ND é menos comum, mas tem a mesma gravidade, podendo também levar a insuficiência renal (ver também Capítulo 29).

▸ **Patogênese.** Fatores genéticos, hemodinâmicos e metabólicos estão envolvidos nas lesões, juntamente com a hiperglicemia e a deficiência de insulina. As modificações da MB parecem ligadas à hiperglicemia; por causa desta, parece haver aumento do colágeno IV e da fibronectina, redução de proteoglicanos e interferência na associação dessas moléculas por glicosilação não enzimática das proteínas. A glicose liga-se aos grupos amino de proteínas e forma compostos que, por ligações covalentes com grupos amino de outras proteínas, resultam em complexos proteína-proteína (AGE, de *advanced glycated end-products*). Estes depositam-se e ligam-se a receptores celulares (macrófagos, células mesangiais e epiteliais), estimulando a produção de citocinas e de fatores de crescimento. Em suas interações com o colágeno, os AGE estimulam a síntese de matriz e colágeno IV pelas células mesangiais que proliferam, surgindo expansão mesangial e compressão dos capilares, além de alteração na função depuradora de macromoléculas, da qual participam também os macrófagos. Soma-se redução na síntese de glicosaminoglicanos, especialmente sulfato de heparano, que modifica a estrutura da MBG e a sua permeabilidade a macromoléculas. Todo esse processo parece ocorrer em indivíduos com predisposição genética, o que explica ser a nefropatia diabética mais comum em certas famílias. É possível, também, que ocorram modificações funcionais no mesângio e alterações na hemodinâmica glomerular, favorecendo as lesões por ativação do fluxo e hiperfiltração, à semelhança do que ocorre na glomerulosclerose segmentar focal e quando há grande redução do parênquima renal (p. ex., anomalias congênitas, nefropatias crônicas, rim transplantado).

▸ **Aspectos clínicos | Prognóstico.** Clinicamente, a nefropatia diabética manifesta-se no início com hiperfiltração glomerular, caracterizada por aumento da depuração de creatinina. Progressivamente, surgem microproteinúria (30 a 300 mg/dia), proteinúria não nefrótica, síndrome nefrótica e insuficiência renal crônica. Em muitos países, a nefropatia diabética constitui a causa mais comum de rim em estágio terminal (ver adiante). Proteinúria surge após 10 a 20 anos em mais de 50%

dos casos de diabetes juvenil e em torno de 20 a 30% dos casos de diabetes tardio, precedendo o aparecimento gradativo de insuficiência renal crônica. Hipertensão arterial acompanha o quadro, podendo ser a primeira manifestação. É importante lembrar que o diabetes associa-se também a maior risco de pielonefrite e necrose de papilas.

A nefropatia diabética apresenta características morfológicas semelhantes no diabetes tipos I e II, embora as lesões sejam mais precoces e de evolução mais rápida no primeiro. Em praticamente todos os casos de diabetes tipo I, há espessamento difuso da MB dos glomérulos, túbulos e capilares, inclusive de outros órgãos (pele, retina etc.), fazendo parte da chamada microangiopatia diabética. O reconhecimento da lesão na fase inicial é possível apenas à ME.

Nos glomérulos, o quadro inicia-se por espessamento da MB, aumento difuso da matriz e discreta hipercelularidade mesangial (glomerulosclerose intercapilar difusa). Em seguida, em alguns glomérulos formam-se nódulos acelulares, eosinófilos, PAS+ e argirófilos, eventualmente lamelares, contendo lipídeos e fibrina e limitados por alças capilares periféricas dilatadas (glomerulosclerose nodular ou lesão de Kimmelstiel-Wilson, Figura 17.37 A), que coexistem com a glomerulosclerose difusa. Esta lesão é muito sugestiva de diabetes (embora apareça com menor frequência em outras doenças, como na glomeruloesclerose nodular idiopática e na glomeruloesclerose nodular associada ao fumo e à hipertensão) e surge em cerca de 25% dos pacientes após vários anos de doença.

Na periferia das alças capilares, podem-se encontrar aglomerados acidófilos, PAS+ e hialinos no espaço de Bowman (casquete ou capa de fibrina, [*fibrin-cap*]). Outro achado é a gota capsular (*capsular drop*), formada por material proteico, PAS+ e localizado no folheto parietal da cápsula de Bowman, entre as células epiteliais e a MB (Figura 17.37 B). Com o evoluir do processo, a expansão mesangial e o espessamento da MB progridem e, junto com o aumento dos nódulos, terminam por bloquear os glomérulos. À ME, observam-se espessamento da lâmina densa da MBG (5 a 10 vezes) e expansão da matriz mesangial, particularmente nas lesões nodulares. Aparecem ainda aglomerados elétron-densos contendo lipídeos. À IMF, nota-se deposição difusa de IgG, albumina e outras proteínas plasmáticas.

Nas pequenas artérias e arteríolas, é frequente a hialinose (Figura 17.37 C), com a particularidade de acometer também a arteríola eferente. Hialinose arteriolar não é específica de diabetes, porém é mais exuberante nesta doença, tem relação com a sua duração e não depende de hipertensão arterial, embora esta a torne mais intensa. Em conjunto, as lesões glomerulares e vasculares provocam isquemia renal, mantêm a hipertensão arterial e determinam hipotrofia tubular e fibrose intersticial (Figura 17.37 D).

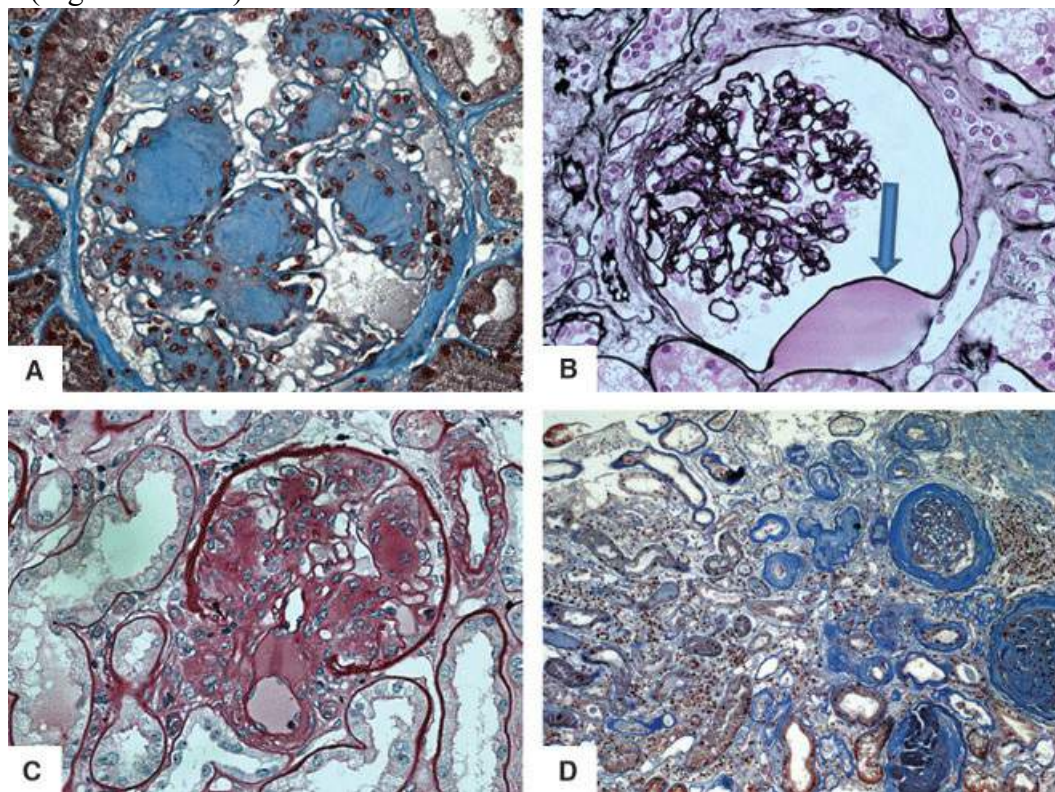



Figura 17.37 Glomerulopatia diabética. **A.** Expansão mesangial de aspecto nodular (nódulos de Kimmelstiel-Wilson). **B.** Gotícula capsular (*seta*). **C.** Hialinose da arteríola aferente e eferente. **D.** Hipotrofia do parênquima, fibrose intersticial e espessamento da membrana basal tubular.

Amiloidose

Amiloidose renal, doença de depósito fibrilar (β-fibrilose), é mais frequente na forma secundária da doença (70% dos

casos), sendo rara como forma restrita ao rim. Predominam as proteínas amiloide AL (cadeia leve) e AA (ver Capítulo 6). Deposição renal de imunoglobulinas monoclonais ocorre na amiloidose AL e na doença de deposição de cadeias leves. A amiloidose AA pode ocorrer em associação com neoplasias malignas e várias doenças crônicas infecciosas e inflamatórias, sendo a artrite reumatoide a mais frequente.

Clinicamente, os pacientes apresentam proteinúria assintomática ou acompanhada de síndrome nefrótica; quando as lesões glomerulares e tubulointersticiais são acentuadas, aparece insuficiência renal crônica. Na fase avançada, hipertensão arterial está presente em 20% dos pacientes. Quando se formam depósitos medulares, pode aparecer poliúria simulando diabetes insípido, em consequência de alterações na permeabilidade tubular e vascular. Trombose da veia renal ocorre com certa frequência e pode precipitar insuficiência renal. A doença de depósito de cadeia leve evolui com síndrome nefrótica e insuficiência renal.

Na amiloidose, os rins aumentam de volume. A superfície é lisa, e a cápsula descola facilmente. Ao corte, nota-se contraste entre a cortical espessa e descorada e a medular congesta. Nas fases tardias, o rim acaba reduzido de tamanho, e geralmente adquire superfície granulosa. Inicialmente, os depósitos de amiloide formam nódulos no mesângio constituídos por material amorfo e eosinofílico que se cora pelo vermelho Congo e assume cor esverdeada (verde maçã) à microscopia com luz polarizada. Depósitos na parede dos capilares são tardios e formam-se na região subendotelial e subepitelial. A membrana basal glomerular pode formar espículas segmentares ao redor dos depósitos amiloides. A deposição de amiloide inicia-se no polo vascular e oclui progressivamente os capilares, até bloquear totalmente o glomérulo, que fica transformado em nódulo homogêneo (Figura 17.38). Em consequência, surgem isquemia, hipotrofia tubular e fibrose intersticial. As fibrilas de amiloide depositam-se também na parede vascular, no interstício e na membrana basal tubular; nesta, podem formar depósitos volumosos que causam hipotrofia tubular. A ME mostra fibrilas não ramificadas e de arranjo desordenado na matriz mesangial e nos capilares. Os podócitos mostram apagamento dos seus prolongamentos.

Na doença de cadeia leve, há deposição de imunoglobulinas na matriz mesangial, formando nódulos semelhantes aos da glomerulosclerose diabética, além de depósitos nas membranas basais glomerulares e tubulares. A coloração pelo vermelho Congo é negativa. À ME, o material depositado aparece uniforme, finamente granular e elétron-denso, enquanto à IMF tem padrão linear.

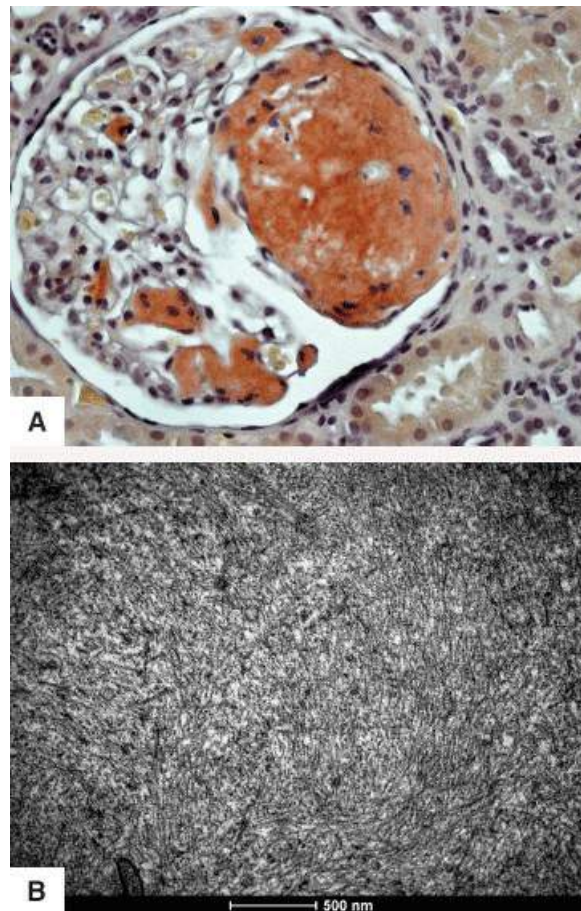



Figura 17.38 Amiloidose renal. **A.** Material amiloide em glomérulo na coloração de vermelho Congo. **B.** Micrografia eletrônica de material formado por fibrilas com tamanho de 8 a 12 nm (30.000×).

Lúpus eritematoso sistêmico

O lúpus eritematoso sistêmico (LES) é doença inflamatória crônica, de natureza autoimune, que compromete vários órgãos. Na doença, formam-se autoanticorpos contra vários antígenos, nucleares ou não, entre os quais anti-DNA, RNA, nucleoproteínas e fosfolipídeos (ver Capítulos 11 e 32). O comprometimento renal, designado *nefrite lúpica* (NL), é muito frequente, ocorrendo em cerca de 50% dos pacientes com a doença.

A glomerulopatia no LES resulta da deposição de complexos DNA–anti-DNA nos glomérulos, possivelmente formados *in situ*, embora se admita a participação de imunocomplexos circulantes, ou de ambos. Há ativação do complemento no rim e em outros sítios, o que explicaria a hipocomplementemia.

As lesões glomerulares assumem padrões que lembram GN primárias. O diagnóstico diferencial, nem sempre fácil, baseia-se nos achados à IMF e na presença de certas alterações, entre as quais se destacam os corpúsculos hematoxilinófilos, os depósitos elétron-densos subendoteliais volumosos e os trombos hialinos. A Organização Mundial da Saúde (OMS) classifica os achados glomerulares no LES em cinco categorias ou classes:

- **Glomérulo normal** (classe I) em todas as técnicas (ML, IMF e ME)
- **Glomerulonefrite mesangial** (classe II). Caracteriza-se por pequena expansão do mesângio, proliferação celular discreta ou moderada e depósitos granulares mesangiais de imunoglobulinas e complemento. Clinicamente, manifesta-se com hematúria e/ou proteinúria discreta. Em geral, a evolução é benigna, embora certo número de casos possa progredir para formas mais graves
- **Glomerulonefrite proliferativa focal** (classe III). Trata-se de lesão focal e segmentar, constituída por proliferação celular endotelial e mesangial, exsudação de neutrófilos, depósitos fibrinoides (necrose fibrinoide) e trombos hialinos. Corpúsculos hematoxilinófilos podem estar presentes. O quadro clínico caracteriza-se por hematúria recorrente e proteinúria moderada. Em geral, a evolução é favorável, sem sequelas importantes. Eventualmente, pode evoluir para insuficiência renal em consequência de surtos repetidos, comprometimento progressivo dos glomérulos ou passagem para forma mais grave
- **Glomerulonefrite proliferativa difusa** (classe IV). Corresponde à lesão renal mais grave no LES. Ocorre proliferação das células endoteliais, mesangiais e, às vezes, epiteliais; desse modo, predomina a apresentação mesangial (membranoproliferativa) ou endocapilar (Figura 17.39 A). Deposição de imunocomplexos subendoteliais causa espessamento da parede capilar conhecida como “alça de arame” (Figura 17.39 B). Muitas vezes, surgem também necrose fibrinoide, trombos hialinos e esclerose segmentar; neste caso, é mais frequente a formação de crescentes epiteliais. O quadro clínico é marcado por hematúria macro ou microscópica, proteinúria, frequentemente maciça e acompanhada de síndrome nefrótica, hipertensão arterial e insuficiência renal. Essa é a forma de pior prognóstico, geralmente sem remissões
- **Glomerulonefrite membranosa**(classe V). Pode apresentar-se de forma isolada, semelhante à GN membranosa idiopática, ou associada às anteriores. Síndrome nefrótica é a manifestação usual.

As classes da nefropatia lúpica não são entidades estáticas, transformando-se em outras de forma espontânea ou após tratamento. Atualmente, as lesões glomerulares da NL são classificadas de acordo com o sistema proposto pelas Sociedades Internacionais de Patologia Renal e de Nefrologia, com base nas classes propostas pela OMS. Nas fases terminais, com insuficiência renal estabelecida, o rim assume as características de uma GN esclerosante difusa. Alterações tubulares e intersticiais são comuns, particularmente na forma proliferativa difusa.

A IMF é característica da NL, mostrando tipicamente imunodepósitos granulares variados, principalmente de IgG (Figura 17.39 C); IgA e IgM são também positivas, assim como C3, C1q e outros componentes do complemento no mesângio, isoladamente (classe II) ou também na parede capilar (classes III e IV), em alguns casos exuberantes. A ME revela depósitos elétron-densos mesangiais com características de IC em todos os padrões histológicos, às vezes também subendoteliais, especialmente na forma proliferativa difusa (Figura 17.39 D). Quando abundantes, determinam espessamento acentuado da parede capilar, visto à ML como “lesão em alça de arame”, sinal de atividade e gravidade da doença. Na forma membranosa, aparecem depósitos subepiteliais densos. Os depósitos elétron-densos apresentam, às vezes, aspecto semelhante a impressão digital (Figura 17.39 E); são comuns “inclusões tubulorreticulares” (80% dos casos) nas células endoteliais.

A biópsia renal define, além do diagnóstico de NL, a classe, a gravidade e o grau de atividade e de cronicidade das lesões. Estas informações possibilitam o estabelecimento do prognóstico e da estratégia terapêutica.

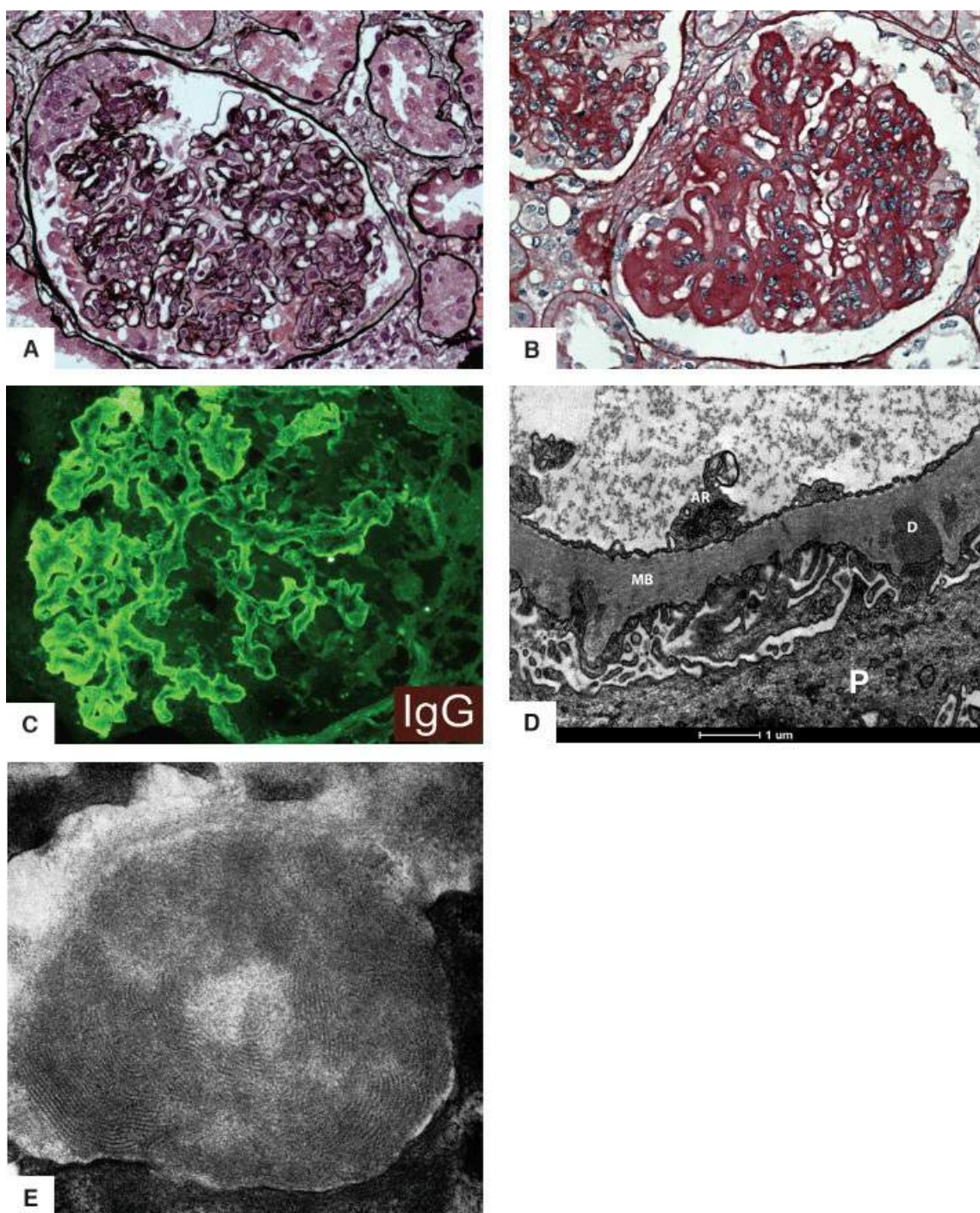



Figura 17.39 Nefrite lúpica. **A.** Proliferação difusa (mesangial, endocapilar e extracapilar) associada a neutrófilos; foco de ruptura da membrana basal (MB) glomerular em correspondência com crescente incipiente. **B.** Espessamento difuso de capilares glomerulares, com deposição maciça de imunocomplexos – aspecto de "alça de arame". **C.** Deposição difusa de imunocomplexos nos glomérulos (mesangial, membrana basal e alças capilares). **D.** Micrografia eletrônica mostrando depósitos subepiteliais (D) e agregado reticular (AR). P = podócito; MB = membrana basal. **E.** Micrografia eletrônica de depósito sob a forma de impressão digital.

Púrpura de Henoch-Schönlein

Caracteriza-se por púrpura que acomete a pele das faces extensoras dos membros e das nádegas, dor abdominal, vômitos, hemorragias intestinais, dores articulares não migratórias e distúrbios renais, nem todos presentes em todos os casos. A doença é mais frequente na primeira década de vida, embora possa ocorrer em adultos, quando o quadro renal costuma ser mais grave.

As lesões glomerulares variam de acordo com a gravidade da doença. Há desde proliferação mesangial focal (GN proliferativa focal) ou difusa (GN membranoproliferativa) até GNRP. À IMF, encontra-se deposição de IgA no mesângio. A biópsia renal isoladamente não permite fazer o diagnóstico diferencial com a doença de Berger (NIgA).

Ocasionalmente, existem depósitos na parede capilar dos glomérulos. A IgA está presente também nas lesões cutâneas (vasculite necrosante de pequenos vasos da derme, com hemorragias subepidérmicas). Vasculite pode ser observada em outros órgãos.

Não há dados seguros sobre a patogênese, porém existem algumas possibilidades: (a) alergia a estreptococos, alimentos (leite, ovos), picada de insetos, fármacos (penicilina, fenilbutazona); possivelmente, trata-se de um tipo de alergia retardada a infecções bacterianas; (b) doença por imunocomplexos, faltando, todavia, o achado de imunodepósitos e de depósitos elétron-densos em todos os casos, além de não haver consumo de complemento; o fato de predominar IgA pode indicar ativação do complemento pela via alternativa. Admite-se também a possibilidade de a IgA ser o componente antigênico da reação; (c) distúrbio primário da coagulação sanguínea nos glomérulos, pelo encontro de fibrina; (d) considerando-se a púrpura de Henoch-Schönlein como parte do espectro ao qual pertence a doença de Berger, ambas teriam patogênese semelhante.

O quadro clínico relaciona-se com a intensidade das lesões renais, que surgem em cerca de 30% dos pacientes. Hematúria, às vezes assintomática, é constante; proteinúria é muito frequente, podendo surgir síndrome nefrótica; síndrome nefrítica aguda aparece em número expressivo de pacientes. Quando existe GN rapidamente progressiva, insuficiência renal grave é a regra. O prognóstico, portanto, é variável, embora favorável na maioria das crianças.

Poliangiite com granulomas

Anteriormente chamada granulomatose de Wegener, consiste em vasculite sistêmica, granulomatosa e necrosante que compromete o trato respiratório e vasos de pequeno e médio calibres (ver Capítulo 16). Os glomérulos mostram GN proliferativa focal ou difusa, acompanhada de necrose fibrinoide e formação de crescentes. Nas artérias, nas arteríolas e no interstício, são encontradas as lesões comuns a outros órgãos (necrose fibrinoide vascular, granulomas e cicatrizes).

A doença associa-se a hipersensibilidade a agentes inalados, infecciosos ou não. Como não são encontrados imunocomplexos na parede vascular e nos glomérulos, admite-se o envolvimento de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA). Por outro lado, a resposta altamente favorável a imunossupressores é um forte indício da participação de mecanismo imunitário celular. Acometimento renal surge em 90% dos casos como parte de vasculite sistêmica, caracterizada por inflamação granulomatosa necrosante, mais comum no sistema respiratório. Nos rins, a doença manifesta-se por proteinúria, hematúria e insuficiência renal, às vezes de evolução rápida.

Poliangiite microscópica

Poliangiite microscópica (angiite ou vasculite por hipersensibilidade, ou leucocitoclásica) corresponde à chamada forma microscópica da poliarterite nodosa, embora atualmente seja considerada uma entidade distinta e autônoma. Quando existem lesões glomerulares acentuadas, o quadro clínico é semelhante ao da GN difusa aguda, podendo haver também síndrome nefrótica ou insuficiência renal. Eventualmente, o curso é arrastado, com proteinúria não nefrótica, hematúria discreta e insuficiência renal crônica, em geral sem hipertensão arterial. Na maioria dos pacientes, encontra-se ANCA. Esta apresentação clínica é acompanhada de manifestações em outros órgãos, inclusive hemoptise, dor abdominal, hemorragia intestinal, mialgias e fraqueza muscular. Não raramente, manifesta-se exclusivamente por lesões purpúricas na pele (ver Capítulos 16 e 32).

A doença apresenta-se em forma de várias glomerulonefrites primárias (GN proliferativa focal, GN proliferativa difusa, GN rapidamente progressiva, GN membranoproliferativa). Quase sempre, há necrose fibrinoide de alças capilares, segmentar e focal, de extensão variada. Nas pequenas artérias, arteríolas e vênulas, encontram-se necrose fibrinoide da parede vascular e infiltrado inflamatório de neutrófilos, que se fragmentam (leucocitoclasia); às vezes, formam-se granulomas. Tais lesões podem ser encontradas em outros órgãos, de modo especial no baço. No interstício renal há infiltrado inflamatório, às vezes intenso e semelhante ao da nefrite intersticial aguda. Como regra, não se observam depósitos imunes (pauci-imune).

Crioglobulinemia

Crioglobulinas são proteínas séricas solúveis a 37°C que se precipitam sob baixa temperatura, quando há variações no pH ou na sua concentração. Ao se precipitar, a crioglobulina forma agregados que promovem reação inflamatória na parede dos vasos. A crioglobulinemia mista essencial é rara, constituída por púrpura, artralgia, fraqueza e eventuais lesões glomerulares. A forma secundária associa-se, na maioria dos casos, a infecção pelo vírus da hepatite C. A crioglobulina é formada por complexos IgG-IgM, tendo a IgM atividade reumatoide. Na doença, surgem GN proliferativa difusa, em geral membranoproliferativa, ou focal, "trombos" de crioglobulinas (PAS+), depósitos de IgG, IgM, C3 e C4 na parede dos capilares e depósitos elétron-densos subepiteliais.

Artrite reumatoide

A artrite reumatoide é doença inflamatória de natureza autoimune que compromete articulações e determina diversas manifestações extra-articulares. São várias as formas de comprometimento renal: (1) amiloidose, como parte da amiloidose secundária, com envolvimento de glomérulos, pequenas artérias e arteríolas; (2) GN de morfologia variada, sendo a GN membranosa a mais comum; (3) lesões associadas ao uso de analgésicos (nefrite intersticial crônica e necrose papilar); (4) complicações da terapêutica pelo ouro (GN, especialmente a GN membranosa, lesões tubulares).

■ Doença renal crônica terminal (glomerulonefrite crônica, rim em estágio

terminal)

Doença renal crônica terminal (DRCT) é a expressão usada para designar a fase terminal de várias nefropatias. Trata-se de condição frequente, grave e muitas vezes prevenível. Diabetes melito e hipertensão arterial sistêmica são responsáveis pela maioria dos casos de DRCT. Outras causas comuns são: glomerulonefrites, nefrites intersticiais, doenças hereditárias e neoplasias malignas. Vida mais prolongada de pacientes com nefropatias, obesidade, tabagismo, ingestão excessiva de sal e sedentarismo aumentam sua prevalência e contribuem para a doença renal crônica ser considerada uma das grandes epidemias contemporâneas. Mais raramente, lesões renais agudas, como necrose cortical ou nefrotoxicidade a fármacos, podem causar perda definitiva da função renal.

Nas GN, a evolução para DRCT pode acontecer sob as formas: (1) GN primárias, como GESF, NIgA, glomerulopatia membranosa e GNMP, em geral evoluem de forma lenta e progressiva para a fase terminal de GN crônica; (2) nas GN crescênticas primárias, associadas a vasculites primárias ou à síndrome de Goodpasture, as lesões glomerulares são mais graves e a progressão para DRCT costuma ser mais rápida; (3) GN com evolução clínica habitualmente favorável pode progredir para DRCT, como acontece em poucos casos de GNDA pós-infecciosa que evolui com crescentes difusas e lesão renal crônica; (4) sem glomerulonefrite prévia. Independentemente da natureza da lesão inicial (agressões mecânicas, mecanismos imunitários ou inflamatórios, mutações gênicas, toxicidade) e do compartimento primariamente lesado (glomerular, tubulointersticial, vascular), o rim responde às agressões crônicas por meio de reação inflamatória inespecífica, que constitui a via final comum da DRCT. Lesão avançada caracteriza-se por fibrose em todos os compartimentos renais. Por esse motivo, o diagnóstico da lesão/doença primária em uma fase tardia é muitas vezes difícil ou impossível. Como agravante, frequentemente não há história clínica de doença prévia, pela ausência ou pobreza de sintomas anteriores. Entretanto, a possibilidade de tratamento dos pacientes por transplante renal torna especialmente importante o diagnóstico da causa primária da perda da função renal, o que orienta o monitoramento de recidivas no enxerto e a escolha do melhor esquema terapêutico.

Macroscopicamente, os rins mostram-se reduzidos de volume e peso (em torno de 70 g). A consistência é firme, e a superfície externa apresenta granulações de coloração e tamanho variáveis, geralmente grosseiras e irregulares (Figura 17.40). A cortical é irregularmente adelgaçada, e a junção corticomedular torna-se apagada; a cápsula descola-se com dificuldade. Nas etapas tardias, e de modo especial em pacientes mantidos por longo tempo sob diálise, ocorre atrofia das pirâmides renais. É comum o crescimento *ex vacuo* da gordura peripélvica.

Nas DRCT relacionadas com GN, é possível em algumas delas (GN membranosa, GN membranoproliferativa) encontrarem-se glomérulos com características histológicas da doença original, possibilitando o seu diagnóstico. Com o evoluir do processo, o quadro morfológico torna-se cada vez mais inespecífico e uniforme, independentemente da doença primária.

A alteração fundamental é fibrose glomerular. Os glomérulos podem apresentar-se global ou segmentarmente fibrosados ou mesmo aumentados de volume (hipertrofia compensadora). Junto com as modificações estruturais, ocorre perda progressiva da função renal. Como resultado da isquemia renal, surgem hipertensão arterial e alterações nas pequenas artérias e arteríolas, que agravam a isquemia e as lesões dos néfrons. Quando há malignização da hipertensão, surgem as lesões vasculares correspondentes, responsáveis pelo agravamento da insuficiência renal. As alterações tubulares e intersticiais são secundárias à isquemia provocada pelas lesões dos glomérulos e dos vasos. Surgem hipotrofia e dilatação tubular, às vezes com desaparecimento de muitos túbulos. No interstício, observam-se fibrose e infiltrado inflamatório mononuclear.

Na fase avançada, as lesões são acentuadas e comprometem todos os componentes do órgão, tornando difícil o reconhecimento do compartimento primariamente atingido. Ainda assim, é essencial uma análise cuidadosa da amostra na tentativa de se identificar pelo menos a que categoria a lesão primária está associada (diabetes, GN, hipertensão arterial, nefrite intersticial, nefropatia isquêmica). Nos pacientes submetidos a diálise por longo tempo, acentuam-se as alterações vasculares e ocorre deposição de cálcio na membrana basal dos túbulos, nos glomérulos e no interstício. As pequenas artérias mostram espessamento intimal acentuado, com proliferação de células musculares. Em consequência da obstrução tubular por fibrose do parênquima e/ou por cristais de oxalato de cálcio, surge a doença renal cística adquirida. Além dos aspectos do rim terminal, aparecem vários cistos de até 2 cm de diâmetro, revestidos por epitélio achatado ou hiperplásico contendo líquido límpido e cristais de oxalato de cálcio. Nesses casos, pode haver hematúria, porém a complicação mais temida é o desenvolvimento de adenoma ou carcinoma de células renais.

Figura 17.40 Nefropatia crônica difusa: rim reduzido de volume, com granulações grosseiras na superfície externa.

▸ **Etiologia e patogênese.** GN crônica é o estágio final de várias glomerulonefrites (em alguns casos, não há história de GN prévia). Os mecanismos que determinam a cronicidade da lesão glomerular não estão bem estabelecidos. As possibilidades incluem manutenção da atividade da doença básica, ocorrência de novos surtos (às vezes subclínicos), existência de distúrbios hemodinâmicos nos capilares glomerulares (hipertensão intraglomerular e hiperfiltração), alteração na permeabilidade vascular com passagem de macromoléculas, expansão da matriz mesangial por acúmulo de proteínas e, provavelmente, mecanismos imunitários, inclusive de autoimunidade (Figura 17.41). As lesões tubulointersticiais têm papel relevante no desenvolvimento da insuficiência renal e resultam de: (a) isquemia consequente a esclerose glomerular; (b) fibrose intersticial secundária a distúrbios metabólicos (acúmulo de fosfatos e amônia); (c) ação de substâncias filtradas sobre as células tubulares (p. ex., citocinas); (d) persistência de fenômenos imunitários.

Figura 17.41 Mecanismos patogenéticos de cronificação de lesão renal.

▸ **Aspectos clínicos.** Durante certo tempo, ocorre simples continuidade ou agravamento do quadro clínico associado à doença inicial. O bloqueio progressivo dos glomérulos causa isquemia e interferência na filtração. Pode haver também mudanças na apresentação clínica inicial, como redução da proteinúria e da hematúria, aparecimento de cilindros hialinos e granulares etc. As alterações tubulares explicam as variações do volume urinário, como poliúria inicial associada a baixa densidade da urina e posterior oligúria mais ou menos acentuada.

A principal consequência de todas essas lesões é o quadro de insuficiência renal crônica, de instalação lenta e insidiosa. São comuns edema periférico, hipertensão arterial, anemia progressiva e fenômenos hemorrágicos. Hipertensão arterial é muito frequente e importante, pois, além de relacionada com acidentes vasculares cerebrais, é responsável por insuficiência cardíaca (cardiopatia hipertensiva) que agrava o quadro renal e é causa frequente de óbito. O diagnóstico precoce da DRCT, o encaminhamento imediato dos pacientes para acompanhamento nefrológico e a instituição de medidas terapêuticas que retardem a progressão da doença são fundamentais na conduta médica.

■ Patologia do transplante renal

O transplante renal é a melhor alternativa terapêutica para a grande maioria dos pacientes com insuficiência renal crônica em seus estágios finais. Rins transplantados, porém, não sobrevivem tanto quanto os rins nativos. A meia-vida de um rim transplantado varia entre 12 e 22 anos, o que se deve às diferentes agressões ao rim transplantado que se iniciaram previamente à doação, como nos casos de doadores hipertensos, idosos e diabéticos, durante a isquemia fria de preservação do órgão e pelas lesões de reperfusão ou imediatamente após a abertura dos clampes arterial e venoso. Mais tarde, o rim transplantado é submetido à agressão por medicamentos nefrotóxicas, como imunosupressores, inibidores da calcineurina e antibióticos. Nos seis primeiros meses após o transplante, ocorrem ainda episódios de rejeição aguda, clínica ou subclínica (alguns nunca diagnosticados) e novas agressões mediadas por células (linfocitos T citotóxicos), por anticorpos antiantígenos HLA (e outros) ou mistas. Infecções virais podem também comprometer o órgão transplantado, seja por ação citopática (p. ex., vírus polioma) ou por efeitos indiretos (p. ex., aumento da expressão de antígenos HLA nas células transplantadas, como na infecção pelo citomegalovírus).

A deterioração do enxerto acontece por motivos variados, que se inicia pelos próprios medicamentos usados para manter o órgão livre de rejeição, muitos dos quais são paradoxalmente nefrotóxicos, passando por recidiva da doença original (p. ex., glomeruloesclerose segmentar e focal, glomerulonefrite membranoproliferativa tipos I e II e nefropatia por IgA), até infecções específicas ou inespecíficas no transplante. Na *fase inicial*, aparecem lesões e nefrotoxicidade agudas, que continuam a agredir o enxerto subliminarmente, sem que se perceba clinicamente qualquer alteração funcional. A longo prazo, a função do órgão diminui progressivamente, enquanto surgem as alterações denominadas *rejeição crônica* ou *disfunção crônica do enxerto*. Esta pode ser mediada por células, anticorpos ou ambos, além da concomitância de alterações histológicas de nefrotoxicidade crônica por medicamentos. Existem ainda alterações fibróticas progressivas e atrofia tubulares, cujos mecanismos ainda não estão esclarecidos. Todos esses fenômenos são responsáveis por encurtar a vida do rim transplantado.

Classificação das alterações no enxerto renal

Com o intuito de padronizar os achados histopatológicos da biópsia do enxerto renal, um grupo inicialmente só de patologistas e hoje composto também por clínicos, imunologistas e cirurgiões criou na década de 1970 a chamada Classificação de Banff (Quadro 17.11), que estabelece sete categorias diagnósticas. Esta classificação é aceita e utilizada mundialmente em todos os centros transplantadores e é aperfeiçoada a cada dois anos. O último encontro para atualização ocorreu em 2013, no Brasil, e trouxe mudanças importantes.

Simplificadamente, esse sistema classifica as lesões do enxerto renal de origem imunitária como: (a) alterações limítrofes; (b) rejeição mediada por linfócitos T; (c) rejeição mediada por linfócitos B (anticorpos); as duas últimas são subdividas em agudas e crônicas. Nas três categorias, são atribuídos valores que variam de 0 a 3 para lesões em cada compartimento renal: glomérulos, túbulos, interstício e vasos. Existem ainda duas outras categorias: (a) enxerto histologicamente normal; (b) atrofia tubular e fibrose intersticial de etiologia indeterminada. A classificação inclui ainda uma categoria sobre lesões não ligadas diretamente à imunidade ou toxicidade: nefrotoxicidade a medicamentos, infecção por vírus, recorrência da doença primária, glomerulopatia "de novo", necrose papilar, obstrução e refluxo.

Quadro 17.11 Classificação de Banff (2009) de enxerto renal
Rim normal
Alterações limítrofes
Rejeição mediada por anticorpos
Deposição de C4d sem evidência morfológica de rejeição
Rejeição aguda mediada por anticorpos: graus I, II, III

Rejeição crônica ativa mediada por anticorpos
Rejeição mediada por células T: graus I, II, III
Rejeição crônica ativa mediada por anticorpos
Atrofia tubular e fibrose intersticial de origem indeterminada: graus I, II, III
Outros diagnósticos por biópsia de enxerto renal não relacionados com a rejeição

Rejeição mediada por linfócitos T

Linfócitos T são estimulados por células apresentadoras de antígeno (CAA, representadas por células dendríticas, macrófagos etc. – ver Capítulo 11), o que induz a proliferação e a diferenciação dos mesmos. Na rejeição aguda, células do doador induzem reação de linfócitos T do receptor. Linfócitos T ativados originam um clone de células capazes de reagir contra células que possuem antígenos de histocompatibilidade, causando lise direta de células do enxerto (citotoxicidade) ou a liberação de citocinas que recrutam e ativam outras células inflamatórias.

A rejeição mediada por linfócitos T caracteriza-se pelo afluxo de leucócitos mononucleares, principalmente linfócitos, que permeiam a membrana basal tubular e dos capilares peritubulares e a íntima dos vasos, os quais podem ser encontrados também nos capilares glomerulares, alteração denominada *glomerulite aguda*. A permeação da membrana basal tubular por linfócitos T se faz concomitantemente com a liberação de enzimas, como perfurina e granzima B, que aumentam a agressão e resultam em tubulite ou ruptura da membrana (tubulorrexe). Esse tipo de rejeição caracteriza-se por focos de infiltrado inflamatório de intensidade variável que agride a membrana basal tubular (tubulite) e algumas vezes destrói os túbulos (tubulorrexe).

Nas artérias, as lesões da rejeição crônica, mediadas por linfócitos T, caracterizam-se por ruptura da limitante elástica interna, espessamento da íntima, permeação por células inflamatórias mononucleadas, proliferação de miofibroblastos e formação de neoíntima. Tais lesões caracterizam a *rejeição crônica ativa mediada por células T.*

Quando os achados histológicos na biópsia não preenchem os critérios para diagnóstico de rejeição (tubulite focal e infiltrado inflamatório de pouca intensidade, ausência de arterite intimal e de depósitos da fração C4d do complemento), usa-se a expressão *alterações limítrofes* para indicar que há suspeita de rejeição aguda mediada por células. Muitas vezes, esses achados correspondem à fase inicial de rejeição.

▸ **Rejeição mediada por anticorpos.** Raramente, o receptor possui anticorpos preformados contra antígenos do doador. Nessa situação, os anticorpos ligam-se ao endotélio do doador e ativam o complemento; produtos deste lesam as células endoteliais e expõem a membrana basal subendotelial, induzem agregação de plaquetas e promovem quimiotaxia de leucócitos, resultando em lesões renais extensas e graves, geralmente com insuficiência renal imediata. Tal quadro constitui a chamada *rejeição hiperaguda*.

Na maioria dos transplantes, o receptor produz anticorpos dirigidos a antígenos do doador, que reagem com estes e ativam o complemento. Essa reação pode ser vista à imunofluorescência ou imuno-histoquímica por meio da detecção da fração C4d do complemento, que fica aderida ao endotélio dos capilares, desenhando toda a circunfertência do vaso. C4d resulta da clivagem do C4, que origina C4b (solúvel) e C4d, que fica ligado à molécula-alvo durante dias ou semanas. Tal quadro caracteriza a *rejeição aguda mediada por anticorpos*.

As lesões na rejeição por anticorpos são muito variadas (Figura 17.42). *Na fase aguda*, encontra-se necrose tubular aguda, aparentemente inocente, acompanhada de infiltrado de mononucleares. Mais tarde, são observadas dilatação de capilares peritubulares e leucócitos aderidos ao endotélio, principalmente neutrófilos, acompanhadas ou não de glomerulite e trombose de capilares glomerulares. No último caso, é importante o diagnóstico diferencial com outras microangiopatias trombóticas, como a síndrome hemolítico-urêmica, em que se encontram espessamento da membrana basal glomerular, com formação de duplo contorno, trombose, hemácias fragmentadas e mesangiólise focal. Arterite transmural e/ou necrose fibrinoide arterial são achados importantes em estágios avançados desse tipo de rejeição. Existe ainda uma situação não usual em que o C4d é positivo e há anticorpos circulantes contra o doador, porém não são encontradas alterações histológicas indicativas de rejeição mediada por linfócitos T ou B. Tal quadro é chamado *deposição de C4d sem evidências morfológicas de rejeição ativa*. Casos como esses necessitam acompanhamento contínuo. Na *fase crônica*, há desdobramentos da membrana basal glomerular, com interposição de matriz mesangial, caracterizando a *glomerulopatia do transplante*, que muitas vezes se acompanha de aumento de matriz mesangial e, menos frequentemente, de mesangiólise. Atrofia tubular, fibrose intersticial e espessamento fibroso da íntima arterial são também frequentes. A IMF é negativa ou mostra achados inespecíficos. Sorologicamente, os pacientes apresentam anticorpos contra o doador. O diagnóstico diferencial de glomerulopatia do transplante faz-se com glomerulonefrite membranoproliferativa primária ou secundária. A IMF e a ME são importantes no diagnóstico diferencial. Estudos recentes indicam que a rejeição mediada por anticorpos pode ocorrer também sem ativação da via clássica do complemento, portanto, sem formação do C4d. Nesses casos, as lesões morfológicas são semelhantes às encontradas quando existe ativação da via clássica e formação do C4d.

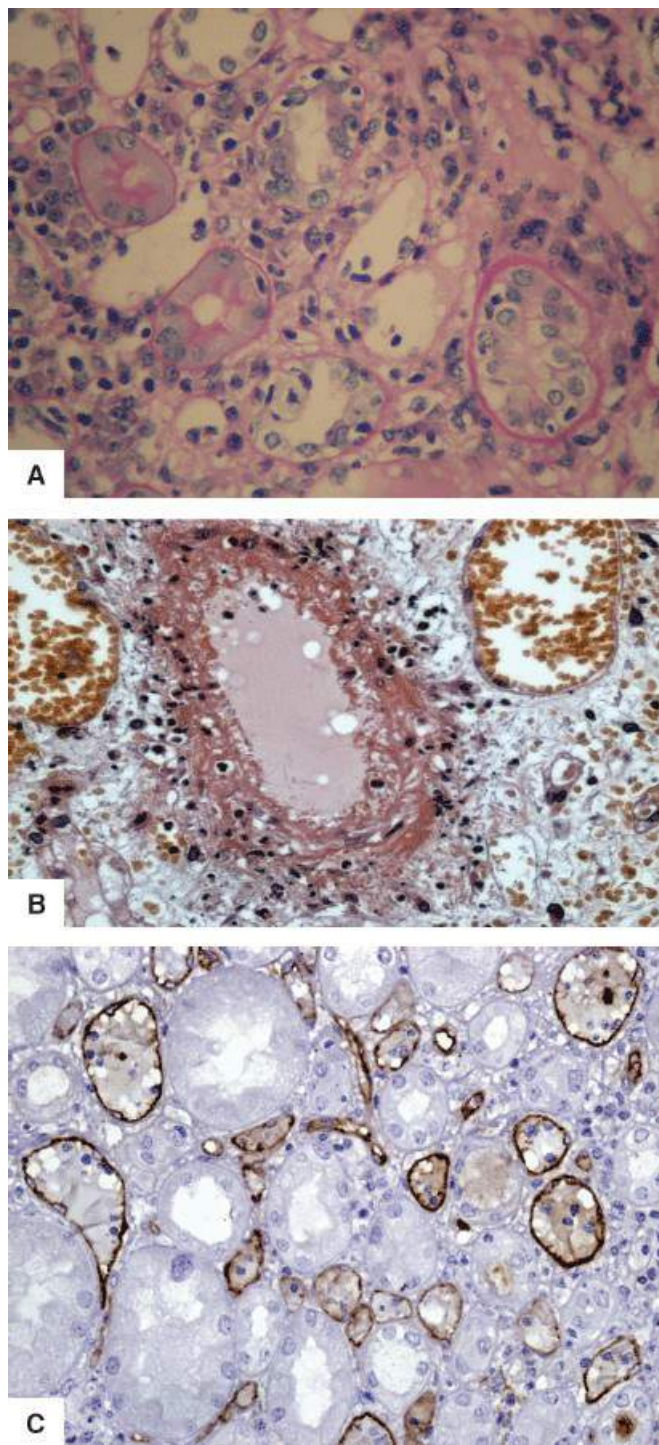



Figura 17.42 Alterações histológicas de rejeição mediada por anticorpos. **A.** Numerosos linfócitos agredindo o epitélio tubular. **B.** Necrose fibrinoide na parede arteriolar, permeada por neutrófilos. **C.** Deposição de complemento (C4d) nos capilares peritubulares.

▶ **Fibrose intersticial e atrofia tubular de origem indeterminada.** Esta categoria é utilizada quando são encontradas atrofia tubular e fibrose intersticial não provocadas por rejeição ou outras causas conhecidas. Segundo o grau de intensidade das alterações, a lesão é classificada em graus I, II e III, para lesões discretas, moderadas ou graves, quando há comprometimento, respectivamente, até 25%, entre 26 e 50% e acima de 50% do parênquima. Nessa categoria incluem-se também esclerose vascular e glomerular inespecífica.

▶ **Outras categorias diagnósticas não relacionadas com o transplante e com etiologia determinada.** O enxerto renal está sujeito às mesmas doenças do rim nativo. Lesões não decorrentes de rejeição e nas quais se consegue determinar a causa da disfunção do enxerto constituem uma outra categoria da classificação de Banff. Alguns exemplos: necrose tubular aguda (uma das principais causas de disfunção do enxerto nos primeiros dias após o transplante), hipertensão arterial crônica, nefrotoxicidade aguda e crônica a medicamentos, obstrução crônica, pielonefrite, infecções virais e recidiva da glomerulopatia primária ou aparecimento de outra glomerulopatia diferente daquela que originou a perda do enxerto, chamada de *glomerulopatia de novo*.

O uso prolongado de imunossupressores torna o enxerto renal suscetível a muitas infecções bacterianas, fúngicas ou virais. Entre as virais, a mais importante é a causada pelo poliomavírus (vírus BK, JC e SV40), seguida pelo adenovírus e

pelo vírus Epstein-Barr (EBV). A infecção clinicamente manifesta associada à infecção por agentes da família poliomavírus surgiu justamente a partir da realização de transplantes renais, a qual se deve à imunossupressão induzida sobretudo por tacrolimus e micofenolato. Entre as infecções bacterianas, as mais frequentes são causadas pela *Escherichia coli*. Outros agentes menos frequentes são a *Chlamydia trachomatis*, *Candida albicans* e *Lactobacillus*. Nefrite intersticial e pielonefrite podem mimetizar quadros intersticiais inflamatórios, com tubulite intensa, fazendo-se necessário a diferenciação com episódios de rejeição aguda. Redução da vigilância imunitária por medicamentos imunosupressores, predisposição genética a neoplasias e infecções virais constituem fatores associados ao aparecimento de neoplasias em pacientes transplantados. Entre as principais neoplasias, está a doença linfoproliferativa pós-transplante (DLPT), relacionada com a infecção pelo EBV.

▸ **Doenças recorrentes.** Recidiva ou recorrência da doença renal é causa comum de perda do enxerto, aparecendo em várias casuísticas como a terceira condição mais frequente. As doenças mais recorrentes são glomeruloesclerose segmentar e focal (GESF), nefropatia diabética, glomerulonefrite membranoproliferativa tipos I e II, glomerulopatia membranosa, nefropatia por IgA e MAT. A recorrência da GESF acontece em cerca de 20 a 50% dos enxertos, sendo que em um segundo transplante a probabilidade de recorrência é bem maior, chegando a 80%. Em alguns casos, os sinais clínicos da doença aparecem poucos dias após o transplante. A glomerulonefrite membranosa apresenta recidiva entre 10 e 30%. O quadro histológico das doenças glomerulares que recorrem no enxerto é o mesmo das glomerulopatias no rim nativo. A caracterização da doença como recorrente ou recidivante só é possível quando se conhece a doença de base (que originou a perda do rim nativo).

▸ Doenças tubulares

Neste grupo estão incluídas doenças prevalentes que causam insuficiência renal, além de algumas afecções tubulares incomuns, de etiologia variada, algumas de natureza genética. Tais doenças estão relacionadas no Quadro 17.12.

Quadro 17.12 Doenças tubulares
Lesões tubulares e insuficiência renal aguda
Necrose tubular aguda
Isquêmica
Nefrotóxica
Defeitos tubulares | Insuficiência renal seletiva
Defeitos tubulares múltiplos
Cistinose (síndrome de Toni-Debré-Fanconi)
Oxalose e hiperoxalúria
Outros defeitos (síndrome de Lowe, doença de Wilson, galactosemia, doença de von Gierke)
Defeitos tubulares múltiplos por doenças extrarrenais
Mieloma múltiplo
Doenças metabólicas dos ossos
Hipopotassemia
Doenças tubulares por agentes nefrotóxicos
Defeitos tubulares simples
Aminoacidúria
Glicosúria renal
Fosfatúria
Acidose tubular renal
Defeitos tubulares em resposta a hormônios
Diabetes insípido nefrogênico
Pseudo-hipoaldosteronismo

Pseudo-hiperaldosteronismo
Pseudo-hipoparatireoidismo
Síndrome de Bartter
Síndrome de Gordon

A entidade clinicopatológica denominada *necrose tubular aguda* (NTA) é a causa mais comum de insuficiência renal aguda (IRA). Divide-se em dois grupos de acordo com a etiopatogênese: NTA isquêmica e NTA tóxica. A *NTA isquêmica* é provocada por distúrbios hemodinâmicos, geralmente por choque de causas variadas; com frequência, é encontrada em rins de necrópsias, em que recebe designações como *rins do choque*. Outras causas incluem: hipertensão arterial maligna, microangiopatia trombótica (síndrome hemolítico-urêmica, púrpura trombocitopência trombótica e coagulação intravascular disseminada). As lesões isquêmicas não têm preferência por algum segmento tubular, e em geral comprometem a MB tubular. A *NTA tóxica* inclui os casos de lesão direta dos túbulos por agentes nefrotóxicos, como mioglobina, hemoglobina, arsênico, mercúrio, etilenoglicol, chumbo e alguns antibióticos. A lesão nefrotóxica atinge preferencialmente os túbulos proximais.

A expressão necrose tubular aguda merece considerações. Na verdade, especialmente para os distúrbios hemodinâmicos, nem sempre ocorre necrose, ou esta se limita a células isoladas. Nesses casos, encontram-se apenas fenômenos degenerativos tubulares, sem necrose, sendo difícil, às vezes, estabelecer correlação entre a gravidade da insuficiência renal e a pouca intensidade das alterações morfológicas. Por isso mesmo, a designação *agressão tubular aguda* expressa melhor essa condição do que NTA, embora esta esteja consagrada na literatura.

O diagnóstico da NTA tem grande importância prática, dada a possibilidade de se reverter a insuficiência renal aguda por meio de diálise e suporte hemodinâmico, capazes de manter o indivíduo vivo por tempo suficiente para recuperar a integridade dos túbulos e a sua capacidade funcional, quando eliminada a causa. Na maioria dos casos, é possível a reconstituição tubular mediante proliferação epitelial estimulada por fatores de crescimento e citocinas.

Necrose tubular aguda por distúrbios hemodinâmicos

Má perfusão sanguínea renal é a causa mais frequente de insuficiência renal aguda. Como os rins recebem 20 a 30% do débito cardíaco, quando há redução do volume circulatório ou falência da bomba cardíaca ocorre diminuição do fluxo sanguíneo nos rins, inclusive por vasoconstrição de suas artérias e arteríolas. Se a isquemia for intensa e persistente, aparecem lesões parenquimatosas, especialmente nos túbulos, os quais são mais sensíveis à hipóxia.

O estado de choque é causa frequente de NTA. O choque se instala quando há transtorno grave no volume circulante (hemorragias, desidratação grave, queimaduras etc.), no funcionamento cardíaco (infarto do miocárdio, miocardiopatias graves) e/ou no tônus vascular (septicemia etc. – ver Capítulo 9). Hemólise intravascular pode ocorrer por mecanismos imunitários, como na transfusão de sangue incompatível. A NTA pode ser causada também por lesões dos vasos intrarrenais, como na hipertensão maligna, púrpura trombocitopênica trombótica, coagulação intravascular disseminada, síndrome hemolítico-urêmica e poliarterite nodosa, ou ainda por lesões glomerulares, como nas GN crescênticas. Quando existe dúvida diagnóstica, pode ser feita biópsia renal para esclarecimento.

Os rins apresentam tamanho normal ou estão aumentados de volume. A cortical, tumefeita, apresenta coloração pálida no rim do choque (Figura 17.43 A), o que promove contraste intenso com a medular, vermelho-escura. Os túbulos apresentam desaparecimento da borda em escova, perda da polaridade morfofuncional, degeneração hidrópica e desnudamento da membrana basal. Apesar de a denominação indicar “necrose tubular”, esta nem sempre é encontrada na NTA isquêmica. Quando presente, ocorre em focos múltiplos e caracteriza-se por picnose nuclear, cariólise, cariorrexe e ruputra da membrana basal (tubulorrexe). Na luz tubular, geralmente dilatada, são vistos cilindros granulares, células epiteliais descamadas e, às vezes, leucócitos (Figura 17.43 B e C). Não há relação entre a quantidade de cilindros e o grau de alterações morfológicas e funcionais. São comuns infiltrado mononuclear e edema intersticial. Precocemente, surgem sinais de regeneração tubular. Os glomérulos são normais.

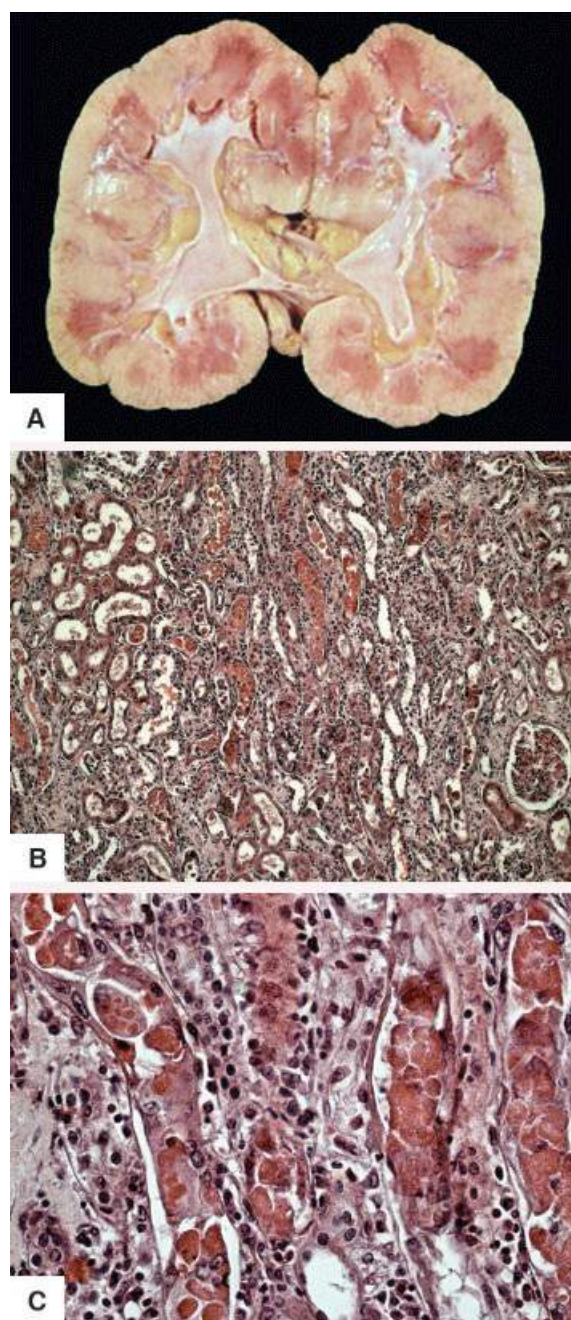



Figura 17.43 Necrose tubular aguda. **A.** Rim do choque. Palidez cortical acentuada. **B.** Degeneração e descamação do epitélio tubular renal. **C.** Detalhe do epitélio necrosado.

▸ **Patogênese | Fisiopatologia.** O denominador comum das várias causas desse tipo de NTA é isquemia. No início, a isquemia provoca lesões tubulares reversíveis (edema, degeneração hidrópica, perda de polaridade e da orla em escova celular); se persiste, ocorrem necrose e apoptose. A insuficiência renal aguda (IRA) resulta de:

- **Isquemia prolongada**, que causa lesões isquêmicas sobretudo nos túbulos
- **Redução da filtração glomerular**, por mecanismos variados
- **Obstrução tubular**, causada por cilindros formados pela descamação das células tubulares agredidas, provoca aumento da pressão intratubular, atuando como força contra a filtração
- **Edema intersticial**, por extravasamento de líquido para o interstício, que se opõe à filtração glomerular e contribui para agravar a lesão. Reabsorção do fluido tubular pelos capilares peritubulares favorece os distúrbios metabólicos e hidroeletrolíticos na IRA
- **Vasoconstrição intrarrenal,** provocada por: (1) agressão endotelial, em que há liberação de endotelina (vasoconstritora) e redução de óxido nítrico e prostaciclina (vasodilatadores); (2) estimulação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Com a agressão, as células sofrem mudança de sua polaridade. Com isso, a ATPase-Na^+/K^+-dependente, que existe normalmente na face basolateral, passa a ocupar a face luminal das células tubulares, promovendo aumento de Na^+ nos túbulos distais. Pelo mecanismo de *feedback* tubuloglomerular, há aumento de Na^+ na mácula densa, o que reduz a pressão de filtração glomerular e estimula a secreção de renina. Além de reduzir o fluxo sanguíneo nos glomérulos, a vasoconstrição agrava a perfusão tecidual
- **Perfusão seletiva.** Na NTA, ocorre redução de 25 a 50% do fluxo sanguíneo renal, além de modificação na sua

distribuição. A cortical, que habitualmente recebe 70 a 80% do sangue renal, sofre diminuição progressiva dessa oferta por desvio (inversão) do fluxo para a medular, através de curto-circuitos vasculares corticomedulares (vasoconstrição intrarrenal)

- **Alterações glomerulares.** Por causa da vasoconstrição renal, do aumento da pressão tubular e do edema das células endoteliais, a filtração glomerular fica reduzida ou abolida.

Na NTA isquêmica, portanto, a IRA resulta de inúmeros mecanismos, que atuam concomitantemente. Correção do volume intravascular pode suprimir algumas dessas alterações e reverter o quadro.

▶ **Aspectos clínicos | Prognóstico.** A evolução da NTA por distúrbios hemodinâmicos é muito variável; depende da causa e da gravidade das lesões, embora nem sempre exista estreita correlação anatomoclínica. Nos casos mais graves, óbito ocorre em cerca de metade dos casos. No início, as manifestações clínicas podem ser discretas e marcadas por pequena diminuição do volume urinário e aumento da ureia, reversíveis com o restabelecimento do fluxo sanguíneo renal (IRA pré-renal). Mantida a isquemia renal e estabelecido o declínio permanente da função tubular, surgem oligúria (40 a 400 mL/dia), aumento progressivo de ureia e creatinina, retenção de água e sódio, hiperpotassemia e acidose metabólica. Na urina aparecem cilindros granulares marrons (cilindros da IRA). Nos pacientes que se recuperam, em geral há aumento do volume urinário com perda de água, sódio e potássio; além da consequente hipopotassemia, ocorre queda paulatina dos níveis de ureia e creatinina, com retorno gradual da função renal. O prognóstico depende da causa básica e da sua reversibilidade; a ocorrência de infecções aumenta a taxa de mortalidade. Em muitos casos, a IRA é do tipo não oligúrica, de evolução mais favorável.

Necrose tubular aguda nefrotóxica

Sendo o rim um órgão muito vascularizado e de vital importância na depuração de substâncias circulantes, é compreensível que seja frequentemente lesado por agentes tóxicos. Nefrotoxicidade existe por agentes químicos, medicamentos e outros produtos, biológicos ou não, que penetram no organismo e exercem ação tóxica por si mesmos ou por seus metabólitos (ver Capítulo 3). Embora a nefrotoxicidade possa atuar sobre os vários componentes renais, as agressões tubulares são as mais importantes e explicáveis pela reabsorção ativa exercida pelos túbulos, particularmente os proximais. Assim, tal quadro diz respeito essencialmente às lesões tubulares.

A NTA nefrotóxica é causada por numerosos agentes exógenos, como metais pesados (chumbo, mercúrio, arsênico), solventes orgânicos (tetracloreto de carbono, álcool metílico, glicóis), inseticidas, herbicidas, anilinas, medicamentos, incluindo antibióticos (neomicina, gentamicina, canamicina, cefalosporina, anfotericina B etc.), anestésicos (metoxifluorano), agentes antineoplásicos ou imunossupressores (ciclosporina), contraste radiológico e venenos orgânicos (ofídico, aracnídeo, cogumelos). As alterações morfológicas variam de acordo com o agente tóxico e, na maioria das vezes, são inespecíficas. De acordo com o agente agressor (p. ex., tetracloreto de carbono, mercúrio, chumbo), podem aparecer lesões peculiares e de interesse médico-legal. As lesões nefrotóxicas ocorrem sobretudo nos túbulos proximais, e em geral não destroem a MB (este fato permite regeneração completa dos túbulos se a causa for eliminada).

A nefrotoxicidade, especialmente por medicamentos, depende da dose, do tempo de uso e de condições predisponentes (p. ex., desidratação). Ao lado disso, o efeito lesivo depende não só da ação direta do agente como também de outros fatores, como hipersensibilidade (p. ex., sulfas, meticilina), fatores imunitários e hemólise. Outro aspecto importante no desencadeamento de lesões é a interação entre diversos fármacos.

Outras causas de NTA nefrotóxica incluem toxinas endógenas/teciduais, como é o caso da hemoglobina (hemólise intravascular com hemoglobinúria) e da mioglobina (elevada por lesão muscular rápida e acentuada com mioglobinúria), que correspondem às nefroses hemoglobinúrica e mioglobinúrica. Há também hemólises por outras causas: medicamentos (p. ex., sulfas), intoxicações exógenas (benzeno, nitrobenzol, cloreto de sódio), acidente ofídico (veneno de cascavel), eritroblastose fetal, malária e leptospirose.

A mioglobinúria tem como causa mais comum a *síndrome de esmagamento*, estudada intensamente na Segunda Guerra Mundial, principalmente em pessoas soterradas em bombardeios. A condição resulta de esmagamento e necrose da musculatura esquelética, associada a distúrbios da circulação local por compressão vascular e/ou alterações vasomotoras. Produtos de necrose muscular, ricos em mioglobina, juntamente com a hemoglobina formada por hemólise local, penetram na circulação (mio-hemoglobinemia) e alcançam os rins (mio-hemoglobinúria). Outras causas de rabdomiólise incluem choque elétrico, miosite progressiva grave, choque térmico, exercício intenso e prolongado. Histologicamente, as lesões da NTA hemoglobinúrica e mioglobinúrica são mais intensas do que as da NTA isquêmica. Além disso, formam-se cilindros tubulares pardacentos (cilindros granulares pigmentados), por associação com hemoglobina e mioglobina não absorvidas nos túbulos proximais.

Rins com lesões prévias e/ou insuficiência funcional, clínica ou não, estão mais sujeitos a NTA por agentes tóxicos. O conhecimento desse fato tem grande interesse prático na orientação e no ajuste da dosagem de medicamentos e na contraindicação do emprego de agentes sabidamente nefrotóxicos, mesmo os de baixa toxicidade. Com tratamento adequado, a maioria dos pacientes recupera-se do quadro.

Mieloma múltiplo

Acometimento renal no mieloma múltiplo é comum, podendo causar insuficiência renal, proteinúria ou síndrome de Toni-Debré-Fanconi secundária. As alterações renais têm relação com a filtração glomerular de cadeias leves monoclonais de imunoglobulinas circulantes. As formas de acometimento renal pelo mieloma múltiplo são: (1) nefropatia do cilindro de Bence-Jones (rim do mieloma); (2) nefropatia por deposição de cadeias de imunoglobulinas monoclonais (leves ou pesadas); (3) amiloidose; (4) infiltração neoplásica do parênquima renal pelo mieloma (Figura 17.44). A primeira é a forma mais comum. Os rins mostram-se normais, reduzidos por fibrose intersticial ou, quando há amiloidose, aumentados de volume e pálidos. Microscopicamente, são encontrados cilindros eosinófilos, ora homogêneos, ora heterogêneos, laminados ou de aspecto "quebradiço" (Figura 17.45), constituídos pela proteína de Bence-Jones e que obstruem os túbulos e causam sua dilatação (os plasmócitos neoplásicos sintetizam tanto imunoglobulinas completas como apenas cadeias leves – kappa ou lambda –, estas chamadas de *proteínas de Bence-Jones*). Além disso, os cilindros provocam reação inflamatória gigantocelular que acentua a obstrução. O epitélio tubular sofre necrose, e o interstício mostra reação inflamatória que se torna mais grave quando há ruptura tubular. Disso tudo resultam fibrose intersticial e hipotrofia tubular.

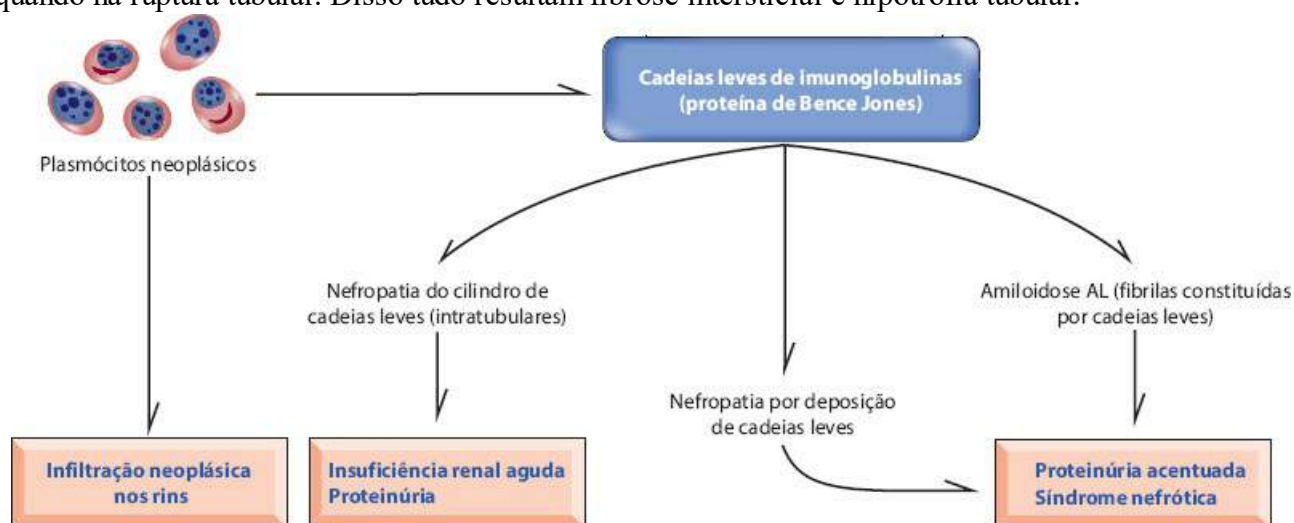



Figura 17.44 Formas de comprometimento renal no mieloma múltiplo.

Insuficiência renal tem relação com a proteinúria de Bence-Jones. Depende, principalmente, dos seguintes mecanismos: (1) as cadeias leves parecem ser tóxicas para o epitélio tubular; (2) a combinação da proteína de Bence-Jones com uma glicoproteína urinária (proteína de Tamm-Horsfoll) resulta em cilindros volumosos que obstruem a luz tubular e provocam reação inflamatória no interstício. Além disso, são importantes hipercalcemia, hiperuricemia (agravada pela terapêutica antineoplásica) e amiloidose secundária, esta presente em 5 a 25% dos pacientes.

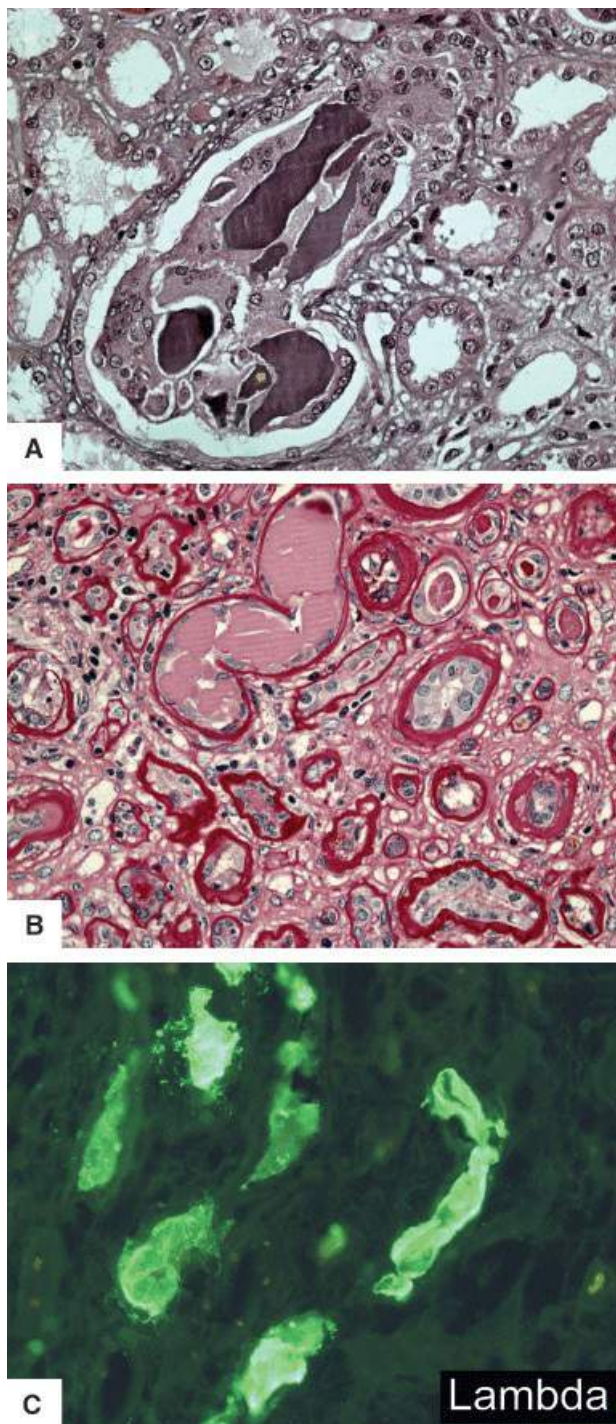



Figura 17.45 Rim no mieloma. **A.** Cilindros amorfos com aspecto “fraturado” envolvidos por reação gigantocelular. **B.** Cilindros fragmentados. **C.** Imunofluorescência para cadeia leve lambda nos cilindros.

Clinicamente, o comprometimento renal manifesta-se por insuficiência renal aguda ou crônica; a primeira é precipitada pela associação com desidratação, infecções, uso de substâncias nefrotóxicas e hipercalcemia. Em 70% dos pacientes, há proteinúria considerada tubular em virtude do catabolismo dos cilindros de Bence-Jones. As moléculas de cadeias leves de imunoglobulinas são filtradas nos glomérulos e parcialmente reabsorvidas nos túbulos, sendo eliminadas em parte na urina. Como não há albuminúria, pois a albumina eventualmente filtrada é reabsorvida nos túbulos, o teste de proteinúria com fita (*dipstck*) mostra pequena alteração. Pesquisa quantitativa de proteínas na urina, no entanto, revela proteinúria evidente. Essa discrepância pode ser o primeiro sinal de envolvimento renal pelo mieloma. A existência de proteinúria mais acentuada e com albuminúria sugere glomerulopatia por cadeias leves ou amiloidose, doenças também associadas ao mieloma. Litíase renal está presente em 30% dos casos e pode ser secundária a hipercalcemia resultante de destruição óssea; pode haver também elevação do ácido úrico provocada pelo tratamento.

Hipercalcemia | Nefrocalcinose

São muitas as causas de hipercalcemia, porém nem todas se associam a deposição de cálcio no rim (nefrocalcinose) e/ou a litíase (Figura 17.46). O inverso também é verdadeiro, ou seja, pode ocorrer calcinose renal sem hipercalcemia. Além disso, hipercalcemia, independentemente da deposição de cálcio, resulta em incapacidade de concentrar a urina, reduz a filtração glomerular e altera outras funções tubulares que resultam em acidose tubular e nefrite “perdedora de sal”.

Nesse quadro estão incluídas as seguintes condições: (1) aumento da absorção de cálcio (hipervitaminose D, sarcoidose, síndrome "leite-álcali", hipercalcemia idiopática); (2) desmineralização óssea (hiperparatireoidismo primário, mieloma múltiplo, metástases ósseas); (3) calcificações distróficas e outras (necrose tubular e necrose cortical, acidose tubular renal, alcalose hipoclorêmica).

As lesões predominam nos túbulos coletores, na porção ascendente da alça de Henle e nos túbulos distais, com agressão celular. As calcificações ocorrem na MB ou no epitélio tubular, especialmente nas mitocôndrias e no citoplasma; por vezes, são observadas concreções calcárias na luz tubular e depósitos no interstício peritubular.

Figura 17.46 Nefrocalcinose. Concreções e cálculos.

Quando a calcinose renal é acentuada, pode surgir nefropatia tubulointersticial, com cicatrizes e atrofia tubular; os glomérulos são pouco acometidos ou mostram fibrose periglomerular e/ou intracapsular ou total, quadro que pode causar insuficiência renal. As cicatrizes resultam de obstrução dos túbulos coletores por restos celulares calcificados ou de lesão direta do cálcio sobre as células tubulares. Por último, depósitos de cálcio ocasionais são observados com frequência em necrópsias e biópsias renais de rotina; não têm causa aparente e são destituídos de importância.

Hiperuricemia | Gota

Existem pelo menos três respostas renais à hiperuricemia: (1) insuficiência renal aguda decorrente da precipitação de cristais de ácido úrico nos túbulos renais, especialmente coletores, com obstrução súbita. Sua causa mais importante é destruição celular maciça que ocorre na quimioterapia de tumores malignos. O evento é facilitado quando se associam desidratação e acidose tubular; (2) nefropatia crônica da gota, caracterizada por deposição crônica de cristais de urato nos túbulos distais, nos coletores e no interstício. Obstrução tubular aliada à ação direta dos cristais no interstício causam hipotrofia, fibrose cortical e lesões nas pequenas artérias e arteríolas (neoformação conjuntiva intimal, hipertrofia da média), que contribuem para hipertensão arterial, frequente nesses pacientes; (3) calculos de ácido úrico (litíase renal).

Defeitos tubulares por agentes nefrotóxicos

Além de NTA, agentes nefrotóxicos podem causar alterações tubulares funcionais variadas. O mercúrio é causa de lesões tubulares graves e suficientes para provocar IRA. Exposição ao chumbo pode causar glicosúria, aminoacidúria e hipertensão arterial, especialmente na intoxicação aguda; exposição prolongada, principalmente ocupacional, acompanha-se de insuficiência renal crônica e, eventualmente, hipertensão arterial. Os túbulos e as alças de Henle mostram fenômenos regressivos e regeneração, sendo comuns inclusões plúmbicas, eosinofílicas, no citoplasma e no núcleo. Nos casos crônicos, há redução acentuada dos rins por fibrose intersticial e hipotrofia tubular. Cádmio e urânio causam aminoacidúria e proteinúria com as características da síndrome de Toni-Debré-Fanconi. Solventes orgânicos (tricloroetileno, tetracloreto de carbono, tolueno) também causam NTA.

■ Nefrite intersticial

Nefrite intersticial caracteriza-se por reação inflamatória primariamente intersticial. Quase sempre, a inflamação acomete túbulos e interstício, constituindo as nefrites tubulointersticiais.

Nefrite intersticial aguda

A etiologia é variada: (1) doenças infecciosas, mas sem participação direta do microrganismo (escarlatina, difteria, salmonelose, viroses, brucelose, leptospirose e toxoplasmose); (2) hipersensibilidade a número crescente de fármacos, especialmente sulfa e antibióticos (ampicilina, meticilina, cefalotina, canamicina, gentamicina, rifocina, anfotericina B e tetraciclina), anticoagulantes (fenindiona), hidantoína, diuréticos (tiazídicos, furosemida), antiblásticos (azatioprina) e anti-inflamatórios não esteroides (AINE) (Quadro 17.13).

Nas doenças infecciosas, a patogênese da nefrite intersticial não está bem esclarecida, havendo suspeita da ação de toxinas. Em geral, as manifestações renais são menos importantes do que as do quadro infeccioso básico. Eventualmente, pode surgir insuficiência renal aguda. Contudo, há dúvidas quanto à real participação de infecções, visto que muitas vezes estão presentes outras intercorrências (choque séptico, fármacos empregados no tratamento da infecção) que podem explicar as

manifestações renais.

Quadro 17.13 Fármacos causadores de nefrite intersticial aguda	
Antibióticos	Penicilinas, cefalosporinas, rifampicina, ciprofloxacino, vancomicina, eritromicina, sulfonamidas, trimetoprimasulfametoxazol, aminoglicosídeos, etambutol, tetraciclinas
Anti-inflamatórios	Ácido acetilsalicílico, naproxeno, ibuprofeno, indometacina, fenilbutazona, sulindaco, ácido mefenâmico
Diuréticos	Tiazídicos, furosemida, triantereno, clortalidona
Outros	Paracetamol, captopril, cimetidina, ranitidina, fenobarbital, dilantina, fenitoína, fenacetina, fenindiona, alopurinol, interferon, lítio, ciclosporina

Os mecanismos de ação dos fármacos são complexos e variáveis. São dois os caminhos patogenéticos: (1) lesão tubular primária (necrose tubular nefrotóxica) e reação intersticial secundária; (2) lesão intersticial decorrente de reação imunitária. Falam a favor desta última possibilidade: (a) período de latência entre a administração do fármaco e as manifestações renais; (b) em alguns casos, ausência de relação entre a nefropatia e a dose; (c) eosinofilia; (d) níveis séricos elevados de IgE; (e) plasmócitos contendo esta imunoglobulina nas lesões; (f) possibilidade de recorrência por reexposição ao fármaco.

Os modos de ação dos fármacos são muitos e nem sempre conhecidos. Alguns atuam como haptenos (p. ex., a meticilina), os quais se ligam à membrana basal tubular e estimulam a formação de anticorpos antimembrana basal tubular (anti-MBT). Admite-se ainda lesão de túbulos e interstício por complexos Ag-Ac, resultando em insuficiência renal. A IMF revela depósitos de IgG na membrana basal tubular. Com a meticilina, é comum a ocorrência de cistite hemorrágica. Com as sulfas, além dos efeitos diretos sobre o epitélio tubular, pode haver precipitação de cristais do medicamento nos túbulos (hematúria, cristalúria, eventual cólica nefrética). A anfotericina B, além de sua ação nefrotóxica, causa calcificação nos rins. São implicados ainda diuréticos e antibióticos, particularmente cefalosporinas e penicilinas sintéticas.

O uso frequente de anti-inflamatórios não esteroides tem sido relacionado com inúmeras alterações renais, felizmente incomuns. Esses fármacos têm ação sobre a síntese de prostaglandinas e causam insuficiência renal aguda e nefrite intersticial aguda por hipersensibilidade, às vezes associadas a lesão glomerular com lesões mínimas e síndrome nefrótica.

Nas formas exuberantes, os rins aumentam de volume, a cápsula é facilmente destacável, e a superfície é lisa. A cortical é pálida e edemaciada; o limite corticomedular é indistinto. Ao microscópico, encontram-se edema e infiltrado de mononucleares no interstício; em alguns casos, especialmente quando associados a fármacos, aparecem eosinófilos, plasmócitos e linfócitos T ativados. Ocasionalmente, no interstício são vistos agregados de macrófagos epitelioides formando granulomas com esparsas células gigantes. O infiltrado é focal ou difuso e, junto com o edema, alarga o espaço intertubular e comprime a microcirculação, causando isquemia e, em agluns casos, necrose de papilas. Os túbulos apresentam fenômenos regressivos, podendo haver necrose tubular aguda.

▸ **Aspectos clínicos.** Clinicamente, existe um período de latência, em média de 2 semanas, entre a administração do fármaco e as manifestações renais, podendo ser precoces (48 h) ou mais tardias (4 a 6 semanas). O quadro se inicia com febre, rubor cutâneo, eosinofilia, proteinúria discreta, hematúria e leucocitúria. Por causa das lesões tubulares, podem surgir glicosúria, aminoacidúria, perda de sódio e acidose tubular renal; em muitos pacientes, ocorre insuficiência renal aguda, especialmente em idosos. A suspensão do fármaco e o tratamento com corticoides possibilitam a recuperação, embora possam permanecer lesões definitivas; nefropatia prévia predispõe a quadros mais graves.

Nefropatia por uso abusivo de analgésicos

Trata-se de doença renal crônica causada pela ingestão excessiva de certas misturas de analgésicos (descrita primeiramente em pacientes em uso de fenacetina, ácido acetilsalicílico e cafeína).

A lesão principal é necrose de papilas. O rim apresenta tamanho normal ou reduzido, enquanto a superfície é irregular e contém áreas deprimidas (cortical atrófica em continuidade com as papilas em necrose) e outras salientes e nodulares (cortical preservada). A necrose papilar apresenta-se em várias etapas evolutivas (necrose, fragmentação, calcificação), ao contrário do que acontece no diabetes melito. A papila necrosada pode continuar ligada à pirâmide ou ser eliminada pela urina; desgarramento das papilas, parcial ou total, cria área cruenta e leva a dilatação dos cálices. Em correspondência com as papilas lesadas, a cortical é hipotrófica e apresenta fibrose e infiltrado inflamatório de

mononucleares. As áreas preservadas, entre as quais as colunas renais, explicam as elevações observadas na superfície renal.

▸ **Patogênese.** Os mecanismos variam de acordo com a etiologia. Nefrite tubulointersticial crônica e necrose papilar têm relação com o uso abusivo de combinação de analgésicos, sendo implicados principalmente a fenacetina e o acetaminofeno. Necrose papilar parece ocorrer por efeito tóxico dos metabólitos da fenacetina e por isquemia, esta devida em parte à inibição de vasodilatadores locais (prostaglandinas), em parte em consequência da própria nefrite intersticial secundária à obstrução tubular. Alguns consideram a necrose papilar o primeiro evento, seguido da nefrite tubulointersticial. Na associação de analgésicos, parece haver sinergismo entre eles. No caso do ácido acetilsalicílico (AAS) com a fenacetina, por exemplo, ocorreria inibição da síntese das prostaglandinas pelo AAS e toxicidade direta dos metabólitos da fenacetina nos túbulos coletores.

▸ **Aspectos clínicos.** Nefrite intersticial por analgésicos é mais frequente no gênero feminino. Ocorrem perda precoce da capacidade de concentração urinária, acidose tubular e, às vezes, cálculos. Piúria é achado constante. A eliminação das papilas necróticas causa hematúria franca e, às vezes, cólica. Se a ingestão abusiva de analgésicos persiste, surgem insuficiência renal e hipertensão arterial. A anemia tem relação também com a ação direta dos metabólitos da fenacetina sobre as hemácias. Tem sido relatado ainda o aparecimento de carcinoma de células transicionais da pelve renal, cuja causa parece estar ligada à ação carcinogênica de metabólito da fenacetina ou de outros analgésicos.

Nefrite intersticial crônica

Numerosas nefropatias apresentam alterações intersticiais crônicas e inespecíficas, quase sempre com áreas de atrofia, algumas como expressão morfológica predominante, outras como lesões secundárias. Entre as primeiras está a nefrite dos Bálcãs e, entre as últimas, a nefrite intersticial por analgésicos. Nefrite intersticial crônica é encontrada também em outras condições (síndrome de Sjögren, sarcoidose, doença medular cística) e como doença idiopática. Na síndrome de Sjögren, além do aumento dos níveis de ureia e creatinina aparecem acidose tubular renal, proteinúria e hipergamaglobulinemia, sinais que são inconstantes e variam de caso para caso.

O quadro morfológico caracteriza-se por infiltrado inflamatório de mononucleares, sobretudo na junção corticomedular, e fibrose intersticial (Figura 17.47). Com frequência, acompanha-se de hipotrofia tubular, muitas vezes intensa, e de lesões glomerulares isquêmicas, menos acentuadas e tardias.

Nefrite dos Bálcãs

Trata-se de doença rara encontrada na Croácia, Bulgária, Bósnia, Sérvia e Romênia. Em algumas regiões, pode ser endêmica, atingindo até 10% da população. A causa é desconhecida, mas tem sido associada a intoxicação crônica por metais duros, fungos, sílica e proteínas de baixo peso molecular. A nefrite dos Bálcãs guarda similaridades com a nefropatia por ervas chinesas (ácido aristolóquico).

Os rins tornam-se reduzidos de volume e peso (20 a 50 g) e apresentam adelgaçamento considerável da cortical; necrose papilar é rara (3 a 15% dos casos). Os glomérulos superficiais são fibrosados, enquanto os profundos permanecem relativamente preservados; há ainda hipotrofia tubular. As pequenas artérias e arteríolas podem sofrer espessamento intimal e hipertrofia da média.

▸ **Aspectos clínicos.** Em geral, a nefrite dos Bálcãs é diagnosticada entre 30 e 50 anos. O início é insidioso, com dor lombar, fraqueza, anorexia e perda de peso; mais tarde, surgem proteinúria discreta ou moderada, hematúria, piúria e elevação da ureia e creatinina. Tumores de células transicionais da pelve são encontrados em grande número de casos. A sobrevida é em geral menor do que 3 anos, mas com longo período assintomático.

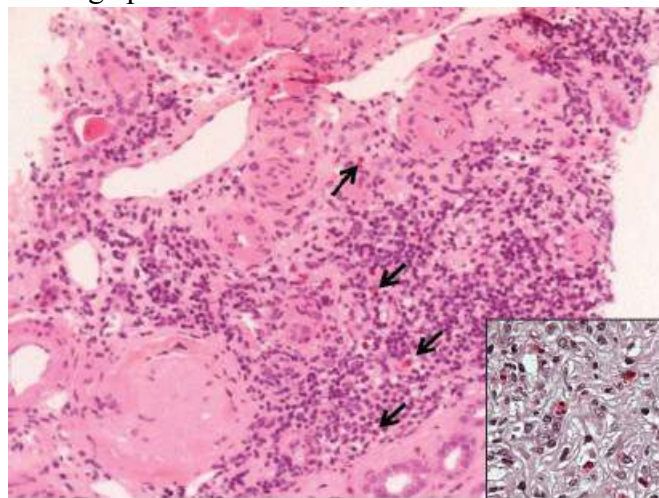



Figura 17.47 Nefrite intersticial crônica. Fibrose intersticial, atrofia tubular, esclerose glomerular (abaixo e à esquerda) e infiltrado de mononucleares e eosinófilos (*setas* e no *detalhe*).

Sarcoidose

Em cerca de 20% dos casos de sarcoidose, há comprometimento renal, embora raramente suficiente para interferir na função do órgão. Hipercalcemia (devida a sensibilidade anormal à vitamina D) é frequente, podendo levar a nefrocalcinose e litíase. Pode associar-se também a alterações glomerulares (GN membranosa e outras formas de GN proliferativa), de patogênese desconhecida. A lesão básica é inflamação com granulomas epitelioides sem necrose, geralmente com células gigantes multinucleadas; tardiamente, os granulomas transformam-se em nódulos fibróticos. Encontram-se ainda agregados de cálcio no interstício e nos túbulos.

Síndrome da nefrite tubulointersticial e uveíte

Trata-se de síndrome clínica de etiopatogênese desconhecida que acomete preferencialmente jovens e adolescentes do gênero feminino. Clinicamente, aparecem manifestações sistêmicas (febre, fadiga, mal-estar) e uveíte caracterizada por hiperemia conjuntival e dor ocular, geralmente bilaterais. A sintomatologia ocular aparece antes, concomitantemente ou vários meses após o episódio de nefrite intersticial. O comprometimento renal manifesta-se por dor lombar, piúria estéril, hematúria, proteinúria subnefrótica e insuficiência renal. Microscopicamente, aparecem edema e infiltrado tubulointersticial constituído por linfócitos, plasmócitos, macrófagos e eosinófilos; podem se formar granulomas sem necrose. Os glomérulos e os vasos estão geralmente preservados.

Nefropatia relacionada com a doença da IgG4 (IgG4-RD)

IgG4-RD é uma síndrome cada vez mais reconhecida, de etiologia desconhecida, constituída por um conjunto de alterações que compartilham achados clínicos, laboratoriais e patológicos semelhantes. A maioria dos pacientes apresenta elevação dos níveis séricos de IgG4. Nos órgãos afetados, surgem tumorações constituídas por infiltrado linfoplasmocitário, com numerosos plasmócitos produtores de IgG4, fibrose com padrão estoriforme e flebite obliterante. O acometimento renal se dá por nefrite intersticial com fibrose e infiltrado com grande número de plasmócitos IgG4+ (mais de 30 por campo de grande aumento ou 50% dos plasmócitos presentes); podem ser encontrados ainda nódulos que simulam neoplasias renais (ao exame por imagens, há aumento do volume do rim). Pode haver distúrbio na concentração da urina, mas insuficiência renal é incomum. Pode coexistir glomerulopatia membranosa. O diagnóstico deve ser feito por correlação anatomoclínica, confrontando os achados de imagem com os achados histológicos e imuno-histoquímicos.

Nefropatia relacionada com a síndrome de Sjögren

Na síndrome de Sjögren, pode aparecer denso infiltrado inflamatório intersticial de mononucleares, com frequentes folículos linfoides. O infiltrado agride o epitélio tubular renal, podendo aparecer áreas de hipotrofia tubular.

■ Infecção urinária

A expressão *infecção urinária* (IU) refere-se a processo infeccioso que acomete as vias urinárias, dos rins à bexiga. *Pielonefrite* significa inflamação dos rins, quase sempre bacteriana, acompanhada de acometimento dos cálices, da pelve e do ureter. Por sua elevada prevalência e repercussões, infecção bacteriana dos rins e das vias urinárias tem enorme interesse clínico e patológico. Infecção no trato urinário inferior é importante especialmente por sua frequência; ao lado disso, constitui via de acesso natural para infecções do trato urinário superior e dos rins, além de ser a origem de muitos quadros sépticos.

Infecção urinária é mais comum no gênero feminino, desde a infância, declinando até o início da vida sexual ativa, quando tem grande prevalência sobre o gênero masculino (10:1). Mais tarde, particularmente após 55 anos, aumenta significativamente no gênero masculino, mantendo maior frequência em mulheres. Em recém-nascidos, porém, IU é mais comum no gênero masculino e está associada a anomalias congênitas do trato urinário e dos rins. Pielonefrite é encontrada em porcentagem elevada de necrópsias (20%).

Etiologia

Os principais agentes etiológicos são bactérias Gram-negativas encontradas na microbiota entérica normal (infecção endógena). *Escherichia coli* é responsável por 85 a 90% das infecções urinárias; seguem-se as infecções por *Enterobacter*, *Klebsiella*, *Proteus*, *Pseudomonas* e outras bactérias (10 a 15%). A frequência dessas últimas aumenta muito nas infecções urinárias complicadas (instrumentação urológica, obstrução urinária) e nas reinfecções. Bactérias Gram-positivas, notadamente estafilococos e *Streptococcus faecalis*, contribuem com baixa frequência. Entre os fungos, merece especial menção a *Candida albicans*, especialmente em pacientes com baixa resposta imunitária (AIDS, transplantes), nos quais aparecem também infecções virais (citomegalovírus, adenovírus etc.).

Urocultura é significativa quando existem mais de 100.000 bactérias/mm^3 de urina. Não obstante, em certas circunstâncias infecção urinária pode estar presente com números inferiores (nos casos de fluxo urinário rápido, pH baixo, uso de fármacos bacteriostáticos etc.). Particularmente no gênero feminino, pode-se encontrar número significativo de bactérias na urina sem manifestações clínicas (bacteriúria assintomática), notadamente em crianças até 12 anos (1 a 2%) e na gravidez (3 a 7% das gestantes). Na maioria desses casos, são isoladas *E. coli* ou *Klebsiella*.

Além de bactérias, certos fungos e alguns vírus (p. ex., citomegalovírus, adenovírus, vírus do polioma etc.), especialmente em indivíduos imunossuprimidos, podem também causar infecção urinária.

Patogênese

Os microrganismos atingem o sistema urinário superior através de três vias, comentadas a seguir.

▸ **Ascendente ou urinária.** É a via mais comum, através da qual bactérias do meio externo atingem as vias urinárias. A uretra distal tem microbiota bacteriana semelhante à da pele adjacente, sendo a maioria dos microrganismos não patogênica. No gênero feminino, existem bactérias também no vestíbulo vaginal. Infecção urinária começa pela colonização dos microrganismos, na grande maioria das vezes por coliformes, facilitada pela aderência bacteriana ao epitélio da vagina e da uretra. Alcançando a bexiga (normalmente estéril), inicia-se a multiplicação bacteriana quando há redução dos fatores locais de defesa (a capacidade inibitória da substância intercelular do epitélio vesical e de outros fatores antibacterianos) e/ou estase urinária. A infecção vesical (cistite) pode ficar isolada ou estender-se ao ureter, mesmo contra a gravidade e o fluxo urinário, às vezes auxiliada por refluxo vesicoureteral; da pelve renal, atinge o rim através de refluxo intrarrenal. Na pielonefrite crônica por bactérias de baixa virulência, os focos localizam-se na medular. Quando as bactérias são muito virulentas, a propagação da infecção se faz até a cortical. A medular é mais vulnerável a infecção por bactérias do grupo *coli*, possivelmente por condições locais: (1) baixo teor de O_2, condicionado pelo sempre ativo metabolismo tubulointersticial e pela circulação relativamente pobre; (2) hiperosmolaridade; (3) inativação da fração IV do complemento pela amônia.

▸ **Hematogênica ou descendente.** É menos importante do que a anterior, com a qual pode atuar concomitantemente. Pelo sangue, as bactérias chegam ao sistema urinário a partir de focos em outros órgãos (endocardite, infecção pulmonar, endomiometrites, septicemia etc.). Os estafilococos são as bactérias mais envolvidas.

▸ **Linfática.** A possibilidade de conexões linfáticas entre o trato urinário inferior e superior e deste com o intestino favorece essa rota de contaminação. A disseminação da infecção dentro do rim pode ser feita por vasos linfáticos.

Numerosos fatores de risco favorecem o aparecimento de infecções urinárias, sua recidiva ou reinfecção.

- **Gênero.** Nas mulheres, a uretra mais curta e mais calibrosa e sua vizinhança com cavidades naturalmente contaminadas favorecem a penetração de microrganismos. Além disso, a aderência bacteriana parece ser favorecida por fatores hormonais. Traumatismos nas relações sexuais são também mais intensos na uretra feminina. Em homens, o líquido prostático tem atividade antibacteriana
- **Gravidez.** IU na gravidez associa-se a bacteriúria assintomática, já citada. Resulta de estase urinária por dilatação fisiológica do ureter e da pelve e à diminuição do seu peristaltismo, a partir do segundo mês de gestação e até o puerpério imediato, sob efeito hormonal. Níveis elevados de progesterona parecem ter ação sobre a musculatura vesical, reduzindo a contratilidade normal. Compressão pelo útero grávido parece não ter grande significado
- **Obstrução urinária.** Microrganismos na bexiga são normalmente eliminados com o fluxo da urina. Quando há obstrução urinária, porém, as bactérias não são eliminadas, multiplicam-se e causam infecção. Por isso mesmo, deve-se suspeitar de obstrução urinária em todos os casos de infecção urinária persistente. A obstrução pode ocorrer: (a) na uretra (anomalias congênitas, estenose cicatricial, hiperplasia e tumores da próstata etc.); (b) na bexiga (bexiga neurogênica, tumores, cálculos, hipertrofia do colo vesical, extrofia da bexiga etc.); (c) nos ureteres e na pelve renal (anomalias congênitas, cálculos, vasos aberrantes, tumores, fibrose retroperitoneal, irradiação etc.); (d) no interior dos rins, por precipitação intratubular de cristais de ácido úrico, nefrocalcinose e doença policística autossômica dominante. Estase vesical aumenta o volume residual após a micção e inibe fatores antibacterianos locais. Infecção urinária, inclusive por via hematogênica, é muito mais comum quando existe estase urinária; o problema é agravado pelo fato de esses casos serem frequentemente submetidos a instrumentação urológica
- **Refluxo vesicoureteral (RVU).** Normalmente, a porção intravesical do ureter tem disposição oblíqua e fica comprimida durante a micção, impedindo o retorno da urina para os ureteres (mecanismo valvular). RVU consiste na passagem do conteúdo vesical para o ureter, especialmente durante a micção, quando aumenta a pressão intravesical, por incompetência da válvula ureterovesical. O RVU pode ser primário ou secundário. O primário resulta de distúrbio congênito da válvula ureterovesical, sobretudo na porção terminal submucosa e intravesical do ureter, mais curta ou ausente devido a ectopia lateral do meato ureteral. Infecções vesicais podem agravar o RVU, particularmente em crianças. O RVU secundário deve-se a insuficiência da válvula ureterovesical por anormalidades do ureter, da bexiga e da uretra (ureterocele, obstrução do colo vesical, cistites, divertículos da bexiga, cálculos e tumores vesicais, bexiga neurogênica, hiperplasia prostática). Cerca de 10% dos paraplégicos têm RVU. Em qualquer caso, RVU contribui para propagação da infecção ao trato urinário superior e está presente em cerca de 40% das crianças com IU. Para o diagnóstico, utiliza-se a cistoureterografia miccional
- **Refluxo intrarrenal.** Encontrado "normalmente" em crianças com até 4 anos de idade, corresponde ao mecanismo pelo qual conteúdo da pelve e dos cálices penetra nos ductos coletores e chega ao interstício renal. O refluxo é favorecido por papila anormal com extremidade côncava e/ou invaginada, que permite abertura ampla dos ductos coletores terminais; cerca de 60 a 70% dos rins normais possuem uma ou mais papilas com tal variação anatômica, sobretudo nos polos renais. Cicatrizes de pielonefrite são mais comuns nesses locais. Aumento da pressão intrapélvica, como na hidronefrose, favorece tal refluxo
- **Diabetes melito.** Diabéticos têm maior risco de desenvolver infecção urinária, provavelmente devido à neuropatia vesical, às lesões vasculares e ao próprio distúrbio metabólico. Necrose das papilas é mais comum em

diabéticos com pielonefrite grave

- **Isquemia renal.** Regiões isquêmicas do rim são mais sujeitas a infecções. Redução do fluxo sanguíneo causa hipóxia e dificulta a chegada de leucócitos. Por esse motivo, inúmeras nefropatias criam condições favoráveis a infecções (glomerulonefrites, nefroesclerose vascular, necrose tubular aguda, doença policística renal e hipopotassemia)
- **Diminuição da resposta imunitária. Desnutrição.** Em todas as doenças ou situações acompanhadas de redução da resposta imunitária, há maior risco de IU (neoplasias malignas, hipogamaglobulinemia, imunodeficiência, uso de medicação antiblástica e/ou imunossupressora etc.). Desnutrição predispõe a IU, especialmente em crianças
- **Instrumentação urológica.** Mesmo com a mais cuidadosa técnica e rigorosa assepsia, instrumentação urológica (cateterismo, endoscopia etc.) aumenta a frequência de infecção no trato urinário e é um dos seus principais fatores de risco.

Pielonefrite aguda

Pielonefrite aguda é a inflamação purulenta que compromete túbulos, interstício e pelve renais.

O rim aumenta de peso e mostra-se edemaciado. O achado mais característico são pequenos abscessos com halo hemorrágico, às vezes confluentes, tanto na superfície externa como na superfície de corte, principalmente na cortical. São comuns estrias amareladas na medular em direção às papilas (Figura 17.48 A), que correspondem a túbulos coletores repletos de neutrófilos. A mucosa da pelve e dos cálices apresenta-se hiperêmica e, eventualmente, hemorrágica. Como complicações podem surgir abscessos perirrenais por propagação da infecção, necrose das papilas (especialmente em indivíduos diabéticos ou com obstrução do trato urinário, que se apresenta como áreas amareladas nas porções terminais das pirâmides) e hidropionefrose (dilatação do sistema pileocaliceal por acúmulo de material purulento).

Microscopicamente, encontram-se inflamação purulenta e destruição do parênquima. Nas áreas menos lesadas ou nos casos discretos, notam-se apenas infiltração intensa por neutrófilos e, em menor número, por células mononucleadas. Na medular, os túbulos estão cheios de neutrófilos (Figura 17.48 B), além de haver edema e infiltrado inflamatório. Quando há necrose de papilas, estas mostram necrose de coagulação. A pielonefrite aguda cura-se por fibrose, formando cicatrizes na superfície cortical e, às vezes, deformação dos cálices. Nos casos discretos, as sequelas são mínimas e confundem-se com outras nefropatias crônicas, especialmente isquêmicas, podendo trazer dificuldades na interpretação de biópsias renais.

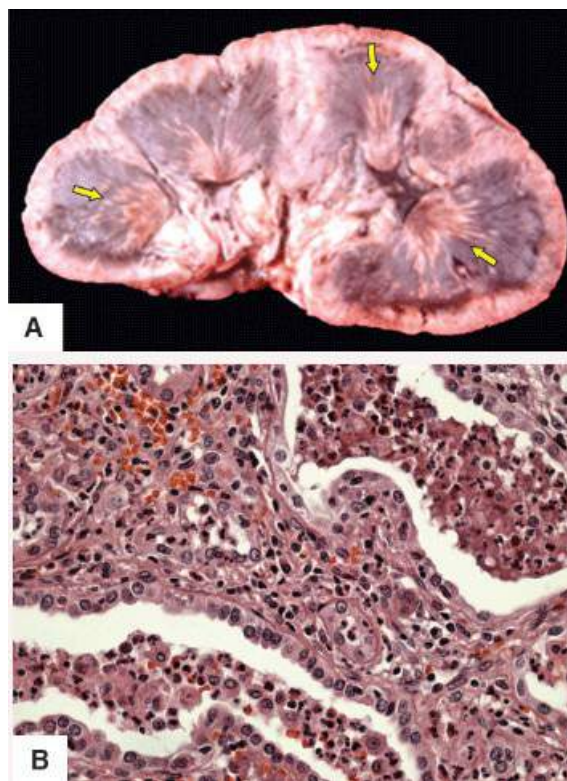



Figura 17.48 Pielonefrite aguda. **A.** Microabscessos e eliminação de pus pelo sistema coletor (*setas*). **B.** Numerosos neutrófilos no interior dos túbulos, formando cilindros piocitários característicos da doença.

▸ **Aspectos clínicos | Prognóstico.** O início das manifestações é súbito, com dor lombar, sinais gerais de infecção,

inclusive febre, e evidências de comprometimento do trato urinário inferior (disúria, algúria, polaciúria), especialmente em adultos. Aparecem ainda piúria, hematúria e cilindros leucocitários (purulentos); estes últimos confirmam o comprometimento renal, pois se formam nos túbulos. Insuficiência renal depende da extensão do processo. O quadro clínico e a evolução modificam-se quando surgem complicações; necrose das papilas precipita insuficiência renal aguda. Com tratamento adequado, normalmente a doença evolui para cura. Quando há obstrução urinária ou se os pacientes estiverem debilitados ou imunossuprimidos, ou se forem diabéticos ou submetidos a instrumentação urológica, pode ocorrer septicemia. Recidivas ou reinfecções não são raras, sobretudo se persistirem os fatores predisponentes.

Pielonefrite crônica

Pielonefrite crônica (PNC) é a infecção renal crônica tubulointersticial, uni ou bilateral, associada a fibrose e cicatrizes no parênquima e deformações no sistema pielocalicial. Pielonefrite crônica é causa importante de insuficiência renal crônica. Há duas formas de PNC: (a) PNC obstrutiva; (b) PNC associada a refluxo (nefropatia de refluxo).

Na *PNC obstrutiva*, obstrução urinária predispõe a infecções recorrentes e exerce efeitos diretos sobre o parênquima renal, contribuindo para sua isquemia e hipotrofia. A *PNC de refluxo*, mais comum, resulta de infecção urinária com refluxo vesicoureteral e intrarrenal. Neste caso, o acometimento renal inicia-se precocemente, na infância. Discute-se a possibilidade de haver PNC associada a refluxo sem infecção urinária, pois não é raro o achado de urina estéril em indivíduos com pielonefrite crônica, embora seja muito difícil afastar a hipótese de ter ocorrido infecção prévia já controlada.

O achado macroscópico característico são cicatrizes renais. Nos casos mais graves, o órgão torna-se bastante reduzido de peso e volume (Figura 17.49 A). As cicatrizes são grosseiras e têm forma irregular e profundidade variável. A cápsula descola-se com dificuldade e rompe-se em correspondência com as cicatrizes. Quando nos polos renais, as cicatrizes sugerem PNC por refluxo. Ao corte, as cicatrizes são afuniladas, têm forma de U e podem chegar até a pelve, deformando os cálices por retração. Estes são dilatados, e as papilas encontram-se achatadas (apagadas); tais elementos são importantes no diagnóstico por imagem da PNC. Se o rim é contraído, há aumento do tecido gorduroso peripélvico.

Microscopicamente, a inflamação é quase sempre zonal e tem correspondência com cicatrizes. O infiltrado é predominantemente de mononucleares (Figura 17.49 B), às vezes com folículos linfoides. Quando o infiltrado neutrofílico é considerável, fala-se em PNC em atividade. A fibrose é grosseira e de extensão variada. O processo tem caráter destrutivo, sendo os néfrons substituídos progressivamente por inflamação e fibrose.

Outros achados incluem: (a) hipotrofia e desaparecimento dos túbulos; os remanescentes mostram-se dilatados e contêm cilindros hialinos e homogêneos, e o conjunto adquire semelhança com a tireoide; na luz tubular, encontram-se leucócitos e hemácias, isolados ou formando cilindros; (b) fibrose periglomerular concêntrica; (c) fibrose intracapsular, por neoformação conjuntiva a partir da cápsula de Bowman, em geral com colapso ou esclerose do tufo capilar; (d) fibrose glomerular, por isquemia; (e) as pequenas artérias mostram espessamento intimal, às vezes com redução acentuada da luz. Quando a PNC evolui com hipertensão arterial, surgem as lesões vasculares desta.

O diagnóstico microscópico de PNC nem sempre é fácil ou possível em biópsias percutâneas. Sendo o processo zonal, a punção-biópsia pode atingir apenas parênquima não lesado ou com lesões secundárias; alem disso, muitas alterações são inespecíficas e encontradas em outras nefropatias.

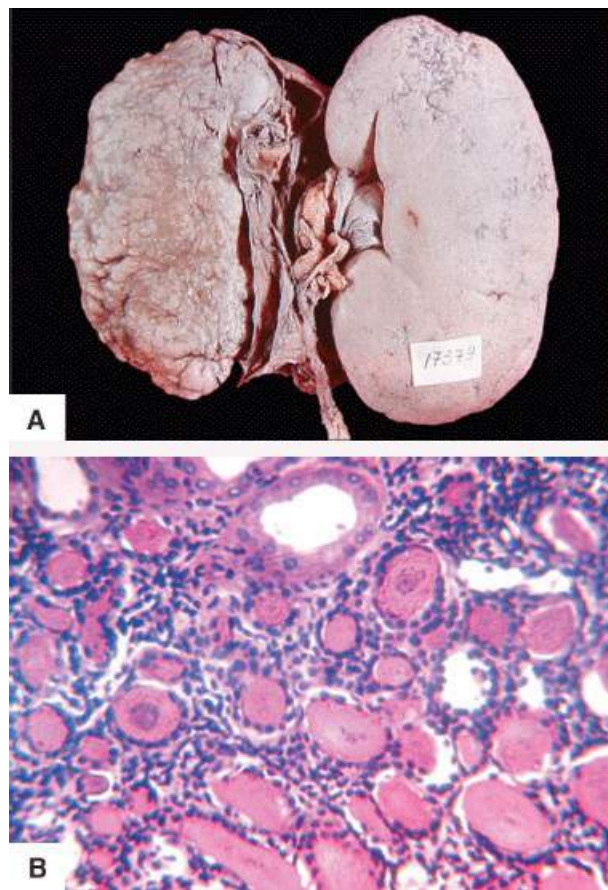



Figura 17.49 Pielonefrite crônica. **A.** Cicatrizes grosseiras e redução volumétrica do rim direito. **B.** Infiltrado inflamatório intersticial e aspecto pseudotireoidiano.

▸ **Aspectos clínicos | Prognóstico.** A PNC tem curso lento, frequentemente assintomático, exceto nas crises de recorrência, que se manifestam como pielonefrite aguda. Especialmente na PNC de refluxo, a evolução é arrastada, oligossintomática, de diagnóstico tardio, já com insuficiência renal crônica e hipertensão arterial. Em crianças com hipertensão arterial, é importante investigar nefropatia de refluxo como fator predisponente. Às vezes, há perda da capacidade de concentração urinária (poliúria e nictúria) ou bacteriúria e piúria assintomáticas; bacteriúria pode estar ausente na fase tardia. Na nefropatia de refluxo, a urografia excretora mostra estreitamento localizado do parênquima renal, distorção dos cálices e apagamento das papilas.

Em cerca de 70% dos casos de PNC obstrutiva, há sinais de infecção urinária aguda e manifestações de infecção do trato urinário inferior. Insuficiência renal crônica e hipertensão arterial ocorrem nos casos de longa evolução. Exames radiográficos mostram dilatação do ureter e dos cálices, achatamento ou desaparecimento das papilas e estreitamento do parênquima; nas obstruções ureteropélvicas, não há dilatação ureteral.

Pielonefrite crônica pode estar associada a rim em estágio terminal, seja como doença primária, seja como afecção superposta a outras nefropatias. Nesses casos, acompanha-se de hipertensão arterial e de insuficiência renal crônica. Quando unilateral, pode causar hipertensão arterial do tipo renovascular, inclusive com as alterações vasculares que surgem no rim contralateral.

Quando existe proteinúria intensa, suspeita-se de glomerulosclerose focal segmentar secundária, interpretada como consequência a adaptações glomerulares pela perda do parênquima renal, particularmente na nefropatia de refluxo. Esses casos têm prognóstico desfavorável e evoluem para insuficiência renal.

Pielonefrite xantogranulomatosa

Trata-se de inflamação pielocaliceal acentuada, com infiltrado inflamatório rico em macrófagos xantomatosos. Em geral, acomete mais adultos (50 a 60 anos), prefere mulheres e quase sempre é unilateral. Obstrução do trato urinário e cálculos renais estão frequentemente associados. Infecção por *Proteus* (60% dos casos), *Klebsiella*, *E. coli* e *Pseudomonas* são as mais frequentes, embora outras bactérias possam estar envolvidas.

Macroscopicamente, os rins apresentam-se grandes e firmemente aderidos ao tecido adiposo perirrenal. São encontrados espessamento da cápsula, dilatação do sistema pielocaliceal, deformidades das papilas e, muitas vezes, grandes cálculos com aspecto em “chifre de veado”. Placas de material amarelado e friável estão presentes em torno dos

cálices (Figura 17.50). Os aspectos macroscópicos simulam tuberculose renal e carcinoma de células renais. Ao microscópio, identificam-se macrófagos espumosos (xantomizados) contendo lipídeos neutros e colesterol, linfócitos, plasmócitos, neutrófilos e eventuais células gigantes. Associam-se áreas de necrose do parênquima, abscessos, pequenas calcificações e fibrose. A cortical mostra-se reduzida e firme. O conjunto dessas lesões origina nódulos amarelo-alaranjados confundíveis com carcinoma renal.

Figura 17.50 Pielonefrite xantogranulomatosa: massas de material friável distribuídas no parênquima.

▸ **Aspectos clínicos | Prognóstico.** A pielonefrite xantogranulomatosa é mais frequente no gênero feminino e incide em qualquer idade. Os pacientes apresentam dor lombar, febre, emagrecimento, anemia, leucocitose, proteinúria, piúria e massa palpável. Como a lesão é geralmente unilateral, a função renal encontra-se preservada; nefrectomia é o tratamento de escolha.

Tuberculose renal

Os rins são acometidos em cerca de 10% dos casos de tuberculose extrapulmonar. Nas duas últimas décadas, houve aumento na incidência da tuberculose em geral. Encontram-se cinco formas anatômicas: (1) miliar; (2) nodular; (3) cavernosa ou ulcerada; (4) rim em argamassa; (5) tuberculoma.

A *forma miliar* faz parte da tuberculose miliar generalizada. A *forma nodular* é representada por nódulos caseosos, geralmente corticais, circunscritos e bem delimitados. Embora as micobactérias possam alcançar as vias urinárias, não há comunicação anatômica dos nódulos com as cavidades pielocaliciais. A tuberculose *cavernosa* ou *ulcerada* constitui a forma destrutiva, capaz de ulcerar as papilas e originar cavernas. Estas são inicialmente medulares, mas podem estender-se à cortical; com a propagação para o restante do trato urinário, resulta em tuberculose dos cálices, da pelve, do ureter, da bexiga e dos órgãos genitais. Quando a inflamação atinge a pelve e o ureter, podem ocorrer estenose e hidropionefrose tuberculosa, em que o material caseoso preenche as cavidades pielocaliciais dilatadas. Quando alcança o interstício renal, forma-se a pielonefrite tuberculosa. O *rim em argamassa* aparece quando há confluência dos nódulos caseosos ou cessa a drenagem das cavernas, acumulando material caseoso. O rim é quase todo atingido, havendo compressão e atrofia do parênquima não acometido. *Tuberculoma* consiste em massa de material caseoso de tamanho variado que forma lesão expansiva.

Ao microscópio, encontram-se inicialmente macrófagos e neutrófilos na medular; em seguida, formam-se granulomas com necrose caseosa. A cortical pode estar comprometida focal ou difusamente por nefrite tubulointersticial crônica, com infiltrado de mononucleares. Infecção persistente na medular resulta em necrose caseosa extensa, que pode ser drenada e originar cavernas (Figura 17.51), formar massas de tamanhos variados (tuberculomas) ou levar à amputação de cálices.

Figura 17.51 Tuberculose renal. Forma ulcerocaseosa avançada.

▸ **Patogênese.** A chegada dos bacilos ao rim se faz pelas vias hematogênica ou urinária. A primeira ocorre na tuberculose miliar e na tuberculose isolada do rim. Nesses casos, quase sempre é secundária a tuberculose pulmonar; pode também resultar de ativação de foco renal quiescente, adquirido anteriormente. A via ascendente atua quando há lesão do rim contralateral e comprometimento das vias urinárias; outra possibilidade é a disseminação a partir da tuberculose genital.

▸ **Aspectos clínicos.** Sempre existe um longo período de latência entre a tuberculose pulmonar e o diagnóstico de tuberculose genitourinária. As manifestações podem ser muito discretas ou ausentes. Os sintomas assemelham-se aos da infecção urinária, com polaciúria, disúria, dor lombar e hematúria. Na forma cavernosa, o paciente apresenta algúria, hematúria, piúria, nictúria, dor lombar, febre e emagrecimento; a pesquisa de bacilos é comumente positiva, sendo cultivável em dois terços dos casos. A urografia excretora mostra defeitos de enchimento. Em alguns casos, surge hipertensão arterial. Na forma nodular, muitos desses sinais e sintomas estão ausentes. No rim em argamassa, a sintomatologia urinária é escassa ou ausente, o sedimento urinário mostra-se normal, e a pesquisa do bacilo é negativa, sendo necessário o diagnóstico diferencial com neoplasias.

Sarcoidose

Em cerca de 20% dos casos de sarcoidose, há comprometimento renal, raramente interferindo na função do órgão. É comum hipercalcemia (sensibilidade anormal à vitamina D), podendo às vezes comprometer a função renal e levar a nefrocalcinose e litíase. São descritas alterações glomerulares (GN membranosa e outras formas proliferativas), de patogênese desconhecida.

Malária | Esquistossomose | Leptospirose

Ver Capítulo 34.

Litíase urinária

Cálculos urinários são condição frequente. Predominam em homens, embora em certas regiões ou países a incidência seja igual em ambos os gêneros. Em 80 a 90% dos pacientes, os cálculos são unilaterais; podem ser únicos ou múltiplos. Para alguns cálculos, existe predisposição familial; a hereditariedade é notória para certos distúrbios da função tubular relacionados com erros inatos do metabolismo, que resultam em tipos específicos de cálculos (cistinúria, hiperoxalúria, hiperuricemia etc.).

Os cálculos originam-se em todos os segmentos do trato urinário, principalmente na pelve renal, depois nos cálices e, em seguida, na bexiga. Na pelve e nos cálices, os cálculos podem permanecer assintomáticos, especialmente os maiores, sendo diagnosticados somente quando associados a outras condições (infecção, hidronefrose). Eventualmente, a superposição de sais forma cálculos ramificados que assumem o formato das cavidades pielocaliciais (cálculos coraliformes). Existem quatro tipos principais de cálculos: (1) de sais de cálcio; (2) de fosfato de amônia e magnésio; (3) de ácido úrico; (4) de cistina. Em todos os cálculos, existe uma matriz orgânica de mucoproteínas, que corresponde a 1 a 5% do peso do cálculo.

Os cálculos de sais de cálcio são os mais frequentes (60 a 75%). São radiopacos e formados por oxalato, fosfato ou carbonato de cálcio, ou mistos, especialmente oxalato de cálcio em mistura com fosfato de cálcio. Os cálculos de oxalato, geralmente pequenos, duros, nodulares ou triangulares, têm cor escura (por sangue alterado), pardacenta ou acinzentada; os de carbonato são branco-acinzentados, estratificados, raramente volumosos; os de fosfato apresentam-se brancos, com superfície e forma irregulares, ásperos, quebradiços, frequentemente volumosos, podendo preencher e moldar a pelve e os cálices.

Em cerca de 20 a 30% dos pacientes com cálculos, não se observam hipercalcemia e/ou hipercalciúria. Em 10% dos casos, os cálculos de oxalato de cálcio estão associados a hipercalcemia e hipercalciúria, que ocorrem na acidose tubular renal, hiperparatireoidismo primário, sarcoidose, osteopatia difusa, mieloma múltiplo, metástases osteolíticas e imobilização prolongada. Em 50% dos pacientes, pode haver hipercalciúria sem hipercalcemia, por distúrbio tubular na reabsorção de cálcio. Em 20% dos casos, os cristais de ácido úrico participam da formação do cálculo de oxalato nos túbulos coletores; nesses pacientes, aparece hiperuricosúria com ou sem hipercalciúria. Na hiperoxalúria hereditária ou adquirida (absorção

intestinal aumentada em enteropatias ou por dietas muito ricas em vegetais), também ocorre formação de cálculos.

Os cálculos de fosfato de amônia e magnésio (15%) são geralmente múltiplos. Em geral, associam-se a infecções urinárias por bactérias que clivam a ureia em amônia; com isso, ocorre alcalinização da urina e precipitação de sais de fosfato de amônia e magnésio sobre núcleo de bactérias, células e muco. No início, esses cálculos são radiotransparentes, mas depois tornam-se radiopacos pela adição de fosfato de cálcio.

Os cálculos de ácido úrico (5 a 8%) são esferoidais ou ovoides, pardo-amarelados, friáveis, lisos e radiotransparentes. São mais comuns em condições associadas a destruição celular (policitemia, leucemia e linfomas, especialmente sob tratamento com citotóxicos) e na gota. Podem surgir sem hiperuricemia ou hiperuricúria, possivelmente pela precipitação de cristais de ácido úrico em urina com pH baixo (5,5); isso ocorre em pacientes com diarreia crônica ou após ileostomia permanente com perda de fluidos alcalinos.

Os cálculos de cistina (1 a 2%) têm aspecto radiado, apresentam cor verde-amarelada e estão associados a defeitos genéticos nos mecanismos tubulares de transporte de alguns aminoácidos (cistina, lisina, arginina e ornitina). Outros cálculos, ainda mais raros, resultam de distúrbios metabólicos congênitos (glicinúria, xantinúria).

▶ **Patogênese.** Na maioria das vezes, a litíase urinária está associada a fatores predisponentes ou determinantes: (1) aumento da concentração dos elementos constituintes dos cálculos, ultrapassando sua solubilidade na urina (supersaturação); (2) estase urinária; (3) inflamação e infecção das vias urinárias, inclusive as que acompanham as neoplasias; (4) alterações do pH urinário; (5) volume urinário baixo. Há casos, porém, em que faltam todos esses fatores. Por outro lado, em alguns indivíduos não se formam cálculos apesar da concentração elevada dos elementos formadores destes. É possível que os cálculos resultem de alterações no teor de mucoproteínas que formam a matriz orgânica, ou de deficiência de inibidores da precipitação de cristais na urina (nefrocalcina, glicosaminoglicanos, citratos e pirofosfatos).

▶ **Aspectos clínicos | Consequências.** As consequências da calculose urinária dependem em parte da forma, do volume e da localização do cálculo. Na sua migração da pelve para o trato urinário inferior, os cálculos, especialmente os menores, causam cólicas acentuadas e, em geral, características pela sua irradiação. Cálculos volumosos na pelve renal podem ser assintomáticos. Os cálculos podem também permanecer ao longo do trajeto ureteral, causando obstrução, ou alcançar a bexiga, onde favorecem infecções; com menor frequência, podem estacionar na uretra. Hematúria é achado comum em todas as localizações, por traumatismo e ulceração. Inflamação por irritação mecânica da mucosa em contato com o cálculo é a regra, em geral associada a infecção bacteriana; esta é favorecida ainda pela própria estase urinária. Com isso, surge infecção urinária, inclusive pielonefrite. Obstrução prolongada das vias urinárias causa hidronefrose. Podem ocorrer ainda hipotrofia da mucosa, isquemia, necrose e úlceras de decúbito por compressão exercida pelo cálculo.

Hidronefrose

Hidronefrose é a dilatação da pelve e dos cálices provocada por aumento da pressão urinária por obstrução mecânica ou funcional no trato urinário; em consequência, surge hipotrofia progressiva do parênquima, transformando o rim em um órgão cístico. Quando se associa a pielonefrite aguda, com acúmulo de material purulento, fala-se em hidropionefrose. A obstrução ocorre em qualquer nível das vias urinárias e pode ser súbita ou lenta, uni ou bilateral, intrínseca ou extrínseca, parcial ou total.

▶ **Etiologia | Patogênese.** Os obstáculos mecânicos são a causa mais importante de hidronefrose; os mais importantes são hiperplasia ou câncer da próstata, tumores da bexiga, câncer do colo ou do corpo uterinos quando invade o ureter, cálculos urinários, tumores pélvicos e retroperitoneais e inflamações (prostatites, ureterites, fibrose retroperitoneal). Em crianças, as causas principais são anomalias congênitas do trato urinário e do rim, especialmente do ureter (válvulas, estreitamentos, megaureter), da uretra (válvula da uretra posterior, estenose do meato), obstrução da junção ureteropélvica e do colo vesical e vasos aberrantes. Entre as causas funcionais, têm-se distúrbios neurogênicos (bexiga neurogênica), como na espinha bífida, na paraplegia, na esclerose múltipla e na tabe dorsal.

O aumento da pressão no interior da pelve renal causa achatamento e encurtamento das papilas e repercute inicialmente nos túbulos coletores, que se dilatam e se hipotrofiam; o mesmo acontece depois com os demais túbulos. Há também compressão vascular e distúrbios no fluxo sanguíneo, especialmente na medular. Os glomérulos mantêm-se íntegros por mais tempo.

Essas modificações dependem do tempo de instalação, do grau e local da obstrução e da existência de infecção associada. Se a obstrução é parcial, a função renal não se deteriora de imediato, havendo dilatação progressiva e constante das cavidades pielocaliciais. Se a obstrução instala-se rapidamente, as lesões tubulares logo se estabelecem, seguindo-se as alterações vasculares e glomerulares, determinando perda mais precoce da função. Se a obstrução é bilateral e súbita, pode acontecer parada imediata da filtração glomerular, por mecanismos pouco esclarecidos, surgindo insuficiência renal aguda.

Os rins encontram-se aumentados de volume. A alteração mais evidente é a dilatação da pelve e dos cálices, às vezes pronunciada, com hipotrofia do parênquima; as papilares tornam-se achatadas (Figura 17.52). Se existe pielonefrite

crônica, aparecem as cicatrizes características. Ao microscópio, veem-se hipotrofia tubular, infiltrado inflamatório de mononucleares e fibrose intersticial.

Figura 17.52 Hidronefrose. Dilatação da pelve, dos cálices e do ureter. O parênquima renal, comprimido pela dilatação da pelve, está bastante reduzido.

▸ **Aspectos clínicos | Prognóstico.** O quadro clínico varia de acordo com a intensidade da dilatação e se o processo é uni ou bilateral. Muitas vezes, as manifestações são as da doença causadora da hidronefrose. Em crianças, hidronefrose pode evoluir silenciosamente antes de comprometer a função renal, particularmente se é unilateral e causada por malformações das vias urinárias. Nos casos oligossintomáticos, especialmente por obstrução bilateral parcial, alterações da concentração urinária (poliúria, nictúria) são precoces, às vezes com acidose tubular renal. Apesar da compressão vascular e da isquemia, hipertensão arterial não é a regra, sendo observada apenas nos casos com comprometimento intersticial acentuado ou pielonefrite crônica secundária. Quando a obstrução é bilateral e total, a desobstrução causa poliúria expressiva e perda maciça de Na^+.

Aumento do volume renal é constante, sendo o órgão às vezes palpável. Dor lombar pode inexistir, ser mínima ou manifestar-se como simples desconforto; alguns pacientes manifestam cólica. Nos casos assintomáticos, a propedêutica por imagens (ultrassonografia, tomografia computadorizada) é indispensável, pois possibilita o reconhecimento precoce da doença.

O prognóstico depende da causa obstrutiva e do grau de comprometimento da função renal. A filtração glomerular pode manter-se normal por tempo relativamente longo, sendo a desobstrução seguida de recuperação parcial ou total, primeiro da função glomerular, depois dos túbulos, persistindo durante certo tempo a incapacidade de concentrar a urina. Experimentalmente, demonstrou-se que lesões irreversíveis aparecem após a terceira semana na obstrução total ou depois de três meses na obstrução subtotal ou incompleta.

▸ Neoplasias renais

■ Neoplasias benignas ou de potencial biológico indeterminado

Tumores benignos do rim são frequentes, mas em geral de escassa importância clínica, exceto no diagnóstico diferencial com os malignos; a maioria constitui achado acidental de autópsia.

Adenoma papilar (adenoma da cortical)

Trata-se de tumor pequeno, medindo em geral 0,1 a 0,5 cm, assintomático e de achado acidental. É frequente, sendo encontrado em mais de 10% dos indivíduos com menos de 40 anos e em cerca de 40% daqueles com mais de 70 anos. Ocorre particularmente em rins contraídos e, de modo especial, em indivíduos submetidos a diálise por longo período.

Para muitos, o adenoma deve ser considerado em conjunto com o carcinoma de células renais, dada a ausência de critérios seguros de benignidade ou malignidade. O tamanho do tumor é um parâmetro para essa distinção: considera-se adenoma o tumor com arquitetura papilar, de baixo grau, com menos de 0,5 cm de diâmetro. No entanto, tumores com mais de 0,5 cm de diâmetro podem ter comportamento benigno.

Independentemente do tamanho, o adenoma e o carcinoma têm características histogenéticas, histológicas, ultraestruturais, histoquímicas e imunológicas comuns. Além disso, os adenomas ocorrem mais frequentemente em rins com carcinoma, podendo ambos incidir na mesma faixa etária. Esses e outros fatores complicam o diagnóstico diferencial. Além disso, o carcinoma renal pode se originar de um adenoma. Aliás, alguns consideram que o adenoma é um carcinoma renal que ainda não deu metástases. O adenoma é muito mais frequente do que o carcinoma renal.

O adenoma renal localiza-se na cortical e não possui cápsula, embora seja bem distinto do parênquima adjacente; tem coloração cinza ou amarelo-clara. Em geral, suas células formam papilas ramificadas ou túbulos e são pequenas, cuboides ou poligonais, com citoplasma escasso e eosinofílico e núcleos centrais, de tamanho uniforme; mitoses são incomuns.

Oncocitoma

Oncocitoma é tumor raro, incide principalmente em indivíduos com 50 a 80 anos de idade e possivelmente origina-se de células intercaladas dos túbulos coletores. A neoplasia predomina no gênero masculino (3:1) e corresponde a 3 a 5% dos tumores renais. Em geral, é maior do que o adenoma (pode medir de 2 a 12 cm de diâmetro). O tumor é globoso ou ovoide, de coloração marrom, frequentemente com cicatriz central cinzenta (achado visto em exames de imagem que sugere o diagnóstico pré-operatório), podendo apresentar focos de hemorragia, cistos ou cápsula. Raramente é bilateral ou múltiplo. O tumor é formado por células acidófilas e com citoplasma granular (oncócitos), sendo os grânulos representados por grande número de mitocôndrias. As células dispõem-se em massas sólidas na periferia e frouxas no centro.

O oncocitoma em geral é assintomático e de descoberta acidental. Algumas vezes, manifesta-se com hematúria macroscópica, com ou sem dor no flanco e massa palpável. O diagnóstico histológico diferencial com o carcinoma de células renais, variante cromófoba do tipo eosinofílico, baseia-se no fato de o oncocitoma ser formado apenas por células oncocíticas, geralmente negativas na coloração de ferro coloidal; não há pleomorfismo celular e as figuras de mitose são raras; diferenciação entre oncocitoma e carcinoma de células renais, variante cromófoba, é difícil mesmo com a imuno-histoquímica (positividade focal e intensa para CK 7 no oncocitoma e difusa na variante cromófoba do carcinoma de células renais é o aspecto mais encontrado).

Angiomiolipoma

O angiomiolipoma (0,7 a 2% dos tumores renais) associa-se a esclerose tuberosa (ver Capítulo 26) em cerca de 50% dos pacientes, nos quais é mais comum em mulheres (4:1), entre 25 e 35 anos. Casos esporádicos incidem igualmente em ambos os gêneros, sendo mais encontrados entre 40 e 55 anos. O tumor forma nódulos únicos ou múltiplos, quase sempre menores que 1 cm, quando capsulares, e com 3 a 20 cm, quando intrarrenais. Os nódulos são amarelados e lobulados, com hemorragia frequente (o que pode levar a dor no flanco, sintoma mais relacionado ao tumor) (Figura 17.53).

Apesar da provável origem em células epitelioides perivasculares, a neoplasia é constituída por tecido adiposo, vasos sanguíneos e células musculares lisas. Graças ao componente de gordura, que costuma ser o mais abundante, o diagnóstico pode muitas vezes ser sugerido por tomografia computadorizada. A variante epitelioide, associada em 50% dos casos a esclerose tuberosa e diagnosticada em torno dos 40 anos de idade, pode dar metástases e é potencialmente maligna. Nesse caso, o tumor forma massa volumosa, infiltrativa e com áreas de necrose. As células são epitelioides e têm citoplasma amplo, eosinofílico ou claro, núcleos grandes, nucléolos evidentes, ocasionalmente multinucleadas. À imuno-histoquímica, os marcadores mais importantes são actina de músculo liso e marcadores melanocíticos (HMB-45 e CD117 – c-KIT).

Figura 17.53 Angiomiolipoma. Lesão volumosa, com hemorragia extensa; parte do rim preservada à direita na figura. (Cortesia da Dra. Cynthia Koeppel Berenstein, Belo Horizonte-MG.)

Tumor intersticial renomedular (fibroma da medular)

Encontrado em 25 a 60% das necrópsias, em geral após os 50 anos, raramente o tumor dá manifestações clínicas. Localiza-se nas pirâmides renais e forma pequenos nódulos (geralmente com até 0,5 cm) cinza-esbranquiçados ou amarelados. O tumor é constituído por células semelhantes a fibroblastos, estreladas ou poligonais, em estroma frouxo, contendo gorduras e glicosaminoglicanos, cujos aspectos ultraestruturais assemelham-se aos das células intersticiais da medula.

Outros tumores benignos ou de potencial biológico indeterminado

Pouco comuns, incluem os tumores metanéfricos, especialmente na criança, e os originados dos diversos tecidos do órgão (lipomas, leiomiomas, hemangiomas, linfangiomas etc.). Existem também tumores nefroblásticos, inclusive nefroma cístico, nefroblastoma cístico parcialmente diferenciado e tumores mistos epiteliais e estromais. O *tumor de células justaglomerulares* tem importância por secretar renina e provocar hipertensão arterial; é também raro e mede de 1 a 5 cm. Os carcinoides, também raros, aparecem depois dos 40 anos e frequentemente são volumosos, circunscritos e encapsulados.

■ Neoplasias malignas

Carcinoma de células renais

O carcinoma de células renais (CCR) constitui 1 a 3% das neoplasias malignas humanas (excluindo-se as da pele) e 75 a 80% das neoplasias malignas renais em adultos. O tumor predomina no gênero masculino (2 a 3:1) e em alguns países é mais comum em pessoas de cor negra. Muito raro antes dos 20 anos, é mais prevalente entre 50 e 70 anos, com pico na sexta década. O tumor pode ser esporádico ou ter caráter familial.

O tabagismo é o principal fator de risco, sendo o tumor duas vezes mais frequente em fumantes. Hipertensão arterial, obesidade e rim em estágio terminal são também fatores de risco. Vírus, cádmio, arsenicais, compostos do chumbo, estrógenos, asbesto e hidrocarbonetos aromáticos são também implicados.

A associação de tumores renais com a doença cística adquirida da hemodiálise crônica é relativamente comum (25%), sendo quase sempre de comportamento biológico favorável (metástases ocorrem apenas em 5% dos casos). O aparecimento do tumor guarda relação com a duração da hemodiálise (média de 3,5 anos) e a quantidade de cistos; além disso, o tumor aparece em indivíduos mais jovens do que o habitual para o CCR.

Em 4% dos casos, o CCR tem caráter familial e é transmitido por herança autossômica dominante, aparecendo em indivíduos mais jovens. Na síndrome de von Hippel-Lindau (hemangioblastoma do sistema nervoso central e da retina, feocromocitoma, tumores pancreáticos e do ouvido interno, cistos múltiplos em vários órgãos), CCR é encontrado em 35 a 50% dos pacientes. Nesses casos, o tumor em geral é bilateral e frequentemente múltiplo, associa-se a cistos, surge mais precocemente e é responsável pelo óbito em um terço dos pacientes.

O CCR associa-se a algumas anormalidades genômicas. Perda de atividade do gene supressor de tumor *VHL* (von Hippel-Lindau), mapeado em 3p25-26, por deleção, translocação cromossômica ou hipermetilação, está associada ao CCR familial (às vezes sem qualquer outra manifestação sindrômica) ou esporádico. O produto do gene *VHL* é uma proteína do complexo ubiquitina (PVHL), importante na degradação de proteínas celulares. Com tal defeito, parece que proteínas envolvidas na multiplicação celular e na angiogênese (fatores de crescimento e angiogênicos) não são destruídas e ficam mais disponíveis nas células, podendo contribuir para a carcinogênese. Mutações no proto-oncogene *MET*, cujo produto é o receptor do HGF, têm sido associadas ao carcinoma papilar hereditário, em ambos os rins. CCR de células claras associa-se à leiomiomatose (útero e pele). O CCR é raro na doença policística renal do adulto, na qual predomina o adenoma. Na drepanocitose e na esclerose tuberosa, CCR é mais comum do que na população em geral. Os principais componentes genéticos associados ao CCR estão resumidos no Quadro 17.14.

De acordo com as características histológicas, genéticas e citogenéticas, o CCR tanto esporádico como familial pode ser classificado em diversos tipos: carcinoma de células renais dos tipos células claras, papilar, células cromófobas, ductos coletores, medular renal, tipo translocação Xp 11, associado a neuroblastoma, mucinoso tubular, de células fusiformes e não classificável (os últimos cinco são muito raros).

Quadro 17.14 Síndromes genéticas associadas ao carcinoma de células renais (CCR)

Síndrome	Gene-proteína	Cromossomo	Tipo do tumor
von Hippel-Lindau	*VHL/PVHL*	3p25-26	CCR células claras
Birt-Hogg-Dubé	*BHD*/Foliculina	17p12q11.2	CCR cromófobo, oncocitoma papilar, células claras
CCR papilar hereditário	*c-MET HGF-R*	7q31	CCR papilar (múltiplo)
Leiomiomatose hereditária (pele e útero)	*FH*	1q42-44	CCR papilar
Translocação constitucional	Desconhecidos	3p12-3p26	CCR células claras
Trissomia papilar	Desconhecidos	7,17(12,16,20)	CCR

Em 0,5 a 1,5% dos casos, o CCR é bilateral; em menos de 5%, é multicêntrico. A lesão é esférica ou ovoide, tem tamanho variado (até 30 cm de diâmetro) e faz saliência na superfície do rim (Figura 17.54 A). Ao corte, tem coloração amarelada ou branco-acinzentada e pode apresentar áreas de necrose e de hemorragia (Figura 17.54 B e C). Algumas vezes, existem cavidades císticas e calcificações. Nos tumores menores, forma-se pseudocápsula ou cápsula fibrosa. Encontram-se também áreas de necrose ou de hemorragia. Nos casos avançados, a lesão se infiltra e deforma cálices e pelve, alcançando o ureter. Aspecto muito característico é sua tendência a invadir a veia renal.

A classificação do CCR mudou bastante nos últimos anos, havendo previsão de inclusão de novas entidades, em razão de estudos citogenéticos, moleculares, imuno-histoquímicos e de microscopia eletrônica. A classificação adiante tem como objetivo categorizar neoplasias com prognósticos diferentes e identificar alterações moleculares passíveis de intervenção terapêutica.

O *CCR do tipo células claras* corresponde a 70% dos casos. Em 95% deles, o tumor é esporádico; nos restantes, está associado à síndrome de von Hippel-Lindau ou é familial. Em 98% de todos os casos (esporádicos ou não), existe perda de uma sequência genômica no braço curto do cromossomo 3 (–3p). As células são colunares, cuboides ou poligonais, apresentam citoplasma claro ou granular e contêm glicogênio e lipídeos (estes conferem a coloração dourada ao tumor) (Figura 17.55 A). A distribuição arquitetural é acinar, alveolar, tubular, em pequenos cistos ou cordões sólidos, envolvidos por delgada rede capilar e fibras reticulares. Os núcleos são redondos e uniformes, às vezes com nucléolos. Cerca de 5% dos CCR de células claras são do subtipo multilocular cístico, de evolução favorável quando comparado ao CCR do tipo células claras clássico. O perfil imuno-histoquímico mais consistente é a expressão de ceratinas (CK) de baixo peso molecular (CK 8,18, 19 e CAM 5.2), EMA e vimentina. Em menor número de casos, é positivo para CD10 e proteína S-100.

O *CCR do tipo papilar* constitui 10 a 15% dos CCR e pode coexistir com o adenoma papilar; é o tipo mais associado a multicentricidade e bilateralidade. A alteração citogenética mais comum, tanto nos casos esporádicos quanto nos familiares, é a trissomia do cromossomo 7. Nas formas esporádicas, há também associação com trissomia dos cromossomos 16 e 17 e perda do cromossomo Y em homens. A coloração do tumor varia de acinzentada, marrom-avermelhada a amarelada, dependendo da quantidade de macrófagos contendo lipídeos e/ou hemossiderina. As células neoplásicas, que se dispõem em torno de eixo fibrovascular formando papilas, são pequenas e basófilas (tipo 1, em dois terços dos casos) ou grandes e acidófilas (tipo 2). A distinção entre os tipos 1 e 2 tem importância prognóstica, pois o tipo 1 tem evolução favorável. O perfil imuno-histoquímico é semelhante ao do CCR de células claras, com positividade maior para CK 7 no papilar tipo I. Há formas esporádicas de carcinoma papilar em indivíduos jovens ou crianças, com translocações no cromossomo X (carcinomas tipo translocação Xp 11), que resultam em fusão do gene TFE-3, o que leva a segregação anormal dos cromossomos. Por imuno-histoquímica, pode ser demonstrada imunorreatividade nuclear aberrante da proteína TFE-3.

A

B

C

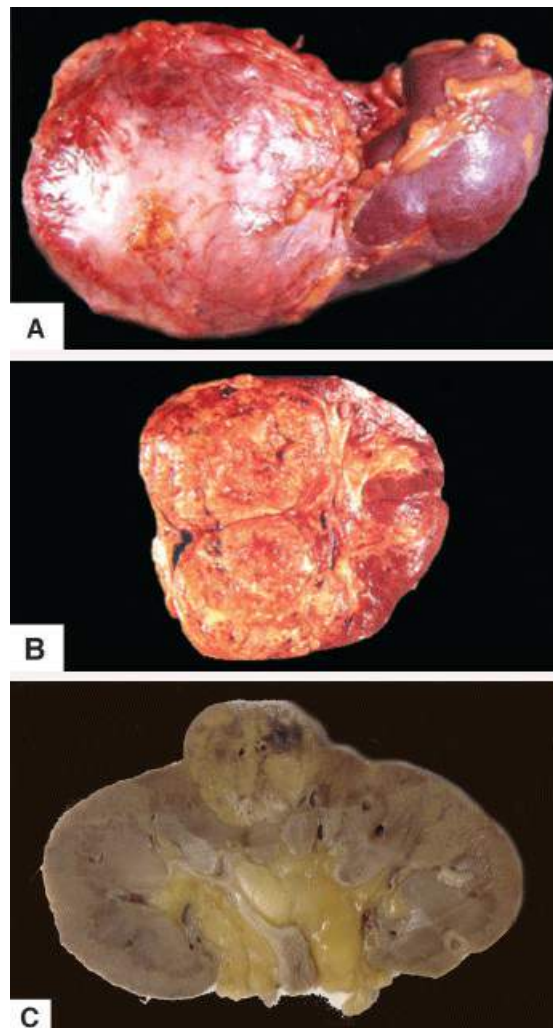



Figura 17.54 Carcinoma de células renais. **A.** Superfície externa. Tumor volumoso ocupando a maior parte do rim. **B.** Superfície de corte da mesma lesão. Notar áreas amareladas (células contendo lipídeos), de necrose e de hemorragia

(aspecto variegado no tumor). **C.** Superfície de corte de outra lesão: tumor arredondado, com limite definido. (Cortesia da Dra. Cynthia Koeppel Berenstein, Belo Horizonte-MG.)

O *CCR do tipo células cromófobas* representa 5% dos CCR e tem coloração amarelo-pálida/marrom, lembrando o oncocitoma, com o qual o diagnóstico diferencial pode ser muito difícil (os dois tumores parecem originar-se de células intercalares dos ductos coletores). O tumor associa-se a várias perdas cromossômicas. Suas células são eosinofílicas, do tipo oncócitos, ou do tipo células vegetais (com reforço de membrana citoplasmática) e citoplasma translúcido ou acidófilo, com halo claro em torno do núcleo (Figura 17.55 B). Os dois tipos de células estão presentes na lesão e dispõem-se em cordões sólidos, trabéculas e septos ou, mais raramente, túbulos. Comparado aos CCR dos tipos células claras e papilar, o de células cromófobas tem prognóstico muito bom. À imuno-histoquímica, existe positividade difusa para CK 7, negatividade para vimentina e ceratinas de alto peso molecular.

O *CCR do tipo ducto coletor* é o mais raro (menos de 1%) e o de pior prognóstico. Localiza-se na medular, distorcendo as cavidades pielocaliciais. O tumor é acinzentado e, às vezes, multicístico. Suas células são cuboides ou colunares, anfofílicas a acidófilas, dispostas em papilas e túbulos. Há ainda mitoses frequentes e pleomorfismo nuclear. A imuno-histoquímica é positiva para ceratinas de alto peso molecular, além de CK 7, 8 e 18 e EMA.

O *CCR do tipo medular*, talvez exclusivo da drepanocitose ou de portadores do traço falcêmico, origina-se em ductos coletores.

Todos os CCR podem apresentar áreas com aspecto *rabdoide*, com células grandes exibindo núcleo excêntrico com nucléolo evidente e citoplasma com inclusões acidofílicas, ou *sarcomatoide*, em que se encontram células fusiformes com atipias frequentes, elevado índice mitótico e acentuado pleomorfismo, às vezes com células gigantes. Estes achados têm importância prognóstica, uma vez que as lesões que os exibem têm acentuado caráter invasivo e metastático.

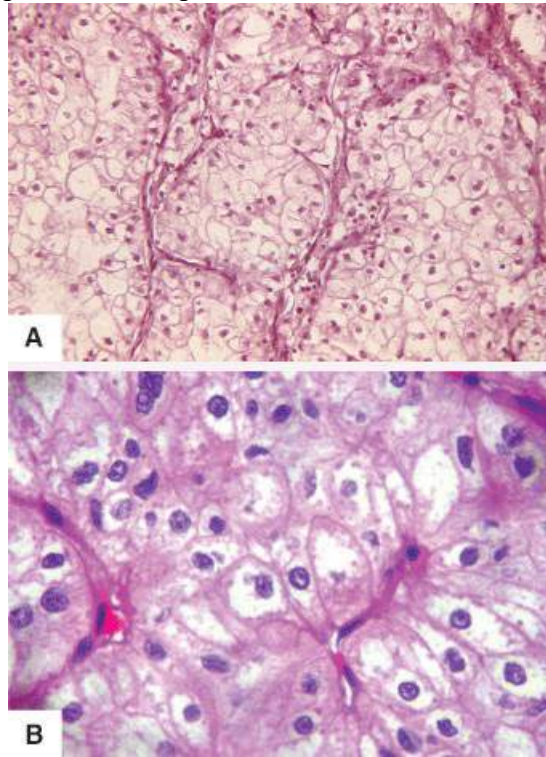



Figura 17.55 A. Carcinoma de células renais do tipo células claras. Proliferação de células com citoplasma claro separadas por finos feixes conjuntivovasculares. **B.** Carcinoma de células cromófobas com citoplasma eosinofílico e halo perinuclear, com reforço da membrana citoplasmática.

▸ **Crescimento | Metástases | Graduação | Estadiamento.** Crescimento locorregional ocorre inicialmente por infiltração da cápsula do rim e do tecido gorduroso perirrenal, podendo alcançar órgãos vizinhos (suprarrenais, pâncreas, cólon etc.). Invasão intravascular é característica do carcinoma renal: em cerca de 50% dos casos, ao diagnóstico existe crescimento tumoral no interior da veia renal, às vezes se estendendo à veia cava.

Em 25% dos casos, metástases estão presentes ao diagnóstico. Metástases nos linfonodos regionais são precoces, embora menos comuns do que as por via hematogênica. Por via sanguínea, a neoplasia atinge pulmões (50% dos casos metastáticos), ossos e fígado (35 a 45% das metástases) e, com menor frequência, suprarrenais, cérebro e rim oposto. Metástases por via retrógrada, através das veias paravertebrais, testiculares e ovarianas, também podem ocorrer.

A graduação nuclear de Furhman apresenta impacto prognóstico especialmente nos CCR de células claras e papilar, não sendo atualmente recomendada para CCR de células cromófobas. Essa graduação leva em consideração a proeminência nucleolar, sendo dividida em: grau I (núcleo com menos de 10 μm, arredondado, e com cromatina densa e nucléolo inconspícuo); grau II (núcleo arredondado com até 15 μm, cromatina finamente granular e nucléolo pequeno, não visível no

aumento com objetiva de 10×); grau III (núcleo arredondado ou oval, com até 20 µm, cromatina grosseira e nucléolo evidente, visível com objetiva de 10×), grau IV (núcleo pleomórfico ou multilobado, com mais de 20 µm, cromatina aberta, hipercromática e macronucléolo). A presença de áreas sarcomatoides ou rabdoides, em qualquer proporção, também indica grau IV.

O estadiamento do CCR leva em conta se o tumor é não invasivo, invasivo no local ou metastático. O estadiamento mais empregado utiliza o sistema TNM e considera quatro estádios:

- **Estádio I:** tumor confinado ao rim, com até 7,0 cm em seu maior diâmetro (T1 NO MO)
- **Estádio II**: tumor limitado ao rim, maior que 7,0 cm (T2 NO MO)
- **Estádio III**: tumor que invade grandes veias (veia renal, veia cava) ou a suprarrenal ou o tecido perirrenal (T3 NO MO) ou um linfonodo regional (T1, T2, T3 N1 MO)
- **Estádio IV**: extensão direta aos tecidos perirrenais, atravessando a fáscia de Gerota (T4 NO, N1 MO ou qualquer T N2 MO ou qualquer T e qualquer N M1), metástases a distância ou extensão direta aos órgãos vizinhos (exceto suprarrenal).

▸ **Aspectos clínicos | Prognóstico.** O CCR permanece assintomático por longo tempo e suas manifestações (hematúria, dor e massa palpável) em geral só aparecem quando o tumor já se encontra em estádio avançado. Quando surge esse quadro, cerca de 50% dos pacientes já apresentam metástases. Diagnóstico mais precoce depende de exames de imagens (muitos casos são descobertos por tomografia, ultrassonografia ou ressonância magnética feitas por outros motivos). Hematúria é tardia e resulta de invasão do sistema coletor e/ou da circulação intrarrenal. Dor, também tardia, é inconstante e tem relação com distensão da cápsula renal e tração de estruturas perirrenais. Massa palpável é encontrada em um terço dos casos e indica câncer avançado. Em cerca de 30% dos pacientes, os primeiros sinais e sintomas são extrarrenais e relacionados com as metástases.

Mais comuns são as manifestações inespecíficas, como febre, emagrecimento, fadiga, hipertensão arterial (30% dos casos), ginecomastia, hepatoesplenomegalia, distúrbios digestivos e neuromusculares, às vezes ligados às metástases, além de alterações laboratoriais, como policitemia por hipersecreção de eritropoetina (5%), hipercalcemia, eritrossedimentação elevada (50%), leucocitose, trombocitose, anemia (30%) e hipercalcemia (10%). Muitas dessas constituem manifestações paraneoplásicas e se devem, provavelmente, à liberação de: (a) substâncias tóxicas (responsáveis por anemia, trombocitose, alterações da função hepática, caquexia, febre, amiloidose); (b) hormônios (renina, eritropoetina, prostaglandinas, paratormônio, gonadotrofinas, prolactina etc.).

O prognóstico depende do tamanho do tumor, de lesões múltiplas, de invasão da gordura perirrenal e da veia renal e de metástases; portanto, tem relação estreita com o estadiamento. Exames de imagem e definição de critérios radiológicos para a classificação de massas renais, como os da classificação de Bosniak, modificaram profundamente o prognóstico, possibilitando a detecção de massas renais relativamente pequenas. Há casos, infelizmente raros, de involução espontânea do câncer renal ou de suas metástases depois da retirada do tumor primário.

Tumor de Wilms (nefroblastoma)

Trata-se de tumor renal embrionário que surge na infância, formado por estruturas primitivas que lembram o blastema nefrogênico. O tumor de Wilms representa 13% dos cânceres abaixo dos 15 anos de idade, sendo a neoplasia maligna renal mais frequente em crianças. Em 95% dos casos, aparece entre seis meses e seis anos de idade, com pico entre 2 e 4 anos. Em jovens e adultos, é raro. Em cerca de 1% dos casos, é familial.

Embora não constitua doença genética, 10% dos nefroblastomas associam-se a anormalidades variadas (fenda palatina, esclerose tuberosa, cardiopatia congênita, neurofibromatose etc.), com possível predisposição genética e maior incidência em indivíduos de cor negra. O risco de desenvolver tumor de Wilms é maior nas síndromes: (a) WAGR (aniridia, anomalias genitais e retardamento mental), com 30% de risco de tumor de Wilms; (b) de Denys-Drash (disgenesia gonadal, com pseudo-hermafroditismo masculino e esclerose mesangial com insuficiência renal), na qual 90% dos casos desenvolvem o tumor; (c) de Beckwith-Wiedemann: visceromegalia, hemipertrofia, macroglossia, onfalocele, cistos medulares renais e células grandes nas suprarrenais (citomegalia).

Dos genes envolvidos, o mais conhecido é o *WT-1*, localizado no cromossomo 11p13, um gene supressor de tumor (ver Capítulo 10). O produto do *WT-1*, um fator de transcrição que ativa ou reprime outros genes, associa-se tanto à tumorigênese como ao desenvolvimento gonadal e renal. Por isso mesmo, defeitos no *WT-1* são responsáveis por neoplasias e anomalias congênitas do sistema genitourinário. Inativação dos dois alelos do *WT-1* é encontrada em cerca de 15% dos casos de tumor de Wilms esporádico.

Restos nefrogênicos e nefroblastomatose são considerados precursores do nefroblastoma. Os primeiros constituem focos de células embrionárias, enquanto a segunda é representada por restos nefrogênicos difusos ou multifocais. Tais alterações são encontradas em 1% das necrópsias de recém-nascidos, porém sua prevalência é muito maior (25 a 40%) em pacientes com nefroblastoma.

Quase sempre, o tumor de Wilms é unilateral e, em 80% dos casos, a lesão é única; tumores múltiplos (7%) ou bilaterais (5%), além de origem multicêntrica, podem representar metástases. O tumor pode atingir grandes volume e peso, substituindo a maior parte do rim, que fica limitado a uma estreita faixa. Em geral, a lesão tem forma ovoide ou irregular, é lobulada, contém septos conjuntivos e apresenta nítida demarcação do parênquima renal remanescente, inclusive por pseudocápsula. Ao corte, o tumor é vermelho-pálido ou branco-acinzentado, tem consistência menor do que a do rim normal e apresenta áreas de necrose e hemorragia (Figura 17.56 A), tecido cartilaginoso e cistos, às vezes numerosos. Em geral, há invasão da cápsula renal e dos tecidos adjacentes e extensão para a veia renal e o sistema pielocalicial.

Microscopicamente, o tumor apresenta diversos padrões, com componentes de blastema renal, epitelial e estroma (histologia trifásica; Figura 17.56 B), podendo faltar algum componente (lesões bifásicas, monofásicas). O componente mesenquimal (blastema) é constituído por células indiferenciadas pequenas, fusiformes, esferoidais ou estreladas, com citoplasma escasso e núcleo hipercorado, intimamente agrupadas em nódulos, massas e trabéculas ou, menos frequentemente, com padrão difuso; as células invadem o tecido conjuntivo e os vasos e apresentam figuras de mitose. O componente epitelial lembra estágios da nefrogênese, formando túbulos renais rudimentares, com ou sem luz, e estruturas glomeruloides, cujo grau de diferenciação varia bastante, geralmente sem luz capilar e sem células endoteliais e mesangiais. Às vezes, há diferenciação para estruturas epidermoides ou secretoras de muco. O estroma em geral tem aspecto variado, mixoide ou de tecido conjuntivo rico em fibras colágenas e fibroblastos, tecidos musculares liso e estriado, cartilagem, osso, tecido adiposo, células ganglionares e neuroglia.

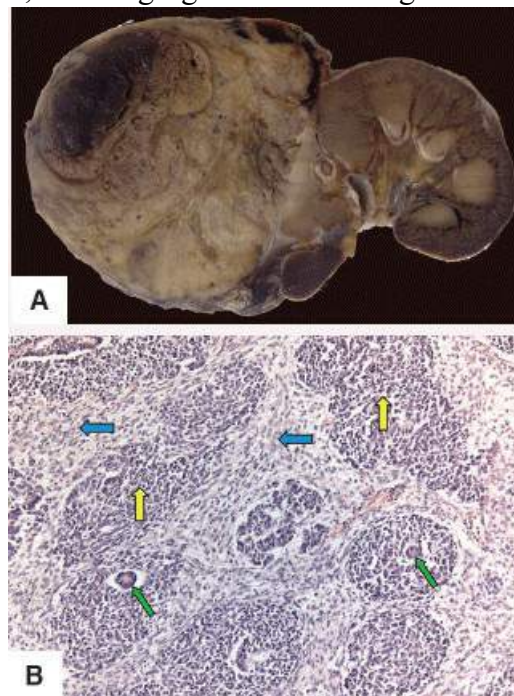



Figura 17.56 Tumor de Wilms. **A.** Lesão volumosa, heterogênea, com áreas de necrose e hemorragia. (Cortesia da Dra. Cynthia Koeppel Berenstein, Belo Horizonte-MG.) **B.** Aspecto histológico. Padrão trifásico, com componentes epitelial (*setas verdes*), blastematoso (*setas amarelas*) e mesenquimal (*setas azuis*).

O elemento histológico mais valioso para o prognóstico são a extensão e a intensidade da anaplasia (mitoses multipolares, nucleomegalia e hipercromasia). Quando difusa, a anaplasia indica mau prognóstico. O grau de anaplasia correlaciona-se com a resposta do tumor à terapia (aparecimento de resistência à quimioterapia) e com mutações na proteína p53.

▸ **Crescimento | Metástases | Estadiamento.** Por crescimento local, o tumor invade a cápsula, o parênquima renal, os cálices, a pelve, o ureter, a veia renal e os órgãos adjacentes. Os linfonodos regionais são acometidos frequentemente. Metástases sanguíneas ocorrem principalmente nos pulmões e no fígado. Na época do diagnóstico, com frequência já existem metástases, especialmente pulmonares.

O estadiamento compreende:

- **Estádio I**: tumor restrito ao rim e completamente ressecado; cápsula renal intacta ou pseudocápsula fibrosa (se ultrapassar o rim)
- **Estádio II**: tumor se infiltra em torno do rim (infiltração de vasos no seio renal, dos órgãos adjacentes ou da veia cava), mas é completamente ressecável
- **Estádio III**: tumor residual após cirurgia, macro ou microscopicamente, confinado ao abdome (envolvimento das margens na peça cirúrgica, metástases em linfonodos, comprometimento peritoneal, tumor residual)
- **Estádio IV**: metástases hematogênicas ou em linfonodos fora da região pélvico-abdominal

- **Estádio V**: envolvimento renal bilateral. O estadiamento de cada rim deve ser dado separadamente, sendo considerado, para fins prognósticos, o estádio mais avançado.

▸ **Aspectos clínicos | Prognóstico.** Muitas vezes, a única manifestação do tumor é abaulamento e massa palpável no abdome, por vezes enorme, cruzando a linha média, acompanhada de dor abdominal, hematúria, hipertensão arterial e crise abdominal secundária a traumatismo com ruptura. Hematúria é encontrada em 20% dos casos; hipertensão arterial aparece em cerca de 70% dos pacientes, em alguns poucos casos associada a hiper-reninemia. Febre, anemia e leucocitose são comuns; mais raramente, pode haver policitemia devida à secreção de eritropoetina. Os exames de imagem mostram uma ou mais massas intrarrenais e são úteis na demonstração da extensão do tumor, no diagnóstico de lesões pequenas e na determinação de bilateralidade.

O prognóstico depende da idade (melhor em crianças com menos de 2 anos), do estadiamento e, sobretudo, da intensidade da anaplasia nuclear, tendo menor significado o grau de diferenciação; não há relação com o tamanho do tumor. Com o emprego de terapêutica combinada (cirurgia, radioterapia e quimioterapia), inclusive nas recidivas, tem sido possível aumentar significativamente a sobrevida dos pacientes, a qual alcança mais de 5 anos em 90% dos casos.

Outros tumores

Em crianças, são encontrados ainda nefroma mesoblástico congênito, sarcoma de células claras, tumor rabdoide e tumores epiteliais (carcinoma papilar de células renais, carcinoma medular), importantes no diagnóstico diferencial com o tumor de Wilms.

Tumores metastáticos

Os rins podem ser sede de tumores secundários (5 a 7% dos tumores malignos). Os tumores que mais dão metástaes nos rins são carcinomas broncopulmonar, mamário e do estômago, melanoma e coriocarcinoma. Manifestações clínicas, quando presentes, são hematúria (10%), dor e massa palpável (5%). Pode haver também infiltração renal por linfomas e leucemias.

▸ Pelve renal

Neoplasias

Representam 5 a 10% dos tumores renais, são mais comuns em homens (4:1) e têm grande semelhança histogenética e biológica com os tumores da bexiga (neoplasias uroteliais, ver adiante). Com frequência, dão repercussões renais, seja por infiltração, seja por obstrução urinária e suas consequências (pielonefrite, calculose e hidronefrose). Em cerca de 40% dos casos, as neoplasias uroteliais são múltiplas na pelve, no ureter e na bexiga, especialmente nesta; além disso, nesses casos são comuns áreas de atipia ou de carcinoma *in situ* em vários locais do trato urinário.

Histologicamente, as neoplasias uroteliais da pelve renal podem ser benignas (papiloma) ou malignas (carcinoma urotelial ou de células transicionais). O carcinoma urotelial infiltra-se precocemente na parede da pelve (Figura 17.57), nos cálices, nas veias e nos linfáticos. Metástases a distância são relativamente tardias. Tumores menos comuns são o carcinoma de células escamosas e o raro adenocarcinoma.

Clinicamente, o sinal mais importante é hematúria intermitente e precoce, que se deve à fragmentação do tumor. Dor não é acentuada, embora possa surgir cólica pela eliminação de coágulos. Como geralmente é pequeno, o tumor não é palpável. No entanto, com frequência provoca hidronefrose, pielonefrite e litíase, que passam a ser os responsáveis pelo quadro clínico. O prognóstico não é bom e, no carcinoma urotelial infiltrante, sobrevida de 5 anos só é alcançada em cerca de 10% dos casos.

Figura 17.57 Carcinoma de células transicionais (urotelial) da pelve renal. Massa papilífera ocupando a pelve renal.

Ureter

Anomalias congênitas

São importantes por sua frequência e por favorecerem obstrução urinária, infecções e litíase. *Agenesia* do ureter associa-

se à do rim. *Ureter bífido* é a malformação mais comum. *Ureter duplo* é menos frequente e pode ser bilateral; na maioria das vezes, associa-se a pelve renal dupla, ectopia renal, ureterocele, megaureter e anomalias da bexiga ou da pelve. *Ectopia ureteral* consiste na abertura do ureter em posição diferente da normal; em 70% dos casos, associa-se a duplicação do ureter. É mais diagnosticada em mulheres, pois em homens geralmente é assintomática. Em mulheres, a abertura do ureter ocorre mais frequentemente no vestíbulo vaginal; em homens, no ducto ejaculador ou nas vesículas seminais. Além dessas, em ambos os gêneros a abertura pode se fazer no ápice do trígono vesical, no colo da bexiga, no reto, na parede abdominal anterior ou em uma "cloaca".

A *ureterocele* consiste em dilatação cística sacular na porção intravesical do ureter. Há uma forma adulta, geralmente benigna, e outra infantil, que pode causar alterações das vias urinárias e da função renal; na forma infantil, além da dilatação o ureter tem implantação ectópica. A ureterocele pode ser assintomática ou simular tumor da bexiga. *Estenoses* não são raras. Ocorrem preferencialmente na junção ureteropélvica, sendo esta a causa mais frequente de hidronefrose em fetos, recém-nascidos ou crianças. *Válvulas congênitas* são formadas por dobras da mucosa, mas raramente provocam obstrução.

Megaureter congênito consiste em dilatação de todo o ureter por obstrução funcional no segmento justavesical. Várias são as teorias para explicar esse distúrbio: fibrose intramural, hipoplasia ou hipotrofia da musculatura ureteral, modificações na orientação da musculatura etc. *Megaureter adquirido* é encontrado na doença de Chagas. *Divertículos congênitos*, verdadeiros, são raros e, a não ser quando sofrem inflamação, são assintomáticos. Os *divertículos adquiridos*, falsos, formam-se por enfraquecimento da camada muscular em consequência de traumatismo, cirurgia, inflamação e obstrução. Ureter retrocaval situa-se atrás da veia cava, entre esta e a coluna vertebral. Compressão do ureter provoca retenção urinária (80% dos casos) ou calculos (20%).

Neoplasias

São raras e representadas quase sempre por neoplasias uroteliais (ver adiante). Predominam em homens (2 a 5:1), entre a sexta e a oitava décadas de vida; são mais comuns no terço inferior e, raramente, bilaterais.

O *papiloma*, muito raro, apresenta-se como pequena tumoração ligada à parede por pequeno pedículo. É formado por estruturas papilíferas contendo eixo conjuntivovascular delgado revestido por várias camadas de células uroteliais uniformes. Mitoses são raras.

O *carcinoma de células uroteliais* tem as mesmas características morfológicas do mesmo tumor da pelve renal ou bexiga (ver adiante). Tem forma oval (2 a 3 mm de diâmetro), de salsicha ou de fuso (2 a 10 mm de comprimento). Com frequência, obstrui o ureter. Às vezes, é múltiplo (papilomatose ureteral). O tumor é firme e constituído por papilas curtas, irregulares e quase sempre unidas entre si. As células que as revestem são pleomórficas e atípicas e apresentam várias figuras de mitose. A lesão pode infiltrar-se na parede ureteral e nos vasos sanguíneos e linfáticos. Hematúria contínua ou intermitente, macro ou microscópica, é a manifestação mais comum. Em certos casos, surge dor contínua ou em cólica.

Obstrução ureteral

Além das causas já comentadas (anomalias congênitas, cicatrizes, cálculos, tumores e fibrose retroperitoneal), pode ser provocada por complicação cirúrgica, gravidez, carcinoma da próstata ou do colo uterino, endometriose e hematoma retroperitoneal. Sua importância decorre do fato de provocar hidronefrose e facilitar infecções no sistema urinário. Na *fibrose retroperitoneal idiopática*, o tecido conjuntivo neoformado envolve a aorta, ocupa o retroperitônio e circunda os ureteres. Embora seja idiopática, esta entidade parece associada com IgG4. Em certos casos, pode estar relacionada com fármacos, como bloqueadores β-adrenérgicos e *ergot*. Eventualmente, associa-se a outras doenças fibrosantes, como colangite esclerosante, tireoidite de Riedel ou fibrose do mediastino.

Bexiga

Anomalias congênitas

Agenesia e *hipoplasia* são muito raras e associam-se a outras malformações graves. *Duplicação* da bexiga acompanha-se de duplicação do reto e, raramente, de tubas uterinas, útero e vagina. Duplicação incompleta resulta em bexiga em ampulheta, em que um septo divide o órgão em duas partes. Bexiga gigante (megabexiga) não é rara; é encontrada em natimortos, raramente em recém-nascidos que sobrevivem. Fístulas congênitas vesicovaginais e vesicouterinas são pouco comuns. O *úraco patente*, parcial ou total, é raro. Manifesta-se por eliminação de urina através de fístula ou orifício na região umbilical. Cistos do úraco originam-se de restos epiteliais na porção pérvia do ducto alantoide.

Divertículos da bexiga resultam de evaginação da parede vesical. Os *congênitos*, ou *verdadeiros*, originam-se, em 90% dos casos, em um dos ângulos superiores do trígono, próximo dos orifícios ureterais, onde não existem fibras musculares longitudinais; quase sempre são solitários e pequenos. Os *adquiridos*, muito mais comuns e mais frequentes em homens (30:1), resultam de obstrução no fluxo da urina, na maioria das vezes por hiperplasia da próstata. Obstrução urinária causa aumento da pressão intravesical que leva a hipertrofia da musculatura vesical e formação, entre os feixes do músculo detrusor da bexiga, de evaginações da mucosa que resulta em divertículos. Estase urinária nesses divertículos favorece a formação de cálculos e inflamação do divertículo (diverticulite). Muitos divertículos são assintomáticos. O sinal clínico mais importante é

micção em dois tempos, especialmente quando o segundo tempo elimina urina purulenta e fétida, contrastando com a urina clara emitida no primeiro tempo.

Extrofia da bexiga é anomalia grave, e em 80% dos casos ocorre no gênero masculino. Consiste na ausência da porção mediana da parede anteroinferior ou subumbilical do abdome, onde aparece a bexiga anômala. Em geral, associa-se a outras malformações, como criptorquidia. A mucosa vesical exposta, sujeita a traumatismos e infecções, é edemaciada, hiperêmica, hemorrágica, ulcerada e quase sempre inflamada; por isso mesmo, é muito dolorosa. Na pele adjacente, são comuns piodermite e eczema. Mais de 50% dos pacientes são natimortos ou falecem poucos dias após o nascimento.

Inflamações

As cistites são a doença mais comum da bexiga. Ao lado disso, contaminação da urina vesical, mesmo sem cistite, é importante como ponto de origem para pielonefrite ascendente. Normalmente, a urina da bexiga é estéril, sendo difícil a colonização por germes, devido a: (a) seu esvaziamento periódico; (b) características físico-químicas da urina (pH, hiperosmolaridade etc.); (c) atividade antibacteriana do revestimento das vias urinárias; (d) níveis elevados de IgA, IgG e IgM na urina.

Várias condições facilitam a contaminação da urina e infecção vesical: (1) obstrução do fluxo urinário, mecânica ou funcional, congênita ou adquirida; (2) hiperdistensão da parede vesical por estase urinária, que compromete o fluxo sanguíneo local e modifica as condições de proteção e defesa da parede; (3) cateterismo e instrumentação vesical, especialmente sondas de demora e cateterismo repetido; (4) calculose; corpo estranho estéril na bexiga favorece a colonização de microrganismos, mesmo quando estes são introduzidos por via venosa; (5) tumores, que, além de obstruírem o fluxo da urina, constituem terreno favorável à colonização por microrganismos (úlceras, tecido necrótico); (6) pielonefrite, que elimina microrganismos para a bexiga; (7) extrofia da bexiga, cistocele, fístula retovaginal; (8) traumatismos; (9) diminuição da resposta imunitária por qualquer motivo; (10) gravidez.

Além dos microrganismos descritos a propósito da infecção urinária, agentes químicos (anilina, terebintina, permanganato de potássio, nitrato de prata, agentes antineoplásicos, como a ciclofosfamida) e físicos (irradiações) podem causar cistite. Atualmente, em virtude do uso cada vez mais comum de antibióticos, corticoides e imunossupressores, cistite por *Candida* tem se tornado mais frequente.

Cistites agudas

Podem ser dos tipos catarral, purulenta, eosinofílica, folicular, hemorrágica, pseudomembranosa, gangrenosa e enfisematosa, esta mais comum em diabéticos e causada do grupo *coli* e *C. perfringens*.

Cistites crônicas

Localizam-se especialmente nas proximidades dos meatos ureterais ou do orifício uretral. Em todos os tipos morfológicos, com o tempo a bexiga perde a elasticidade, e a sua parede torna-se dura, espessada e retraída, o que diminui a capacidade do órgão. As manifestações clínicas mais importantes das cistites crônicas são polaciúria, disúria, piúria e bacteriúria. Disúria (dor à micção) é variável, sendo mais comum nas cistites agudas e ulceradas. Bacteriúria e piúria são também constantes. No entanto, nenhuma dessas manifestações é exclusiva de cistites, podendo ocorrer nas demais doenças dos vários componentes do sistema urinário.

Na *cistite crônica simples*, a mucosa é espessada e, às vezes, ulcerada. O infiltrado inflamatório, predominantemente de mononucleares, é mais abundante na mucosa e na submucosa. A *cistite cística* caracteriza-se por pequenos cistos discretamente salientes na mucosa. Os cistos originam-se dos ninhos epiteliais de Limbeck-Brunn, que se aprofundam na submucosa. A *cistite poliposa*, que pode simular carcinoma papilífero, surge em áreas de traumatismo prolongado (cateterismo de demora) e nas fístulas.

A *malacoplaquia*, associada a infecção por *E. coli* ou *Proteus*, deve-se a defeitos na fagocitose e é mais comum em indivíduos transplantados. A lesão é representada por placas de tamanhos variados (1 mm a 2 a 3 cm), salientes na mucosa, com centro deprimido, de coloração róseo-amarelada e circundadas por halo hiperêmico. Nas lesões encontram-se macrófagos volumosos, com citoplasma abundante e granuloso, contendo fagossomos repletos de detritos bacterianos, além de ocasionais células gigantes. Aparecem também inclusões típicas ricas em ferro conhecidas como corpos de Michaelis-Guttmann. Alterações semelhantes são encontradas em outros órgãos (próstata, cólon, pulmões etc.).

A *cistite intersticial* compromete todas as camadas da bexiga, causa fibrose na parede e leva a retenção de urina. A inflamação é bastante dolorosa e acompanha-se de hematúria. À cistoscopia, aparecem fissuras na mucosa. A doença é mais comum em mulheres no climatério e após a menopausa. A causa é desconhecida, mas parece tratar-se de reação imunitária, pois há casos associados a hipersensibilidade a fármacos ou com anticorpos antinucleares ou autoanticorpos. Algumas vezes, formam-se úlceras na mucosa (úlcera de Hunner). Infiltrado de mononucleares rico em mastócitos e tecido de granulação são encontrados em toda a parede.

Cistite por irradiação

É causada por irradiação de tumores da pelve, sobretudo do colo uterino. Após a aplicação do radioisótopo, surgem hiperemia e edema, mas as lesões mais importantes só aparecem meses depois, quando ocorrem necrose da parede vascular, trombose, hemorragias e úlceras; o epitélio sofre metaplasia escamosa, às vezes extensa. A úlcera pode ser profunda e causar

perfuração e fístulas ou abrir-se na parede abdominal. A lesão pode sofrer infecção secundária.

Cálculos

Podem originar-se na pelve renal ou formar-se na própria bexiga. São mais comuns em homens pela maior frequência de condições que favorecem estase urinária (sobretudo hiperplasia da próstata); em mulheres, muitas vezes associam-se a corpos estranhos. Cálculos são frequentes até 10 anos de idade, raros em adultos e novamente comuns após 40 anos. O número, o tamanho e o peso dos cálculos são variáveis.

Os cálculos atuam como corpos estranhos e traumatizam a mucosa, que se torna irritada, hiperêmica, hemorrágica, ulcerada e inflamada. Na ausência de infecção, podem permanecer silenciosos, sendo descobertos casualmente por radiografia por motivos não urológicos. Mais comumente, porém, dão repercussões clínicas, sendo característica a tríade polaciúria, dor e hematúria. A dor e a hematúria, sempre terminais, resultam da contração do detrusor sobre o cálculo; em muitos casos, a dor é referida na glande, no clitóris, no períneo ou no ânus. As manifestações diminuem ou desaparecem com o repouso, mas recrudescem com movimentos. Micção interrompida (em dois tempos), com hematúria e dor terminais, é muito sugestiva de litíase vesical. Na litíase infectada, sempre há piúria e bacteriúria.

Distúrbios funcionais

Alterações da função da bexiga são comuns em várias doenças vesicais, em lesões ou modificações de órgãos ou estruturas vizinhas e em disfunções do sistema nervoso. Inflamações adjacentes (anexites, proctites etc.), útero grávido ou tumores pélvicos provocam polaciúria, disúria e algúria. Mais graves, contudo, são as disfunções caracterizadas por retenção e incontinência urinárias.

Distúrbios funcionais congênitos ocorrem na espinha bífida com anomalias do cone medular, na qual ficam abolidas a sensibilidade e a contratilidade vesicais. Na espinha bífida sem acometimento medular, não há distúrbios vesicais.

Transtornos funcionais adquiridos ocorrem: (1) em afecções da bexiga, em doenças de órgãos vizinhos e na hiperplasia da próstata etc.; (2) por causas dinâmicas, inclusive distúrbios psicogênicos, em geral transitórios, e transtornos neurogênicos. Estes últimos são muito importantes e incluem: (a) afecções cerebrais, como tumores, hemorragia cerebral, meningites; (b) doenças medulares (tumores, hérnias de disco, mielites, esclerose múltipla, tabe dorsal etc.); (c) lesões de nervos periféricos, como inflamações ou agressões por substâncias tóxicas (alcoolismo crônico, morfinismo, intoxicação por chumbo, arsênico etc.); (d) traumatismos da coluna vertebral com comprometimento da medula espinhal.

Os distúrbios vesicais por afecções da medula dependem do nível das afecções: (a) naquelas abaixo da cauda equina e do cone medular (S2, S3 e S4), há interrupção parcial ou completa do arco sacral, com abolição do mecanismo automático, impedindo a ação do detrusor. Nas lesões incompletas, a bexiga fica distendida e atônica, mas pode haver retorno progressivo da atividade muscular, inclusive dos nervos vesicais periféricos (bexiga neurogênica autônoma, atônica ou hipertônica); (b) nas lesões acima do cone medular, surge micção reflexa por distensão da parede causada por retenção vesical (bexiga reflexa ou automática); (c) quando o centro supraespinhal (controle cortical) é lesado, há grande dilatação e atonia vesicais (bexiga não inibida ou atônica), com hipotrofia muscular acentuada.

Nas lesões medulares agudas, no início o músculo detrusor fica paralisado e torna-se incompetente. O esfíncter interno permanece contraído e fecha o colo vesical, enquanto o esfíncter externo é relaxado. A bexiga (atônica) distende-se como um saco elástico, armazenando urina. Se a doença básica não é corrigida, a retenção urinária e a hiperdistensão ultrapassam a capacidade de contração, instalando-se iscúria paradoxal (pseudoincontinência), por regurgitação. Na fase crônica, há retenção urinária e infecção. O detrusor inicia sua recuperação, com contrações pouco eficazes, liberando pouca urina. A recuperação vesical é mais rápida e eficiente nas lesões incompletas. Nas lesões completas, a micção só ocorre mediante esforço e auxílio de compressão manual; o reflexo miccional fica abolido, e o esvaziamento vesical é incompleto. Em consequência, surgem retenção urinária, infecções e cálculos.

Nas lesões completas do neurônio motor superior, o início da micção depende do estado do detrusor. À medida que este recupera sua atividade reflexa, restaura-se a eliminação da urina mediante reflexos condicionados, como pinçamento digital da pele da virilha, compressão dos músculos abdominais etc.

Distúrbios funcionais ocorrem também por transtornos musculares (bexiga miogênica); a bexiga pode funcionar sem nervos, mas não sem musculatura. Lesões da bexiga ocorrem por processos obstrutivos (hiperplasia da próstata) ou inflamatórios. Quando submetido a maior trabalho, o detrusor hipertrofia-se (bexiga em colunas), mas, com o aumento da retenção urinária, surgem lesões degenerativas da musculatura que provocam descompensação vesical, reversível com a remoção da causa.

Esclerose do esfíncter

Consiste em espessamento do colo vesical que, nos casos típicos, estende-se até a uretra prostática. Existem dois tipos: (1) infantil, provavelmente congênito (obstrução idiopática do colo vesical), em que a retirada de uma cunha ou barra de tecido do colo vesical cura a retenção urinária, restabelecendo o fluxo normal; trata-se, possivelmente, de anomalia com alongamento da uretra prostática e desenvolvimento excessivo de tecido fibroelástico, que se estende até o meato uretral. O exame histológico mostra infiltrado inflamatório de mononucleares, fibrose (especialmente na submucosa), metaplasia escamosa do epitélio transicional e hipertrofia da musculatura do colo; (2) do adulto, em que se encontram, no fragmento do

colo retirado cirurgicamente, infiltrado de mononucleares, edema, hipertrofia da musculatura e, em fase avançada, neoformação conjuntiva provocando esclerose do colo, que se torna elevado e rígido; a mucosa sofre metaplasia escamosa. Nos casos típicos, a lesão estende-se à uretra prostática. As manifestações clínicas principais consistem em disúria, retenção urinária e, raramente, incontinência. O diagnóstico se faz por exclusão das afecções prostáticas ou do sistema nervoso.

Alterações da bexiga por obstrução urinária

Se a obstrução é súbita, a distensão prolongada da bexiga pode levar a perda definitiva da tonicidade da musculatura, que não se hipertrofia. Quando a obstrução é lenta, as consequências principais são: (1) hipertrofia do músculo detrusor e formação da bexiga em colunas; (2) pseudodivertículos; (3) infecção das vias urinárias. Nos casos de longa evolução, a parede vesical, no início hipertrófica, torna-se delgada, com hipotrofia do detrusor. Se a bexiga é esvaziada rapidamente por cateterismo, pode aparecer hemorragia vesical profusa por descompressão súbita que causa rápida dilatação e ruptura dos pequenos vasos da mucosa.

▸ Neoplasias

Os tumores vesicais de maior importância originam-se das células do epitélio de revestimento das vias urinárias (epitélio transicional, urotélio), sendo por isso chamados genericamente *neoplasias uroteliais* (uroteliomas ou neoplasias de células transicionais). Tais neoplasias podem ser isoladas ou múltiplas, atingindo em alguns casos, concomitantemente, vários componentes das vias urinárias. Outros tumores epiteliais são o carcinoma de células escamosas e o adenocarcinoma. Tumores originados de outros tecidos são raros.

■ Neoplasias uroteliais

Representam 90% de todos os tumores primários da bexiga, do ureter e da pelve renal. Na bexiga, em mais de 80% dos casos ocorrem depois de 50 anos; são incomuns até 30 anos e excepcionais em crianças. O gênero masculino é o mais acometido, na proporção de 3 a 4:1. Em 80% dos casos, os tumores localizam-se na região lateral e posterior da bexiga. Uroteliomas representam 3% de todas as neoplasias malignas e, nos EUA, são diagnosticados anualmente mais de 50.000 novos casos desses tumores, os quais são responsáveis por 10.000 mortes anuais. Segundo a OMS, a incidência anual global é de 260.000 casos em homens e 76.000 em mulheres.

As neoplasias uroteliais são divididas em: (a) papiloma; (b) neoplasias uroteliais de baixo potencial de malignidade; (c) carcinoma urotelial. Os elementos histológicos mais utilizados para distinguir as lesões benignas das malignas são: maior ou menor desordem arquitetural (polaridade) das células uroteliais, número de camadas celulares, frequência e atipias de mitoses e capacidade invasiva. Existe grande dificuldade para a caracterização e a graduação exatas das neoplasias uroteliais. A própria variabilidade na prevalência do papiloma, que nas diversas estatísticas oscila de 1 a 25% dos uroteliomas, não seria atribuível somente a fatores epidemiológicos, mas muito provavelmente está relacionada a discrepâncias no diagnóstico morfológico feito por diferentes patologistas. Além do mais, é importante considerar que tais neoplasias tendem a ter origem multicêntrica (não só na bexiga como também no ureter e na pelve renal) e a recidivar após ressecção. Tudo isso faz com que alguns autores considerem malignas todas as neoplasias, pelo menos do ponto de vista do comportamento biológico.

Etiologia

Sendo a bexiga um reservatório de urina, é natural que esteja exposta a um grande número de substâncias, muitas vezes em forma concentrada. O fato de as neoplasias uroteliais serem mais frequentes na região do trígono vesical parece dever-se à estagnação da urina nessa região, favorecendo ação mais prolongada de substâncias cancerígenas.

As neoplasias uroteliais são mais comuns em fumantes do que em não fumantes. O tabagismo é o principal fator, estando presente em mais de 50% dos uroteliomas; o risco é duas a seis vezes maior do que em não fumantes, cresce com a duração e a intensidade do hábito e é semelhante em ambos os gêneros. A combustão do tabaco origina, entre outros carcinógenos, 2-naftilamina e nitrosaminas, que são cancerígenos para a mucosa vesical. Em fumantes, há excreção urinária aumentada de metabólitos do triptofano, que também são implicados na gênese de neoplasias uroteliais.

A ação cancerígena de produtos de oxidação de certas aminas aromáticas, inclusive as nitrosaminas (combinação, no estômago, de aminas com nitratos, estes usados como conservantes de alimentos industrializados), é sugerida por seu isolamento na urina de pacientes com esses tumores e pela demonstração de seu poder oncogênico em animais de experimentação. Nesse sentido, a N-di-hidroxibenzidina, o N-hidroxi-2-naftaleno e a N-hidroxi-4-aminodifenila, derivados da oxidação, respectivamente, da benzidina, da β-naftilamina e da 4-aminodifenila, são compostos com atividade oncogênica para o urotélio. Essas aminas são oxidadas no organismo e eliminadas pela urina após conjugação com o ácido glicurônico. Nas células da mucosa vesical, existe a β-glicuronidase, enzima que libera os compostos N-hidroxiderivados, os quais são os agentes cancerígenos. Trabalhadores na indústria petroquímica, da borracha e de corantes e derivados da anilina são os mais expostos a tais aminas aromáticas, que são absorvidas preferencialmente em forma de poeiras ou vapores pela via respiratória e através da pele; a via digestiva é menos importante. O tempo necessário para surgimento do tumor é longo, sendo estimado em 11 a 20 anos.

Também relacionado com o aparecimento de neoplasias uroteliais é o uso prolongado de agentes citostáticos (p. ex., ciclofosfamida) e de analgésicos que contenham fenacetina. Infecção pelo *Schistosoma haematobium* (p. ex., no Egito) é

implicada na gênese do carcinoma de células escamosas.

Estase urinária e infecção crônica parecem favorecer o aparecimento do câncer vesical; neste grupo entram também os tumores que se desenvolvem nos divertículos da bexiga, nos quais a incidência de neoplasias é superior à da população em geral.

Assim como em outras neoplasias, defeitos genômicos associam-se ao aparecimento e à progressão das neoplasias uroteliais. As alterações mais comuns são inativação dos genes supressores de tumor *TP53* e *RB* e mutações no oncogene *RAS*.

Papiloma

Nem todos os estudiosos concordam com a existência de uma neoplasia urotelial benigna, preferindo considerar as formas mais diferenciadas e menos agressivas do tumor como carcinoma de baixo grau. O papiloma verdadeiro, com todos os elementos histológicos de benignidade, é neoplasia rara, representando 1 a 2% dos tumores vesicais. O papiloma aparece em indivíduos mais jovens.

Na maioria dos casos, o papiloma é solitário, embora haja exemplos de lesões múltiplas (papilomatose). Trata-se de tumor pequeno (0,5 a 2,0 cm), geralmente pediculado, formado por papilas delicadas e regulares que se projetam na luz vesical (papiloma exofítico); à cistoscopia, aparecem como algas flutuantes. Por contração da parede vesical, a lesão pode sofrer lacerações e hemorragia. Pequenos fragmentos do tumor podem se desprender e ser eliminados pela urina, juntamente com sangue.

Histologicamente, a lesão é representada por papilas formadas por eixo conjuntivovascular delgado revestido por urotélio de espessura e orientação normais; as células são bem diferenciadas e ficam dispostas de maneira ordenada, de forma muito semelhante à disposição do urotélio normal (Figura 17.58). Não há invasão da parede vesical.

Existe também o papiloma urotelial invertido, com características semelhantes ao anterior, exceto pela ausência do caráter exofítico. Geralmente é solitário, com menos de 3,0 cm de diâmetro, com superfície lisa. Microscopicamente, é formado por cordões ou papilas de células transicionais que invaginam na lâmina própria. Ao contrário do exofítico, o centro dos cordões contém células transicionais envolvidas por estroma. Focos de metaplasia escamosa e cistos são comuns. Atipias celulares são frequentes, mas anaplasia é rara. A lesão manifesta-se com hematúria.

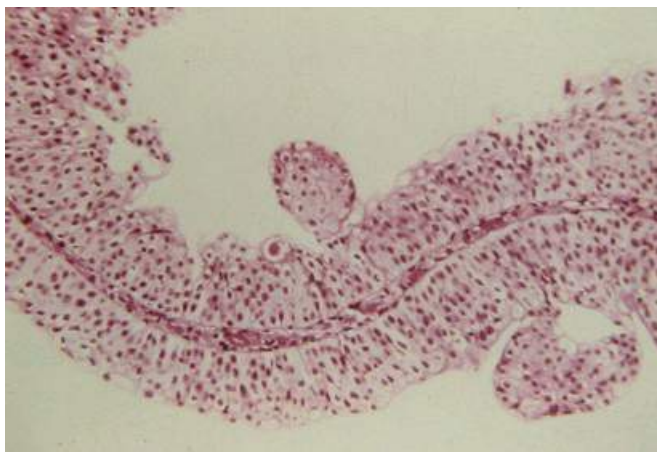



Figura 17.58 Papiloma da bexiga. Papila com eixo conjuntivovascular delgado, sem invasão. Observar o monomorfismo das células epiteliais, que têm arranjo regular (manutenção da polaridade).

Uma vez ressecado, pode haver cura do papiloma ou recidiva (8% dos casos), esta ainda menor no papiloma invertido (5%). Nas recorrências, a lesão mantém o mesmo padrão histológico em 90 a 95% dos casos; nos restantes, há progressão para formas menos diferenciadas e mais agressivas, às vezes com invasão da muscular própria ou metástases; evolução desfavorável não foi comprovada no papiloma invertido.

Neoplasia urotelial de baixo potencial de malignidade

Trata-se de lesão com baixo potencial de malignidade, constituída por papilas delicadas recobertas por células bem diferenciadas, anfofílicas a acidófilas, distinguindo-se do papiloma sobretudo pela maior espessura do urotélio e pelos núcleos aumentados, com nucléolos pequenos ou ausentes. Mitoses são raras e geralmente basais. Atipias são mínimas. Não há invasão. Como um todo, o aspecto típico do epitélio transicional fica mantido. À cistoscopia, a lesão é em geral maior do que o papiloma e muito parecida com o carcinoma. Recidiva após ressecção é pouco comum.

Carcinoma de células transicionais (urotelial)

Corresponde a cerca de 90% de todas as neoplasias da bexiga, sendo o gênero masculino o mais acometido (3:1). O tumor pode ser solitário, mas muitas vezes é multifocal. Dada a dificuldade de uniformização de critérios na sua classificação citológica, para fins de conduta médica e de prognóstico, o carcinoma urotelial é dividido em duas categorias: de baixo e de alto grau de malignidade. *Tumores de baixa malignidade* são os que apresentam atipias discretas, baixo índice mitótico e invasão da parede da bexiga superficial ou ausente; recorrências após ressecção são comuns. O prognóstico é quase sempre favorável e em menos de 10% dos casos as recidivas resultam em neoplasias de malignidade mais elevada. Os *tumores de alta malignidade* exibem atipias, pleomorfismo e índice mitótico elevados e frequentemente apresentam invasão da parede em

profundidade variada. Mais de 50% dos pacientes não sobrevivem após 10 anos do diagnóstico.

O carcinoma de células transicionais é solitário ou múltiplo e apresenta base de implantação larga, rígida e fortemente fixada à parede vesical. A lesão é de dois tipos: (a) papilífero (exofítico); (b) plano (nodular) (Figura 17.59). O primeiro é mais comum e tem aspecto viloso; suas papilas são grosseiras e curtas, às vezes fundidas, de tamanho e espessura desiguais. Em torno da base do tumor, quase sempre existe edema bolhoso da mucosa. O tipo plano forma espessamento irregular da mucosa.

O critério histológico mais importante de malignidade é a infiltração das células neoplásicas na base do tumor, ou pelo menos no eixo conjuntivo das papilas, cujo reconhecimento é às vezes difícil pelo sentido tangencial do corte, por traumatismo mecânico ou térmico (cauterização) ou pela maior intensidade do infiltrado inflamatório. As papilas são revestidas por várias camadas de células (mais de sete), que se dispõem de maneira desordenada (perda da polaridade) e apresentam atipias e pleomorfismo. Em alguns casos, encontram-se células bizarras, multinucleadas e anaplásicas. O número de mitoses varia, e é maior nos tumores mais agressivos. O estroma das papilas é muito irregular, às vezes espesso, frequentemente infiltrado pelas células malignas. De acordo com esses elementos, o carcinoma papilífero é classificado como:

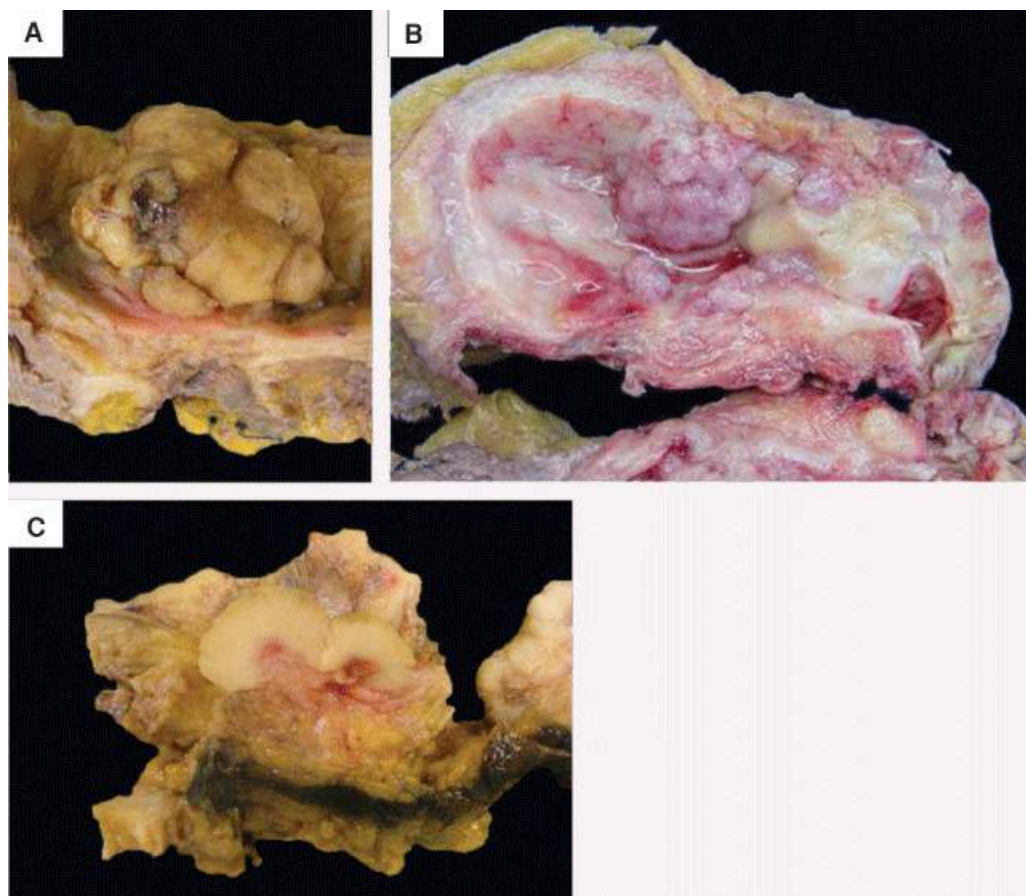



Figura 17.59 Carcinoma urotelial da bexiga. **A.** Lesão volumosa, irregular, de limites imprecisos e superfície papilífera. **B.** Lesões vegetantes múltiplas. **C.** Corte transversal da bexiga mostrando espessamento da parede por infiltração neoplásica.

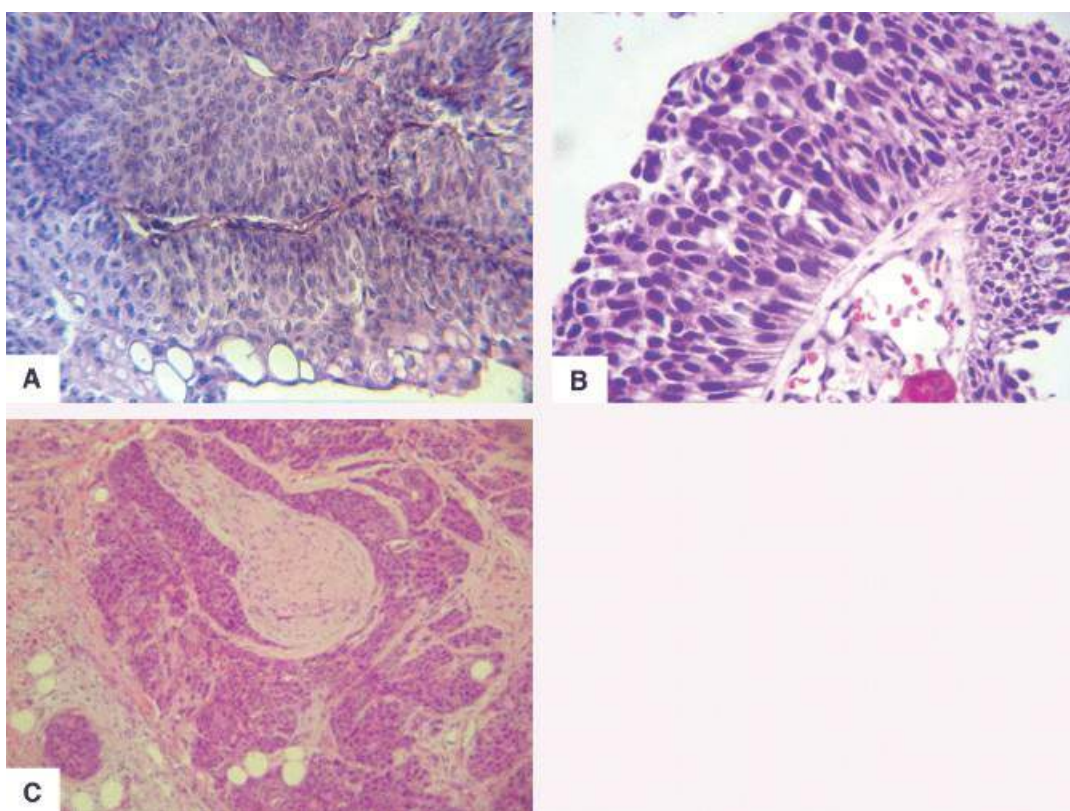



Figura 17.60 Carcinoma urotelial da bexiga. **A.** Carcinoma de baixo grau, com múltiplas camadas celulares, mantendo polarização nuclear. **B.** Carcinoma urotelial de alto grau com intensa atipia citológica e perda da polarização nuclear. **C.** Carcinoma urotelial de alto grau invasivo na gordura perivesical, com infiltração perineural.

Carcinoma urotelial de baixo grau. Neoplasia bem diferenciada, formada por células relativamente pequenas e uniformes, com distribuição papilar predominante, por vezes compacta. As características do epitélio transicional estão ainda presentes, mas há perda da polaridade, maior número de camadas de células e mais atipias celulares (Figura 15.60 A). As bordas nucleares são irregulares, especialmente ao exame citológico; os nucléolos são pouco distintos. As mitoses são infrequentes e, embora observáveis em qualquer nível do urotélio, predominam na camada basal. O tumor pode invadir a lâmina própria e, mesmo com recidiva frequente, o risco de progressão é mínimo (5%). Raramente dá metástases.

Carcinoma urotelial de alto grau. Corresponde a 50 a 60% das neoplasias uroteliais. Apresenta-se como tumor papilífero, plano/nodular, séssil ou em combinação. As papilas são fundidas e ramificadas, vegetantes, às vezes necróticas e ulceradas ou com infiltração difusa da parede. Ao contrário do de baixo grau, frequentemente é multifocal e associado a focos distintos de hiperplasia da mucosa, displasia e carcinoma *in situ*. As células são muito atípicas, têm limites indistintos e perdem sua semelhança citológica e arquitetural com o epitélio transicional (Figura 15.60 B). Em alguns casos, o tumor é anaplásico. O número de mitoses é elevado. Invasão da parede vesical é frequente (Figura 15.60 C), podendo os mais agressivos alcançar a próstata, vesículas seminais, ureteres, vagina e reto.

Variantes raras do carcinoma urotelial são: carcinoma urotelial com luzes semelhantes a glândulas (microcístico), carcinoma micropapilar, carcinoma semelhante a linfoepitelioma, carcinoma urotelial com células gigantes, carcinoma com diferenciação trofoblástica, carcinoma de células claras e tumor sarcomatoide (carcinossarcoma).

O prognóstico do carcinoma urotelial depende mais do estágio do que do grau de malignidade. Uma forma resumida de estadiamento do câncer da bexiga é mostrada no Quadro 17.15.

Displasias | Carcinoma *in situ*

Assim como ocorre em outros setores do organismo, também na mucosa das vias urinárias podem ser reconhecidas lesões hiperplásicas (espessamento da mucosa sem atipias celulares, em geral próximo a carcinoma urotelial de baixo grau) e displásicas (neoplasia intraurotelial de baixo grau), de intensidade variada, e carcinoma *in situ* (CIS, ou neoplasia intraurotelial de alto grau citológico). Trata-se de lesões planas, eventualmente papilares (hiperplasia urotelial papilar), de difícil reconhecimento macroscópico. Na verdade, a terminologia é controversa, e a correlação anatomoclínica, imprecisa.

Nos casos típicos, o CIS apresenta-se como área de espessamento da mucosa, que é plana, aveludada e avermelhada, eventualmente erosada; com frequência, a lesão é multicêntrica. Microscopicamente, há graus variados de atipias celulares, em toda a espessura do epitélio ou em parte dela, perda da polaridade celular e atividade mitótica. As células são pequenas ou grandes, de limites imprecisos, sem coesão entre si e com pleomorfismo nuclear e nucléolos grandes. O aspecto citológico é, portanto, semelhante ao do carcinoma urotelial de alto grau. Infiltrado inflamatório e dilatação vascular na lâmina própria são comuns.

Quadro 17.15 Estadiamento do câncer vesical
Estádio 0
Tumor limitado à mucosa (carcinoma papilar não invasivo ou carcinoma *in situ*)
Estádio I
Tumor invade a lâmina própria, mas não a muscular
Estádio II
Tumor invade a camada muscular
Estádio III
Tumor alcança a região perivesical
Estádio IV
Tumor invade próstata, útero, vagina, parede pélvica ou abdominal, ou existem metástases em linfonodos ou metástases a distância

A exemplo do que ocorre no colo uterino, tudo indica que o CIS é lesão precursora do câncer invasivo. Focos de CIS são encontrados na mucosa adjacente ao carcinoma urotelial invasivo em 30% dos casos, sobretudo nos de alto grau; CIS é pouco associado a carcinoma urotelial de baixo grau. Nem todo CIS evolui para neoplasia invasora; além disso, o tempo necessário para ocorrer tal progressão varia entre os indivíduos. O CIS surge após a quinta década e é assintomático ou manifesta-se com disúria, urgência miccional e hematúria eventual.

Outros tumores

O *carcinoma de células escamosas* (CCE) corresponde a 2 a 5% dos tumores malignos da bexiga. O diagnóstico está reservado aos casos em que o CCE é o único elemento neoplásico, sendo excluído se houver qualquer expressão urotelial, mesmo de carcinoma *in situ*. O tumor quase sempre associa-se a inflamação, irritação crônica da mucosa (litíase, cateteres de demora etc.) e áreas de metaplasia escamosa; o tabagismo é fator de risco (cinco vezes maior). O CCE é comum nos países onde a infecção pelo *Schistosoma haematobium* é endêmica. Mais comum, no entanto, é a existência, no carcinoma urotelial, de focos de carcinoma de células escamosas, com graus variados de diferenciação. A citologia urinária é útil no diagnóstico precoce. Tais tumores geralmente são não papilíferos, muito invasivos, vegetantes eulcerados.

O *adenocarcinoma* é raro (1 a 2%) e pode ser simples ou mucossecretor. O diagnóstico limita-se às neoplasias puras, sem qualquer componente urotelial. Apresenta-se como massa séssil, ulcerada e infiltrante, podendo atingir grandes dimensões; a superfície é granular e frequentemente ulcerada. Admite-se que os adenocarcinomas vesicais derivem de restos do úraco, de ninhos de von Brunn, de cistos da cistite cística ou de extrofia da bexiga; com frequência, coexistem focos de metaplasia intestinal. Histologicamente, são semelhantes aos adenocarcinomas gastrointestinais (Figura 17.61), podendo ser dos tipos em anel de sinete, mucinoso, de células claras ou mistos.

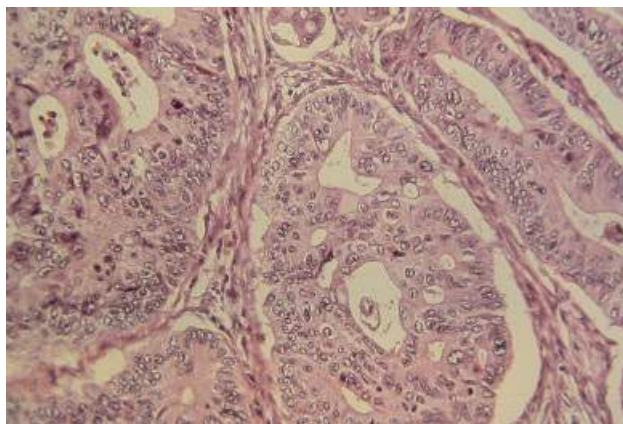



Figura 17.61 Adenocarcinoma da bexiga.

Aspectos clínicos | Prognóstico

A manifestação clínica mais importante dos tumores vesicais é hematúria sem dor (85% dos casos), em geral macroscópica e durante toda a micção. Além de sangue, podem ser eliminados coágulos na urina, determinando dor. Outro sintoma importante é a urgência miccional, por redução da capacidade vesical, nos grandes tumores; disúria e polaciúria aparecem nos tumores do colo vesical ou nos mais difusos. Extensão do tumor aos meatos ureterais pode causar hidronefrose e pielonefrite, consideradas de mau prognóstico. O diagnóstico e a avaliação de recidivas das neoplasias vesicais são feitos por cistoscopia, citologia da urina e histopatologia. Esta possibilita estabelecer o tipo de tumor, o grau e o nível de invasão, tendo

como maior limitação a amostragem insuficiente. A citologia é valiosa no diagnóstico dos tumores malignos e no acompanhamento pós-quimioterapia. O método é útil especialmente nas neoplasias de alto grau, antes mesmo do diagnóstico cistoscópico ou histológico; nas de baixo grau é limitado, pois as células neoplásicas nem sempre são distinguíveis das normais. Pacientes com carcinoma *in situ* podem apresentar, ao exame citológico, numerosas células neoplásicas atípicas, sendo difícil o diagnóstico diferencial com carcinoma urotelial de alto grau.

Metástases nos linfonodos regionais e invasão dos tecidos e órgãos adjacentes (próstata, vesículas seminais, retroperitônio) são comuns nos tumores de alto grau. Metástases a distância só ocorrem na fase tardia do tumor e localizam-se preferencialmente nos pulmões, fígado, encéfalo e ossos.

O prognóstico dos tumores vesicais é reservado, mesmo quando se trata dos raros papilomas, em virtude do risco de recorrência das lesões. Nos carcinomas, as recidivas ocorrem em 50 a 70% dos casos e representam ora recorrência do tumor primário (tumor residual), ora neoplasia “de novo”, que não surge no mesmo sítio da neoplasia primária. O prognóstico depende do grau histológico do tumor, da profundiade de invasão na parede e, sobretudo, do estadiamento clínico. O prognóstico do carcinoma urotelial de baixo grau em geral é muito bom. Os tumores de alto grau são responsáveis por 85% dos óbitos por carcinoma urotelial, que ocorrem na maioria dos casos nos primeiros cinco anos após o diagnóstico. Multicentricidade, presença simultânea de carcinoma *in situ*, extensão para a próstata e metástases são sinais de mau prognóstico. Diferenciação escamosa é também apontada como sinal de mau prognóstico, mesmo considerando-se ser comum em carcinomas uroteliais de alto grau.

Uretra

Anomalias congênitas

Agenesia ou atresia associam-se geralmente a malformações do pênis. Podem coexistir *fístulas* vesicorretal, vesicouterina etc. *Estenose* parcial (imperfuração congênita da uretra) pode ocorrer na glande ou na uretra prostática. Estenoses congênitas da uretra constituem uma gama extensa de malformações, desde estenoses de toda ou quase toda a uretra até estreitamentos parciais ou válvulas. A estenose congênita do meato é bastante comum em ambos os gêneros; em homens, frequentemente se associa a fimose. Em crianças, *válvulas congênitas da uretra posterior* são causa comum de retenção urinária, distúrbios da micção e infecções. Na *epispadia*, a uretra abre-se na face dorsal do pênis; na *hipospadia*, na face inferior do pênis. *Divertículos* e *cistos* congênitos (uretrocele) são bolsas que se comunicam com a uretra e contêm urina. Mais comuns são os divertículos e cistos adquiridos.

Inflamações

As uretrites podem ser agudas ou crônicas, gonocócicas ou não gonocócicas. A *uretrite gonocócica*, cuja incidência havia caído sensivelmente nas décadas passadas, voltou a recrudescer nos últimos anos. Trata-se de inflamação que atinge ambos os gêneros e é transmitida habitualmente por contato sexual; contágio durante o parto ou através de roupas ou objetos contaminados, particularmente em crianças, é acidental. Em homens, após período de incubação de 2 a 10 dias, surge inflamação aguda da mucosa, com corrimento uretral mucopurulento. Se as lesões não são extensas, há reparação integral do epitélio. Nos casos não tratados adequadamente, a inflamação progride e acaba provocando ulcerações na parede, comprometimento de estruturas adjacentes e, mais tarde, fibrose e estreitamento uretral. Complicação temida é a propagação do processo para a uretra posterior, colo vesical, próstata, ductos ejaculadores, vesículas seminais e epidídimo. O tratamento com antibióticos reduz muito o risco dessas complicações. Uretrite gonocócica crônica refere-se à persistência da inflamação por longo tempo, em consequência de infecção da próstata, vesículas seminais e epidídimo; nesses casos, com frequência surgem abscessos, estenoses cicatriciais e outras alterações graves. Em mulheres, a uretrite gonocócica é discreta e manifesta-se apenas por hiperemia do meato.

As *uretrites não gonocócicas* são mais comuns. Cerca de 20 a 60% dos casos em homens e 20% em mulheres são causados por várias espécies de clamídias. Infecções por outras bactérias (estafilococos, estreptococos, *E. coli*, bacilos difteroides) são também importantes e ocorrem após uretrite gonocócica ou secundariamente a traumatismos, às vezes discretos. A exsudação é escassa e as complicações são muito menos frequentes; o curso é prolongado e sujeito a recidivas. Uretrite por *Candida albicans* aparece após tratamento prolongado com antibióticos ou quimioterápicos.

Na *síndrome de Reiter*, ocorrem uretrite, conjuntivite e poliartrite. A uretrite surge 5 a 30 dias após contato sexual; em seguida vêm a conjuntivite e, finalmente, a artrite; esta última persiste por vários meses, enquanto as duas primeiras curam-se rapidamente.

Carúncula uretral

Consiste em pequena tumoração (< 1 cm) na uretra, geralmente próximo do meato externo, sobretudo em mulheres após 50 anos de idade. A lesão tem coloração vermelho-escura ou azulada, sangra facilmente e é muito dolorosa. Histologicamente, é formada por tecido de granulação rico em leucócitos mono e polimorfonucleares. O epitélio que recobre a carúncula é escamoso, às vezes ceratinizado. A lesão manifesta-se clinicamente pela tríade tumor, hemorragia e dor.

Neoplasias

São raras e acometem principalmente mulheres (3 a 4:1). Os tumores epiteliais da uretra frequentemente estão associados à infecção pelo HPV. Os malignos ocorrem quase sempre após 40 anos de idade, na maioria das vezes depois de 60 anos. Podem ser vegetantes ou infiltrativos. Os primeiros têm aspecto em couve-flor na luz uretral, podendo obstruí-la. Os infiltrativos causam espessamento da uretra, que nem sempre sofre estenose. Pode haver ulceração do tumor, com penetração de urina; infecção e supuração dão cheiro repugnante e aspecto monstruoso à genitália.

Em mulheres, os tumores da uretra distal e do meato são os mais comuns, podendo ser exofíticos, infiltrantes ou papilares, com ulceração frequente; em 70% dos casos, correspondem a carcinomas de células escamosas (70%); na uretra proximal, são carcinomas uroteliais (20%), como os da bexiga. Os adenocarcinomas (10%) são tumores infiltrantes ou vegetantes, mucinosos, gelatinosos ou císticos.

Em homens, os tumores podem ser ulcerados, nodulares, papilares ou vegetantes. Cerca de 75% são carcinomas de células escamosas (uretra peniana e bulbomembranosa); os demais são carcinomas uroteliais (na uretra prostática e, em menor número, na peniana e na bulbomembranosa), adenocarcinomas (geralmente na uretra bulbomembranosa) e indiferenciados.

As neoplasias uroteliais da uretra são graduadas como as da bexiga. Os adenocarcinomas podem derivar de extensão de adenocarcinomas da bexiga ou da próstata. O prognóstico é desfavorável; tanto em homens como em mulheres, os tumores proximais possibilitam maior sobrevida do que os distais.

Metástases em linfonodos regionais são precoces. Metástases nos pulmões e no fígado também podem ocorrer. Por crescimento local, o tumor invade a bexiga e a próstata.

Clinicamente, ocorre dificuldade de micção, sempre dolorosa, corrimento uretral e, em certos casos, nódulo palpável ou os achados macroscópicos descritos.

Leitura complementar

ANTONOVYCH, TT, MOSTOFI, FK. *Atlas of Kidney Biopsies*. Washington, Armed Forces Institute of Pathology, 1980.

BOSTWICK, DG, CHENG, L. *Urologic Surgical Pathology*. 2. ed. Mosby Elsevier, 2008.

BERLINER, AR, HAAS, M, CHOI, MJ. Sarcoidosis: the nephrologist's perspective. *Am J Kidney Dis, 48*:856-70, 2006.

BRENNER, BM, RECTOR Jr., FC. *The Kidney*. 7. ed. Philadelphia, Saunders, 2003.

CHURG, J, BERNSTEIN, J, GLASSOCK, RJ. *Renal Disease Classification and Atlas of Glomerular Disease*. 2. ed. New York, Igaku-Shoin, 1995.

CORNELL, LD. IgG4-related disease. *Curr Opin Nephrol Hypert, 21*:279-88, 2012.

CRUZ, J, CRUZ, HMM, KIRSZTAJN, GM, BARROS, RT. *Atualidades em Nefrologia 10*, 1. ed. Sarvier, 2008.

EBLE, JN, SAUTER, G, EPSTEIN, JI, SESTERHENN, IA (eds.). *Pathology and Genetics of Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs*. World Health Organization Classification of Tumour. Lyon, International Agency for Research on Cancer (IARC) Press, 2004.

EPSTEIN, JI, AMIN, MB, REUTER, VR, MOSTOFI, FK. The World Health Organization/International Society of Urological Pathology Consensus Classification of Urothelial (Transitional Cell) Neoplasms of the Urinary Bladder. *Am. J. Surg. Pathol*., 22:1435-48, 1998.

D'AGATI, VD, JENNETTE, CJ, SILVA, FG (eds.). Non-neoplastic kidney diseases (AFIP Atlas of Nontumor Pathology). Maryland, The American Registry of Pathology, 2005, p. 667-707.

Heptinstall's Pathology of the Kidney. Lipincortt Williams & Wilkins, 2007.

HILL, GS. *Uropathology*. New York, Churchill-Livingstone, 1989.

JENNETTE, JC, OLSON, JL, SCHWARTZ, MM, SILVA, FG (eds.). *Heptinstall's Pathology of the Kidney*. 6. ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2007:730-40.

KUMAR,V, ABBAS, AK, ASTER, JC. *Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease*. 9. ed. Philadelphia, Elsevier Saunders, 2015.

LARAGH, JH. *Hypertension: Pathophysiology, Diagnosis and Management*. 2. ed. New York, Raven Press, 1995.

MANDEVILLE, JT, LEVINSON, KRD, HOLLAND, GN. The tubulointerstitial nephritis and uveitis syndrome. *Surv Ophthalmol, 46*:195-208, 2001.

MORRIS, P. *Kidney Transplantation. Principles and Practice*. 5. ed. Philadelphia, Saunders, 2001.

MURPHY, WM, GRIGNON, DJ, PERLMAN, EJ. Tumors of the kydney, bladder, and related urinary structures. Armed Forces Institute of Pathology (AFIP). *Atlas of Tumor Pathology*, Series IV. Washington, DC: American Registry of Pathology, 2004.

NEILSON, EG, COUSER, WG (eds.). *Immunology of Renal Diseases*. 2. ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.

RACUSEN, L, HALLORAN, P, SOLEZ, K. Banff 03 Meeting Report: New Diagnostic Insights and Standards. *American Journal Transplantation*, *4*:1562-66, 2004.

SKOPOULI, FN. Kidney injury in Sjogren's syndrome. *Nephrol Dial Transplant, 16(Suppl 6)*:63-64, 2001.

SOLEZ, K, COLVIN, R *et al*. Banff 07 Classification of Renal Allograft Pathology: Updates and Futures Directions. *American Journal Transplantation, 8*: 753-60, 2008.

STONE, JH, ZEN, Y, DESPANDE, V. IgG4 related disease. **N** *Engl J Med, 51*:366-, 2012.

STRIKER, G, STRIKER, LJ, D'AGATI, V. *The Renal Biopsy*. 3. ed. Philadelphia, Saunders, 1997.
TISCHER, C, BRENNER, BM. *Renal Pathology with Clinical and Functional Correlations*. 2. ed. Philadelphia, J.B. Lippincott, 1994.
WALSH, PC, RETIK, AB, VAUGHAM Jr., ED, WEIN, AJ. *Campbell's Urology*. 8. ed. Philadelphia, Saunders, 2002.
WILSON, PD. Polycystic kidney disease. *New Engl. J. Med.*, *350*:151-64, 2004.
SRIGLEY, JR, DELAHUNT, B, EBLE, JN *et al.*; ISUP RENAL TUMOR PANEL. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classificaction of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol. 37(10)*:1469-89, 2013.
DELAHUNT, B, CHEVILLE, JC, MARTIGNONI, G *et al.*; MEMBERS OF THE ISUP RENAL TUMOR PANEL. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol. 37(10)*:1490-504, 2013.
SRIGLEY, JR, DELAHUNT, B, EBLE, JN *et al.*; ISUP RENAL TUMOR PANEL. The International Society of Urological Pathology (ISUP) Vancouver Classificaction of Renal Neoplasia. *Am J Surg Pathol, 37*:1469-8, 2013.
DELAHUNT, B, CHEVILLE, JC, MARTIGNONI, G *et al.*; MEMBERS OF THE ISUP RENAL TUMOR PANEL. The International Society of Urological Pathology (ISUP) grading system for renal cell carcinoma and other prognostic parameters. *Am J Surg Pathol. 37*:1490-504, 2013.
HAAS, M *et al*. Banff 2013 meeting report: findings of banff working groups, inclusion od c4d-negative antibody-mediated rejection and new evidence-based criteria for glomerulitis and transplant glomerulopathy *Am J. Transpl, 14*:272-283, 2014.
SUDESH, PM, ALFONSO, T. Idiopathic Membranou Nephropathy: An Autoimmune Disease. *Seminars in Nephrology, 31*:333-40, 2011.

18

Sistema Genital Feminino

Eduardo Paulino Júnior ■ Moisés Salgado Pedrosa

■ Anomalias congênitas

As anomalias congênitas do sistema genital feminino são pouco frequentes, muitas têm pouca importância clínica e muitas vezes o seu diagnóstico é feito acidentalmente ou em necrópsias. As anomalias mais graves fazem parte de síndromes de malformações múltiplas, sobretudo as que acometem o sistema genitourinário.

As anomalias mais comuns da **vulva** são hipertrofia dos pequenos lábios e do clitóris e imperfuração do hímen. Agenesia ou duplicação dos órgãos genitais externos também podem ocorrer. Hipertrofia do clitóris pode ser achado isolado ou estar associada a aumento volumétrico difuso da vulva. Quando presente em recém-nascidos, pode fazer parte da síndrome adrenogenital ou ser causada pelo uso de andrógenos exógenos pela mãe, além de representar algumas formas de hermafroditismo. Imperfuração, a anomalia mais frequente do hímen, é importante pela retenção de secreções ou de sangue na vagina (hematocolpo), no útero (hematométrio) e nas tubas (hematossalpinge). Fusão ou sinéquia vulvar, que surge durante a infância, não é malformação, mas resulta de irritação da vulva por agentes químicos, infecção superficial ou traumatismo dos pequenos lábios que, ao cicatrizar, forma aderências e fusão dos lábios. Com isso, pode haver retenção de urina e alteração no jato urinário.

Das anomalias congênitas da **vagina**, as mais comuns são as relacionadas com a parada de desenvolvimento dos ductos de Müller, resultando em sua atresia. Vagina dupla ou septada é devida a defeito parcial ou total do septo que separa os dois ductos de Müller.

Atresia do **colo uterino** é muito rara e resulta do mesmo transtorno descrito na vagina, sendo também acompanhada de hematométrio e de hematossalpinge. As malformações congênitas mais frequentes do **corpo uterino** associam-se a distúrbios na fusão dos ductos de Müller. A mais importante é a duplicação total ou parcial de um ou mais segmentos do trato genital; quando a duplicação é mais cefálica, origina o *útero bicorno*, associado comumente a anomalias do trato urinário. Quando ocorre falência ou parada do desenvolvimento dos ductos de Müller, ocorre *agenesia* de um ou mais segmentos.

Agenesia unilateral de uma das **tubas uterinas** é rara e pode estar associada a anomalias do rim e do trato urinário; agenesia tubária bilateral é excepcional. Outras anomalias tubárias, também raras, incluem atresia ou duplicação da região ampular (tubas acessórias).

Agenesia unilateral do **ovário** é rara e pode estar associada a anomalias homolaterais do rim e do trato urinário. Agenesia bilateral é encontrada na síndrome de Turner e acompanha-se de outras anomalias congênitas dos sistemas nervoso, circulatório e esquelético.

Por esses motivos, é importante enfatizar que indivíduos com anomalias do sistema genital feminino devem ser submetidos a estudos genômicos, pois tais malformações podem estar associadas a anomalias cromossômicas ou a outros transtornos genéticos.

Vulva

Estruturalmente, a genitália externa feminina é constituída pelo monte pubiano, grandes e pequenos lábios, clitóris, prepúcio, frênulo e vestíbulo, estruturas também facilmente acessíveis ao exame clínico e importantes nos atos cirúrgicos ginecológicos. Os orifícios das glândulas de Skene (parauretrais), homólogas à próstata nas mulheres, e das glândulas de Bartholin, além do meato uretral, abrem-se no vestíbulo. As glândulas vulvovaginais de Bartholin são mucossecretoras.

A vulva é revestida por pele e mucosa escamosa, com ceratinização, exceto no vestíbulo, onde o epitélio é semelhante ao da vagina e próximo ao meato uretral, onde é do tipo transicional. As glândulas sudoríparas dos grandes e dos pequenos lábios, prepúcio e vestíbulo posterior, écrinas e apócrinas, são abundantes nessas regiões e semelhantes às da axila. As glândulas écrinas são responsáveis pela regulação do calor, e as apócrinas produzem o odor próprio dessa região após a puberdade.

Inflamações

Inflamações vulvares em adultos têm pouca expressão na prática ginecológica, sendo as inflamações da pele as mais comuns. Genericamente, são classificadas em infecciosas e não infecciosas e podem representar manifestação de doença sistêmica. As principais inflamações da vulva são de natureza infecciosa, causadas, sobretudo, por bactérias ou vírus.

Contato com secreções e corrimentos e estados de imunodepressão, sobretudo em mulheres idosas e diabéticas, favorecem o surgimento de infecções inespecíficas, especialmente por bactérias piogênicas. Estas podem acometer as glândulas de Bartholin (adenites), formando abscessos. Obstrução do ducto excretor causada pela inflamação pode resultar em *cisto de glândulas de Bartholin*, que aparece em qualquer idade e pode atingir até 5 cm de diâmetro. Tais cistos são dolorosos e causam desconforto local, muitas vezes exigindo tratamento cirúrgico.

Outras infecções prevalentes são a sifilítica e as causadas pelos vírus do papiloma humano (HPV), herpes genital e molusco contagioso. A vulva é sede ainda de outras doenças sexualmente transmissíveis menos comuns, como granuloma venéreo ou granuloma inguinal, linfogranuloma venéreo e cancro mole (Quadro 18.1).

A infecção sexualmente transmissível pelo *HPV*, que afeta a mucosa escamosa do sistema genital feminino (colo uterino, vagina e vulva) e masculino (pênis) e da região perianal, tem grande interesse clínico. Cerca de 30 a 50% das mulheres com infecção vulvar pelo HPV têm também acometimento cervical. As alterações morfológicas são bem características e representadas por lesões às vezes confluentes, planas ou verrucosas, estas últimas conhecidas como condiloma acuminado.

Causado especialmente pelo HPV tipo 6 e menos frequentemente pelo HPV 11, o *condiloma acuminado* é mais comum em mulheres jovens com vida sexual ativa, em contato com parceiros múltiplos (estes também expostos a parceiros múltiplos) e/ou com higiene genital precária. Além disso, está comumente associado a vaginites, diabetes melito, contraceptivos orais e estados de imunossupressão. Em geral, a lesão envolve a região vulvovaginal e pode estender-se à região perineal e perianal. Macroscopicamente, o condiloma é lesão verrucosa, única ou múltipla, de tamanho variado. Histologicamente, caracteriza-se por hiperplasia do epitélio, com papilomatose, hiper e paraceratose, sendo características as alterações coilocitóticas, vistas especialmente nas células das camadas superficial e intermediária. As células coilocitóticas são volumosas, têm núcleos hipercorados, irregulares e chanfrados, e mostram citoplasma amplo, com halo claro perinuclear, muitas vezes excêntrico. A lesão pode sofrer regressão espontânea, mas, em geral, necessita tratamento clínico ou cirúrgico. O diagnóstico deve ser confirmado pelo exame anatomopatológico. Condiloma em crianças pode ser indício de abuso sexual. O diagnóstico diferencial deve ser feito com pólipo fibroepitelial e hiperplasia de células escamosas, em que faltam as alterações coilocitóticas. Infecção por HPV de alto grau é responsável por lesões precursoras de certos tipos de carcinoma vulvar (ver adiante).

Quadro 18.1 Doenças infecciosas mais prevalentes na vulva
Virais
Vírus do papiloma humano (HPV)
Vírus herpes (zóster/*simplex*)
Molusco contagioso
Bactérias
Inespecíficas: bactérias piogênicas
Específicas: sífilis, granuloma inguinal, linfogranuloma venéreo, cancroide, tuberculose
Fungos
Dermatofitose
Candida
Parasitos
Escabiose
Enterobius vermicularis
Esquistossomose
Demodex

As lesões produzidas pelo *vírus herpes* (vírus herpes tipo 2) são vesiculares ou pustulares, múltiplas e recidivantes (dois terços dos casos) que evoluem para úlceras dolorosas, frequentemente com infecção secundária. Além de dor vulvar, às vezes incapacitante, corrimento vaginal, disúria e/ou retenção urinária, as pacientes apresentam febre e aumento dos linfonodos inguinais, podendo também haver acometimento do ânus, uretra, bexiga, vagina e colo uterino. Infecção herpética é diagnosticada em exames citopatológicos (teste de Tzank) pelo encontro de inclusões virais intranucleares ou citoplasmáticas em células multinucleadas, com núcleos amoldados.

O *molusco contagioso* é doença viral contagiosa, em adultos, de transmissão sexual, caracterizada por múltiplas pequenas pápulas umbilicadas e macias (3 a 6 mm de diâmetro), com ceratinócitos exibindo grandes inclusões virais citoplasmáticas que formam verdadeiras colônias virais (Figura 18.1). O diagnóstico clínico em geral não necessita biópsia, podendo ser realizado o exame citológico de esfregaços feitos com raspados das lesões, visando identificação das inclusões intracitoplasmáticas típicas (corpúsculos de Henderson-Paterson).

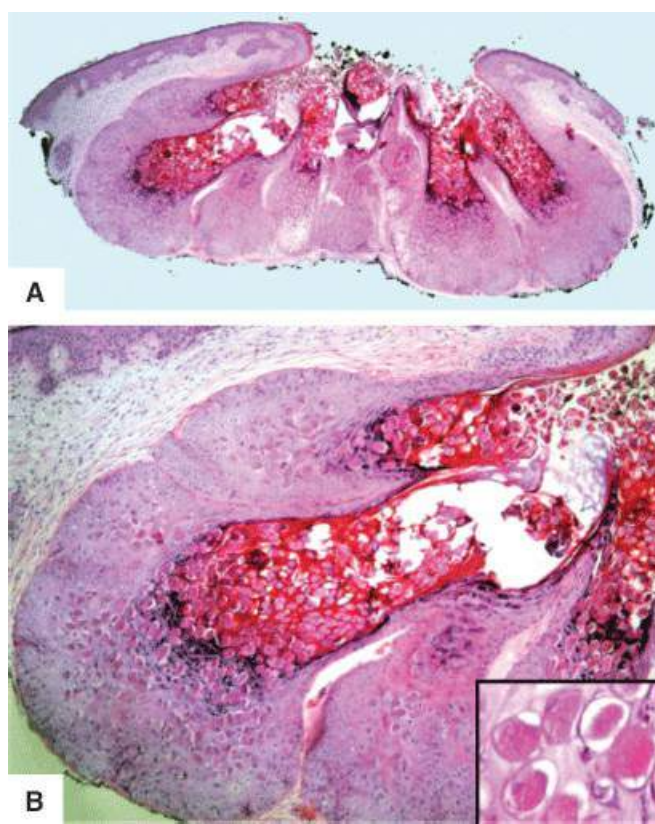



Figura 18.1 Molusco contagioso. **A.** Hiperplasia com invaginação da epider-me e umbilicação central. **B.** Detalhe mostrando os corpúsculos de inclusão intracitoplasmáticos eosinofílicos.

Na vulva, a *sífilis* apresenta-se em forma primária ou secundária. A primária inicia-se três semanas após o contágio e caracteriza-se pelo cancro, que é uma lesão ulcerada, de bordas endurecidas, indolor ou pouco dolorosa. Frequentemente, o cancro é único e pode ocorrer em locais diversos, como colo uterino, mucosa anal ou orofaringe. No entanto, até 50% das mulheres podem não apresentar a lesão primária. O cancro pode involuir em duas a seis semanas, sem deixar cicatrizes. Linfadenopatia inguinal aparece três a quatro dias após a lesão primária. A fase secundária surge seis semanas a seis meses após a primária, manifestando-se por *rash* cutâneo generalizado. Na vulva, a lesão é conhecida como *condiloma latum* e apresenta-se como pápulas elevadas e placas com até 3 cm de diâmetro. A sífilis terciária, gomosa, é pouco encontrada atualmente. O diagnóstico é confirmado por testes imunológicos, pois o exame anatomopatológico não é específico, apesar do achado característico de infiltrado inflamatório linfoplasmocitário distribuído em torno de pequenos vasos sanguíneos. O encontro de espiroquetas pelas colorações de Warthin-Starry ou de Steiner confirma o diagnóstico.

O *granuloma venéreo* ou *granuloma inguinal* (*donovanose*) é causado pela bactéria *Calymmatobacterium granulomatis*, um bastonete Gram-negativo. As lesões são papulares, não dolorosas, ou úlceras necrosantes de bordas elevadas e centro friável, geralmente sem linfonodomegalia. Além da vulva, a vagina e o colo uterino podem estar acometidos. Com a progressão da doença, pode haver infiltração local, acometimento linfático com edema da genitália e fibrose. O diagnóstico clínico é confirmado por exames de esfregaços de material obtido da borda da lesão ou em cortes histológicos corados por hematoxilina e eosina, pelo Giemsa ou Warthin-Starry, identificando-se as bactérias (corpúsculos de Donovan) como inclusões eosinofílicas intracitoplasmáticas, no interior de macrófagos.

O *linfogranuloma venéreo* é provocado pela *Chlamydia* e é três vezes mais frequente em homens do que em mulheres; acomete toda a área vulvovaginal e pode estender-se à região perianal. A lesão primária é ulcerada, dolorosa, com rápida extensão aos linfáticos; na sequência, causa aumento linfonodal confluente, com tendência a supuração, ruptura e extravasamento de secreção purulenta, formando o "bubão" patognomônico da doença. Na fase seguinte, a lesão apresenta intensa fibrose de toda a região vulvovaginal e retal (retite estenosante), com obstrução linfática e edema. O diagnóstico é confirmado pela reação de Frei e, histologicamente, pela linfadenite granulomatosa característica contendo microabscessos estrelados, contornados por macrófagos em paliçada.

O *cancro mole* (*cancroide*) é relativamente raro, causado pelo *Haemophilus ducreyi*, uma bactéria Gram-negativa. A lesão caracteriza-se por úlceras localizadas, pequenas, isoladas ou confluentes, com base eritematosa, purulenta e friável, vistas nos pontos de inoculação do agente, que podem coalescer, acompanhadas de linfadenite inguinal supurativa. A reação inflamatória é granulomatosa, rica em linfócitos e plasmócitos. O diagnóstico definitivo é feito em esfregaços e culturas do material exsudado ou por PCR.

Outras lesões

O *líquen escleroso* (líquen escleroso e atrófico) é lesão leucoplásica com atrofia da epiderme que acomete pequeno lábio, clitóris, prepúcio, vestíbulo e períneo, de forma assimétrica, podendo alcançar a região perirretal. Os aspectos

histológicos variam de acordo com o tempo de evolução, prurido e tratamento. O epitélio é fino, com retificação dos cones epiteliais, havendo homogeneização em faixa do colágeno subepidérmico e infiltrado inflamatório mononuclear subjacente (Figura 18.2). Tais lesões ocorrem sobretudo em mulheres no climatério ou após a menopausa, estando poucas vezes associadas a estenose do introito vaginal (craurose vulvar) ou carcinoma de células escamosas. No entanto, o líquen escleroso não é considerado lesão pré-maligna. O diagnóstico diferencial deve ser feito com o líquen plano.

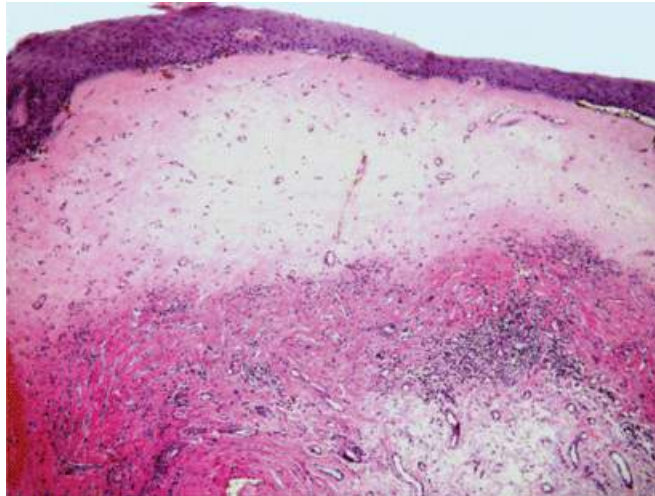



Figura 18.2 Líquen escleroso e atrófico. Epiderme com retificação dos cones epiteliais e hiperceratose discreta; fibrose e homogeneização do colágeno na derme, superficialmente, além de infiltrado inflamatório de mononucleares em faixa logo abaixo.

O líquen simples crônico é lesão de mulheres entre 30 e 60 anos de idade caracterizada por área focal de prurido na região vulvar, usualmente acometendo grande lábio, geralmente branco-acinzentada, com escoriação ou fissuras produzidas por prurido. Histologicamente, encontram-se acantose e hiperceratose, mas sem atipias, além de escassa reação inflamatória predominantemente linfocitária. Entre os diagnósticos diferenciais, estão o condiloma acuminado e infecções causadas por fungos (dermatofitose ou candidíase).

Outras dermatoses, como líquen plano, vitiligo, psoríase etc., além da neoplasia intraepitelial vulvar (NIV, ver adiante), também podem manifestar-se por lesões leucoplásicas ou pigmentadas.

■ Tumores

Além de neoplasias verdadeiras, certas lesões vulvares podem simular tumores. O cisto do ducto da glândula de Bartholin, frequentemente associado a inflamação (bartholinite), pode resultar em abscesso. Outros cistos (epidérmico, de inclusão epitelial, mucoso, cistadenoma apócrino e hidrocistoma) são também encontrados na vulva.

Tumores benignos

Tumores benignos da pele podem acometer também a vulva. Neoplasias epiteliais são as mais comuns, sendo os adenomas de glândulas sudoríparas, apócrinas ou écrinas, os mais frequentes. O *hidradenoma papilífero* origina-se de glândulas apócrinas, é geralmente pequeno (< 2 cm) e localiza-se no sulco interlabial ou na face lateral do pequeno lábio; quando sofre ulceração, pode simular carcinoma. Microscopicamente, o tumor é formado por estruturas tubulares e ácinos revestidos por epitélio simples ou biestratificado de células cuboides, sendo a camada externa de células mioepiteliais (Figura 18.3). Remoção cirúrgica permite cura da lesão. *Siringoma*, semelhante ao das pálpebras, também pode originar-se na vulva. *Outros tumores*, como pólipo fibroepitelial, ceratoacantoma, cisto triquilemal proliferativo e tricoepitelioma, podem mais raramente ser encontrados. *Tumores mesenquimais* são mais raros, chamando a atenção algumas lesões vasculares, como angioceratoma e linfangioma circunscrito que, apesar de raros, têm a vulva como sede preferencial.

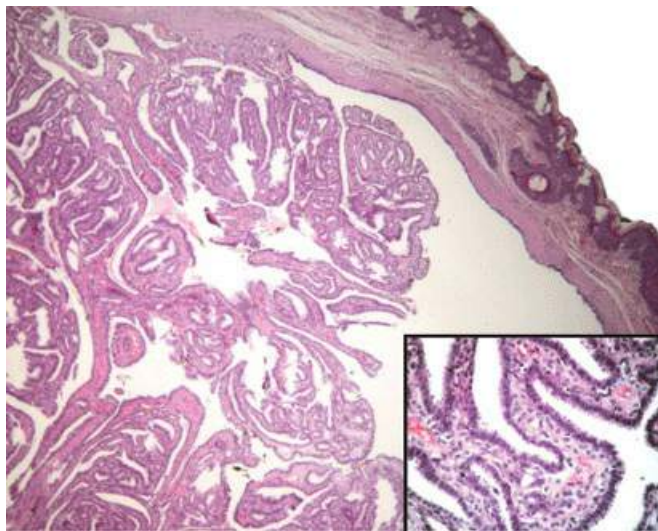



Figura 18.3 Hidradenoma papilífero. Tumor dérmico de aspecto adenomatoso, circunscrito, sem comunicação com a superfície epidérmica. No detalhe, estruturas tubulares ou papilíferas revestidas por uma ou duas camadas de células epiteliais sem atipias.

Carcinoma de células escamosas

O carcinoma de células escamosas (CCE) da vulva corresponde a 3 a 5% das neoplasias ginecológicas e representa a neoplasia vulvar mais comum (90% dos casos). Em quase dois terços dos casos, manifesta-se em mulheres com mais de 60 anos, embora possa ser visto em mulheres jovens e adolescentes. Tipicamente, o tumor está associado à infecção pelo HPV em mulheres com múltiplos parceiros durante a vida sexual e com histórico de doenças sexualmente transmissíveis. Em 20 a 30% das mulheres com CCE vulvar, existe lesão intraepitelial cervical escamosa concomitante e em mais de 70% dos casos há história prévia ou subsequente de lesão intraepitelial vaginal/cervical escamosa, ou carcinoma cervical. Em alguns casos, a lesão não está associada ao HPV, mas a inflamações crônicas, especialmente o líquen escleroso.

Historicamente, vários termos foram empregados para se referir às lesões precursoras do CCE da vulva. Em 1912, Bowen descreveu a *lesão intraepitelial escamosa*, também referida como doença de Bowen. Em 1965, Kaufman propôs a divisão das lesões pré-malignas em três grupos: eritroplasia de Queyrat, carcinoma *in situ* bowenoide e carcinoma simples. Apesar de histologicamente indistinguíveis, lesões pigmentadas e papulares ou verrucosas eram clinicamente designadas papulose bowenoide. As demais lesões, que geralmente formam placas avermelhadas ou acinzentadas, elevadas, maculares ou papulares, únicas ou múltiplas, eram identificadas como eritroplasia de Queyrat.

A Sociedade Internacional para o Estudo das Doenças Vulvovaginais recomenda a expressão *neoplasia intraepitelial vulvar* (NIV) para designar esse grupo de alterações. Independentemente da nomenclatura utilizada, as lesões precursoras são representadas por proliferação epitelial de grau variável e atipias (displasia) que podem acometer desde o terço basal até toda a espessura do epitélio (carcinoma *in situ*).

A incidência de NIV (que inclui as displasias e o carcinoma *in situ*) tem aumentado ao longo das últimas décadas, inclusive em mulheres jovens (20 a 35 anos). Alguns estudos mostram que 50% das mulheres com NIV têm outra lesão genital, geralmente neoplasia intraepitelial cervical (NIC) e história prévia de infecção pelo HPV. Além disso, existe associação entre NIV e tabagismo. A sintomatologia mais comum dessas lesões é prurido vulvar.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece a NIV e sua gradação em displasia leve (NIV 1), moderada (NIV 2) e acentuada (NIV 3), que correspondem a alterações celulares restritas ao terço basal, terço médio ou acima de dois terços da espessura do epitélio. O carcinoma *in situ* é classificado como NIV 3 e mostra anormalidades em toda a espessura do epitélio. Na NIV, os ceratinócitos tendem a ser mais volumosos e têm núcleo hipercorado e pleomórfico. Na NIV 3, são comuns estruturas arredondadas no terço basal do epitélio, com células de citoplasma amplo e eosinofílico exibindo ceratinização. Figuras de mitose, típicas e atípicas, são vistas nas porções mais altas do epitélio a partir da NIV 2.

Seguindo o mesmo princípio das lesões do colo uterino (ver adiante), a NIV 1 é classificada como lesão intraepitelial de baixo grau, enquanto as NIV 2 e 3 e o carcinoma *in situ* são classificadas como lesões de alto grau (Figura 18.4). As lesões do tipo NIV 1 são raras; estudos sobre sua evolução natural mostram não haver progressão para o câncer invasivo. Há recomendações para que sejam descritas como condiloma plano, ou apenas como displasia leve. Com os avanços do conhecimento sobre carcinogênese vulvar, houve revisão da terminologia e as lesões precursoras vulvares foram reclassificadas em dois grupos com potenciais de malignidade distintos: (a) NIV do tipo usual; (b) NIV do tipo diferenciado.

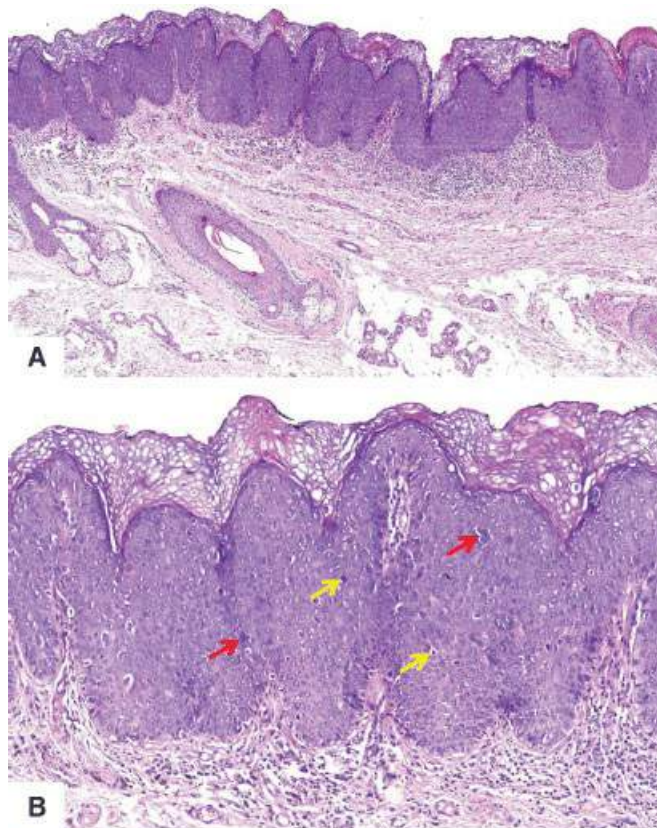



Figura 18.4 Neoplasia intraepitelial vulvar de alto grau. **A.** Hiperplasia do epitélio com atipias em toda sua espessura. **B.** Detalhe do epitélio mostrando perda da maturação e atipias nucleares acentuadas, notando-se algumas células bizarras multinucleadas (*setas vermelhas*) e frequentes figuras de mitose (*setas amarelas*).

A *NIV do tipo usual*, a forma mais prevalente e relacionada à infecção pelo HPV, é subdividida em NIV basaloide e NIV verruciforme. A NIV do tipo basaloide, que ocorre em mulheres mais jovens, tem maior potencial de transformação maligna e menor índice de remissão espontânea. A do tipo verruciforme tem aspecto que lembra o condiloma acuminado. Em certos casos, há mistura desses dois subtipos, sendo a lesão classificada como mista.

A *NIV do tipo diferenciado*, menos comum, corresponde ao que antigamente era designado carcinoma intraepitelial do tipo simples, típico de mulheres após a menopausa, acima de 65 anos, sem associação com HPV. O termo diferenciado refere-se ao aspecto de diferenciação escamosa da lesão. A lesão pode associar-se ao líquen escleroso. As alterações epiteliais são focais, com atipias nucleares menos evidentes, de localização mais basal no epitélio, podendo ser confundidas com alterações reacionais em dermatoses benignas e hiperplasia epitelial.

O CCE pode ser superficialmente invasivo (confinado à vulva, ou à vulva e ao períneo, medindo até 2,0 cm na maior dimensão), ou invasivo. Quando *superficial*, pode apresentar-se em forma de úlcera, pápula ou mácula, escura ou branca, com hiperceratose. O *CCE invasivo* apresenta-se como lesão vegetante (Figura 18.5), polipoide, nodular ou verrucosa, podendo ter ulceração. A lesão inicia-se mais comumente nogrande lábio, acometendo também o lábio menor e, eventualmente, também o clitóris. Na maioria das vezes, o tumor é solitário (multifocal em 10% dos casos). Clinicamente, pode haver prurido, dor, sensação de queimação, sangramento e corrimento. Dispareunia e disúria não são incomuns.

Microscopicamente, o tumor pode ser ceratinizante do tipo usual (65% dos casos) ou basaloide. O *CCE ceratinizante* pode ser grau 1 (bem diferenciado), grau 2 (moderadamente diferenciado) ou grau 3 (pouco diferenciado), segundo a capacidade de a neoplasia formar ceratina e o grau de atipias. Alguns tumores podem ter padrão de crescimento *verruciforme*, sendo os tipos verrucoso e condilomatoso os mais comuns. O carcinoma verrucoso é muito bem diferenciado, tem crescimento lento e pode formar grandes lesões destrutivas locais. Infiltração profunda é incomum, mas pode haver associação com CCE do tipo usual. O *CCE condilomatoso* tem como diagnóstico diferencial o condiloma gigante, que mostra alterações coilocitóticas e ceratinização proeminentes. O crescimento é lento, porém pode infiltrar profundamente, sendo considerada lesão de baixo grau ou de grau intermediário. O *carcinoma basaloide*, mais agressivo e com infiltração profunda, é formado por células menores, sem ceratinização, que formam ninhos sólidos, com alto índice mitótico.

Os carcinomas que evoluem das NIV do tipo usual (carcinoma basaloide e verruciforme do tipo condilomatoso) estão associados à infecção por HPV de alto risco, em especial o tipo 16. Os carcinomas que se desenvolvem a partir de NIV do tipo diferenciado, incluindo-se os carcinomas do tipo verrucoso e o CCE ceratinizante, não se associam à infecção pelo HPV.

As metástases em geral se dão por via linfática, acometendo primeiro os linfonodos inguinais homolaterais; mais tarde, podem atingir os linfonodos pélvicos ou de cadeias distantes. Pela via sanguínea, podem acometer fígado, pulmões e outros órgãos. O tumor tem como fatores prognósticos o tamanho (pior prognóstico para as lesões maiores que 2,5 cm), o tipo

histológico, o grau histológico, a profundidade de infiltração, o acometimento das margens da lesão quando ressecada, a invasão vascular e a presença de metástases em linfonodos. Invasão vascular e infiltração perineural correlacionam-se com maior incidência de infiltração linfonodal que, por sua vez, representa o fator prognóstico individual mais importante da doença.

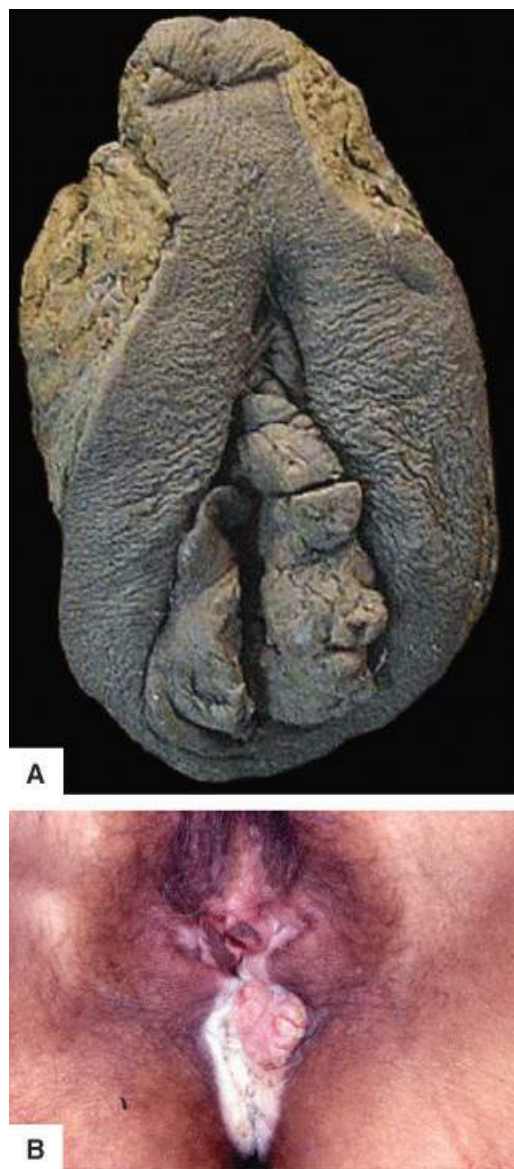



Figura 18.5 Carcinoma de células escamosas da vulva. **A.** Lesão vegetante e ulcerada que destrói os pequenos lábios, particularmente à esquerda. **B.** Neoplasia associada a líquen escleroatrófico. Lesão vegetante, rósea, de base infiltrativa, acometendo pequeno e grande lábios à direita. Notar placas porcelânicas e atróficas associadas.

Adenocarcinoma

Trata-se de neoplasia maligna rara, que na maioria dos casos se origina nas glândulas de Bartholin ou de anexos cutâneos, sobretudo glândulas sudoríparas. Metástases em linfonodos inguinais são encontradas em até 20% dos casos, sendo frequente a recorrência do tumor, que necessita ser retirado com ampla margem de ressecção. Sobre o tumor, a epiderme pode estar infiltrada por células individuais ou por grupos de células tumorais, reproduzindo o quadro histológico da doença de Paget da mama. No entanto, na vulva muitas vezes não se encontra um tumor, mas apenas as células infiltrando a epiderme. Pode haver ainda doença de Paget da vulva como manifestação de adenocarcinomas retais ou anais ou de neoplasia urotelial. Quando associada a tumor, o prognóstico da doença de Paget geralmente é ruim e depende do estadiamento e do grau de diferenciação da neoplasia primária. Em geral, recorrência é comum, com invasão e metástases linfonodais.

Outros tumores

Melanoma, originário de melanócitos do epitélio de superfície e que compreende 5 a 10% dos tumores malignos da vulva, parece originar-se de uma via independente de radiação ultravioleta. Apresenta-se sob duas variedades: (a) superficial, de melhor prognóstico; (b) nodular, profunda e infiltrativa, de pior prognóstico. *Linfomas* são muito raros, geralmente linfomas primários cutâneos, e ocorrem sobretudo em mulheres de média idade ou mais velhas. *Tumores metastáticos* são também raros, com exceção do coriocarcinoma ou de metástases generalizadas.

Vagina

A vagina, que ocupa o espaço compreendido pelo vestíbulo uterino e pelas faces dorsal da bexiga e ventral do reto, é revestida por mucosa escamosa que responde ciclicamente aos efeitos hormonais de estrógenos e progesterona. Por isso mesmo, é local apropriado para coleta de esfregaços citológicos para estudo do ciclo hormonal (padrões estrogênico, luteínico ou atrófico), método que pode auxiliar na avaliação de ciclos ovulatórios e anovulatórios.

Infecções

Como na vulva, são frequentes infecções vaginais por bactérias, vírus, protozoários e, sobretudo, fungos. As infecções, principalmente a tricomoníase, são muito mais comuns em mulheres de baixa condição socioeconômica e com vida sexual ativa. A microbiota vaginal fisiológica, constituída por lactobacilos (bacilos de Döderlein), mantém o pH local ácido, que atua como barreira protetora contra infecções. A *Candida albicans*, contudo, convive bem com a microbiota vaginal e o pH baixo e é provavelmente o patógeno mais comumente ativo no trato genital feminino. Nos últimos anos, têm ganhado interesse as infecções ou alterações associadas ao crescimento da microbiota anaeróbia, principalmente a *Gardnerella vaginalis* e o *Mobiluncus*, responsáveis por quadros de leucorreia fétida, inflamação pélvica, parto prematuro e corioamnionite. Tais infecções podem ser diagnosticadas prontamente por colposcopia e por exame citológico cervicovaginal, complementados por culturas.

A tricomoníase vaginal é uma infecção genitourinária transmitida sexualmente, mais comum em mulheres com vida sexual ativa, causada pela *Trichomonas vaginalis*, um protozoário flagelado, oval e fusiforme, com 10 a 20 μm, que cresce bem em pH vaginal em torno de 5,5 a 6,0. Além da vagina, pode infectar o colo e o corpo uterinos, tubas, bexiga e glândulas de Bartholin e de Skene; no sistema genital masculino, sobretudo próstata, vesícula seminal e uretra. O quadro clínico da tricomoníase é variável. Estima-se que 50% das pacientes sejam assintomáticas. Quando sintomática, a infecção manifesta-se por corrimento amarelo-esverdeado, com aspecto espumoso e odor fétido, acompanhado de prurido e disúria. O exame de esfregaços a fresco constitui bom método diagnóstico. A maioria dos casos acompanha-se de microbiota mista (Döderlein e cocos) ou de outros microrganismos (cocos, anaeróbios etc.).

Ao contrário da tricomoníase, a candidíase vaginal provoca corrimento vaginal leitoso, brancacento, inodoro, semelhante a leite coagulado, acompanhado de prurido e desconforto intensos. A mucosa vaginal apresenta-se hiperêmica e edemaciada, com pontilhado vermelho fino. A candidíase é frequente em qualquer faixa etária e considerada pela OMS uma doença sexualmente transmissível, embora o contágio possa se fazer também através de objetos, mãos e roupas contaminados. A candidíase é mais comum em mulheres diabéticas, grávidas ou em uso de contraceptivos orais e/ou antibioticoterapia.

Cistos

Cistos vaginais são relativamente incomuns e podem ser classificados como cistos de inclusão epitelial, cistos mesonéfricos ou dos ductos de Gartner (derivados de restos mesonéfricos), cistos müllerianos (derivados de focos de adenose) e cistos de glândulas de Bartholin. Os cistos de inclusão, que se desenvolvem após traumatismos do parto, natural ou cirúrgico, são revestidos por epitélio escamoso ceratinizado ou mucoso. Adenose vaginal representa remanescentes de epitélio colunar do tipo endocervical na porção superior da vagina. Endometriose também pode ser encontrada na vagina.

Tumores

Tumores primitivos da vagina são pouco comuns. Os benignos são raros, exceto o condiloma acuminado, que é encontrado com certa frequência. Além desse, pode ser vista uma lesão pseudoneoplásica rara, chamada *pólipo fibroepitelial vaginal*, que é formada por estroma fibrovascular e pode mostrar atipias degenerativas e simular neoplasia maligna.

O câncer mais comum da vagina é o carcinoma de células escamosas, semelhante ao da vulva, que deve ser diferenciado do carcinoma escamoso do colo uterino que invade a vagina. Sua etiopatogênese também envolve a infecção pelo HPV. A nomenclatura das lesões é análoga à do colo uterino, ou seja, neoplasia intraepitelial vaginal (NIVA).

O *rabdomiossarcoma embrionário* (*sarcoma botrioide*), que é o tumor maligno mesenquimal mais comum da vagina, ocorre sobretudo em crianças abaixo de cinco anos. O tumor forma massa polipoide e é constituído por células pequenas que lembram rabdomioblastos. Nas regiões mais profundas da lesão, as células ficam em meio a estroma frouxo e edematoso que contém células inflamatórias; por este aspecto, pode ser erroneamente interpretado como pólipo inflamatório. O sarcoma botrioide invade localmente e pode disseminar-se para o peritônio e causar obstrução urinária.

Útero

O útero (Figura 18.6) localiza-se na pelve, e seu tamanho varia durante a vida reprodutiva; em média, mede 8 cm de comprimento, 6 cm de largura e 4 cm de espessura e pesa aproximadamente 70 g. O útero tem como funções sustentar, nutrir e proteger o concepto durante a gestação e, por isso mesmo, apresenta forma, volume, localização e estrutura variáveis conforme a idade da mulher, o período do ciclo menstrual e a gravidez. Sua forma é semelhante à de uma pera invertida, cujo segmento estreitado, em posição anatômica, encontra-se voltado para baixo e geralmente para trás, formando um ângulo de aproximadamente 90° com a vagina (ângulo de anteversão). Após a menopausa, o útero sofre hipotrofia, ficando reduzido até metade do seu tamanho original.

A principal sustentação do útero na pelve é feita pelo ligamento largo, que é formado pela fusão dos folhetos do peritônio

que se refletem sobre o reto e a bexiga, dando origem ao mesossalpinge e ao mesométrio. Entre os dois folhetos do ligamento largo, existe quantidade variada de tecidos conjuntivo e adiposo, que constituem o paramétrio. Os ligamentos cardinais representam reflexões das fáscias pélvica e visceral lateral, que emitem fibras que se fixam na região do istmo e do terço superior da vagina.

O útero compõe-se de duas porções principais: o corpo (dois terços superiores) e o colo (terço inferior) (Figura 18.7). Uma pequena constrição, denominada istmo, marca a junção entre o corpo e o colo do útero.

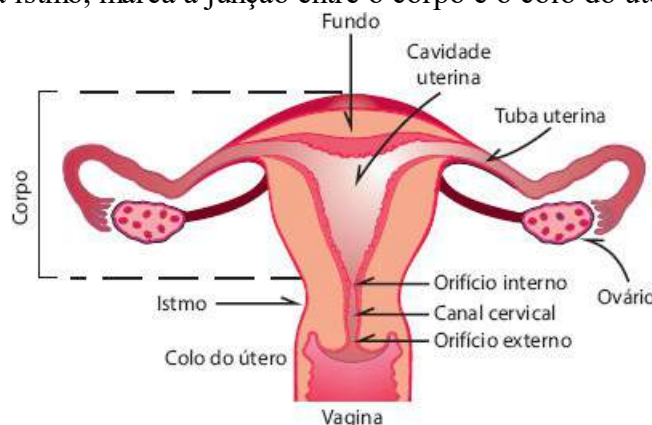



Figura 18.6 Representação esquemática dos órgãos genitais femininos internos.

Figura 18.7 Útero e anexos de mulher adulta. O colo uterino está voltado inferiormente e continua-se com a mucosa vaginal (*setas*). A maior parte do útero é constituída pelo corpo (dois terços superiores), que se comunica com o colo através do istmo. São vistos ainda ligamentos largos, tubas uterinas e ovários.

▸ Colo uterino

O colo uterino ou cérvice, que representa a porção inferior do órgão, tem forma cilíndrica. O canal endocervical comunica a cavidade uterina (através do orifício interno) com a luz vaginal (através do orifício externo). Em uma mulher multípara, o orifício externo (OE) é alongado ou em fenda e delimita os chamados lábios cervicais, um anterior e outro posterior; na nulípara, o orifício externo é circular. A superfície mucosa cervical voltada para a vagina, externamente ao OE e denominada *ectocérvice*, é revestida por epitélio estratificado escamoso não ceratinizado. A superfície mucosa do canal endocervical, chamada *endocérvice*, é recoberta por epitélio simples colunar mucossecretor (Figura 18.8). Abaixo deste, existem células de reserva, multipotentes, capazes de se diferenciar tanto em células colunares como em células escamosas. O epitélio colunar endocervical penetra profundamente na lâmina própria e ramifica-se, dando origem às glândulas endocervicais (Figura 18.9).

O local de encontro do epitélio colunar com o epitélio escamoso é abrupto e denominado *junção escamocolunar* (*JEC*, Figura 18.10). A localização da JEC é variável e sofre influência de estímulos hormonais, variando com a idade da mulher e o período do ciclo menstrual. No início, a JEC localiza-se na região do orifício externo do colo uterino (Figura 18.11 A). Especialmente no período pós-puberal, a mucosa pode sofrer *eversão* (Figura 18.11 B), fenômeno fisiológico em que parte da endocérvice move-se para fora do canal endocervical e adiante do orifício externo, constituindo o chamado *ectrópio* (ectopia, Figura 18.12). Com isso, a JEC localiza-se agora fora do orifício externo. Ectrópio é encontrado em cerca de 45% das mulheres entre 1 e 13 anos e é duas vezes mais comum no lábio anterior do que no posterior.

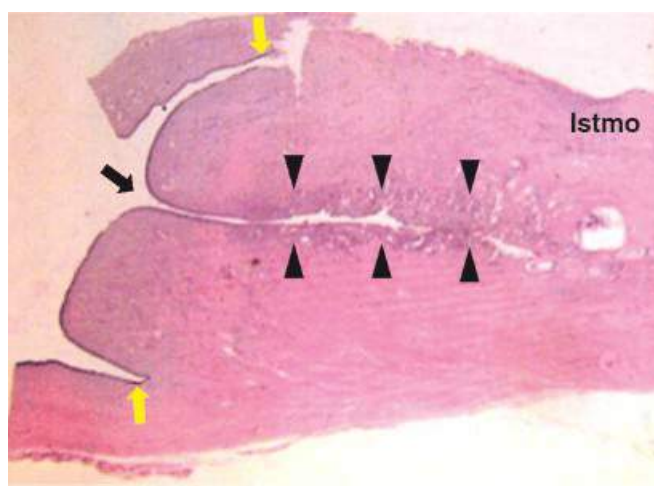



Figura 18.8 Colo uterino seccionado longitudinalmente. A mucosa que re-veste internamente o canal endocervical invagina-se para o cório subjacente, formando as glândulas endocervicais (*cabeças de seta*). Mais internamente, existe a região ístmica (istmo). Externamente, fora do orifício externo (*seta negra*), encontra-se a ectocérvice, que se continua com a mucosa vaginal, formando os fundos de saco anterior e posterior (*setas amarelas*).

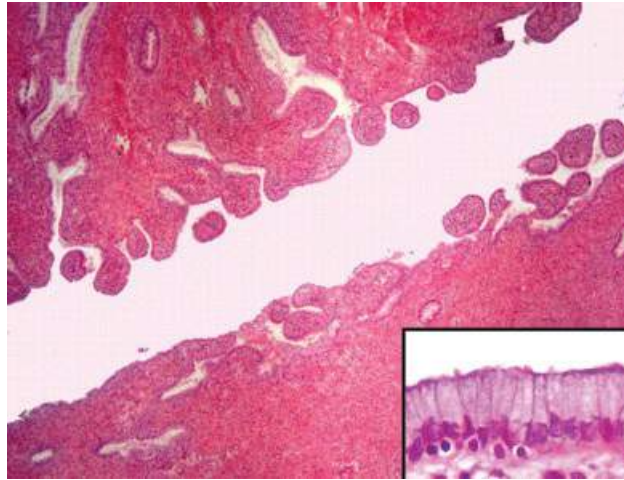



Figura 18.9 Canal endocervical. Invaginação do epitélio, que forma estruturas tubulares ramificadas ("glândulas endocervicais"). No detalhe, epitélio de revestimento do tipo colunar simples, mucossecretor.

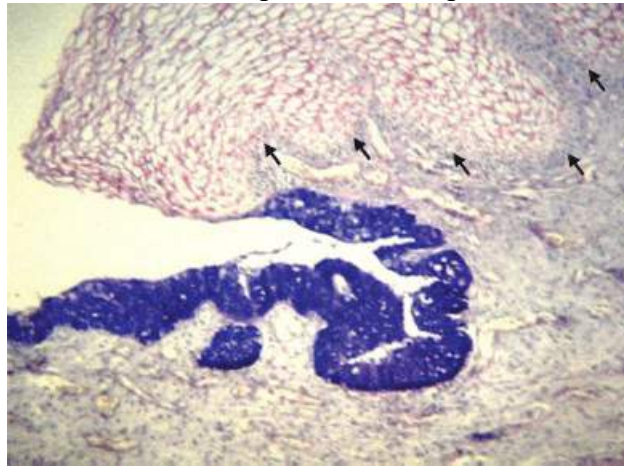



Figura 18.10 Colo uterino na junção escamocolunar (JEC). Notar junção abrupta entre o epitélio estratificado escamoso (*setas*), mais espesso e con-tendo muitas células com citoplasma amplo e claro (imagem negativa do glicogênio), e o epitélio simples endocervical, repleto de sialomucinas ácidas, cujo citoplasma é fortemente corado em azul (coloração de azul de alcião).

O epitélio evertido, mais delgado, é menos resistente às adversidades existentes na luz vaginal, como pH ácido, microbiota residente e traumatismos aos quais o colo fica exposto durante as relações sexuais. Esses fatores são os responsáveis pela ocorrência de um outro fenômeno fisiológico e adaptativo: nas áreas de epitélio evertido, surge *metaplasia escamosa* (Figura 18.13), que se caracteriza pela substituição do epitélio colunar endocervical por epitélio escamoso, mais resistente. Ao final do processo, a ectopia cervical é totalmente substituída por esse novo epitélio, que é muito semelhante ao epitélio escamoso primitivo. Quando grupos de ramificações endocervicais são obliterados pelo epitélio escamoso metaplásico, que prolifera na superfície e bloqueia o fluxo de muco, os produtos de secreção se acumulam, provocam dilatação das glândulas e formam os *cistos de Naboth*.

A região compreendida entre a JEC original e a nova junção é denominada *zona de transformação* (ZT, Figura 18.14), a qual se caracteriza por epitélio escamoso metaplásico. O reconhecimento da ZT tem grande importância no estudo das lesões do colo uterino, já que virtualmente todas as neoplasias cervicais se iniciam na nova JEC e porque a extensão e os limites das lesões precursoras coincidem com os da distribuição da ZT. Ao exame direto com colposcópio, instrumento que permite a visualização da mucosa através de uma lupa, pode-se identificar a ZT, que é conhecida como *zona de transformação típica* (ZTT). Quando os mesmos processos irritativos indutores da transformação metaplásica se perpetuam, muitas vezes surgem inflamação crônica ou displasias, as quais resultam em alterações no padrão colposcópico da zona de transformação, que passa a ser denominada *zona de transformação atípica* (ZTA). Assim, a ZTA representa o marcador colposcópico dos dois processos patológicos cervicais mais prevalentes, as cervicites crônicas e as displasias, muitas vezes concomitantes.

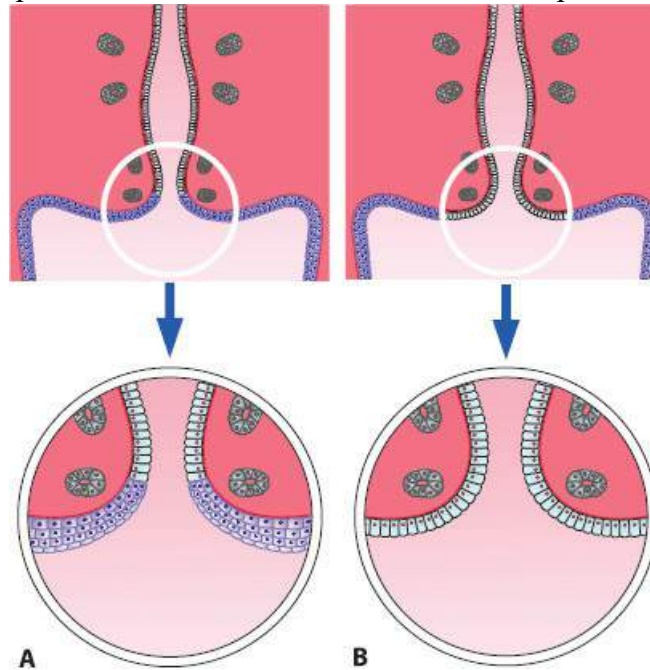



Figura 18.11 A. Representação esquemática da junção escamocolunar (JEC). Notar que a transição dos dois tipos de epitélio localiza-se no orifício externo. **B.** Eversão (ectrópio) da mucosa endocervical, que passa a ocupar uma área fora do orifício externo, inclusive com glândulas endocervicais.

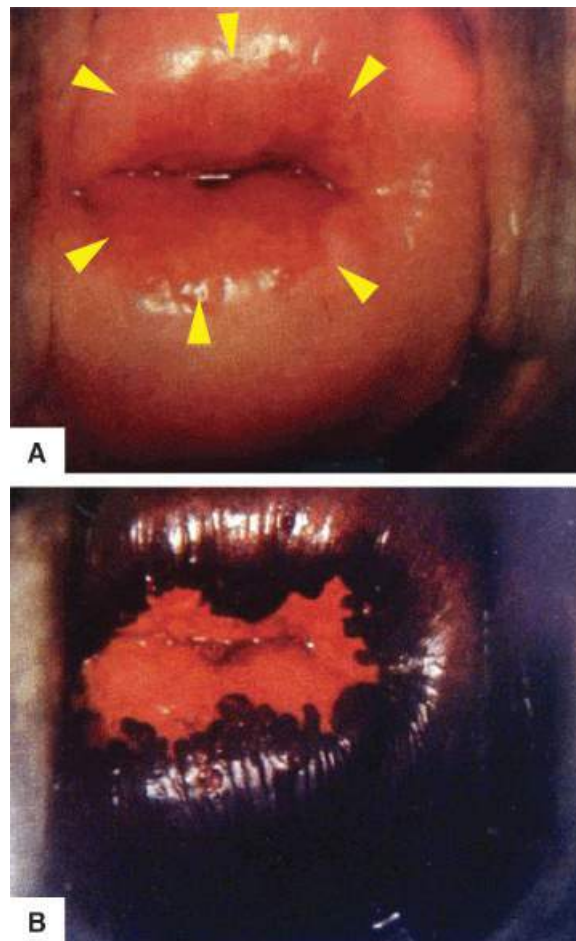



Figura 18.12 A. Colo uterino com extensa área de ectrópio (*cabeças de seta*). **B.** Mesmo caso, após teste de Schiller. A região de ectrópio mostra-se clara (não se cora pelo iodo).

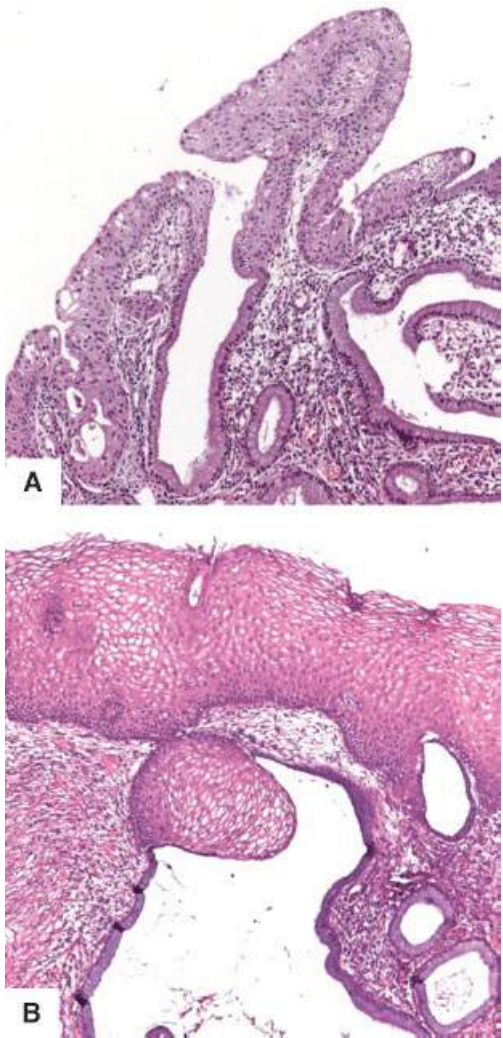



Figura 18.13 A. Colo uterino mostrando área de metaplasia escamosa do epitélio endocervical (notar restos de células colunares nas margens do epitélio escamoso). Há ainda discreto infiltrado na lâmina própria (cervicite crônica). **B.** Metaplasia escamosa substituindo parcialmente o epitélio glandular.

Cervicites

O colo uterino é sede frequente de processos inflamatórios, agudos ou crônicos. Algum grau de inflamação crônica é observado especialmente em mulheres em idade fértil, sem que isso se traduza por alteração clínica. Cervicite praticamente inexiste antes da menarca e é menos frequente após a menopausa. Em mulheres idosas, prolapso do colo uterino associa-se a maior incidência de inflamação e metaplasia escamosa, com ceratinização (epidermização) do colo uterino.

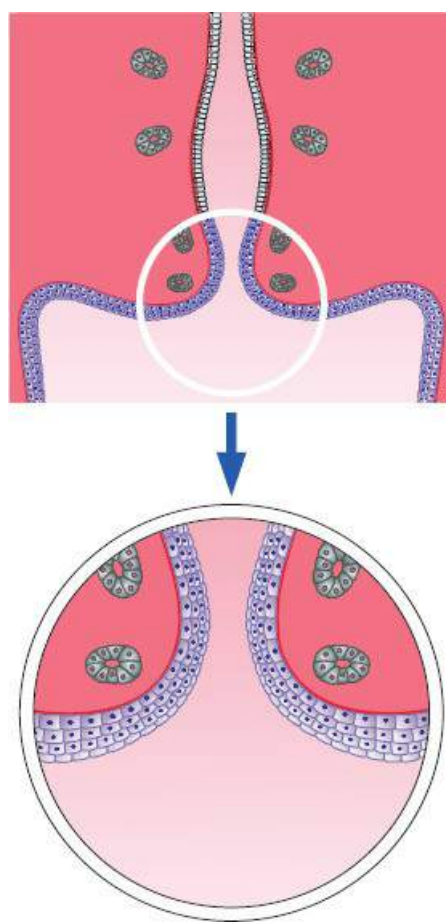



Figura 18.14 Representação esquemática da zona de transformação (ZT). O epitélio endocervical sofreu metaplasia e transformou-se em epitélio escamo-so, que está presente em toda a região antes ocupada pelo ectrópio (comparar com a Figura 18.11 A e B).

Após a menarca, quando o útero passa a sofrer variações hormonais cíclicas, sob influência particularmente dos estrógenos, cria-se um microambiente vaginal que favorece a colonização por alguns agentes que fazem parte da microbiota normal residente. Lactobacilos, elementos dominantes da microbiota cervical, inibem o crescimento de microrganismos saprófitas e agentes patogênicos pela manutenção do pH ácido. Alterações da microbiota residente, com variações no pH, associadas ou não a fatores mecânicos, como traumatismos durante o ato sexual, resultam em desequilíbrio na proliferação bacteriana e agressão ao epitélio de superfície. Esses mesmos fatores são também responsáveis pelo surgimento de metaplasia escamosa. Nas áreas de metaplasia escamosa, especialmente na imatura, quase sempre existe infiltrado inflamatório de mono e polimorfonucleares (Figura 18.13), com grau variado de atividade, não necessariamente associado a infecção.

As cervicites podem ser infecciosas ou não infecciosas. As não infecciosas são causadas por irritantes de natureza química ou mecânica. As cervicites infecciosas são mais comumente produzidas por agentes bacterianos, seguidas da infecção por *Candida* ou por *C. trachomatis*. Estas são importantes não só pela frequência, mas também por serem fonte de doença sexualmente transmissível e por causarem infecção ascendente. Cervicite bacteriana é reconhecida como evento inicial da doença inflamatória pélvica e de infecção endometrial, estando ainda diretamente relacionada, durante a gravidez, com abortamento espontâneo, parto prematuro, corioamnionite, pneumonia neonatal e septicemia precoce nos conceptos. Tanto a ectocérvice quanto a endocérvice podem ser acometidas, variando os agentes etiológicos. Agentes aeróbios ou anaeróbios, às vezes em associação, particularmente estafilococos, estreptococos e enterococos (*Escherichia coli*), são os mais comuns. Infecções por outros microrganismos, como *Neisseria gonorrhoeae, G. vaginalis, T. pallidum*, vírus herpes e do papiloma humano (HPV), que causam infecções agudas e crônicas às vezes graves, são importantes por representarem doenças sexualmente transmissíveis.

Nas cervicites agudas, a mucosa é edemaciada, eritematosa e friável, podendo haver corrimento purulento. Quando o processo é muito intenso ou prolongado, surgem úlceras e alterações epiteliais degenerativas. Histologicamente, há hiperemia, edema e infiltrado inflamatório predominantemente neutrofílico. Nas crônicas, o infiltrado é constituído predominantemente por linfócitos, plasmócitos e macrófagos, com formação de tecido de granulação e fibrose. Clinicamente, há erosões ou ulcerações, além de hiperemia pela proliferação vascular. Folículos linfoides com centros germinativos evidentes podem ser vistos (cervicite folicular).

Inflamações agudas prolongadas ou crônicas, infecciosas ou não, às vezes com erosão, podem estar acompanhadas de alterações reacionais do epitélio endocervical ou escamoso, denominadas *atipias de reparo*, que podem ser confundidas com as lesões precursoras do câncer cervical. Tais atipias são caracterizadas por desorganização do epitélio, que apresenta

exocitose leucocitária e atipias nucleares. Figuras de mitose típicas em células basais e parabasais podem ser identificadas, sendo a maturação celular mantida nas porções superficiais do epitélio. As células endocervicais podem exibir perda do conteúdo de muco.

Outra alteração epitelial reacional, focal ou difusa, observada comumente em inflamações crônicas e expressa por área branca e espessa ectocervical, corresponde à ceratinização do epitélio (epidermização). Nesses casos, encontra-se acentuada hiperceratose, em que as células podem ou não conter núcleos picnóticos (paraceratose). O processo é acompanhado de acantose irregular, com formação de camada granulosa. Prolapso uterino é a causa principal de lesões difusas; porém, na maioria dos casos, a causa da epidermização não é conhecida. Hiperceratose e paraceratose podem ocorrer também em lesões precursoras e no carcinoma cervical invasor. Tais alterações cervicais podem ser diagnosticadas em esfregaços citológicos para rastreamento de neoplasia.

Pólipo endocervical

Pólipo endocervical é lesão relativamente comum e mais frequente em multíparas, sobretudo entre 40 e 60 anos de idade. Os pólipos formam-se no canal endocervical e aparecem como lesões geralmente pediculadas (mas podem ser sésseis), de forma alongada ou arredondada, com superfície esponjosa ou lisa e coloração róseo-avermelhada devida à intensa vascularização (Figura 18.15 A). Os pólipos endocervicais podem ser facilmente identificados ao exame direto, não raro se exteriorizando pelo OE; medem de poucos milímetros até 2 a 3 cm na maior dimensão, ou mais raramente formam massa volumosa, que pode simular neoplasia maligna. Clinicamente, os pólipos podem estar associados a inflamação e causar sangramento ou corrimento vaginal. Podem ser removidos por curetagem ou por exérese cirúrgica.

À microscopia, o pólipo apresenta padrões diversos, desde o predomínio de hiperplasia glandular, sem atipias, até proliferação do estroma, que geralmente é bem vascularizado (Figura 18.15 B). Coexistem inflamação crônica e áreas de metaplasia escamosa. Pólipos no istmo podem conter glândulas endometriais, sendo denominados pólipos mistos. Apesar de inócuos, os pólipos endocervicais podem eventualmente ser sede de lesões precursoras ou de carcinoma. Pólipos com alterações carcinomatosas devem ser distinguidos de adenocarcinomas polipoides. No diagnóstico diferencial, outras lesões poliposas devem também ser consideradas, como pólipo decidual, hiperplasia endocervical microglandular, tecido de granulação, leiomioma, adenomioma, papiloma escamoso, condiloma acuminado e granuloma piogênico.

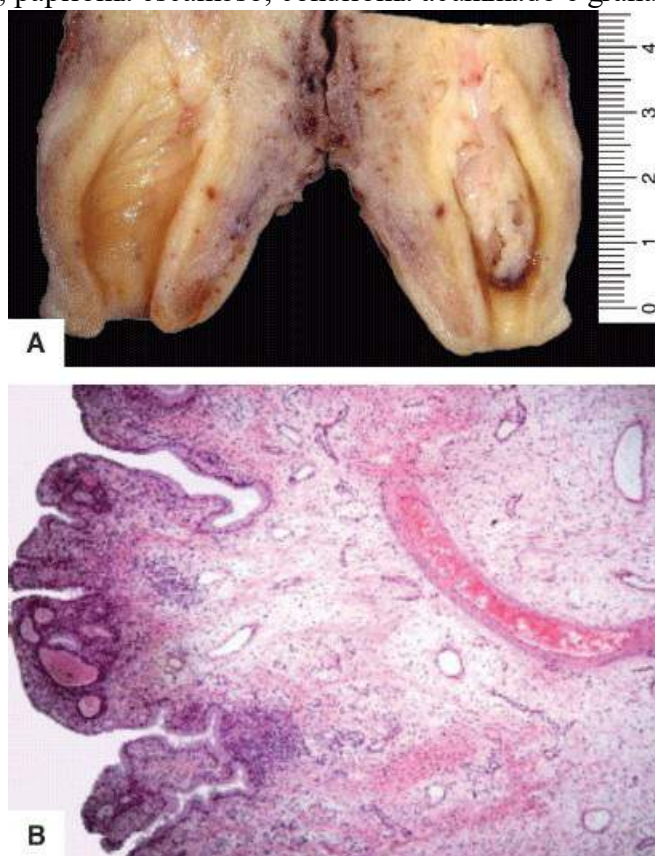



Figura 18.15 A. Pólipo endocervical com superfície irregular, brilhante, de aspecto esponjoso, com pedículo próximo ao istmo, ocupando o canal en-docervical. **B.** Corte histológico de pólipo mostrando revestimento de epitélio colunar mucossecretor e proliferação de glândulas e estroma endocervicais, sem atipias. O estroma é ricamente vascularizado.

■ Carcinoma de células escamosas

O carcinoma de células escamosas (CCE), que é a neoplasia do colo uterino mais frequente (85% das neoplasias cervicais), tem enorme impacto na saúde das mulheres, pois, além da sua alta prevalência, acomete predominantemente mulheres jovens, em idade fértil e produtiva.

Há cerca de 50 anos, o CCE representava a primeira causa de morte por neoplasia maligna em mulheres em várias partes do mundo, despertando esforços e ações na tentativa de se conhecer melhor a doença, diagnosticá-la em uma fase mais precoce e minimizar suas consequências. Hoje, o CCE é um dos mais estudados e conhecidos cânceres humanos, sendo bem estabelecidos os fatores de risco e as lesões precursoras, cujo diagnóstico pode ser feito precocemente, diminuindo a morbidade e a mortalidade, com real possibilidade de cura.

Apesar da sua localização interna, o colo uterino é um órgão de fácil acesso para exame, permitindo manuseio sob observação direta, com a possibilidade de abordagem de lesões suspeitas por meio do estudo de esfregaços de células – teste de Papanicolaou (exame citopatológico) – ou biópsias (exame anatomopatológico) dirigidas por colposcopia.

Nos EUA, O CCE representa a 14ª causa de morte por neoplasia maligna em mulheres. Considerando-se a população mundial, o câncer do colo uterino é atualmente o quarto tipo de câncer mais frequente em mulheres, sendo responsável, a cada ano, por aproximadamente 500 mil casos novos, 84% destes em países menos desenvolvidos.

No Brasil, estima-se cerca de 15 mil novos casos em 2014, com 15 casos previstos para cada 100 mil mulheres. A redução na mortalidade por esse câncer pode ser alcançada mediante rastreamento de mulheres entre 25 e 65 anos de idade, por meio do teste de Papanicolaou e tratamento das lesões precursoras. Para os próximos anos, espera-se que esse quadro possa se modificar, desde que sejam mantidas a organização e a ampliação de campanhas, a difusão de informações sobre a doença e sua prevenção e o acesso das mulheres aos serviços de saúde para a conduta adequada.

No início do século 20, a observação das semelhanças morfológicas entre as células do carcinoma do colo uterino invasor e as células de áreas adjacentes ao tumor, diferindo das primeiras apenas pela ausência de invasão, representou o marco inicial na identificação das chamadas *lesões precursoras* do CCE. Broders, em 1932, reintroduziu o conceito de carcinoma *in situ* (CIS) para designar a neoplasia epitelial restrita ao epitélio de superfície, postulado no final da década de 1910 por Schottlander e Kermauner. Estudos posteriores revelaram haver correlação temporal e espacial entre tais lesões restritas ao epitélio e o câncer invasor, mostrando que, em porcentagem significativamente alta de casos e após período variado, de meses a anos, o CCE invasor surgia em áreas de CIS. A identificação de um precursor do câncer avançado do colo uterino, por sua vez, estimulou a discussão sobre a possibilidade de se desenvolver um método de triagem populacional eficaz para detecção precoce da lesão ainda como CIS, interferindo na sua evolução. Esse objetivo foi logo alcançado (ver adiante).

O termo *displasia* foi introduzido para descrever alterações morfológicas no epitélio escamoso e nas células epiteliais de esfregaços cervicais caracterizadas por *distúrbios da polaridade e da diferenciação celulares, com atipias, não raramente estendendo-se ao epitélio de superfície glandular, mas sem invasão*. Segundo essa definição, as displasias poderiam ser graduadas como discreta (leve), moderada ou acentuada, de acordo com o grau de alterações citológicas e arquiteturais do epitélio afetado.

Na década de 1970, com a aplicação da microscopia eletrônica e de técnicas de biologia molecular, os avanços nos conhecimentos sobre a etiopatogênese do câncer cervical foram ainda maiores, particularmente pelo encontro de partículas do vírus do papiloma humano (HPV) em células displásicas e neoplásicas.

Muitos dos avanços obtidos na abordagem do câncer cervical podem ser creditados a George N. Papanicolaou, que, em 1917, inaugurou um novo método de diagnóstico de tumores pelo estudo citológico, simples, de baixo custo e de boa eficácia, que passou a ser utilizado como triagem populacional. Assim, como está hoje fartamente provado, o câncer invasor é precedido por lesões precursoras que determinam alterações celulares detectáveis pela citologia cervicovaginal. O diagnóstico precoce dessas lesões em programas de triagem (teste de Papanicolaou) permite seu tratamento antes de elas evoluírem para câncer.

Etiopatogênese

Estudos epidemiológicos e clínicos mostram que o câncer do colo uterino comporta-se como uma doença sexualmente transmissível e é mais frequente em mulheres de baixa condição socioeconômica, fatores esses responsáveis pelo aumento da sua incidência em muitos países subdesenvolvidos. Além disso, o câncer é mais comum em mulheres que têm vários parceiros, naquelas com início precoce da vida sexual (particularmente antes de 16 anos de idade) e em multíparas. Nesses casos, há associação com atividade sexual intensa e infecções ginecológicas frequentes. Na busca de possíveis agentes etiológicos para o câncer de transmissão sexual, foram investigados os vários agentes infecciosos responsáveis por cervicites recorrentes, merecendo destaque o HPV.

Vírus do papiloma humano

Os HPVs são os agentes causadores de verrugas genitais (Figura 18.16 A), denominadas *condiloma acuminado*, cujo termo origina-se do grego *kondulos* (côndilo) e do latim *acuminare* (tornar pontudo). Tais lesões são reconhecidas desde a Antiguidade como doenças sexualmente transmissíveis. Em meados do século 20, partículas virais foram identificadas nas células do condiloma por meio da microscopia eletrônica.

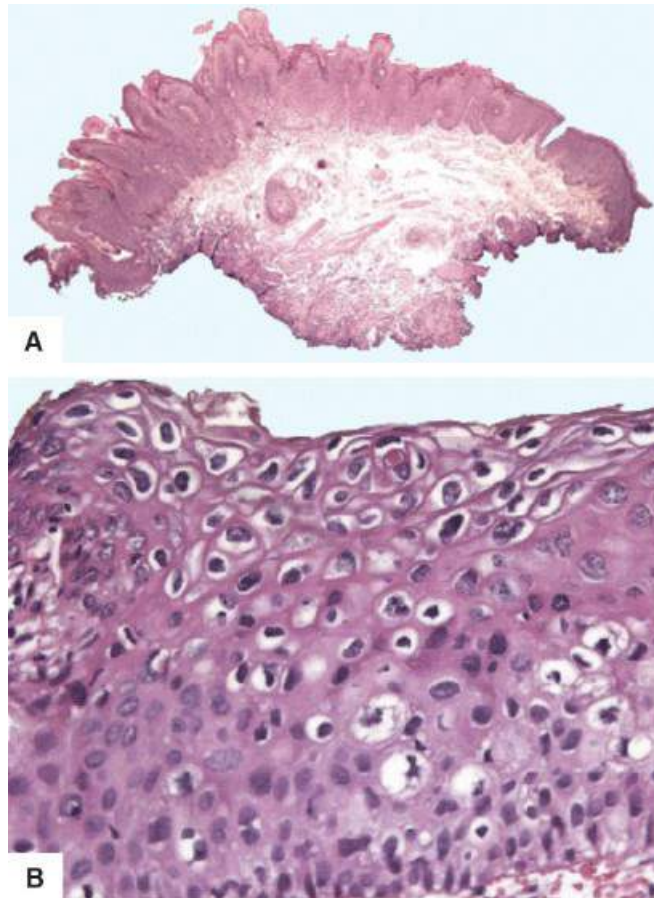



Figura 18.16 **A.** Papiloma escamoso, com hiperplasia e projeção do epitélio, formando eixo conjuntivovascular (papilas). **B.** Corte histológico do colo uterino com atipias coilocitóticas.

Em 1956, Koss e Durfee relataram o achado da chamada *atipia coilocitótica* em células de esfregaços vaginais. Do grego *koilos* (buraco), *coilocitose* refere-se à vacuolização perinuclear em células escamosas, associada a alterações nucleares (Figura 18.16 B). Cerca de 20 anos mais tarde, Meisels e Purola correlacionaram tais alterações à infecção pelo HPV, ao observarem semelhanças morfológicas entre os coilócitos (células com alterações coilocitóticas) e as células do condiloma, nas quais se encontra DNA do vírus. Surgia, assim, a associação entre infecção pelo HPV e neoplasia cervical.

O HPV é um vírus DNA da família Papillomaviridae, que atualmente inclui 118 genótipos distintos (com base na sequência do DNA) capazes de infectar a espécie humana. Por meio de estudos de biologia molecular, são conhecidos mais de 40 tipos que infectam células da região anogenital. Todos os HPV são epiteliotróficos (pele e mucosas), podem induzir proliferação epitelial (formação de papilomas) e dependem da célula infectada para sua replicação. Considerando-se a população mundial, estima-se em 80% o risco de infecção em pessoas com vida sexual ativa e que 50% dos indivíduos sejam portadores do vírus. Estudos de biologia molecular mostram que o HPV pode ser detectado no colo uterino em 2 a 20% da população feminina mundial.

Os principais elementos que atribuem ao HPV papel etiológico das lesões proliferativas do epitélio escamoso e do carcinoma cervical são:

- O HPV é comprovadamente um agente transmissível sexualmente (o CCE do colo uterino comporta-se como doença sexualmente transmissível
- A faixa etária das mulheres que se infectam com o HPV coincide com a época do surgimento das lesões precursoras, anterior ao desenvolvimento do câncer
- A alta incidência de carcinoma cervical em mulheres cujos parceiros têm história de câncer do pênis ou possuem condilomas penianos
- Nas lesões malignas, o DNA viral encontra-se integrado ao DNA do hospedeiro
- A inoculação experimental do vírus em coelhos produz tumores cutâneos.

O comportamento das lesões induzidas pelo vírus depende de fatores relacionados com o HPV e com o hospedeiro, como o tipo de vírus envolvido, a região geográfica, a carga viral e os fatores relacionados com a imunidade do indivíduo. Os tipos 16, 18, 31, 33, 34, 35, 39, 45, 51, 52, 56, 58, 59, 66, 68 e 70, ditos *HPV de alto risco*, estão mais associados a displasia moderada ou acentuada, carcinoma in *situ* e carcinoma invasor. O HPV 16 é o mais prevalente, sendo encontrado em 50 a 60% dos casos de carcinoma cervical, seguido pelo HPV 18, responsável por cerca de 10% dessas lesões. As células infectadas são, em sua maioria, aneuploides e, portanto, com fenótipo neoplásico. Coilocitose pode ser encontrada, mas sua frequência é inversamente proporcional ao grau de transformação do epitélio. Outros tipos, como 6, 11, 42, 43 e 44, considerados *HPV de baixo risco*, induzem nas células a formação de novas partículas virais; quando surgem distúrbios da

proliferação e diferenciação celulares, estes são geralmente mais discretos, como displasia leve. Nesses casos, as células infectadas são diploides ou poliploides.

O HPV é um vírus de DNA de fita dupla, circular, contendo cerca de 8.000 pares de base (Figura 18.17), cuja replicação depende da célula do hospedeiro. O genoma viral é dividido em três regiões: (a) não codificante (sequência anterior regulatória), com 400 a 1.000 pares de base, referida como longa região controladora (LCR); esta região contém o promotor P97, ao longo do qual há sequências ativadoras e silenciadoras que regulam a replicação do DNA; (b) região precoce (E), com as sequências que codificam as proteínas E1, E2, E4, E5, E6 e E7, envolvidas na replicação viral e na oncogênese; (c) região tardia (L), que codifica as proteínas estruturais L1 e L2 do capsídeo viral.

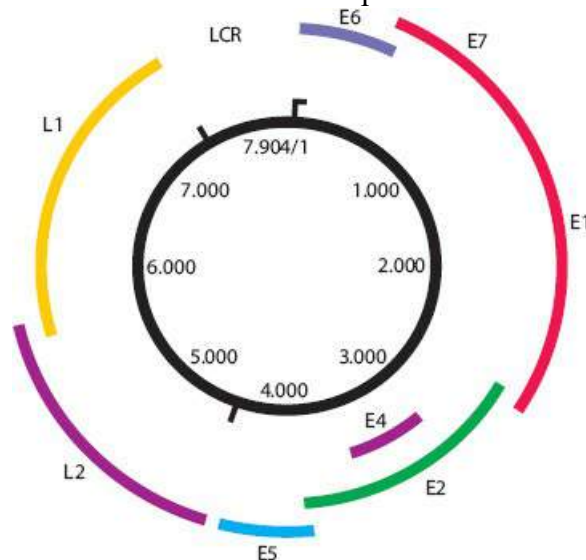



Figura 18.17 Conformação do DNA do HPV.

A transmissão do vírus se dá primariamente por contato direto, em geral por atividade sexual, podendo a contaminação ocorrer também pela passagem do concepto pelo canal de parto. Transmissão pode ocorrer também por fomitos, por exposição prolongada a roupas contaminadas e pela via vertical. O risco de contágio aumenta em pessoas com vários parceiros sexuais e quando os parceiros têm múltiplos parceiros. O uso de preservativo pode não prevenir o contágio, já que a transmissão pode se dar por contato com os lábios, o escroto, a mucosa anal e outras superfícies contaminadas. O HPV é mais comum em mulheres sexualmente ativas entre 18 e 30 anos, com pico de infecção entre 20 e 24 anos e redução marcante da prevalência após 30 anos, podendo haver um pico secundário na perimenopausa. O câncer é mais comum em mulheres com mais de 35 anos, o que sugere infecção precoce, de progressão lenta.

O HPV infecta o epitélio escamoso, particularmente células basais (imaturas e com capacidade replicativa) ou células de metaplasia escamosa; abrasões ou microerosões no epitélio facilitam a infecção das células basais (Figura 18.18), que são capazes de se replicar e que constituem o reservatório do vírus. O entendimento do ciclo viral e dos padrões de infecção, esquematizados na Figura 18.19, ajuda a compreender os mecanismos envolvidos na patogênese do câncer do colo uterino. Após penetrar na célula por meio de receptor, o vírus pode causar:

- Infecção latente, inativa ou não produtiva. Dentro da célula, o DNA viral dirige-se ao núcleo, onde permanece na forma epissomal. O DNA do vírus é replicado como unidade extracromossômica durante a divisão celular, mas não há formação de novas partículas virais (os outros genes virais não são expressos) nem se formam lesões macro ou microscópicas
- Infecção ativa ou produtiva. O DNA viral integra-se, em pequeno grau, ao genoma da célula e é replicado independentemente do DNA celular. Os genes virais são expressos e proteínas do vírus são sintetizadas, formando-se novas partículas virais, que são liberadas nas camadas superficiais do epitélio. Se a infecção é prolongada (como acontece com os vírus de alto risco) e a carga viral é alta, pode haver integração persistente do DNA viral ao DNA celular. Como a integração bloqueia os genes precoces E6 e E7 do vírus, não há formação de novas partículas virais, enquanto as proteínas E6 e E7 são sintetizadas em grande quantidade. Como E6 e E7 são oncoproteínas, ocorre transformação celular. Morfologicamente, surgem alterações displásicas no epitélio, as quais podem evoluir para carcinoma *in situ* e, depois, para câncer invasor.

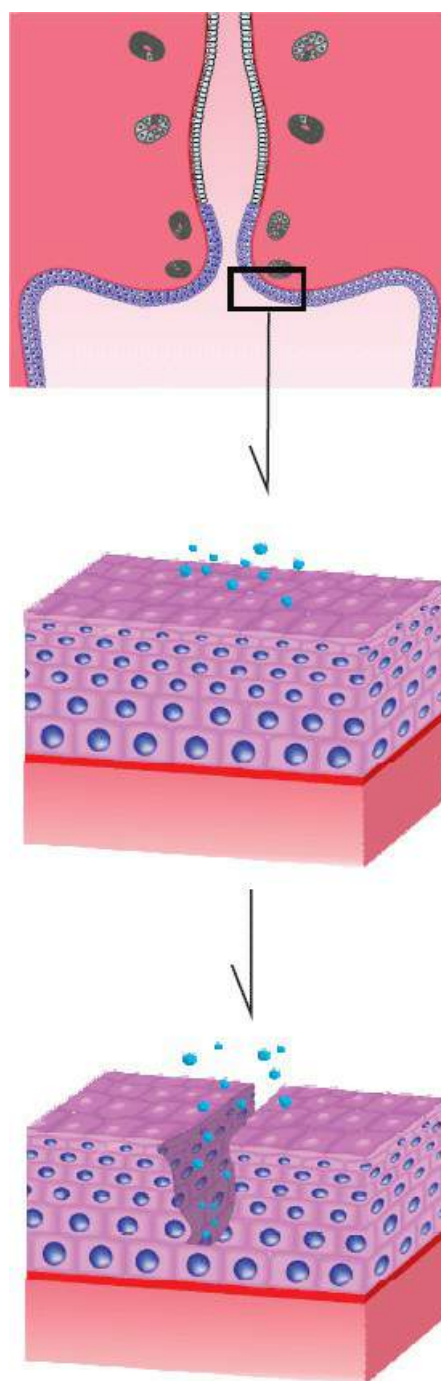



Figura 18.18 Infecção pelo HPV no colo uterino. A infecção ocorre sobretudo em células escamosas imaturas (basais), especialmente na zona de transformação. Erosões ou microfraturas no epitélio favorecem a infecção das células basais. Estas têm capacidade replicativa e constituem o reservatório do vírus.

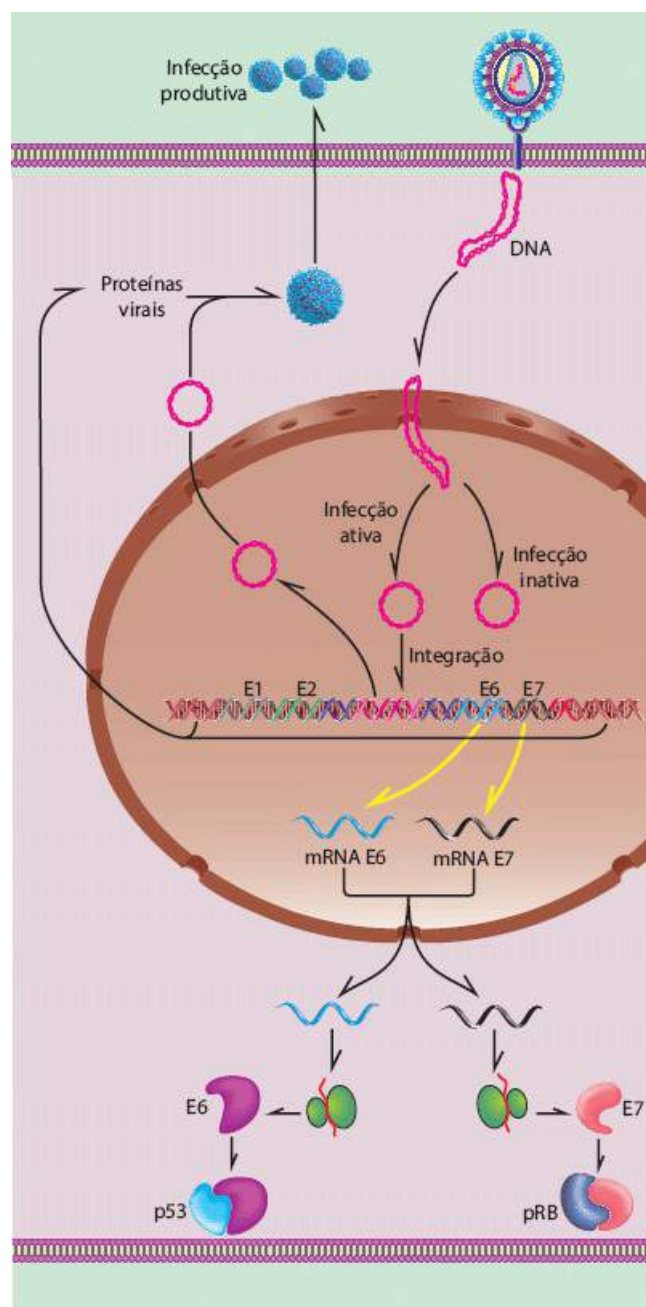



Figura 18.19 Esquema sobre a infecção pelo HPV. Após o vírus penetrar na célula, o DNA viral dirige-se ao núcleo, onde pode: (1) replicar-se, mas sem produzir as proteínas virais e, portanto, sem formar novas partículas virais (in-fecção inativa); (2) integrar-se ao DNA celular. As proteínas virais são expressas e, junto com o DNA do vírus, formam-se novas partículas virais, que são eliminadas da célula (infecção ativa). Quando a integração é persistente e se o vírus é de alto risco, são produzidas as oncoproteínas E6 e E7, que inativam as proteínas pRB e p53.

Os HPVs de alto risco distinguem-se dos de baixo risco especialmente pelo seu estado físico e pela expressão dos genes *E6* e *E7*: os *HPV de alto risco* geralmente se integram ao DNA celular, enquanto os *HPVs de baixo risco* permanecem na forma epissomal. A integração do DNA viral ao DNA da célula pode interromper a transcrição ou deletar a sequência E2. Como a proteína E2 inibe a expressão dos genes *E6* e *E7*, a falta de E2 permite a síntese aumentada dessas duas oncoproteínas, responsáveis por lesões precursoras e pelo câncer anogenital. Em infecções por HPV de baixo risco (os tipos 6 e 11 são os mais prevalentes), sem integração ao DNA celular, surge o condiloma acuminado, inclusive no períneo e nas regiões anal e perianal.

Alguns mecanismos explicam o descontrole na proliferação das células infectadas (Figura 18.19). A *proteína E6* do HPV liga-se à p53, marcando-a para degradação em proteassomos. Como a p53 reduz a progressão do ciclo celular, estimula a apoptose e favorece o reparo do DNA, estas funções ficam abolidas. Com isso, a célula perde o controle indispensável à sua normalidade. Além disso, a E6 aumenta da expressão da telomerase, reduzindo a senescência celular. A proteína E6 dos HPVs de baixo grau não se liga à p53 em níveis detectáveis e não afeta a estabilidade desta em estudos *in vitro*.

A *proteína E7* liga-se à forma hipofosforilada da proteína do retinoblastoma (pRB). Tal ligação desfaz o complexo formado entre a pRB e o fator de transcrição E2F; a liberação do E2F estimula a transcrição de genes cujos produtos são necessários para as células entrarem na fase S do ciclo celular (ver Figuras 8.2 e 10.28). A proteína E7 pode ainda associar-se a outras proteínas celulares envolvidas no ciclo celular, como a ciclina E. O efeito final é o estímulo à síntese de DNA e à

proliferação celular. A proteína E7 dos HPV de baixo grau liga-se à pRB com menor afinidade.

Em síntese, aumento de E6 e E7 bloqueia a ação de p53 e pRB, o que resulta em instabilidade genômica nas células epiteliais e aumenta a replicação celular. Em consequência, a célula acumula mais e mais danos no DNA, que não são reparados. O acúmulo de mutações que surgem ao acaso (evento aditivo) ao longo do tempo contribui para a transformação celular.

A progressão para o câncer ocorre 10 a 20 anos depois da infecção. Algumas lesões podem evoluir mais rapidamente, em até um ou dois anos. Ao que tudo indica, infecção pelo HPV sozinha não é suficiente para explicar todos os eventos da carcinogênese. Fatores exógenos e endógenos devem atuar em conjunto com o vírus na progressão das lesões. Entre os *fatores associados ao vírus*, tipo viral, coinfecção por mais de um tipo, variantes de HPV, carga viral e taxa de integração são os mais importantes. O número de partículas virais correlaciona-se diretamente com a gravidade da doença, sendo carga maior geralmente encontrada na infecção pelo HPV 16. A oncogenicidade de variantes específicas de HPV pode ser diferente de acordo com a região geográfica e com os grupos étnicos. Com base em variações nas sequências dos genes do HPV 16, são conhecidos cinco grupos filogenéticos de ocorrência natural: E (europeu), As (asiático), AA (ásio-americano), Af1 (africano 1) e Af2 (africano 2); variantes europeias têm maior atividade transcricional. *Fatores relacionados ao hospedeiro* referem-se à resposta imunitária, a hábitos/condições de vida (especialmente tabagismo, vários parceiros, multiparidade) e a coinfecção com HIV ou outros agentes sexualmente transmissíveis.

No colo uterino, as lesões proliferativas são de dois tipos: (1) lesões precursoras (neoplasia intraepitelial cervical); (2) carcinoma invasor.

Lesões precursoras

O conhecimento das lesões precursoras do câncer cervical tem enorme importância, pois são alterações facilmente identificadas morfologicamente que podem ser diagnosticadas antes de ocorrer invasão e disseminação da neoplasia.

Ao exame clínico, as lesões causadas pelo HPV podem ser planas (*condiloma plano*), suspeitadas à colposcopia, ou, mais raramente, espiculadas (*condiloma acuminado*). Tais lesões, que são duas vezes mais comuns no lábio anterior do que no posterior (seguindo a frequência da ectopia), foram denominadas por Richart, em 1967, NIC (neoplasia intraepitelial cervical), podendo ser NIC I, II e III. NIC I corresponde à displasia leve, enquanto a NIC II, à displasia moderada. Como nem sempre é possível distinguir displasia acentuada de CIS e como ambas as lesões têm comportamento semelhante, displasia acentuada e CIS são considerados em uma mesma categoria, a NIC III.

Anos mais tarde, surgiu o sistema de Bethesda, proposto para incorporar os avanços do conhecimento sobre a carcinogênese cervical e para introduzir terminologia histológica uniforme, correlacionando os aspectos citológicos com os histológicos. Esse sistema, que é utilizado amplamente no mundo todo, divide as lesões em dois grupos: (a) lesões intraepiteliais cervicais de baixo grau (LSIL, *low grade squamous intraepithelial lesion*), que correspondem à NIC I. As alterações epiteliais indicativas de infecção pelo HPV (alterações coilocitóticas), mesmo sem displasia, são consideradas lesões de baixo grau; (b) lesões intraepiteliais cervicais de alto grau (HSIL, *high grade intraepithelial lesion*), que se referem às NIC II e III e ao CIS. O Quadro 18.2 relaciona os principais sistemas de classificação das lesões precursoras do carcinoma cervical.

Nos exames citológicos cervicais, existe uma outra categoria de alterações, denominada *atipias celulares de significado indeterminado (ASCUS, atypical squamous cells of undetermined significance)*, introduzida para designar lesões limítrofes ou de classificação incerta. O diagnóstico de ASCUS pode corresponder, portanto, a alterações reacionais ou inflamatórias ou a lesões proliferativas.

Em 2001, o sistema Bethesda foi modificado para incorporar outros conhecimentos adquiridos pelos novos métodos de rastreamento por testes moleculares e pelos avanços no entendimento do câncer cervical. O diagnóstico das anormalidades em células escamosas vistas em *exames citológicos* baseia-se em quatro categorias: (1) ASC (células escamosas atípicas), com dois subtipos: ASCUS (atipias escamosas de significado incerto, incluindo-se as anormalidades sugestivas de lesão de baixo grau) e ASC-H (atipias em células escamosas não sendo possível excluir lesão de alto grau); (2) LSIL, que corresponde à NIC I; (3) HSIL, que corresponde às NIC II e III; (4) carcinoma de células escamosas. A categoria ASCUS da classificação anterior foi modificada por causa das dificuldades na sua aplicação.

Quadro 18.2 Sistemas de classificação morfológica das lesões precursoras e do carcinoma cervical

Sistema Bethesda	Classificação de Richart	Aspectos morfológicos	Significado clínico
Lesão de baixo grau	NIC I	Efeito citopático do HPV Displasia discreta	Infecção por HPV de baixo risco e progressão incomum para CCE
		Displasia	

Lesão de alto grau	NIC II NIC III NIC III	moderada Displasia acentuada Carcinoma *in situ*	Infecção por HPV de alto risco e progressão frequente para CCE

Histologicamente, as lesões precursoras apresentam distúrbios da proliferação e maturação celulares, perda da estratificação do epitélio e atipias variadas. O epitélio escamoso normal, sem atipias, está mostrado na Figura 18.20 A. Na displasia leve (Figura 18.20 B), as alterações celulares estão presentes no terço basal do epitélio, onde se observam proliferação com atipias celulares discretas e alterações da polaridade das células. Na displasia moderada (Figura 18.20 C), as atipias e os distúrbios da polaridade e da diferenciação celulares são mais intensos e alcançam metade da espessura do epitélio; figuras de mitose são mais frequentes, inclusive acima da camada basal. Na displasia acentuada (Figura 18.20 D), as alterações são ainda mais evidentes, atingindo praticamente toda a es-pessura do epitélio; figuras de mitose, típicas e atípicas, são mais comuns. À medida que a lesão progride, intensificam-se as atipias nucleares e aumenta a relação núcleo/citoplasma. A diferenciação entre displasia acentuada e CIS (Figura 18.20 D e E) baseia-se no encontro, na primeira, de algum grau de diferenciação ainda preservada na camada mais superficial do epitélio. As lesões podem estender-se ao canal cervical e atingir o epitélio escamoso não me-taplásico. Achado importante na infecção pelo HPV é a *coilocitose*, em que as células escamosas, além de atipias nucleares, mostram efeito citopático (halos claros perinucleares). Como se trata de lesão espectral, em um mesmo caso podem ser encontradas lesões em vários estágios evolutivos (Figura 18.20 F). No epitélio displásico, as células superficiais expressam o antígeno Ki-67 (marcador de divisão celular) e há superexpressão de p16 (Figura 18.21), um inibidor de CDK (cinase dependente de ciclina); p16 é marcador de infecção pelo HPV e indicador de integração do DNA viral ao DNA celular e de expressão da proteína E7 (sinal de maior risco de progressão). Ambos os marcadores podem ser detectados pela imuno-histoquímica.

A maioria das alterações celulares induzidas pelo HPV é transitória: 90% delas regridem espontaneamente em 12 a 36 meses, pela renovação do epitélio e por eliminação do vírus pelo sistema imunitário. Regressão é inversamente proporcional à gravidade da lesão. O maior risco de progressão se dá nas lesões de alto grau, que é de 10%.

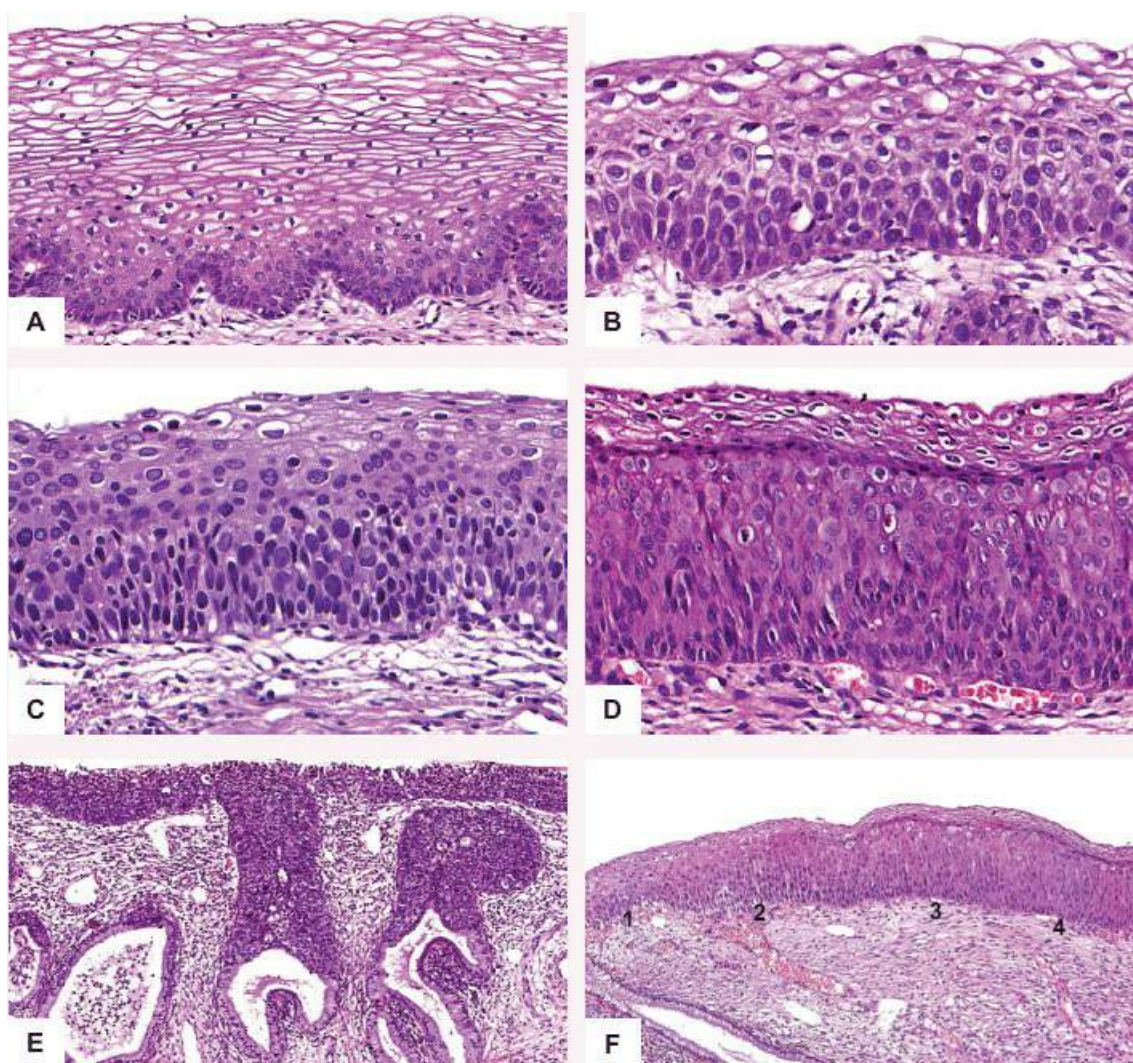



Figura 18.20 A. Epitélio escamoso normal. **B.** Displasia leve (NIC I). Proliferação e atipias do epitélio no terço basal; nessa região, há perda da polaridade e da maturação das células. A metade superficial do epitélio é normal. **C.** Displasia moderada (NIC II). As atipias estão presentes também no terço médio do epitélio. **D.** Displasia acentuada (NIC III). Distúrbios acentuados de proliferação e diferenciação das células escamosas em quase toda a espessura do epitélio. Notar pleomorfismo celular, hipercromasia nuclear e figuras de mitose. **E.** Carcinoma *in situ* (NIC III). Hipercelularidade, perda da polarização e atipias celulares em toda a espessura do epitélio, estendendo-se por superfície às glândulas endocervicais. **F.** Padrão espectral da lesão intraepitelial escamosa numa mesma região, de displasia leve (1), moderada (2), acentuada (3) a carcinoma *in situ* (4).

A Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) reconhece ainda uma outra entidade que antecede o carcinoma invasor, denominada *carcinoma microinvasor* (CMI, Figura 18.22). Trata-se também de neoplasia pré-clínica, de dimensões microscópicas, que, além dos achados histológicos de CIS, apresenta focos de invasão superficial no estroma, medindo até 5 mm de profundi- dade a partir da membrana basal do epitélio de superfície ou glandular e até 7 mm de extensão superficial, sem confluência de focos. O CMI tem baixo índice de metástases em linfonodos regionais e pouca tendência a recidiva. O CMI é encontrado em faixa etária semelhante à do câncer invasor e também é lesão diagnosticada à colposcopia, por exame citológico ou através de biópsia cervical.

Figura 18.21 Epitélio escamoso com positividade forte e difusa, nuclear e citoplasmática, para p16.

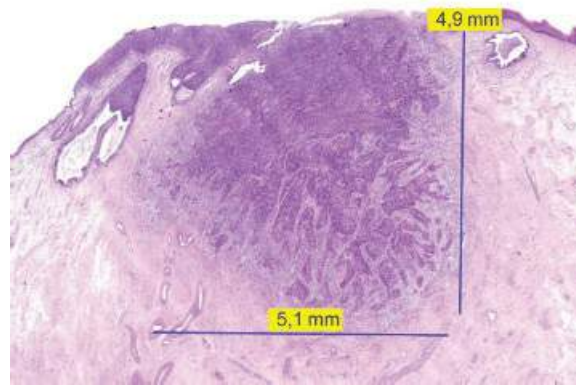



Figura 18.22 Carcinoma com invasão mínima (microinvasor). Para ser classificada nesta categoria a lesão não pode ter infiltração em profundidade maior que 5 mm e/ou extensão superficial maior que 7 mm.

Carcinoma invasor

O carcinoma de células escamosas (CCE) invasor do colo uterino ainda constitui neoplasia maligna frequente no Brasil, sobretudo em algumas regiões, ao contrário de muitos outros países, onde, graças aos bem-sucedidos programas de atenção à saúde, as lesões precursoras são detectadas precocemente e o tratamento eficaz pode ser feito antes de aparecer a invasão. O carcinoma invasor incide preferencialmente entre a terceira e a quinta décadas de vida, com pico entre 40 e 45 anos.

Aspectos clínicos

As displasias cervicais e o CIS não têm sintomatologia própria e são reconhecidos por exame citológico ou colposcopia. Nos casos suspeitos, é feita biópsia da lesão. No carcinoma invasor, os sintomas dependem do tamanho do tumor e do estadiamento. As lesões pequenas são assintomáticas. Nas lesões maiores e com extensão extracervical, as pacientes queixam-se de corrimento, sangramento genital e dispareunia; especialmente nos casos avançados, pode ser detectada lesão que deforma ou destrói o colo uterino. A extensão do tumor ao corpo do útero e aos paramétrios resulta em diminuição da mobilidade do órgão ou provoca aderências a estruturas vizinhas. A extensão à pelve pode causar dor ciática e, com o acometimento dos linfáticos, linfedema das extremidades. A infiltração da parede vesical pode provocar hematúria e infecção urinária.

O carcinoma de células escamosas *precoce* apresenta-se como área endurecida ou pequena úlcera elevada. No carcinoma *avança-do*, há três padrões de crescimento: (1) exofítico, caracterizado por massa polipoide, verrucosa ou papilífera que se projeta na luz vaginal; é o tipo de melhor prognóstico (Figuras 18.23 e 18.24); (2) ulcerado, de pior prognóstico; (3) endofítico, que acomete inicialmente o canal endocervical; pode ser nodular, crescendo na luz do canal endocervical, ou ulcerado, mais agressivo, com infiltração precoce da parede uterina e extensão aos paramétrios, razão pela qual tem pior prognóstico. Nesses casos, o aspecto da ectocérvice pode até ser normal. O estadiamento do carcinoma cervical está resumido no Quadro 18.3.

Microscopicamente, trata-se de carcinoma de células escamosas, com aspecto morfológico que varia em função do padrão de crescimento, do tipo celular e do grau de diferenciação. As células neoplásicas formam linguetas, cordões e ninhos que infiltram o es-troma. HPV está presente em praticamente todos os casos. O tumor pode ser dos tipos usual ou variantes. De acordo com a extensão da diferenciação escamosa, o CCE por ser classificado como bem, moderadamente ou pouco diferenciado. Os tumores bem diferenciados (grau 1) têm abundante produção de ceratina, com frequentes pérolas córneas (Figura 18.25). Nos tumores moderadamente diferenciados (grau 2), as células são mais pleomórficas, com menor ceratinização individual e pérolas córneas mais escassas, enquanto nos tumores pouco diferenciados (grau 3) o pleomorfismo celular é acentuado, o índice mitótico é alto e as áreas de necrose são frequentes, sendo difícil identificar ceratinização. Entre as variantes do CCE, a mais importante é o *carcinoma basaloide*, que é bastante agressivo e tem alto grau de malignidade; o tumor é formado por massas de células imaturas do tipo basal, que formam ninhos geralmente com necrose central.

Figura 18.23 Carcinoma do colo uterino. Lesão elevada, ulcerada, iniciada na JEC, acometendo o lábio posterior. (Cortesia do Dr. César Augusto Bueno dos Santos, Belo Horizonte-MG.)

Figura 18.24 Carcinoma do colo uterino, do tipo exofítico, com destruição do lábio posterior. (Cortesia do Dr. Paulo Guilherme Oliveira Sales, Belo Horizonte-MG.)

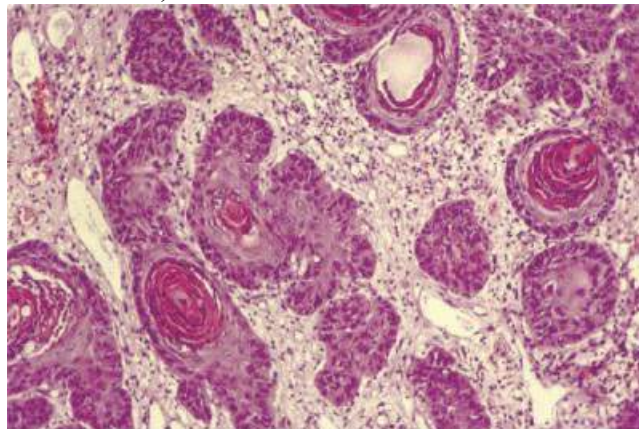



Figura 18.25 Carcinoma de células escamosas invasor, bem diferenciado, com formação de pérolas córneas.

<table>
<tr><th colspan="4">Quadro 18.3 Estadiamento do carcinoma do colo uterino segundo a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (2000)</th></tr>
<tr><td>Estádio 0</td><td colspan="3">Carcinoma in situ (carcinoma pré-invasivo)</td></tr>
<tr><td rowspan="5">Estádio I</td><td colspan="3">Carcinoma confinado ao colo uterino</td></tr>
<tr><td rowspan="3">Ia</td><td colspan="2">Carcinoma invasivo por diagnóstico microscópico</td></tr>
<tr><td>Ia1</td><td>Infiltração em profundidade menor que 3 mm, com extensão superficial menor que 7 mm</td></tr>
<tr><td>Ia2</td><td>Infiltração em profundidade maior que 3 mm, porém até 5 mm, com extensão superficial menor que 7 mm</td></tr>
<tr><td></td><td colspan="2"></td></tr>
</table>

	Ib		Lesão identificável macroscopicamente e confinada à cérvice, incluindo-se as lesões maiores que Ia2
		Ib1	Lesões menores que 4 cm na maior dimensão
		Ib2	Lesões maiores que 4 cm na maior dimensão
Estádio II	Carcinoma que se estende além do colo, sem atingir a parede pélvica ou o terço inferior da vagina		
	IIa	Não há infiltração dos paramétrios	
	IIb	Há extensão aos paramétrios	
Estádio III	Carcinoma que se estende à parede pélvica e/ou acomete o terço inferior da vagina. Incluem-se os casos associados a hidronefrose ou rim não funcionante, a não ser que sejam causados por outro fator identificável		
	IIIa	Não há extensão à parede pélvica, embora exista acometimento do terço inferior da vagina	
	IIIb	Extensão à parede pélvica e/ou presença de hidronefrose e/ou de rim não funcionante	
Estádio IV	Carcinoma que se estende além da pelve e/ou se infiltra na mucosa do reto ou da bexiga		
	IVa	Há extensão além da pelve verdadeira e/ou infiltração da mucosa do reto e/ou da bexiga	
	IVb	Há metástases a distância	

Como em tantas outras neoplasias, o maior desafio é o diagnóstico das lesões precursoras, que podem ser tratadas com sucesso antes da progressão para tumor invasivo. No colo uterino, isso pode ser feito pelo exame citológico, convencional ou em meio líquido, ou ambos. Por esse exame, podem ser detectadas alterações morfológicas nas células, além de a mesma amostra servir para testes para detecção e tipagem do HPV, o que pode ser feito também em biópsias cervicais. DNA do HPV pode ser detectado por hibridação *in situ*, por captura híbrida ou por PCR. Com sondas específicas, esses testes permitem a identificação dos tipos virais mais prevalentes. Além desses, sequenciamento do DNA viral também possibilita a identificação do tipo de HPV.

O *tratamento* das lesões precursoras pode ser feito por meio de eletrocirurgia de alça (LEEP), crioterapia e conização, com alto índice de cura, independentemente do método utilizado e do grau da lesão. Porém, a dimensão da lesão, que se correlaciona com maior possibilidade de retirada sem margens adequadas, é fator que se associa a recorrência. Positividade nos testes moleculares de pesquisa do DNA do HPV, realizados 12 meses após o tratamento, é fator preditor de recidiva e/ou doença residual.

No carcinoma invasor, os fatores que modificam o *prognóstico* são o estadiamento, a idade da paciente e, para os tumores entre os estádios Ib e IIa, a dimensão, a profundidade de infiltração e a presença de invasão angiolinfática, que se correlacionam com metástases linfonodais e/ou sistêmicas. O grau de diferenciação da neoplasia também constitui fator prognóstico; tumores bem diferenciados são menos agressivos e permitem sobrevida maior.

As *metástases* se dão preferencialmente por via linfática, sobretudo nos linfonodos pélvicos (as cadeias mais acometidas são as sacrais, ilíacas, para-aórticas e inguinais). Metástases hematogênicas em órgãos distantes são menos comuns e ocorrem nos estádios avançados da doença, afetando qualquer órgão, em especial a medula óssea, o fígado e os pulmões. Complicação importante e grave é a extensão do tumor à bexiga (Figura 18.26) e ao reto, provocando distúrbios urinários e intestinais.

Sobrevida de cinco anos ocorre em até 90% dos casos de lesões no estádio I, mas em apenas 10% nos tumores no estádio IV. A maioria das pacientes nos estádios avançados falece em consequência da extensão local do tumor, sobretudo por acometer a bexiga, os ureteres ou a uretra, resultando em obstrução das vias urinárias, hidronefrose, infecção urinária e insuficiência renal.

Mais recentemente, vem sendo dada ênfase à relação entre o estado de imunidade das pacientes e as lesões associadas ao HPV, inclusive com a proposta de utilização de vacinas contra o vírus como método profilático e terapêutico. Estão disponíveis dois tipos de vacinas recombinantes contra o HPV, uma quadrivalente e outra bivalente. A vacina quadrivalente, a mais difundida, é efetiva contra os tipos 6, 11, 16 e 18 e usa partículas semelhantes às proteínas L1 do vírus selvagem. Como não contêm DNA viral, não são infectivas; sua ação se faz pela resposta imunitária humoral. A vacina bivalente protege contra os tipos 16 e 18 e parece promover proteção mais duradoura. Com maior resposta imunitária, espera-se declínio na incidência e mortalidade do câncer cervical e de outras neoplasias relacionadas ao vírus. No entanto, as vacinas disponíveis não conferem proteção ótima contra outros tipos de HPV. O que se espera é que se possa desenvolver uma vacina multivalente, para que, no futuro, aliada a estratégias efetivas de rastreamento e tratamento precoce das lesões, seja possível erradicar o câncer cervical e outras doenças associadas ao vírus.

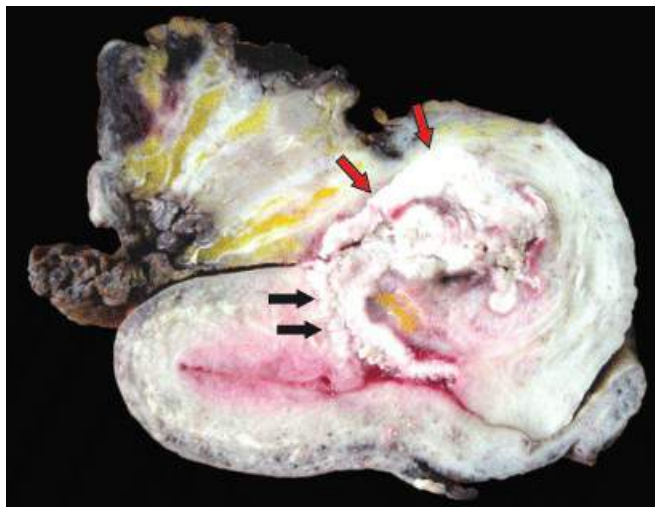



Figura 18.26 Carcinoma do colo uterino, invasor. Lesão brancacenta no canal cervical e no istmo (*setas negras*), que se infiltra nos paramétrios e na parede da bexiga (*setas vermelhas*). (Cortesia do Dr. Emílio Augusto Campos Pereira de Assis, Belo Horizonte-MG.)

■ Adenocarcinoma

Cerca de 15% das neoplasias malignas cervicais são representadas por outros tumores além do CCE. Desses, a maioria é representada pelo adenocarcinoma, puro ou associado ao CCE (carcinoma adenoescamoso). A incidência de lesões escamosas cervicais malignas invasivas vem diminuindo nos países desenvolvidos, com a expansão dos programas de prevenção. O número de lesões glandulares malignas e pré-malignas, no entanto, está aumentando, inclusive em mulheres jovens, a despeito dos programas de controle. O aumento pode ser associado, em parte, ao melhor entendimento e reconhecimento dessas lesões pelos patologistas, além da melhoria do diagnóstico propiciada pela expansão do rastreamento das mulheres. Adenocarcinoma do colo uterino também associa-se ao HPV, em especial o HPV 18. Muitos dos fatores epidemiológicos de risco para o CCE são aplicáveis também ao adenocarcinoma. É levantada ainda a hipótese de associação entre adenocarcinoma e anticoncepcionais orais como terapia de reposição hormonal.

Clinicamente, o adenocarcinoma comporta-se como o CCE, razão pela qual é tratado de forma semelhante; sangramento vaginal é referido por 75% das pacientes, além de corrimento.

O adenocarcinoma parece originar-se das células de reserva do epitélio glandular, responsáveis pela sua renovação. A maioria das lesões surge na zona de transformação e apenas 10 a 15% delas se inicia em regiões mais altas no canal endocervical, não sendo reconhecíveis à colposcopia (Figura 18.27). As lesões precursoras endocervicais são a displasia endocervical (também conhecida como hiperplasia atípica/lesão intraepitelial glandular de baixo e alto grau) (Figura 18.28 A) e adenocarcinoma *in situ* (Figura 18.28 B). A maioria das pacientes apresenta alterações citológicas ao exame de Papanicolaou. A utilização de critérios citológicos para o diagnóstico de adenocarcinoma *in situ* é algo relativamente recente. O carcinoma microinvasor representa 12% dos casos (Figura 18.28 C).

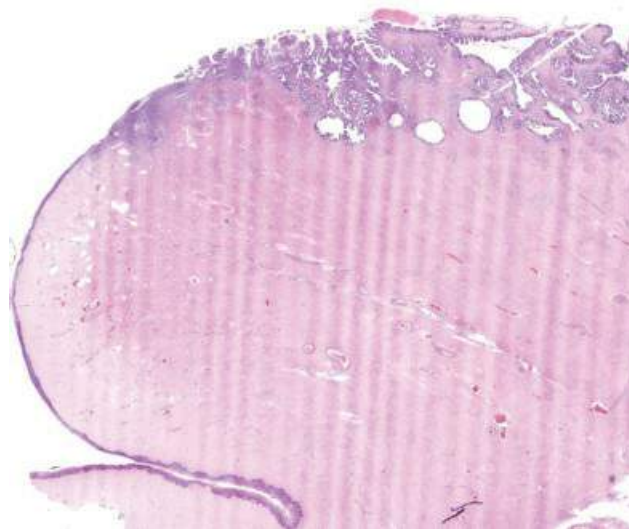



Figura 18.27 Adenocarcinoma *in situ* da endocérvice. Imagem panorâmica do colo uterino (lábio posterior) mostrando lesão no canal endocervical que se estende à JEC.

Macroscopicamente, o tumor é geralmente exofítico, polipoide ou papilífero (50%), podendo ter também crescimento infiltrativo difuso (15%); pode haver ulceração. Em 15% dos casos, a lesão não é visível macroscopicamente, sendo diagnosticada apenas em estádio mais avançado (Figura 18.29 A). No *adeno-carcinoma do tipo endocervical* (70%), o tumor é constituído por células similares às do epitélio da endocérvice, as quais formam estruturas glandulares com ramificações complexas ou papilas (Figura 18.29 B). A variante *viloglandular* acomete mulheres mais jovens e tem melhor prognóstico, já que a infiltração pode não ocorrer ou ser mínima (Figura 18.29 C). O *adenocarcinoma endometrioide* (30%) é semelhante ao adenocarcinoma do endomé-trio; por isso mesmo, a distinção entre adenocarcinoma endo-cervical e adenocarcinoma endometrial nem sempre é possível, mesmo com o exame macroscópico detalhado da peça cirúrgi-ca. Estudo imuno-histoquímico e alguns achados morfológicos, como diferenciação escamosa das células, podem ajudar no diagnóstico.

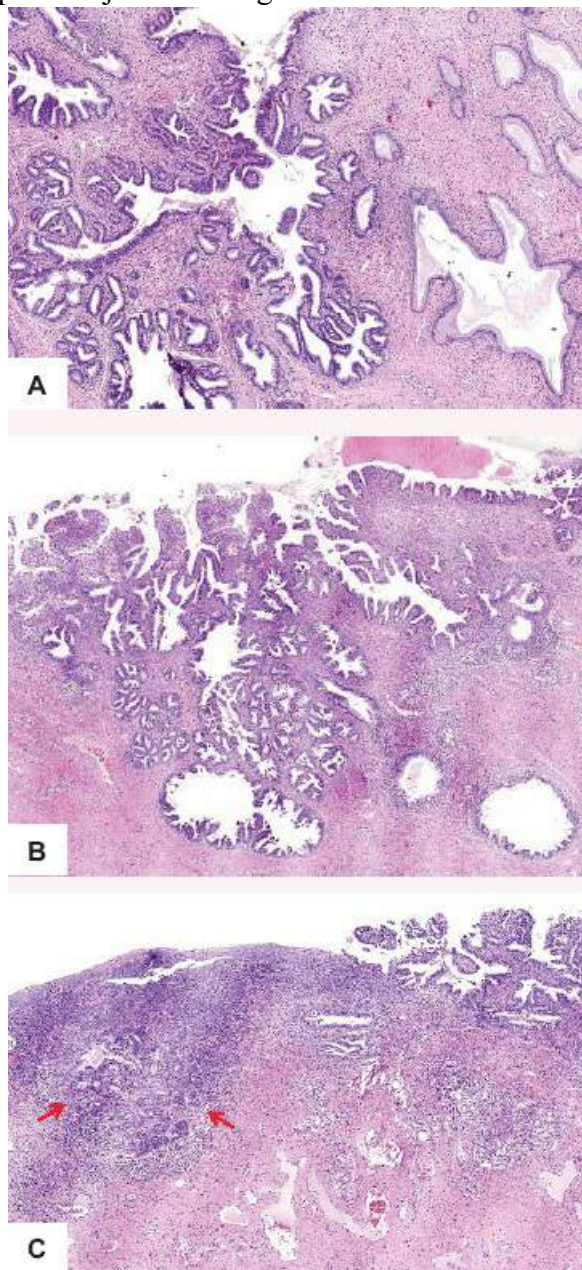



Figura 18.28 Endocérvice. **A.** Lesão intraepitelial glandular de alto grau. Notar irregularidade das glândulas à esquerda, que são sinuosas, ramificadas, com epitélio despolarizado (comparar com as glândulas endocervicais normais à direita). **B.** Outra área da mesma lesão (adenocarcinoma *in situ*), com alterações arquiteturais das glândulas mais intensas. **C.** Foco de mi-croinvasão (carcinoma microinvasor), com pequenos ninhos de glândulas atípicas infiltrando o estroma (*setas*).

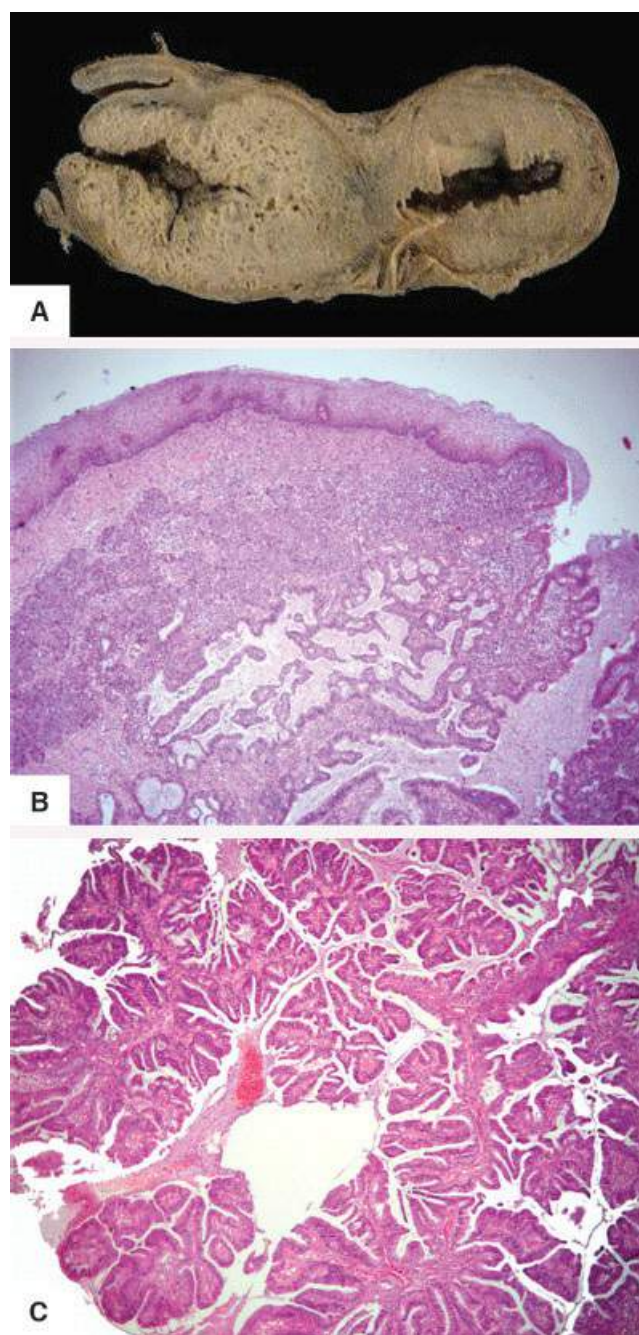



Figura 18.29 Adenocarcinoma da endocérvice. **A.** Lesão brancacenta e esponjosa no canal endocervical, que alcança a ectocérvice e infiltra toda a parede. **B.** Aspecto histológico da lesão. Notar secreção de muco na luz das glândulas neoplásicas. **C.** Variante viloglandular. Estruturas papilíferas complexas.

▸ Corpo uterino

O corpo uterino é formado pelo miométrio e pelo endométrio, ambos derivados da fusão dos ductos müllerianos entre a oitava e a nona semanas pós-ovulatórias. O *miométrio* é constituído por músculo liso, contém os principais vasos e nervos do útero, mede 12 a 15 mm de espessura e é revestido externamente pelo peritônio visceral. A camada interna, o *endométrio*, formado por glândulas e estroma, descama parcialmente a cada ciclo menstrual e mede menos de 5 mm de espessura. Durante o período pré-puberal, a mucosa endometrial permanece inativa. No período reprodutivo, os dois terços superficiais do endométrio (parte funcional) respondem aos hormônios ovarianos e sofrem modificações durante o ciclo menstrual. Na *fase proliferativa*, o terço basal permanece constante e é a origem da proliferação de glândulas e do estroma. As glândulas dos terços superficiais são tubulares retas e revestidas por epitélio colunar, pseudoestratificado, com frequentes figuras de mitose, sem sinais de secreção ou vacuolização citoplasmática, permeadas por estroma também proliferado e mais denso. Ao final da fase proliferativa, a multiplicação celular reduz-se, e inicia-se, após a ovulação, a diferenciação das glândulas e do estroma, constituindo a *fase secretora*, mediada pela progesterona produzida no corpo lúteo ovariano. Esta fase dura 14 dias e, no início, o produto de secreção localiza-se na posição subnuclear na célula, depois paranuclear e apical, até finalmente ser eliminado na luz glandular, na terceira semana do ciclo; ao longo dessa fase, as glândulas tornam-se cada vez mais tortuosas. As modificações do estroma incluem edema e pré-decidualização, além de modificações das arteríolas, que passam a ser ramificadas e espiraladas, vistas especialmente na fase secretora tardia. Ao final, observa-se queda dos níveis de

progesterona com a dissolução do corpo lúteo, havendo degeneração da parte funcional do endométrio, com sangramento no estroma e posterior lise e fragmentação, levando às perdas menstruais (*fase menstrual*).

O ciclo do endométrio é controlado pela liberação de estrógenos e progesterona pelos ovários. Os estrógenos também atuam nas células do estroma, induzindo-as a produzir fatores de crescimento. A progesterona, na segunda metade do ciclo, promove a diferenciação glandular e reduz a expressão dos receptores estrogênicos nas glândulas.

O exame histológico do endométrio é um método bastante eficaz para se avaliar o funcionamento do eixo hipotalâmico-hipofisário-ovariano e para se determinarem ciclos ovulatórios em pacientes inférteis. A datação do endométrio (estabelecimento do dia do ciclo menstrual com base em achados histológicos) é feita durante a fase secretora, por meio de biópsias realizadas no endométrio, preferencialmente no fundo uterino. A Figura 18.30 resume as principais modificações do endométrio durante o ciclo menstrual normal. Os aspectos morfológicos utilizados para datação são apresentados no Quadro 18.4.

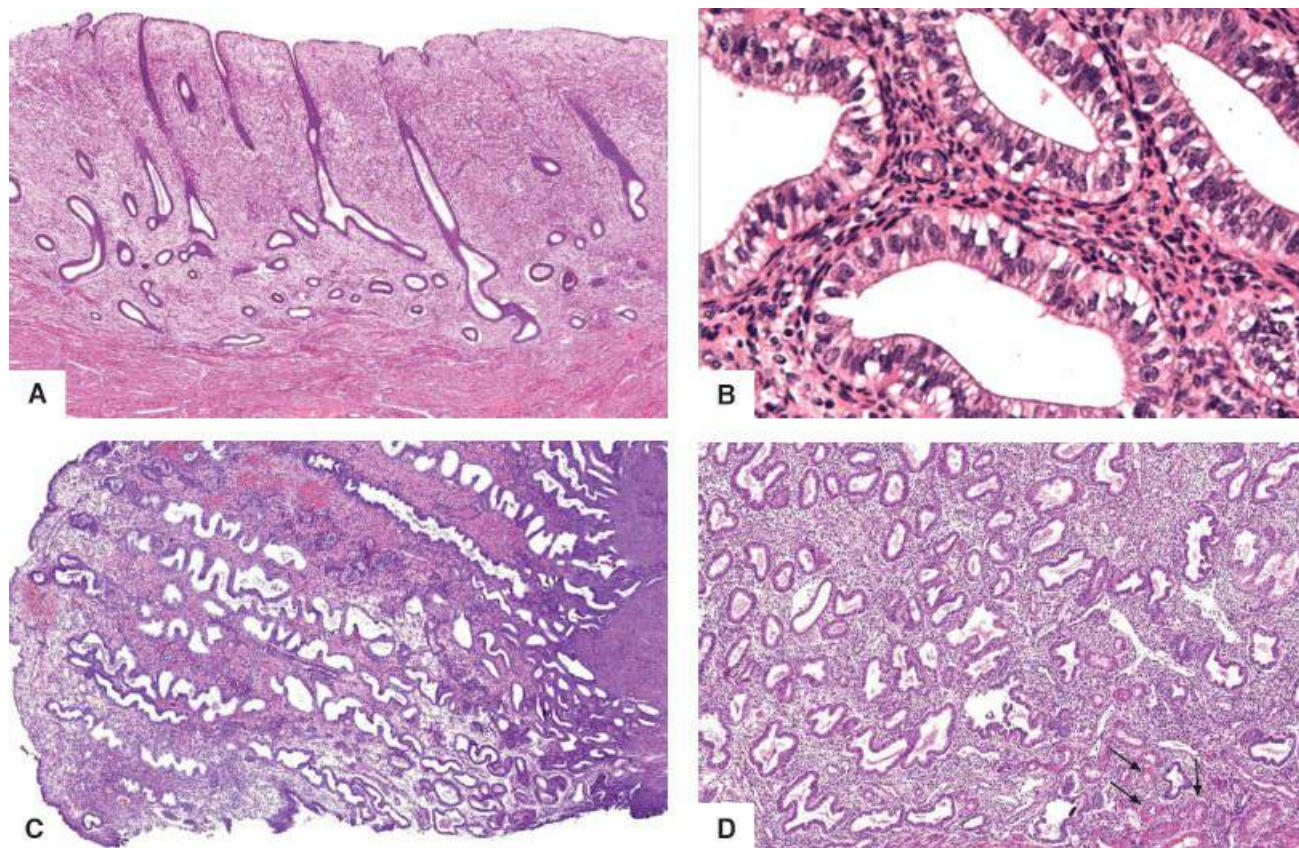



Figura 18.30 Aspectos histológicos do endométrio no ciclo menstrual. **A.** Fase proliferativa: glândulas curtas revestidas por epitélio pseudoestratificado, com estroma mais denso. **B.** Fase secretora inicial – endométrio pós-ovulatório, com glândulas exibindo vacúolos infra e supranucleares. **C.** Fase secretora: glândulas alongadas e tortuosas, com estroma frouxo. **D.** Fase secretora, com glândulas dilatadas contendo secreção na luz; notar arteríolas espiraladas no estroma (*setas*).

Quadro 18.4 Achados histológicos utilizados na datação do endométrio
1. Fase proliferativa (inicial, intermédia, tardia)
Glândulas retas – fase inicial
Glândulas tortuosas – intermédia ou tardia
Edema do estroma – intermédia
Sem edema do estroma – tardia
Vacúolos subnucleares nas células epiteliais (padrão uniforme em menos de 50% das células):
Não – proliferativo tardio
Sim – sugere (mas não é diagnóstico de) fase pós-ovulatória dia 1
2. Glândulas vacuoladas secretoras (fase secretora inicial)
Fase pós-ovulatória dia 2 – vacúolos subnucleares nas células epiteliais (uniforme em mais de 50% das células), com pseudoestratificação nuclear e figuras de mitose frequentes

- Fase pós-ovulatória dia 3 – vacúolos subnucleares, com núcleos uniformemente alinhados e escassas figuras de mitose
- Fase pós-ovulatória dia 4 – vacúolos supranucleares (luminais), com raras figuras de mitose
- Fase pós-ovulatória dia 5 – vacúolos infrequentes e secreção na luz glandular, com células não vacuoladas

3. Glândulas não vacuoladas secretoras (fase secretora intermédia, tardia e fase menstrual)

- Predecidualização do estroma
- Não – Fase secretora intermediária
    - Fase pós-ovulatória dia 6 – secreção luminal evidente
    - Fase pós-ovulatória dia 7 – início do edema estromal
    - Fase pós-ovulatória dia 8 – edema estromal máximo
- Sim – Esfacelo do estroma
    - Não – fase secretora tardia
        - Fase pós-ovulatória dia 9 – presença de arteríolas espiraladas
        - Fase pós-ovulatória dia 10 – manguito perivascular espesso de predecídua
        - Fase pós-ovulatória dia 11 – formação de camada superficial de decídua compacta
        - Fase pós-ovulatória dia 12 – ilhas de decídua começam a se coalescer
        - Fase pós-ovulatória dia 13 – confluência de ilhas superficiais de decídua; neutrófilos no estroma
        - Fase pós-ovulatória dia 14 – extravasamento de hemácias no estroma e grande número de neutrófilos
    - Sim – Fase menstrual
        - Esfacelo do estroma, com hemorragia
        - Trombos intravasculares de fibrina
        - Granulócitos numerosos no estroma

4. Fase menstrual tardia – alterações regenerativas evidentes

▸ Endométrio

Endometrites

O canal endocervical, que possui secreção mucosa e células de defesa, forma uma barreira eficaz contra a entrada de agentes infecciosos pela via ascendente. Por essa razão, endometrites são pouco comuns, acometendo especialmente mulheres na idade reprodutiva, eventualmente na pós-menopausa. As endometrites podem ser agudas ou crônicas, focais ou difusas, infecciosas ou não.

Endometrites agudas resultam de infecções bacterianas que ocorrem no pós-parto ou em abortos, principalmente pela retenção de produtos da concepção; podem associar-se também a dispositivos intrauterinos ou instrumentação. Os agentes infecciosos mais comuns são bactérias (*E. coli*, estreptococos, estafilococos, gonococos, *Actinomyces* e bactérias do gênero *Clostridium*). O quadro histológico é de inflamação no interstício e nas glândulas, sendo o infiltrado predominantemente de neutrófilos, às vezes formando microabscessos e/ou erosões. Como neutrófilos podem estar presentes no estroma, especialmente próximo da fase menstrual, a identificação de plasmócitos ajuda a definir o diagnóstico.

Endometrites crônicas seguem-se a endometrites agudas (dispositivos intrauterinos, retenção de produtos da concepção etc.), acompanham inflamações específicas (p. ex., tuberculose) ou fazem parte da doença inflamatória pélvica. O quadro histológico das endometrites crônicas inespecíficas caracteriza-se por infiltrado inflamatório com macrófagos, eosinófilos e, principalmente, plasmócitos. Nas endometrites crônicas específicas, em geral a resposta inflamatória é granulomatosa ou identifica-se o agente causador (*Chlamydia*, *Actinomyces*, fungos, protozoários, micobactérias etc.). Clinicamente, as pacientes apresentam sangramento anormal, dor pélvica, secreção vaginal e até infertilidade.

Hemorragia uterina disfuncional

Durante a vida reprodutiva da mulher, o endométrio sofre alterações fisiológicas próprias do ciclo menstrual, as quais são controladas por hormônios hipofisários e ovarianos. Alterações nos mecanismos de controle podem ocorrer em diversas

condições, como imaturidade hipotalâmica na perimenarca, distúrbios ovarianos no período reprodutivo, anormalidades hipofisárias com excesso do hormônio luteinizante, ciclos anovulatórios por excesso de estrogênios e/ou baixa de progesterona e tratamento com estrógenos ou hiperestrogenismo de causas orgânicas. Tais condições resultam em alterações no endométrio, inclusive hipotrofia, padrões proliferativo e secretor anormais ou hiperplasia. *Hemorragia uterina disfuncional* (HUD) é a expressão clínica utilizada para designar o *sangramento excessivo, prolongado ou intermitente, que ocorre durante ou entre os períodos menstruais, proveniente do endométrio, sem lesão orgânica primária do útero, associado a distúrbios hormonais*. HUD ocorre preferencialmente em mulheres na pré-menopausa e, eventualmente, em adolescentes; as principais condições em que ocorre estão descritas adiante.

Ciclo anovulatório, que é a causa mais frequente de hemorragia uterina disfuncional, ocorre geralmente próximo da menarca ou na perimenopausa. Falta de ovulação resulta de alterações endócrinas (tireoidianas, suprarrenais ou hipofisárias), lesões ovarianas (ovários policísticos, tumores funcionantes da teca-granulosa) ou distúrbios metabólicos sistêmicos como obesidade, desnutrição grave e doenças crônicas. Não havendo ovulação, o endométrio fica submetido a estímulo estrogênico excessivo e prolongado. O diagnóstico pode ser confirmado por meio de biópsia endometrial realizada preferencialmente entre o 22º e o 24º dias do ciclo menstrual, a qual mostra endométrio com padrão proliferativo. Nos ciclos anovulatórios, um ou mais folículos ovarianos se desenvolvem sem a formação do corpo lúteo. O ciclo anovulatório é também uma das causas mais frequentes de infertilidade.

Fase luteínica inadequada, devida a produção inadequada de progesterona pelo corpo lúteo, que se manifesta com sangramento aumentado ou amenorreia, também causa infertilidade. Biópsia do endométrio feita no período pós-ovulatório mostra endométrio secretor sem, no entanto, haver correspondência com a data esperada (defasagem).

Descamação irregular manifesta-se por sangramento volumoso e prolongado durante a menstruação, por vezes durando até 15 dias. O endométrio revela padrão misto, ou seja, proliferativo e secretor na mesma amostra. O diagnóstico é feito por curetagem e não por biópsia, já que diferentes áreas do endométrio devem ser analisadas.

O uso de *anticoncepcionais orais* pode provocar uma gama de alterações endometriais que dependem do tipo de esteroide utilizado, da dose, da fase do ciclo e do tempo de utilização (número cumulativo de ciclos utilizados). Os padrões microscópicos são variados, podendo ser de descamação irregular, ciclo anovulatório, fase luteínica inadequada ou, mais comumente, discordância entre a diferenciação glandular e o estroma (assincronia). Essas alterações habitualmente desaparecem após suspensão do uso dos anticoncepcionais.

Condição comum, principalmente em mulheres jovens, o *molde decidual* (dismenorreia membranácea) caracteriza-se pela eliminação de fragmentos grandes de tecido de aspecto membranáceo, pardo e macio, que lembra um molde da cavidade uterina (Figura 18.31). As principais manifestações são dor e desconforto abdominal. O exame microscópico mostra endométrio secretor com acentuada reação decidual, sugerindo estímulo progesterônico aumentado. Raramente, a presença de vilosidades coriônicas evidencia um aborto.

Apenas 10% das mulheres deixam de menstruar abruptamente, mesmo com a depleção completa dos ovócitos nos ovários. Na maioria das vezes, existe um período com duração média de quatro anos, denominado *climatério*, em que os ciclos menstruais tornam-se irregulares, prolongados e geralmente anovulatórios. Sangramentos anormais durante essa fase são muito comuns e devem ser investigados dentro do diagnóstico diferencial com hiperplasias ou adenocarcinoma do endométrio (ver adiante). Após a menopausa e com a redução progressiva dos estrógenos, o endométrio sofre hipotrofia crescente: torna-se delgado, medindo apenas 1 a 2 mm de espessura. As glândulas são tubulares e ficam revestidas por epitélio simples, cuboide ou pseudoestratificado, sem figuras de mitose; algumas vezes, as glândulas tornam-se dilatadas.

Endometriose

Definida como a presença de glândulas e/ou estroma endometriais fora do útero, *endometriose* é afecção inflamatória crônica estrógeno-dependente que afeta cerca de 10% das mulheres em idade reprodutiva e de 35 a 50% das mulheres com história de dor pélvica e infertilidade. As sedes mais comuns são ovários, tubas uterinas, ligamentos uterinos, peritônio pélvico, fundo de saco e cicatriz de laparotomia. Menos comumente, acomete intestinos, colo uterino, vagina e vulva; raramente, atinge linfonodos pélvicos, bexiga, pulmões, mama, ossos e encéfalo.

A etiopatogênese da endometriose é complexa, multifatorial e não completamente esclarecida. A *teoria da regurgitação*, que é a mais antiga, baseia-se em fluxo de menstruação retrógrada através das tubas uterinas, o que levaria fragmentos de endométrio à cavidade peritoneal durante a menstruação. Uma expansão desta teoria propõe a implantação no peritônio não de fragmentos de endométrio, mas de células progenitoras endometriais epiteliais e de células totipotentes do estroma. Implantação de endométrio menstrual tem sido proposta também para explicar a endometriose em cicatrizes cirúrgicas e nas mucosas cervical ou vaginal traumatizadas. A *teoria metaplásica* pressupõe que a endometriose surge de metaplasia de células especializadas do mesotélio visceral ou parietal, provenientes do epitélio celômico. Essa teoria explicaria alguns casos de endometriose em mulheres pré-púberes, além dos casos de endometriose observados no fundo de saco e no ligamento uterossacro. A *teoria da disseminação vascular ou linfática* explicaria a endometriose presente em sítios distantes, como pulmões, encéfalo etc. Uma proposta recente acrescenta a *teoria da diferenciação a partir de células totipotentes derivadas da medula óssea ou a partir de progenitores endoteliais*, o que explicaria a ocorrência de endometriose em sítios não

derivados de ductos müllerianos.

Apesar de menstruação retrógrada ser verificada em cerca de 90% das mulheres, a endometriose só é observada em apenas 10% delas. Em parte, isso pode ser explicado pela existência de condições necessárias à instalação da endometriose, como predisposição genética, dependência de estrógenos e resistência à progesterona, além de eventos associados a inflamação. Na endometriose, as glândulas e o estroma têm comportamento e respostas diferentes do endométrio normal frente aos estímulos hormonais. Outro fator que parece ter importância é a ativação da cascata inflamatória, com liberação de prostaglandinas, que estimulam a produção de estrógenos por células estromais, os quais aumentam a sobrevida e a persistência da endometriose e ainda determinam resistência à ação progesterônica. A associação entre endometriose e neoplasia endometrioide ou de células claras do ovário é reconhecida. Alguns estudos mostram mutações nos genes *PTEN* e *ARID1A*, bem como superexpressão dos genes *TP53* e *c-ERB2* em endometrioses atípicas e cistos endometrióticos, semelhantes àquelas encontradas em adenocarcinomas do endométrio, sugerindo que a endometriose possa representar fator predisponente para o desenvolvimento de neoplasias.

Macroscopicamente, a endometriose aparece como massas ou nódulos avermelhados, azulados ou acastanhados, geralmente associados a pequenos cistos contendo material achocolatado; muitas vezes, tais lesões resultam em aderências entre os órgãos afetados e estruturas adjacentes. Ao microscópio, glândulas endometriais, estroma e pigmento de hemossiderina são os elementos mais importantes no diagnóstico, reflexo de sangramentos periódicos em resposta a estímulos hormonais tanto intrínsecos quanto extrínsecos; quando dois deles estão presentes, o diagnóstico é confirmado (Figura 18.32). Nos ovários, podem se formar cistos volumosos e com conteúdo hemorrágico.

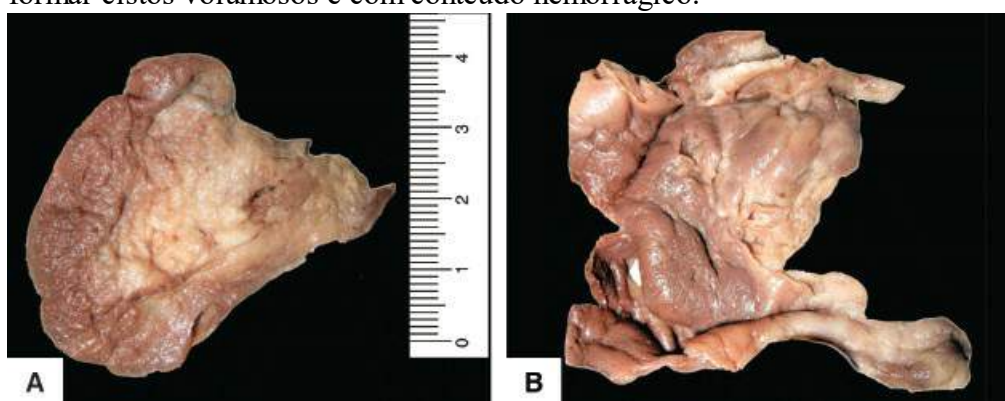



Figura 18.31 Dismenorreia membranácea **A.** Molde decidual da cavidade uterina. **B.** Tecido esponjoso e macio de aspecto membranáceo.

Os aspectos clínicos dependem do local acometido; mais frequentemente, aparecem dismenorreia, dor pélvica, dispareunia, sangramento irregular e infertilidade (30 a 40% dos casos). Pode haver acometimento do reto e/ou da bexiga.

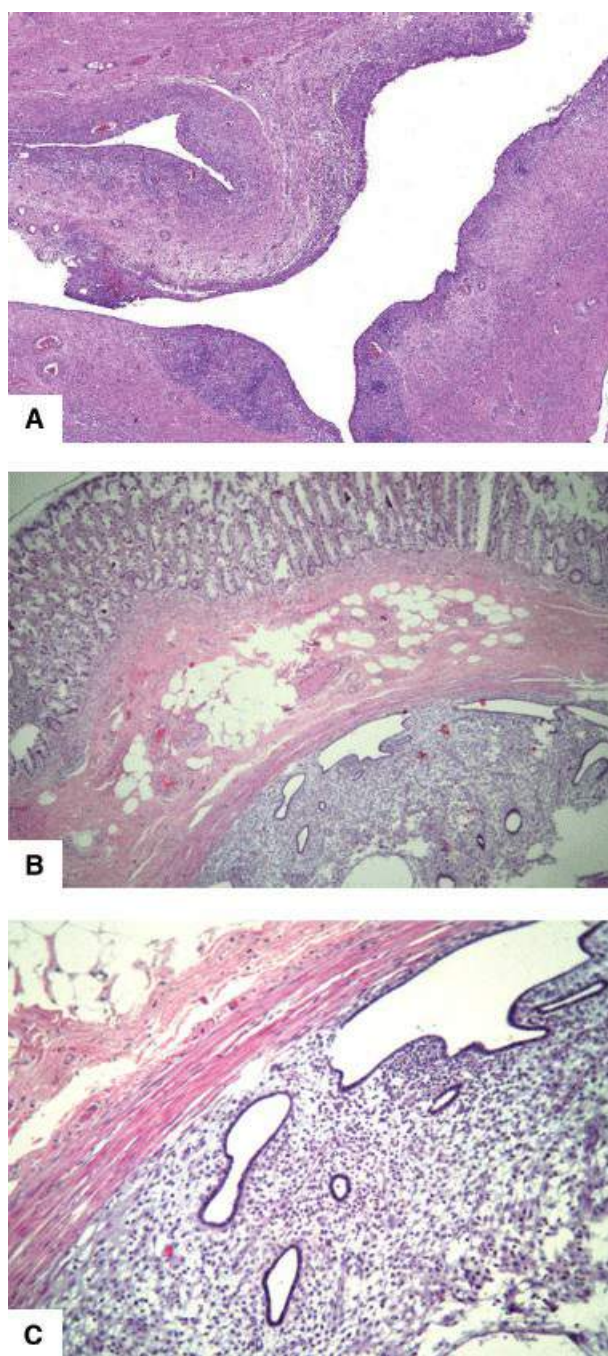



Figura 18.32 Endometriose. **A.** Glândulas e estroma endometriais no ovário. **B.** Lesão semelhante na parede colônica. **C.** Detalhe da figura anterior, para mos-trar glândulas e estroma endometriais na intimidade da camada muscular.

Endometriose atípica aplica-se aos casos com atipias celulares nas lesões, especialmente na endometriose ovariana com cistos. Muitas vezes, ocorre hiperplasia epitelial, como no endométrio original.

Adenomiose

Adenomiose caracteriza-se pelo encontro de endométrio na intimidade do miométrio, além de 2,5 mm de profundidade, mantendo continuidade com o endométrio. A lesão é frequente (15 a 30% das histerectomias), não tem causa conhecida e ocorre predominantemente na pré ou perimenopausa. Adenomiose manifesta-se habitualmente por menometrorragias, desconforto menstrual, dor pélvica e dispareunia, principalmente durante o período pré-menstrual.

Ao exame macroscópico, o útero pode estar aumentado e a parede uterina é espessa, com miométrio submucoso exibindo aumento da fasciculação (Figura 18.33 A), focos de hemorragia e/ou pequenos cistos. Ao microscópio, encontram-se glândulas e/ou estroma endometriais na intimidade do miométrio (Figura 18.33 B), que geralmente não respondem aos estímulos hormonais do ciclo menstrual, especialmente à progesterona. O encontro de estroma endometrial junto às glândulas, que possuem características de benignidade, ajuda a diferenciar a adenomiose do adenocarcinoma endometrial bem diferenciado, invasor.

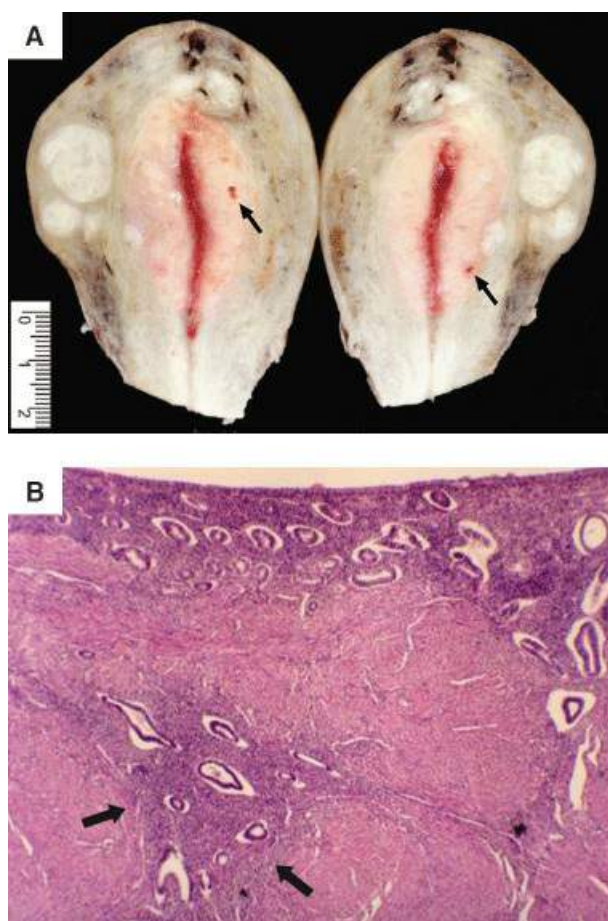



Figura 18.33 Adenomiose. **A.** Tecido de aspecto fasciculado na intimidade do miométrio, com cistos pequenos contendo sangue (*setas*). O endométrio que reveste a cavidade é congesto e irregular. Há ainda diversos leiomiomas no miométrio. (Cortesia do Dr. César Augusto Bueno dos Santos, Belo Horizonte-MG.) **B.** Aspecto microscópico, mostrando glândulas e estroma endometriais na intimidade do miométrio (*setas*).

Pólipo endometrial

Pólipos endometriais, mais frequentes no fundo do útero, podem ser assintomáticos ou manifestar-se por sangramento anormal. Como existem alterações cromossômicas e proliferação monoclonal de células do estroma, considera-se que o pólipo endometrial tenha origem neoplásica. As alterações glandulares representariam uma alteração reacional, com glândulas de padrão hiperplásico ou atrófico. Há pólipos que surgem no contexto de hiperplasia endometrial (hiperplasia endometrial polipoide) e outros que aparecem em mulheres em uso de tamoxifeno.

Os pólipos podem ser sésseis ou pediculados e variam de poucos milímetros a grandes massas que preenchem e dilatam a cavidade uterina (Figura 18.34). Grandes pólipos podem estender-se ao canal endocervical e ser visualizados ao exame ginecológico (pólipo parido). Geralmente únicos, podem às vezes ser múltiplos. Os pólipos são constituídos por glândulas revestidas por epitélio pseudoestratificado, com áreas císticas e às vezes irregulares e justapostas; há também número variado de glândulas na mesma fase do restante do endométrio. Em curetagens, pode ser difícil reconhecer um pólipo pela fragmentação do material. Fragmentos revestidos por epitélio em três lados, estroma denso ou fibrosado e vasos com parede espessada ajudam no seu diagnóstico, diferenciando os pólipos das hiperplasias e adenocarcinomas polipoides. Raramente, pólipos endometriais podem ser sede de adenocarcinoma.

Figura 18.34 Útero aberto longitudinalmente mostrando pólipo pediculado do endométrio, alongado, com superfície lisa, congesta e hemorrágica, que ocupa a cavidade uterina e se estende ao canal endocervical.

Hiperplasia do endométrio

Hiperplasias do endométrio representam 15% das afecções ginecológicas, constituindo uma das causas mais frequentes de consulta ao ginecologista. Hiperplasia endometrial ocorre predominantemente na perimenopausa, podendo, no entanto, acometer pacientes jovens ou após a menopausa. A lesão é definida como proliferação de glândulas endometriais de tamanhos e formas variadas, com aumento da relação estroma/glândula quando comparado ao endométrio proliferativo.

O endométrio é muito sensível aos estrógenos e à progesterona. Os estrógenos estimulam a proliferação glandular, enquanto a progesterona tem efeito secretor. Por isso mesmo, as hiperplasias do endométrio resultam de estímulo estrogênico anormalmente elevado e prolongado, acompanhado de redução ou ausência de atividade progesterônica. As principais condições que levam a hiperestrogenismo e hiperplasia endometrial são ovários policísticos, inclusive a síndrome de Stein-Leventhal, ciclos anovulatórios, tumores ovarianos funcionantes (p. ex., tumor de células da granulosa), hiperplasia do estroma cortical ovariano e administração prolongada de estrógenos (reposição hormonal) sem a contraposição de progesterona. Permanecendo o estímulo estrogênico, a hiperplasia do endométrio evolui lenta e progressivamente para quadros histológicos cada vez mais atípicos, com potencial para progredir para adenocarcinoma. A maioria das hiperplasias que ocorrem na perimenopausa está associada a ciclos anovulatórios.

Em número significativo de hiperplasias, existe inativação do gene supressor de tumor *PTEN* (10q23.3), que codifica uma enzima que promove a desfosforilação de moléculas lipídicas (p. ex., fosfatidilinositol-trifosfato) e proteicas (ver Figura 10.23). Quando o *PTEN* está inativo, a fosforilação dessas moléculas é maior, havendo estimulação da proliferação celular e inibição da apoptose. Mutações no *PTEN* são encontradas em 20% das hiperplasias e em 20 a 80% dos carcinomas endometriais. É possível que a perda de função do *PTEN* ative caminhos normalmente ativados por estrógenos.

Macroscopicamente, o endométrio encontra-se difusamente espessado, às vezes com crescimento polipoide, às vezes contendo cistos (Figura 18.35). Microscopicamente, a hiperplasia é classificada em dois tipos: (a) *sem atipias*, autolimitada e com pouca relação com o câncer do endométrio. O endomé-trio mede em torno de 5 mm e mostra glândulas ramificadas e irregulares, com epitélio semelhante ao epitélio proliferativo normal. Entre as glândulas, existe estroma abundante (Figura 18.36 A e B). Transformação cística é frequente (Figura 18.36 C), assim como a evolução para hipotrofia cística do endométrio (Figura 18.36 D); (b) *atípica*, considerada precursora do adeno-carcinoma endometrial (tipo endometrioide). O endométrio é mais espesso, podendo chegar a 1,0 cm e formar pólipos. As glândulas apresentam ramificações complexas, com tendência à justaposição, mostrando epitélio despolarizado; as células exibem núcleo vesiculoso, com nucléolo evidente (Figura 18.37). Figuras de mitose são frequentes. Em muitos casos, a distinção entre hiperplasia atípica e adenocarcinoma é bastante difícil, particularmente em amostras de curetagem. Ausência de estro-ma é característica de adenocarcinoma.

Figura 18.35 Hiperplasia do endométrio. O endométrio é espesso e con-tém numerosos cistos.

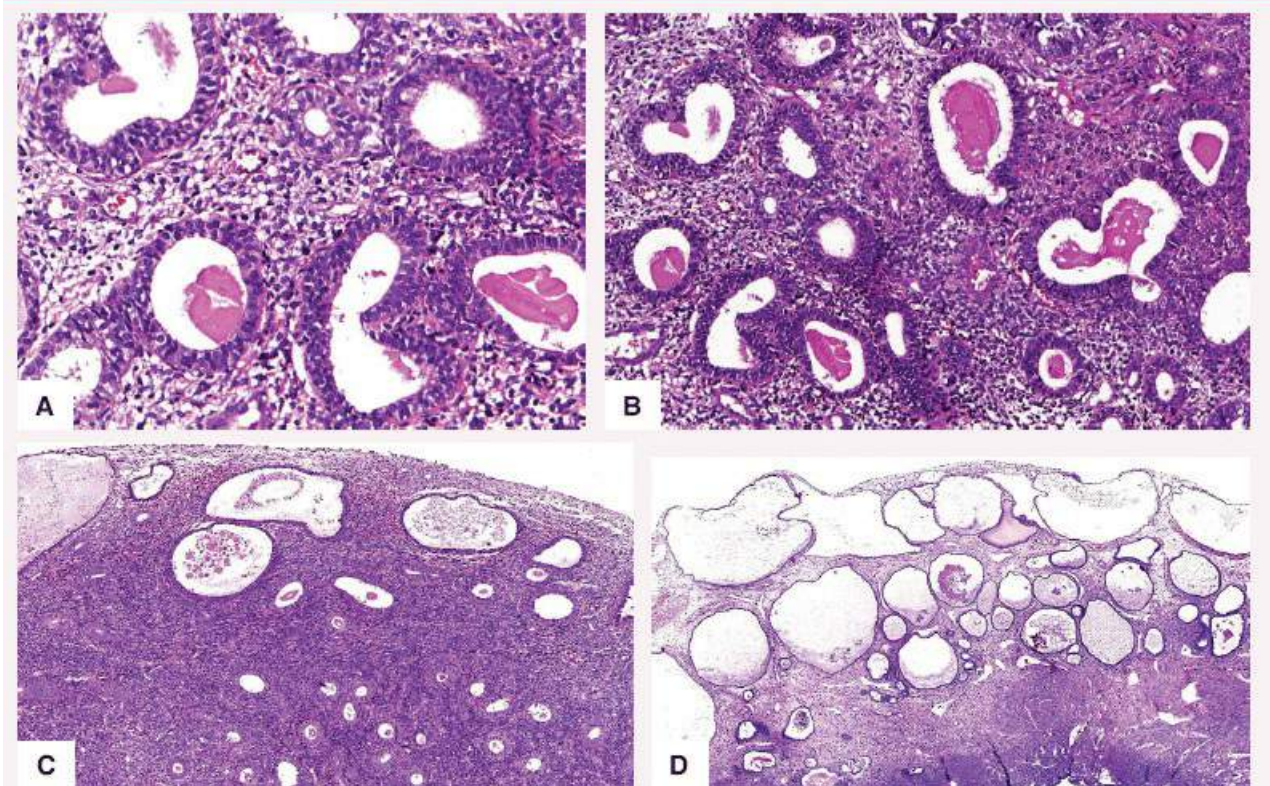



Figura 18.36 **A.** Hiperplasia do endométrio, sem atipias. **B.** Detalhe das glândulas proliferadas, que são revestidas por epitélio pseudoestratificado, sem atipias. **C.**Área contendo glândulas dilatadas, com secreção na luz (transformação cística). **D.** Atrofia glandular cística do endométrio.

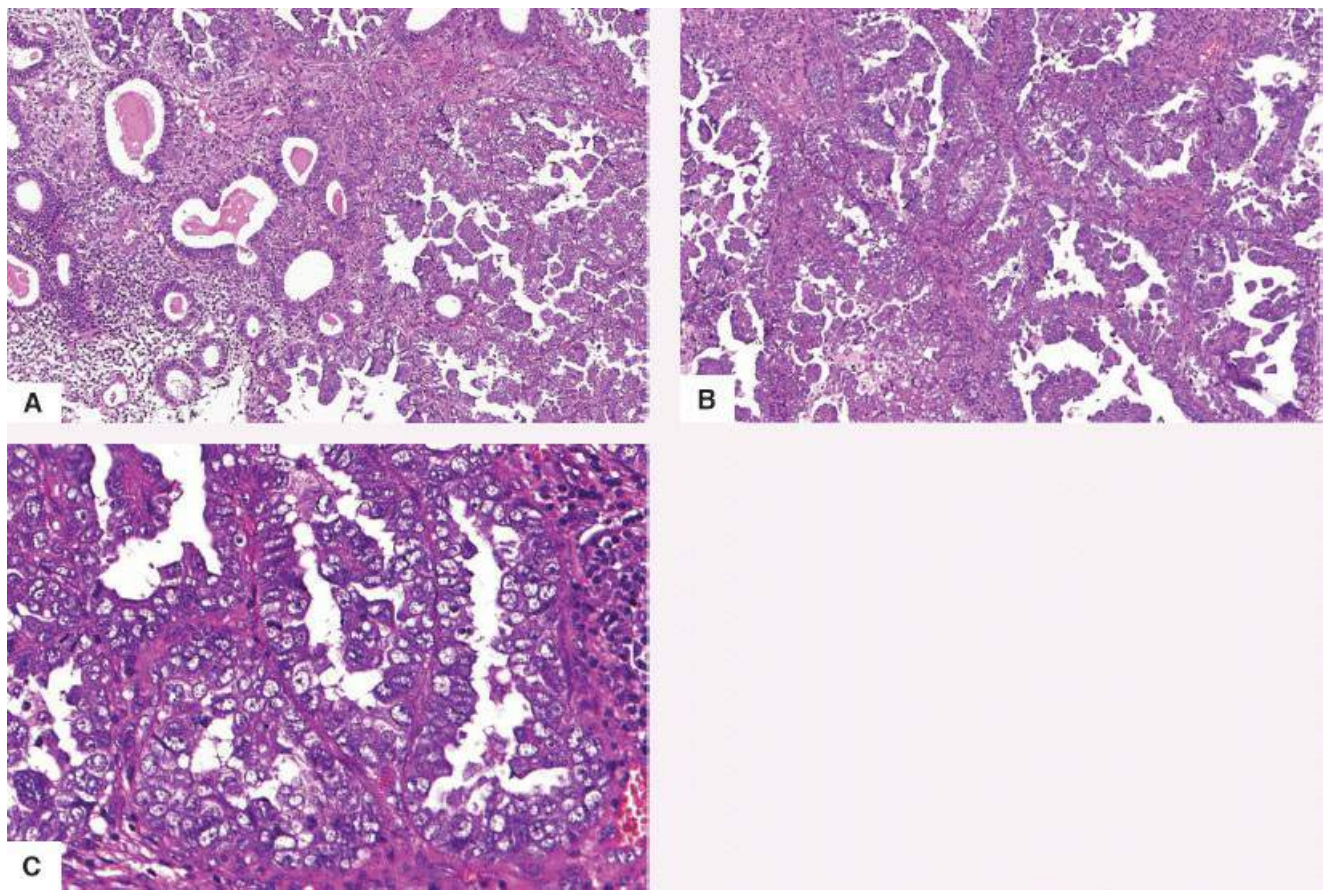



Figura 18.37 Hiperplasia endometrial atípica. **A.** Na metade à esquerda na figura, há hiperplasia sem atipias; à direita, hiperplasia atípica. Glândulas justapostas, com ramificações complexas. **B.** Detalhe da figura anterior, mostrando glândulas justapostas, com ramificações complexas. **C.** Detalhe das células na hiperplasia com atipias (núcleos volumosos e nucléolo).

Pacientes com hiperplasia endometrial apresentam, tipicamente, sangramento uterino anormal durante o período reprodutivo ou após a menopausa; outras vezes, suspeita-se da lesão durante propedêutica para infertilidade. O diagnóstico deve ser confirmado por biópsia do endométrio. Na hiperplasia atípica, encontram-se muitas das alterações genéticas observadas no carcinoma endometrioide do endométrio, que incluem instabilidade de microssatélites, inativação do gene *PAX2* e mutações nos genes *PTEN, KRAS* e *CTNNB1* (β-catenina). Por isso, existe possibilidade de sua progressão para o adenocarcinoma endometrial, o que acontece em até 40% dos casos.

Adenocarcinoma

O adenocarcinoma do endométrio é o sétimo tumor maligno mais frequente em mulheres, sendo a neoplasia invasiva do trato genital feminino mais comum. O tumor é quase duas vezes mais prevalente em mulheres de cor branca do que negra, apesar de a incidência de adenocarcinoma de alto risco ser maior em mulheres negras, com taxa de mortalidade proporcionalmente maior. A lesão manifesta-se na maioria dos casos entre 55 e 65 anos, sendo incomum antes de 40 anos. Os fatores de risco são semelhantes aos das hiperplasias endometriais e incluem terapia estrogênica sem contraposição de progesterona, ovários policísticos, tumores produtores de estrógenos, infertilidade, nuliparidade, ciclos menstruais irregulares, menarca precoce, menopausa tardia, obesidade, diabetes melito e hipertensão arterial. Vários estudos demonstram aumento da incidência de carcinoma endometrial em irmãs, mães ou tias de mulheres com esse tumor, sugerindo predisposição genética. Em cerca de um terço dos casos, o tumor surge em mulheres após a menopausa, sem evidência de exposição exógena ou endógena aos estrógenos, nas quais o endométrio adjacente é inativo ou atrófico. Estes últimos são em geral tumores pouco diferenciados, mais agressivos, insensíveis à terapia com progesterona e têm prognóstico desfavorável.

Com base nesses elementos e em estudos de genética molecular, clinicopatológicos e imuno-histoquímicos, o carcinoma endometrial é subdividido em dois grandes tipos: (a) carcinoma endometrial tipo I, que é o mais comum (70% dos casos) e se acha associado a fatores hormonais e a hiperplasia de endométrio (carcinoma endometrioide); (b) tipo II, não relacionado com fatores hormonais ou hiperplasia endometrial, que aparece em idade mais avançada e tem pior prognóstico (carcinoma seroso).

Nos carcinomas tipo I, mutações no gene supressor de tumor *PTEN* é a alteração mais comum, seguida de instabilidade de microssatélites e de mutações nos genes da β-catenina, da fosfatidilinositol-trifosfato cinase (*PI3K*) e no *K-RAS*. Em carcinomas tipo II, são comuns mutações nos genes *TP53, PI3K, FBXW7* e *PPP2R1A.*

Aspectos clínicos | Prognóstico

Os aspectos clínicos do adenocarcinoma do endométrio são inespecíficos e pouco característicos. Cerca de 90% das pacientes têm alguma forma de corrimento vaginal anormal; na pós-menopausa, 80% delas queixam-se de sangramento uterino. Pacientes com doença avançada podem relatar dor pélvica ou outros sintomas relacionados com a disseminação da neoplasia.

A sobrevida depende do estadiamento e do tipo histológico do tumor. Vários estudos demonstram o valor prognóstico do grau histológico do tumor, particularmente para os adenocarcinomas endometrioides (tipo I); mais de 80% das pacientes com tumor de grau histológico 1 sobrevivem 5 a 10 anos após o diagnóstico, enquanto no grau 2 tal sobrevida ocorre em 60 a 75% delas e, no grau 3, em torno de 50%. Maior profundidade de invasão no miométrio e metástases em linfonodos também estão relacionadas com o grau histológico e com prognóstico pior. O carcinoma tipo II aparece, em geral, em idade mais avançada, tem maior risco de metástases e apresenta prognóstico pior do que o do tipo I. Existe uma lesão precursora, chamada *carcinoma intraepitelial endometrial seroso*, cuja morfologia é semelhante à do carcinoma seroso, porém sem infiltração do estroma.

O carcinoma endometrial apresenta-se como massa polipoide de tamanho variado ou como tumor difuso envolvendo toda a superfície do endométrio (Figura 18.38 A); a lesão é frequentemente friável e contém áreas de necrose. Microscopicamente, o *carcinoma tipo I* ou *endometrioide* reproduz estruturas do endométrio normal, sendo classificado em grau 1 (bem diferenciado, com padrão glandular predominante e menos de 5% de arranjos celulares sólidos), grau 2 (moderadamente diferenciado, com me-nos de 50% de áreas sólidas) e grau 3 (pouco diferenciado, com padrão de crescimento predominantemente sólido – mais de 50% do componente sólido). Mais de 20% desses tumores têm focos de diferenciação escamosa (Figura 18.38 B). O *carcinoma tipo II* tem padrão histológico semelhante ao do carcinoma seroso ou de células claras do ovário (ver adiante), podendo ter padrão papilífero.

O tumor progride com invasão direta do miométrio e, por con-tiguidade, atinge estruturas periuterinas; por via linfática, acomete linfonodos inguinais, pélvicos e para-aórticos. Tardiamente, pode disseminar-se por via hematogênica, causando metástases em pulmões, peritônio, ovários, fígado, intestinos, vagina e bexiga. O estadiamento está indicado no Quadro 18.5.

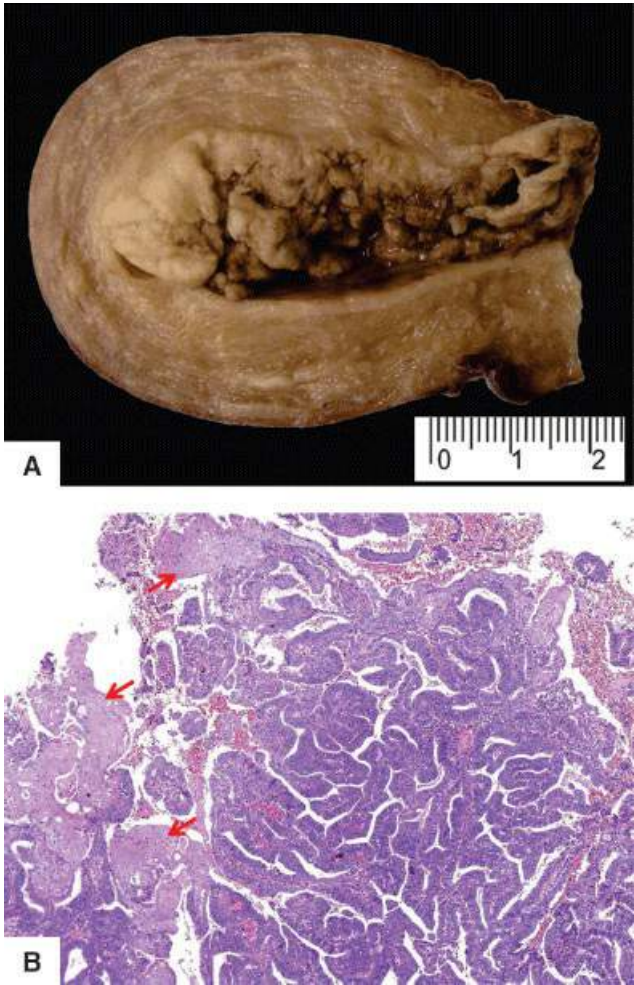



Figura 18.38 Adenocarcinoma do endométrio. **A.** Lesão vegetante, pa-pilífera e infiltrativa, que ocupa parte da cavidade uterina. (Cortesia da Dra. Cynthia Koepel Berenstein, Belo Horizonte-MG.) **B.** Aspecto histológico da lesão, que forma estruturas glandulares ramificadas, justapostas, com despolarização do epitélio. Notar áreas com diferenciação escamosa

(*setas*) – adenocarcinoma tipo I.

Quadro 18.5 Estadiamento do carcinoma endometrial segundo a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO, 1988)

Estádio I	Tumor confinado ao corpo uterino	
	IA	Tumor limitado ao endométrio
	IB	Tumor invade menos de metade da espessura do miométrio
	IC	Tumor invade mais de metade da espessura do miométrio
Estádio II	Tumor estende-se ao colo uterino	
	IIA	Extensão ao colo é limitada às glândulas endocervicais
	IIB	Tumor invade o estroma cervical
Estádio III	Infiltração regional do tumor	
	IIIA	Tumor invade a serosa uterina ou anexos, ou há citologia peritoneal positiva
	IIIB	Metástases vaginais
IIIC	Tumor alcança a pelve ou linfonodos para-aórticos	
Estádio IV	Doença pélvica avançada ou metástases a distância	
	IVA	Tumor invade a mucosa da bexiga ou retossigmoide
	IVB	Metátases a distância

Tumores mistos epiteliais e do estroma endometrial

Tumores mistos epiteliais e mesenquimais (tumores müllerianos mistos) são neoplasias incomuns, bifásicas, que se caracterizam por apresentar diferenciação tanto epitelial quanto mesenquimal. Tais tumores têm histogênese controversa, porém estudos de genética molecular, imuno-histoquímicos e clinicopatológicos indicam que devem ser classificados como variantes de carcinoma. São eles: *adenofibroma*, com componentes epitelial e estromal benignos; *adenossarcoma*, com elementos epitelial benigno e mesenquimal maligno; *carcinofibroma*, formado por tecido epitelial maligno e mesenquimal benigno; e *carcinossarcoma* ou *tumor mülleriano misto maligno*, que apresenta uma mistura de células epiteliais e mesenquimais com características de malignidade. O último é o mais frequente dos quatro, acomete preferencialmente mulheres idosas (média de 65 anos) e é altamente agressivo, com sobrevida média de cinco anos em apenas 20 a 40% dos casos.

O *nódulo do estroma endometrial* representa neoplasia benigna bem delimitada formada por células que se assemelham às células do estroma endometrial em sua fase proliferativa, com baixo índice mitótico. Os nódulos variam de 5 mm a 15 cm e podem fazer protrusão na cavidade uterina ou situar-se na intimidade do miométrio. São de difícil distinção com o *sarcoma do estroma de baixo grau*, que também mostra proliferação de células com padrão do estroma e baixo índice mitótico. No entanto, o sarcoma estromal apresenta infiltração periférica e tem capacidade metastática. O *sarcoma do estroma de alto grau* apresenta maior pleomorfismo nuclear e índice mitótico elevado. Translocações cromossômicas diferentes têm sido detectadas nos sarcomas de alto e baixo grau, que são quase específicas para essas neoplasias. O índice de recorrência é alto e metástases são comuns, especialmente nas lesões de alto grau, que podem surgir muitos anos após o diagnóstico inicial, às vezes décadas.

▸ Miométrio

Inflamações

Miometrites são quase sempre secundárias a infecções da cavidade uterina e, mais frequentemente, encontram-se associadas a infecção puerperal ou aborto infectado. Miometrites podem ser causadas por vários microrganismos, sendo mais frequentes bactérias anaeróbias, estafilococos, estreptococos e gonococos. A complicação mais importante das miometrites é a sua disseminação a distância, resultando em endocardite infecciosa, abscessos pulmonares e choque séptico.

Hipertrofia

Hipertrofia do miométrio caracteriza-se por espessamento da parede uterina, resultando em aumento simétrico do volume e do peso do órgão. Considera-se peso anormalmente aumentado, indicando hipertrofia do miométrio, quando o útero apresenta mais de 130 g em nulíparas, 210 g em multíparas com um a três filhos e 250 g em multíparas com quatro ou mais

filhos.

Leiomioma

O leiomioma é a neoplasia uterina mais comum, estando presente em até 75% das mulheres acima de 30 anos, sendo mais comuns na raça negra; no entanto, pode surgir desde a adolescência até a menopausa. O crescimento do tumor é afetado pelos hormônios sexuais, pois suas células possuem receptores para estrógenos e progesterona. O tumor pode aumentar de tamanho durante terapia com estrógenos ou progesterona e durante a gravidez, quando sofre crescimento rápido e hemorragias, e tende a reduzir de volume após a menopausa.

Cerca de 40% dos leiomiomas exibe alterações cromossômicas, notadamente rearranjos no braço curto do cromossomo 6 e deleções no braço longo do cromossomo 7. Destacam-se alterações nos genes da família *high mobility group* (HMG), em especial a subfamília HMGA, responsáveis por alterações conformacionais no DNA que favorecem a transcrição, replicação, recombinação e reparo. Mutações no gene *MED12*, estimulador de expressão gênica, são também relatadas.

Macroscopicamente, o leiomioma, único ou múltiplo, é nodular, bem delimitado, firme, fasciculado e brancacento. O tamanho varia de poucos milímetros até grandes massas, podendo atingir 15 kg de peso. De acordo com sua localização no miométrio, o leiomioma pode ser subseroso, intramural ou submucoso (Figura 18.39 A). Microscopicamente, a neoplasia é constituída por células musculares lisas dispostas em feixes entrecruzados, de aspecto homogêneo, sem atipias e com raras mitoses (Figura 18.39 B). O número de figuras de mitose (até 5 por 10 campos de grande aumento no leiomioma) é um dos critérios para o diagnóstico diferencial com liomiossarcoma bem diferenciado. Algumas variantes de leiomioma podem trazer dificuldades na distinção com leiomossarcomas, como o leiomioma celular, o de núcleos bizarros e o leiomioma mitoticamente ativo.

A leiomiomatose é condição na qual todo o miométrio é subs-tituído por inúmeros pequenos nódulos constituídos por músculo liso sem atipias, disposto em feixes que se fundem com a musculatura do miométrio, resultando em aumento de volume do útero.

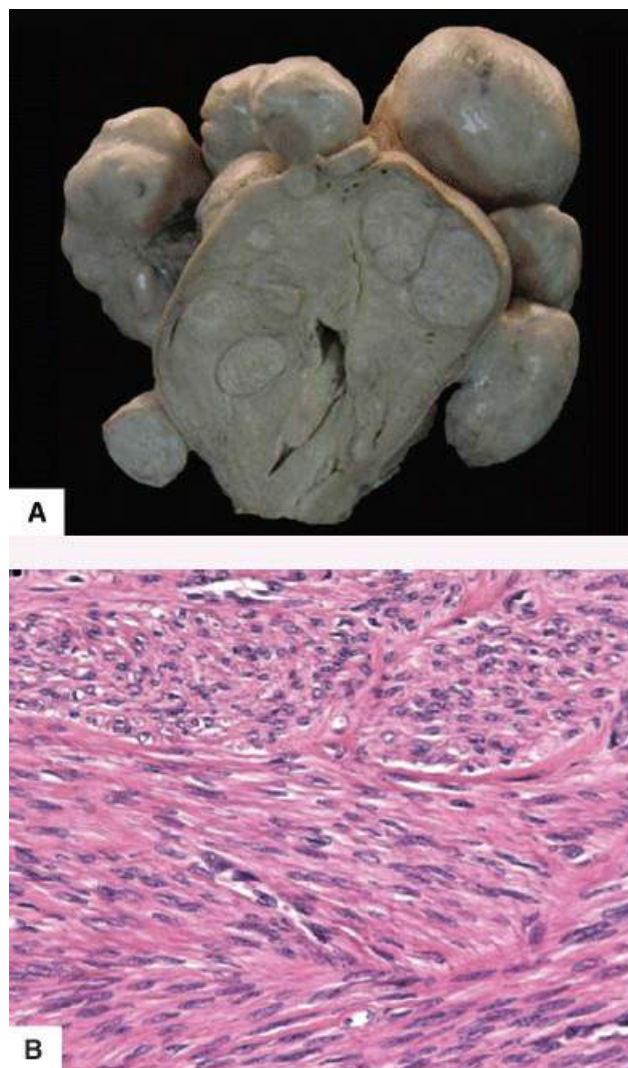



Figura 18.39 A. Leiomiomas intramurais e subserosos, que modificam a arquitetura uterina. **B.** Aspecto microscópico. Notar a disposição fasciculada das células musculares lisas.

Aspectos clínicos

Em geral, os leiomiomas são assintomáticos, sendo seu diagnóstico feito por métodos de imagem (p. ex., ultrassonografia). As manifestações clínicas dependem do número de tumores, de sua localização no miométrio (submucoso, intramural e/ou subseroso) e do tamanho. Apenas uma minoria requer tratamento. Os sinais e sintomas mais comuns são sangramento uterino anormal, especialmente menorragia, dismenorreia e sensação de peso na pelve. Dependendo da localização e do volume, o tumor pode ser palpado. Como o aumento de volume pode comprimir estruturas vizinhas (p. ex., reto e bexiga), pode haver constipação intestinal e incontinência urinária. Algumas vezes, o tumor pode perturbar a evolução de uma gravidez e ser causa de abortamento de repetição; quando no istmo, impede a dilatação do colo durante o parto, prejudicando a descida e a expulsão do feto. Leiomiomas submucosos polipoides causam estímulo de contração e, muitas vezes, são impulsionados em direção ao istmo, podendo alcançar o orifício externo do colo uterino. Com a torção e/ou compressão do pedículo, vasos podem ser obstruídos, causando necrose e eliminação da lesão pela vagina, com sangramento (leiomioma parido).

Leiomiossarcoma

O leiomiossarcoma representa entre 1 e 2% das neoplasias malignas do útero e ocorre sobretudo em mulheres acima de 50 anos. A maioria dos leiomiossarcomas é intramural, podendo acometer também o colo uterino. Em menos de 1% dos casos em que se suspeita de leiomioma, tem-se um leiomiossarcoma. Aberrações cromossômicas complexas, numéricas e estruturais, são encontradas em leiomiossarcomas, sugerindo instabilidade genética como marcador de malignidade. No entanto, não existe um marcador específico do tumor. O quadro clínico é inespecífico: sangramento vaginal anormal, dor pélvica e massa palpável representam as manifestações mais frequentes, podendo ser confundidos com o próprio leiomioma, mas também entram no diagnóstico diferencial hemorragia uterina disfuncional, pólipos ou hiperplasia de endométrio ou adenocarcinoma endometrial.

O leiomiossarcoma forma tumor com dimensões usualmente maiores do que as do leiomioma e apresenta-se como massa única, com limites pouco definidos, de coloração amarelo-acinzentada ou rósea, frequentemente com áreas de necrose e hemorragia (Figura 18.40). A neoplasia é formada por células fusiformes com citoplasma eosinofílico, núcleos hipercromáticos e cromatina grosseira (Figura 18.41). Os principais critérios para o diagnóstico de leiomiossarcoma são hipercelularidade, atipias nucleares, 10 ou mais figuras de mitose em 10 campos de grande aumento e necrose. Tamanho do tumor, índice mitótico, invasão vascular, necrose e estadiamento são os principais fatores prognósticos.

Figura 18.40 Leiomiossarcoma. Tumor nodular de limites imprecisos e coloração amarelada, com áreas de necrose e hemorragia.

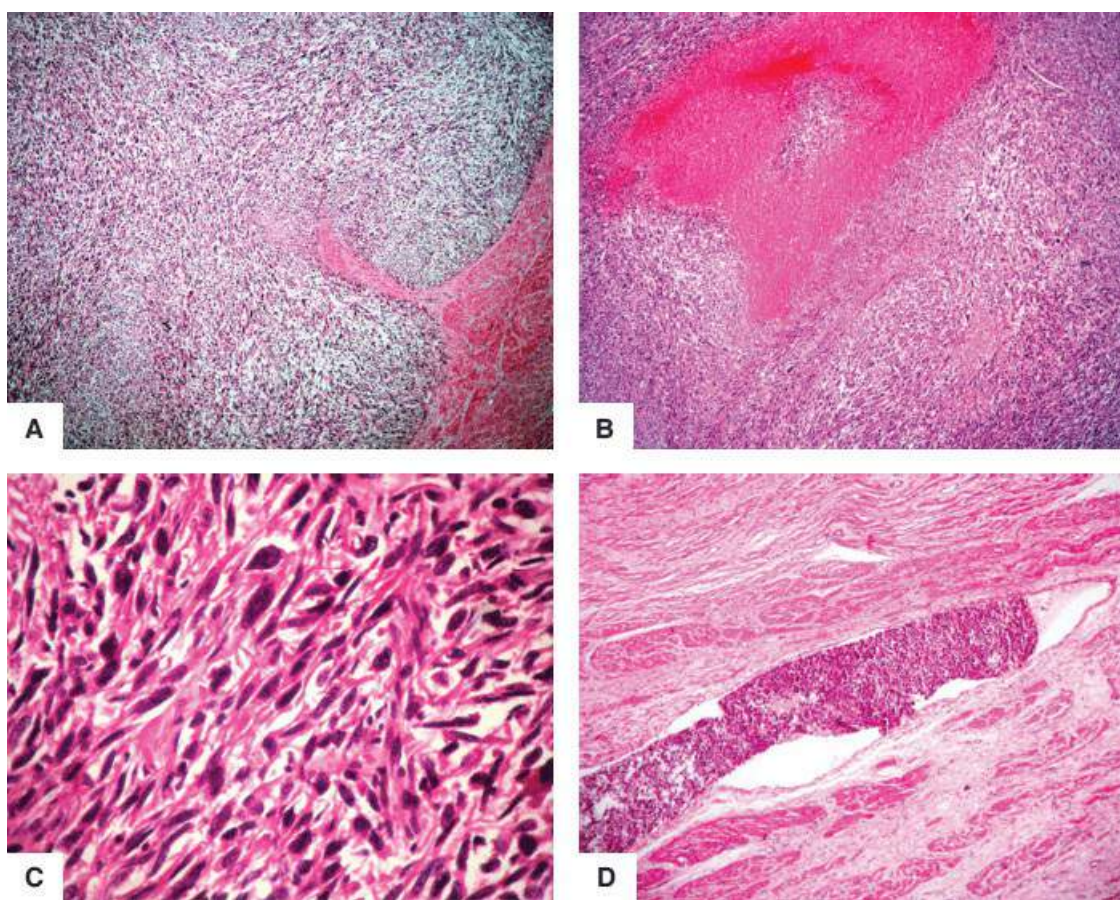



Figura 18.41 Leiomiossarcoma. Aspectos microscópicos. **A.** Lesão hipercelular formando feixes desordenados de células. **B.** Necrose e hemorragia. **C.** Atipias celulares. **D.** Êmbolo neoplásico venoso.

Tubas uterinas

Alterações da circulação

Hematossalpinge consiste em coleção de sangue na cavidade das tubas. Para que ocorra, é necessário primeiro que a extremidade abdominal das tubas seja obstruída e, depois, que o extravasamento de sangue seja abundante ou repetido (hemorragias pequenas são facilmente absorvidas). Na maioria das vezes, a hematossalpinge resulta de gravidez tubária interrompida; nesse caso, o sangue coagula dentro da tuba. Causas menos frequentes são menstruação, doenças infecciosas, salpingites agudas hemorrágicas, intoxicações (fósforo) e diátese hemorrágica. Nesses casos, o sangue não se coagula e distende progressivamente a tuba, que pode se transformar em tubo tortuoso e grande, como salsicha. A longo prazo, o sangue é lentamente absorvido. Infecção secundária é comum, causando supuração e *piossalpinge*. Pode haver ainda perfuração na cavidade peritoneal e o reto, causando *hematocele retrouterina* ou peritonite.

Infarto hemorrágico ocorre quando a tuba é envolvida por tumores do ovário com torção de seu pedículo (ver Figura 18.51). Clinicamente, o quadro é de abdome agudo, com indicação cirúrgica.

Inflamações

Salpingites, as afecções mais comuns da tuba, podem ser causadas por qualquer microrganismo, sendo os mais incriminados gonococos, *Chlamydia*, estreptococos, *E. coli* e anaeróbios (especialmente após aborto). A partir de salpingites, o processo pode se propagar para o ovário, ligamentos ou peritônio pélvico, causando *pelviperitonite*. Clinicamente, este quadro inflamatório peritoneal é conhecido como *doença inflamatória pélvica*, interpretado como um processo dinâmico, com manifestações variáveis, de acordo com a intensidade da inflamação, ora limitada às tubas e ao útero, ora envolvendo os ovários e o peritônio.

Os microrganismos podem alcançar a tuba a partir de: (1) endométrio, durante a fase intermenstrual. É a via mais comum, e a salpingite inicia-se na mucosa (endossalpingite); (2) peritônio, em casos de peritonite; é a via menos comum. Os germes penetram pelo óstio abdominal (endossalpingite) ou através do peritônio, provocando perissalpingite; (3) vasos linfáticos e, raramente, sanguíneos do miométrio, provocando salpingite intersticial; (4) esperma, no decorrer do intercurso sexual.

Salpingites agudas

São causadas por bactérias da microbiota vaginal inferior ou são adquiridas por transmissão sexual. O gonococo e a *Chlamydia trachomatis* são os agentes mais frequentes, especialmente o primeiro, que alcança a tuba por refluxo menstrual, com quadro clássico de dor pélvica poucos dias após a menstruação. Estudos bacteriológicos mostram padrão polimicrobiano, com associação especialmente com agentes anaeróbios (bacteroides e peptoestreptococos) e aeróbios (*E.*

coli). É possível que ocorra infecção prévia transitória pelo gonococo, já que anticorpos séricos contra este são detectados em algumas pacientes.

Ao exame histológico, a mucosa tubária sofre descamação e erosão e torna-se edemaciada e intensamente infiltrada pelo exsudato inflamatório (Figura 18.42), com neutrófilos, linfócitos, macrófagos e número variado de plasmócitos. Com a extensão às fímbrias, pode haver obstrução, sendo a tuba transformada em "saco de pus" (Figura 18.43), formando *piossalpinge* ou *abscesso tubário*. Se o processo progride para a cavidade peritoneal ou se estende para o ovário, a bexiga e o reto, forma-se muitas vezes abscesso tubo-ovariano (ver Figura 18.53), uni ou bilateral. Se há cura por reabsorção do exsudato, pode surgir fibrose, com obstrução da tuba e aderências tubo-ovarianas. Quando ocorre supuração tubária, pode haver precipitação de sais de cálcio no material purulento. *Actinomyces israelli*, que é parte da microbiota genital normal, pode também causar abscesso tubo-ovariano (ver Figura 18.53 D).

Salpingites crônicas

Salpingites crônicas são relativamente comuns e geralmente resultam de salpingites agudas, apesar de às vezes serem secundárias à propagação de processos inflamatórios vizinhos. Na evolução de processos agudos, a tuba adquire aspecto cicatricial, com infiltrado inflamatório de mononucleares e cicatrizes. Nos casos de piossalpinge em que o pus é "lavado" pela entrada e saída de fluidos na luz da tuba, tornando-se incolor como água, forma-se lesão cística transparente (*hidrossalpinge*), especialmente nas porções ampular ou infundibular (Figura 18.44), condição frequente em explorações cirúrgicas e muito confundida com cisto seroso do ovário. A importância das salpingites crônicas resulta do fato de representarem a causa principal de esterilidade feminina e de gravidez ectópica. Os avanços propedêuticos na área ginecológica com os métodos de imagem (p. ex., ultrassonografia), aparelhos ópticos e exames contrastados (salpingografias) têm contribuído para o diagnóstico e o tratamento dessas afecções.

Salpingites granulomatosas

A *tuberculose tubária* é a doença mais comum deste grupo, sendo secundária à tuberculose de outros órgãos, principalmente pulmões, intestinos e rins, por disseminação hematogênica. A tuberculose da tuba representa, em geral, a primeira localização da infecção genital que, por via descendente, atinge endométrio, colo uterino e, às vezes, vagina e vulva. Morfologicamente, a tuberculose nas tubas tem os mesmos aspectos da doença em outros locais. Formam-se nódulos amarelados na serosa, às vezes confluentes, com ou sem necrose. Com certa frequência, a infecção propaga-se ao ovário, originando aderências. Na tuberculose miliar generalizada, as tubas quase sempre estão comprometidas.

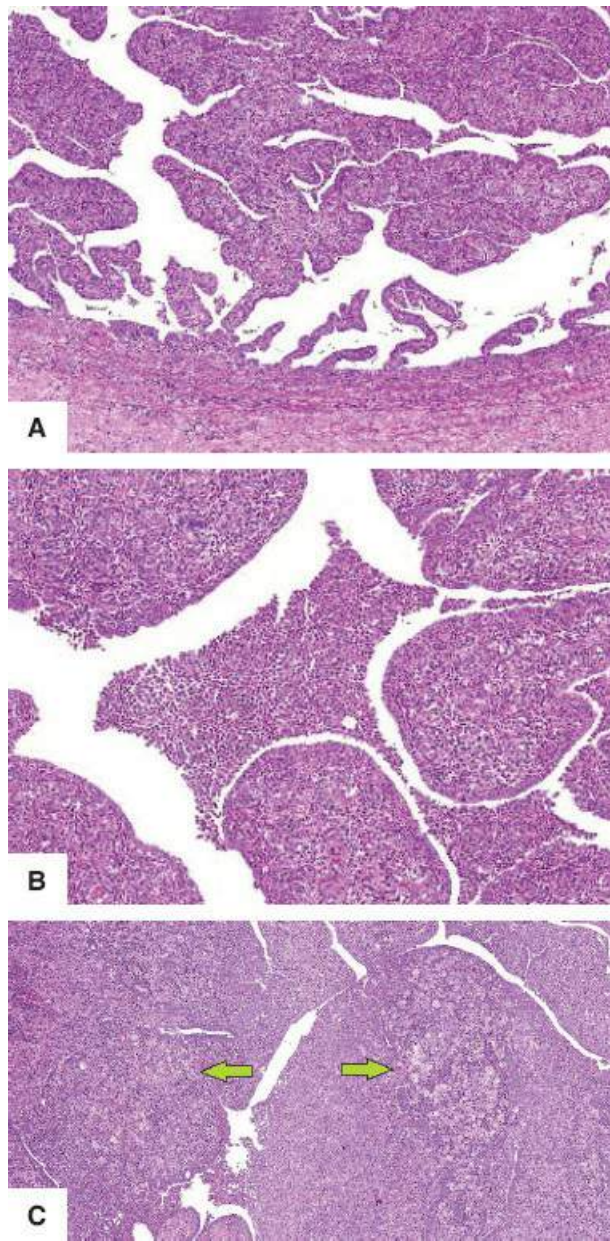



Figura 18.42 Salpingite aguda purulenta. **A.** Edema da mucosa com distorção da arquitetura, com abundante exsudato inflamatório no estroma e extensão à parede. **B.** Detalhe do infiltrado, rico em neutrófilos e macrófagos, com agressão e erosão do epitélio, além de exsudação para a luz da tuba. **C.** Áreas com acúmulos de macrófagos xantomizados (*setas*).

Tumores

Pequenos cistos de conteúdo seroso, em geral com até 2 cm e localizados próximo das fímbrias ou do ligamento largo, são conhecidos como *hidátides de Morgagni*, sendo resultantes de remanescentes dos ductos müllerianos.

Neoplasias primárias das tubas são raras, sendo difícil seu diagnóstico pré-operatório. O tumor adenomatoide, a neoplasia benigna mais frequente da tuba, tem origem mesotelial e apresenta-se como nódulo subseroso, geralmente de pequena dimensão. O adenocarcinoma seroso é o tumor maligno mais comum das tubas, mas o mais raro entre as neoplasias do sistema genital feminino; apresenta aspectos morfológicos e comportamento biológico semelhantes aos do seu correspondente ovariano.

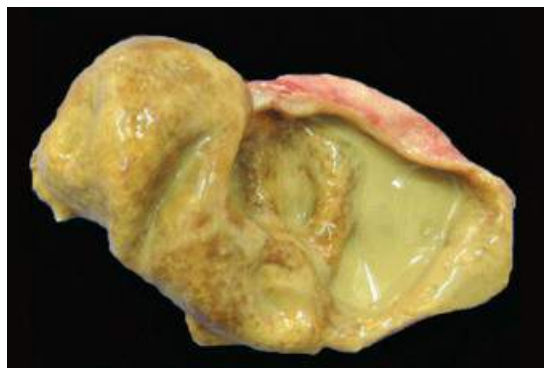



Figura 18.43 Piossalpinge. Cavidade tubária dilatada e preenchida por abundante material purulento.

Figura 18.44 Hidrossalpinge à esquerda.

Ovários

■ Cistos não neoplásicos

Cistos não neoplásicos são lesões comuns, de grande interesse clínico e sobretudo cirúrgico, relacionadas muitas vezes com alterações funcionais do ovário (hiperestrogenismo) e hemorragia uterina disfuncional. Em exames de imagem (p. ex., ultrassonografia pélvica), constituem diagnóstico diferencial com neoplasias císticas. Quando se rompem, provocam hemorragia que pode ser volumosa.

Cistos foliculares, resultantes de folículos não rotos, são tão comuns que podem ser considerados variação normal da evolução dos folículos ovarianos. Tais cistos são geralmente pequenos (< 2,0 cm e, raramente, atingem 5,0 cm), únicos ou múltiplos e têm superfície interna lisa, sem massas vegetantes na luz. O conteúdo é seroso, cristalino ou discretamente hemorrágico (Figura 18.45). Microscopicamente, os cistos são revestidos por células da granulosa ou da teca, com ou sem luteinização. Como podem produzir estrógenos, às vezes causam hiperestrogenismo e hemorragias uterinas acíclicas ou disfuncionais. Podem também favorecer torção do ovário. Em geral, os cistos foliculares regridem espontaneamente em dois ou três meses.

Figura 18.45 Cistos foliculares, alguns com conteúdo discretamente hemorrágico.

Cistos do corpo lúteo resultam de hemorragia excessiva no corpo lúteo e do fechamento cicatricial precoce no ponto de ovulação. Em geral, medem mais de 2,5 cm. A parede é castanho-amarelada, a superfície interna é lisa e o conteúdo é hemorrágico no início (Figura 18.46) e incolor quando ocorre sua reabsorção. Os cistos são revestidos por células da teca e da granulosa luteinizadas. Tais cistos são frequentemente confundidos com cistos endometrióticos durante cirurgia. Sua ruptura ou torção com hemorragia abdominal pode simular gravidez ectópica.

Cistos luteínicos da gravidez podem ser únicos ou múltiplos e surgir em gestação única ou múltipla; em gravidez única, cistos múltiplos são pouco comuns. Quando múltiplos, geralmente estão associados a mola hidatiforme, coriocarcinoma ou gravidez gemelar. Tais cistos se formam pela ação prolongada de gonadotrofinas coriônicas, bastante elevadas nessas condições, resultando em luteinização da teca. Os cistos são grandes e contêm líquido citrino. Microscopicamente, trata-se de cistos foliculares revestidos por células da teca, com ou sem camada granulosa interna. A teca é frequentemente luteinizada; a camada granulosa pode ser ou não luteinizada. Os cistos involuem espontaneamente após o parto ou remoção da mola ou do coriocarcinoma. Macroscopicamente, simulam neoplasia.

Figura 18.46 Cisto do corpo lúteo.

Cistos endometrióticos representam formas císticas de endometriose, sendo mais frequentes entre a quarta e a quinta décadas. São uni ou bilaterais, quase sempre múltiplos. Podem estar ou não acompanhados de endometriose em outro local. Aparecem como nódulos vermelho-azulados ou pardo-amarelados, cobertos por aderências fibrosas, podendo atingir 10 a 15 cm; causam dor e podem provocar infertilidade. Seu conteúdo é caracteristicamente vermelho-escuro e espesso, sendo por isso denominados cistos achocolatados (Figura 18.47). Microscopicamente, são revestidos por epitélio e estroma endometriais, com áreas de hemorragia recente e antiga. Na fase final, o tecido endometrial é reabsorvido, ficando apenas a parede fibrosa contornando áreas de hemorragia e grande número de macrófagos com hemossiderina. Tais cistos podem estar associados a carcinoma do endométrio ou a carcinoma endometrioide do ovário.

Outros cistos, representados por *cistos de inclusão do epitélio de superfície* (celômicos), *cistos de corpos albicans* e *cistos de Walthard* (revestidos por epitélio urotelial metaplásico), são frequentes, porém na grande maioria dos casos são pequenos e assintomáticos, sem atividade hormonal.

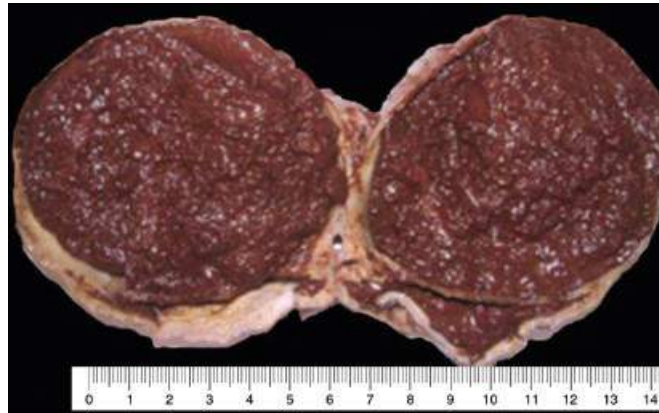



Figura 18.47 Cisto endometriótico. Cisto volumoso de conteúdo hemorrágico ocupando todo o ovário (cisto achocolatado).

Doença de ovários policísticos

Também conhecida como *síndrome de Stein-Leventhal*, a doença de ovários policísticos é condição relativamente comum (6 a 10% das mulheres em idade reprodutiva), mais frequente em jovens (terceira década) e caracterizada por: (1) ovários esclerocísticos; (2) oligoamenorreia e ciclos anovulatórios, levando a infertilidade; (3) manifestações androgênicas, inclusive hirsutismo, acne e alopecia. Em alguns casos, associam-se obesidade, resistência à insulina e diabetes melito tipo II.

O evento primário da síndrome permanece desconhecido, embora alguns estudos apontem como distúrbio básico disfunção enzimática ovariana que leva a produção aumentada de andrógenos (androstenediona) (Figura 18.48); estes, por sua vez, são convertidos perifericamente (tecido adiposo) em estrógenos (estrona). Andrógenos ovarianos em excesso levam a maturação folicular anômala, com formação de múltiplos cistos foliculares, atresia folicular prematura e anovulação. A formação acíclica de estrógenos inibe a síntese de FSH e estimula a produção de LH. Elevação persistente dos níveis de LH (o que, segundo alguns autores, seria o evento primário) estimula as células da teca interna a produzir androstenediona. Resistência periférica à insulina também parecer ser o evento primário da síndrome.

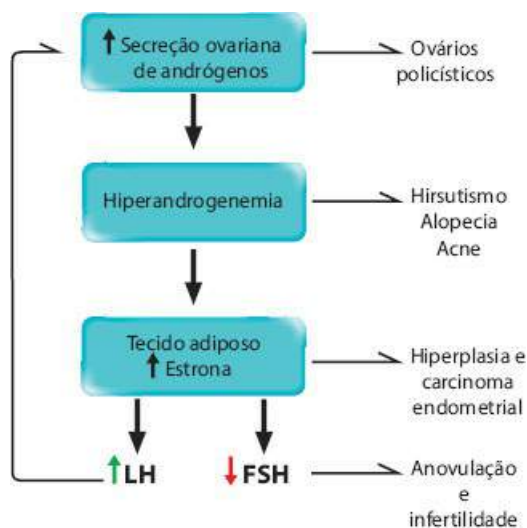



Figura 18.48 Esquema sobre a patogênese da doença de ovários policísticos.

Macroscopicamente, os ovários estão aumentados de volume e têm superfície externa brancacenta, perolácea e lisa (aparência de "ovos de galinha"). Ocasionalmente, os ovários podem ter tamanho normal. A superfície de corte mostra diversos cistos subcapsulares de tamanhos variados, envoltos por estroma denso (Figura 18.49). Microscopicamente, encontram-se espessamento fibroso da cápsula e numerosos cistos foliculares, com hiperplasia e luteinização da teca interna. Estigmas de ovulação (corpo lúteo e corpos brancos) estão em geral ausentes.

Figura 18.49 Ovários policísticos (síndrome de Stein-Leventhal). Numerosos cistos na cortical ovariana e espessamento do estroma (*setas*).

A evolução clínica é lenta. Devido ao hiperestrogenismo prolongado, as pacientes apresentam risco aumentado de desenvolver hiperplasia e adenocarcinoma endometriais e carcinoma da mama. A doença pode ser tratada com hormônios reguladores do ciclo menstrual, fármacos indutores de ovulação ou cirurgia com ressecção em cunha dos ovários.

Hiperplasia | Hipertecose estromal

Trata-se de distúrbio relativamente comum, caracterizado por hiperplasia das células tecoestromais e ninhos de luteinização. A lesão incide preferencialmente após a menopausa, podendo ocorrer também em mulheres jovens e associada à doença de ovários policísticos. Um ou, mais comumente, ambos os ovários encontram-se aumentados de volume (até 7 cm de diâmetro) e têm superfície de corte branco-amarelada e firme, algumas vezes simulando tumores sólidos. Histologicamente, observam-se hiperplasia do estroma, que forma feixes desordenados, sem elementos foliculares, notando-se ninhos de células com vacúolos lipídicos (Figura 18.50). Como as células tecoestromais produzem andrógenos e estrógenos, as pacientes podem apresentar graus variados de virilização, hemorragia uterina disfuncional, hiperplasia e carcinoma endometrial.

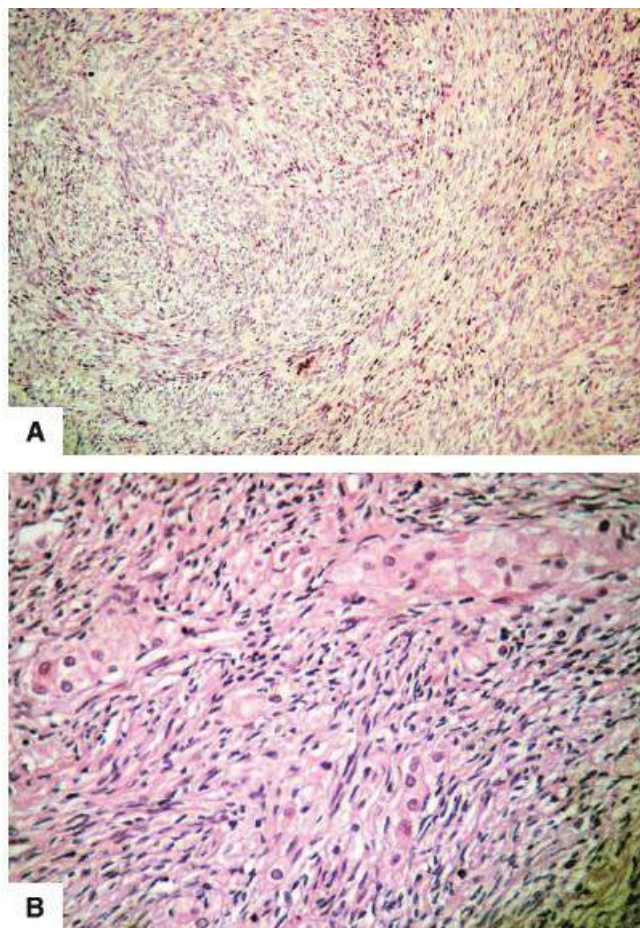



Figura 18.50 Hipertecose estromal. **A.** Hiperplasia do estroma, sem elementos foliculares. **B.** Ninhos de células luteinizadas no estroma.

Torção e infarto hemorrágico

Trata-se de condição frequente em cirurgias de urgência ou em laparotomias exploradoras, em pacientes com sintomatologia de abdome agudo, simulando apendicite. Torção e infartosão mais comuns em pacientes com tumores (benignos ou malignos) e cistos volumosos do ovário seguidos de torção do seu pedículo, com necrose e inundação hemorrágica (apoplexia), geralmente englobando a tuba uterina (Figura 18.51).

Figura 18.51 Torção e infarto hemorrágico do ovário e da tuba uterina.

Edema

Edema acentuado do ovário, que ocorre em mulheres jovens (21 anos em média), crianças ou adolescentes, resulta de torção intermitente do meso-ovário. Em 90% dos casos, o processo é unilateral, resultando em ovário volumoso (média = 11 cm) e com superfície de corte gelatinosa, simulando neoplasia (Figura 18.52). A lesão provoca dor ou desconforto abdominal baixo, algumas vezes episódico, e massa anexial palpável. Microscopicamente, há edema acentuado e difuso. A maioria dos casos exige tratamento cirúrgico, para esclarecimento diagnóstico e para prevenção de torção com infarto hemorrágico. Alguns casos podem ser tratados de forma conservadora (pexia do ovário).

Figura 18.52 Edema acentuado do ovário. Ovário volumoso, com superfície gelatinosa e brilhante. (Cortesia do Dr. Stanley de Almeida Araújo, Belo Horizonte, MG.)

Inflamações

Inflamações do ovário (ooforites) são raras e, quase sempre, secundárias a inflamações da tuba (doença inflamatória pélvica, Figura 18.53). Os agentes mais comuns são gonococos, estafilococos e bactérias anaeróbias. Algumas vezes, são secundárias a inflamação do sigmoide ou do apêndice cecal. Infecção hematogênica é rara. Ooforite pode ocorrer também após parotidite, sarampo ou outras viroses exantemáticas agudas, em geral em crianças; aparece ainda como complicação de infecção puerperal, quando ocorre passagem de microrganismos do útero para o ovário através de vasos linfáticos parametriais. Tuberculose do ovário é rara e quase sempre secundária a tuberculose da tuba ou do peritônio. Actinomicose, também rara, é geralmente secundária a infecção ascendente, em pacientes usuárias de DIU. Ooforite autoimune é condição muito rara, podendo levar a infertilidade.

▸ Neoplasias

Neoplasias ovarianas são frequentes e podem ser benignas, malignas ou de malignidade intermediária. Cerca de 80% são benignas, ocorrendo entre 20 e 45 anos de idade. As neoplasias malignas são mais comuns entre 45 e 65 anos e ocupam o terceiro lugar entre os cânceres do sistema genital feminino, após os carcinomas do colo uterino e do endométrio. Por causa do seu diagnóstico geralmente tardio, o câncer ovariano apresenta elevada letalidade, sendo responsável por quase metade das mortes por câncer do sistema genital feminino.

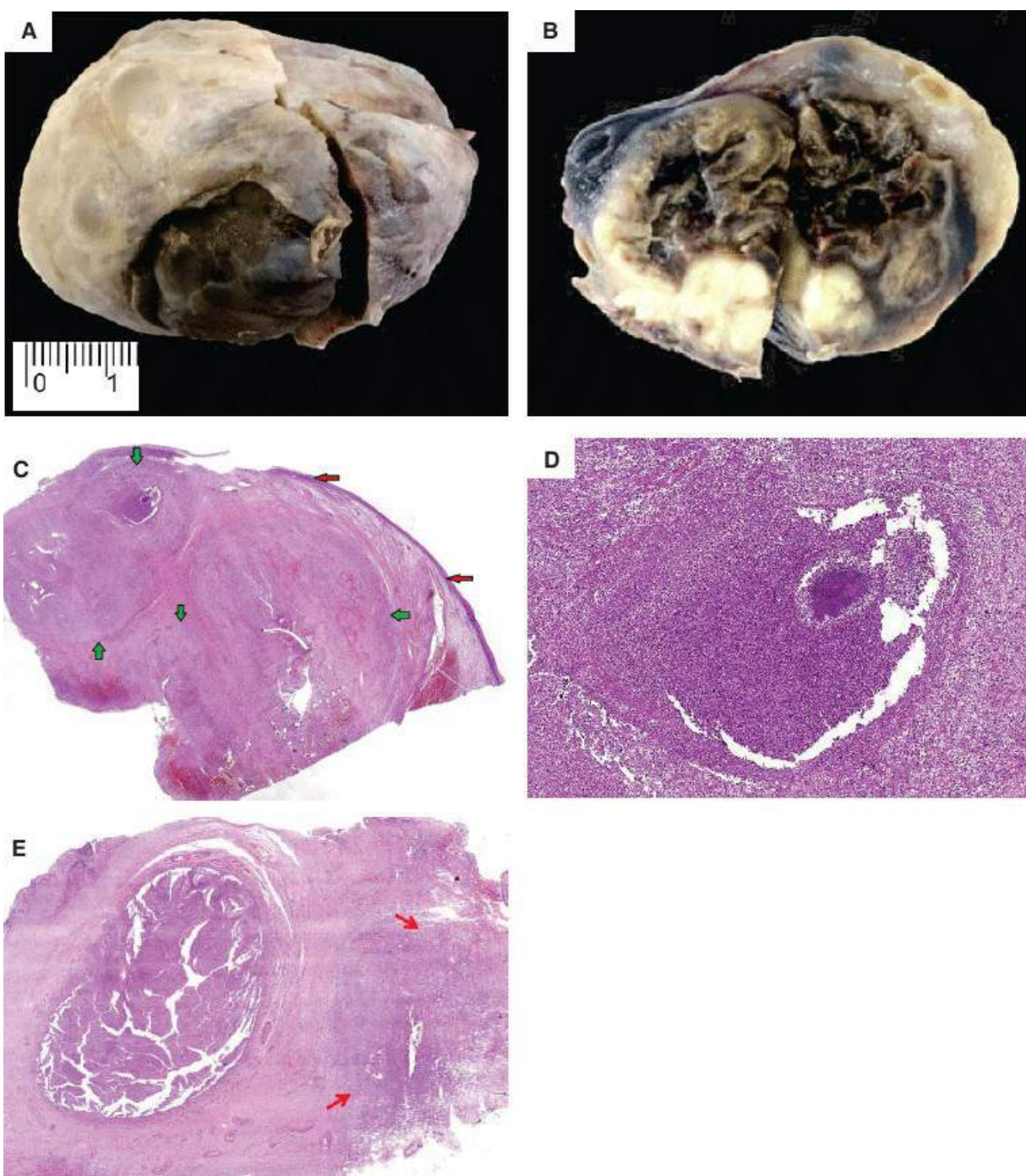



Figura 18.53 Doença inflamatória pélvica. Abscesso tubo-ovariano **A.** Ovário com cápsula espessada, com deposição de fibrina, notan-do-se área hemorrágica, rota. (Colaboração do Dr. César Augusto Bueno dos Santos, Belo Horizonte-MG.) **B.** Superfície de corte da área hemorrágica mostrando centro necrótico, com abscesso. **C.** Aspecto histológico do ovário (superfície destacada pelas *setas vermelhas*) com múltiplos abscessos (*setas verdes*) **D.** Detalhe do abscesso para mostrar colônias de bactérias com padrão filamentoso (*Actinomyces sp.*). **E.** Tuba uterina com exsudato inflamatório na parede e no me-sossalpinge (*setas*).

Entre os fatores de risco, destacam-se nuliparidade, baixa utilização de contraceptivos orais, história familial e disgenesia gonádica. Nuliparidade e não utilização de contraceptivos orais favorecem ovulações múltiplas. Segundo uma teoria, a ovulação causaria perda da integridade do epitélio ovariano superficial seguida de regeneração, mutações múltiplas e, finalmente, transformação maligna. Laqueadura tubária reduz o risco de câncer ovariano por mecanismo ainda desconhecido, sendo particularmente indicada em pacientes com risco familial. Aproximadamente 7% das mulheres com câncer do ovário apresentam um ou mais parentes com a doença. Os genes mais mutados no câncer ovariano familial são o *BRCA-1* e o *BRCA-2*. Síndromes de neoplasias múltiplas envolvendo ovários, mama e cólon são bem conhecidas, como a síndrome de Lynch tipo II (síndrome do carcinoma colônico hereditário sem polipose), que envolve alterações em genes de reparo do DNA.

A classificação dos tumores ovarianos é assunto controverso. Para fins práticos, será aqui adotada uma classificação simplificada, baseada na classificação da OMS (2014), segundo a qual os tumores são classificados conforme a sua origem: (1) epitélio de revestimento superficial (epitélio celômico); (2) células germinativas oriundas do saco vitelino; (3)

mesênquima ovariano, inclusive o componente endócrino (cordões sexuais). Além desses, os ovários podem ser sede de metástases de tumores de diversos órgãos (Quadro 18.6).

■ Tumores originados do epitélio de revestimento

Tumores originados do epitélio de revestimento são os mais frequentes do ovário (65 a 70% de todos os tumores do órgão) e os mais comuns entre as neoplasias malignas ovarianas; originam-se do epitélio celômico, que possui capacidade de diferenciação para epitélios dos tipos tubário (serossecretor), endocervical (mucossecretor), endometrial (endometrioide) ou de padrão gastrointestinal. As neoplasias são subclassificadas de acordo com alguns parâmetros: (a) tipo de diferenciação epitelial (serosos, mucinosos, endometrioides etc.); (b) localização da proliferação epitelial (superficial ou intracística); (c) comportamento biológico (benignos, malignos e intermediários ou *borderline*).

Estudos genéticos e de correlação clinicopatológica propuseram um modelo de carcinogênese, ainda em aprimoramento, que divide os tumores epiteliais malignos em duas categorias. Os *tumores tipo 1*, que têm como precursores tumores *borderline* (tumor proliferativo atípico) e endometriose, são de baixo grau e relativamente indolentes. Incluem-se nesta categoria o carcinoma seroso de baixo grau, o carcinoma endometrioide de baixo grau e o carcinoma mucinoso. Os genes mais mutados são *KRAS* e *BRAF*, seguidos de *PTEN, CTNNB1* (β-catenina) e *PI3K*. Os *tumores tipo 2*, responsáveis pela maioria das mortes por essa neoplasia, são geralmente neoplasias de alto grau, agressivas, das quais se desconhece um precursor comum. É reconhecida associação entre o tumor seroso de alto grau, um dos tumores do tipo 2 e o carcinoma seroso intraepitelial tubário (CSIT) localizado na porção fimbrial. Mutações em *TP53* são encontradas em mais de 75% dos casos de CSIT. Recentemente, mutação na p53 foi descrita no epitélio tubário morfologicamente normal, o que representaria uma “assinatura” do CSIT antes da sua detecção. Assim, mutação no *TP53* teria também importância na fase inicial do desenvolvimento do carcinoma ovariano seroso de alto grau. Outros tipos de carcinoma tipo 2 são o carcinoma endometrioide de alto grau, o carcinoma indiferenciado e o carcinossarcoma.

Quadro 18.6 Neoplasias ovarianas, segundo a OMS (2014)
Tumores do epitélio superficial/estroma (65 a 70%)
Tumores serosos
Benigno (cistadenoma)
Malignidade limítrofe
Maligno (cistadenocarcinoma)
Tumores mucinosos
Benigno
Malignidade limítrofe
Maligno
Tumores endometrioides
Tumor de células claras
Tumor de Brenner
Tumores de células germinativas (15 a 20%)
Teratomas
Imaturo (geralmente sólido)
Maduro (geralmente cístico)
Monodérmico (*struma ovarii*, carcinoide)
Disgerminoma
Coriocarcinoma
Carcinoma embrionário
Tumor do tipo seio endodérmico
Poliembrioma

Tumor misto de células germinativas
Tumores dos cordões sexuais/estroma (5 a 10%)
Tumor de células da granulosa
Tecoma
Luteoma
Fibroma
Tumores de células de Sertoli-Leydig
Ginandroblastoma
Outros tumores malignos
Tumores metastáticos (5%)

Mutações no gene *BRCA-1* são vistas em 5% das mulheres com câncer do ovário com menos de 70 anos (50% das mulheres com anormalidades nesse gene desenvolvem tumor de ovário entre 49 e 53 anos). A participação de mutações no gene *BRCA-2* é menor, e o tumor surge mais tarde – de 55 a 58 anos. Em 50 a 60% dos tumores de baixo grau, existem mutações em *K-RAS* e *BRAF*.

Tumores serosos

Tumores serosos do ovário, geralmente císticos e revestidos por epitélio colunar ciliado (tipo tubário), representam 40% das neoplasias ovarianas, das quais 60% são benignas, 10% são *borderline* e 30% são malignas (cistadenocarcinomas). Os tumores benignos são encontrados sobretudo na faixa etária reprodutiva, enquanto os malignos predominam em idade mais avançada (56 anos em média). Cistadenocarcinoma seroso é o câncer ovariano mais comum. Na maioria dos casos, tumor benigno é assintomático, sendo achado incidental; lesões volumosas e tumores malignos podem causar dor pélvica crônica, aguda quando associada à torção. Nuliparidade e história familiar parecem ter algum papel na gênese dos tumores malignos, enquanto contraceptivos orais e laqueadura tubária parecem exercer efeito protetor.

As neoplasias serosas podem apresentar implantes na cavidade peritoneal, levando a ascite e aderências entre vísceras, com obstrução intestinal. As neoplasias *borderline* geralmente produzem implantes superficiais sem caráter infiltrativo, denominados implantes não invasivos, de curso clínico indolente e melhor prognóstico. Os carcinomas serosos, especialmente os de alto grau, produzem implantes invasivos, com evolução clínica mais rápida e pior prognóstico. Sobrevida de cinco anos ocorre em aproximadamente 70% dos carcinomas serosos com doença restrita ao ovário e em 25% das pacientes com acometimento do peritônio. Nos tumores *borderline*, sobrevida de cinco anos varia de 100% para casos restritos ao ovário a 90% para pacientes com implantes peritoneais. Tumores *borderline* podem recorrer.

Macroscopicamente, o cistadenoma apresenta-se como neoplasia cística, uni ou multiloculada, com diâmetro entre 5 e 20 cm, de parede fina, superfície interna lisa e conteúdo seroso, em geral cristalino ou citrino (Figura 18.54 A). São comuns papilas na face interna da parede, constituindo o cistadenoma papilífero. As formas maligna ou *borderline* (Figuras 18.54 B) mostram maior número de excrescências papilíferas internas e/ou externas, parede de espessura irregular, áreas sólidas e nodularidade na cápsula, que pode estar rompida; encontram-se também áreas de necrose e hemorragia. Os tumores são bilaterais em 20% dos casos benignos e em 60% dos malignos (Quadro 18.7). Microscopicamente, o cistadenoma é formado por cistos revestidos por epitélio colunar simples, ciliado e sem atipias (Figura 18.55 A), podendo existir papilas pequenas. Quando coexis- te componente de estroma, o tumor é chamado *cistadenofibroma* ou *adenofibroma*. A forma *borderline* exibe papilas mais complexas, ramificadas (arboriformes), revestidas por epitélio estratificado e atípico, mas sem invasão do estroma (Figura 18.55 B). Hoje, esta categoria é subclassificada em *tumor proliferativo seroso atípico* e *carcinoma micropapilar seroso não invasivo.* O cistadenocarcinoma mostra nítida invasão do estroma, atipias celulares mais acentuadas e mitoses frequentes, podendo existir papilas, ninhos, trabéculas e pseudoácinos. O estroma das neoplasias serosas frequentemente contém corpos psamomatosos. De acordo com critérios clinicopatológicos e de biologia molecular, os carcinomas serosos foram re- centemente classificados como de baixo grau (bem diferenciados) ou de alto grau (moderadamente ou pouco diferenciados).

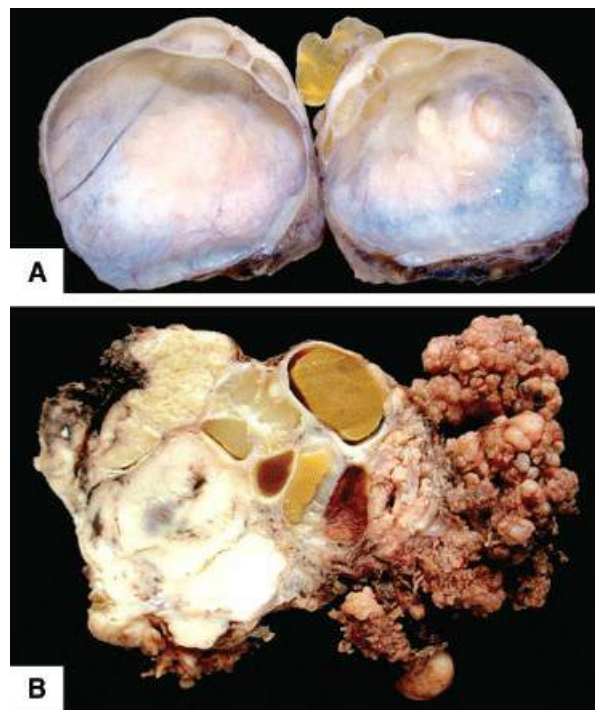



Figura 18.54 Aspectos macroscópicos de tumor seroso do ovário. **A.** Cistadenoma. Cisto de parede fina, lisa e vascularizada (face interna). **B.** Cistadenocarcinoma papilífero. As papilas crescem tanto na superfície externa como na luz dos cistos, infiltrando-se no estroma ovariano adjacente e formando massas sólidas brancacentas.

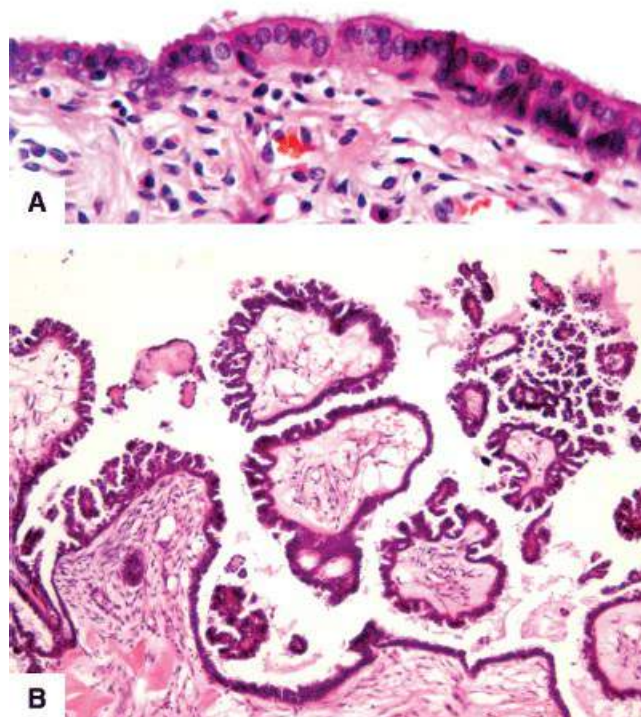



Figura 18.55 Aspectos microscópicos de tumor seroso do ovário. **A.** Cistadenoma. Cisto revestido por epitélio simples, ciliado, sem atipias. **B.** Tumor *borderline*, mostrando papilas ramificadas no revestimento da lesão, porém sem invasão do estroma.

Quadro 18.7 Características macroscópicas de benignidade e malignidade dos tumores do ovário

Benignos	Malignos
Unilaterais em cerca de 90% dos casos	Bilaterais em cerca de 60% dos casos
Cápsula íntegra	Cápsula rota
Geralmente móvel	Aderente, fixo
Superfície lisa	Superfície nodulosa, irregular, papilífera

Geralmente sem ascite; quando existe, é citrina	Frequentemente com ascite hemorrágica
Peritônio livre	Peritônio com implantes
Geralmente cístico, de parede lisa	Sólido, com áreas císticas; necrose e excrescências
Quando sólido, tem consistência firme	Zonas de amolecimento
Superfície de corte uniforme	Superfície variegada

Tumores mucinosos

Em geral, as neoplasias mucinosas do ovário são também císticas e revestidas por epitélio colunar mucossecretor (tipo gastrointestinal), representando 20% dos tumores ovarianos. Cerca de 75% dessas neoplasias são benignas, 10% são *borderline* e 15% são malignas. Os tumores benignos (cistadenomas mucinosos) ocorrem em qualquer faixa etária, com predomínio na quinta década (no carcinoma mucinoso, a idade média é de 45 anos). Os tumores *borderline* ou de baixo potencial de malignidade (*tumor mucinoso proliferativo atípico – TMPA*) tem a mesma distribuição dos benignos, porém acometem predominantemente mulheres na quarta década. Cistadenomas e TMPA não são invasivos e distinguem-se um do outro pela complexidade e pelo grau de proliferação epitelial. A maioria dos carcinomas é confinada ao ovário, sendo raros os tumores avançados.

A ruptura da parede de um cistadenoma (espontânea ou traumática) ou a disseminação das formas malignas ou *borderline* provoca a liberação de células e muco no peritônio, que formam implantes tumorais e aderências entre as vísceras, condição conhecida como *pseudomixoma peritoneal*. Este pode surgir também em carcinomas mucinosos de baixo grau do apêndice cecal ou outros carcinomas gastrointestinais, que podem acometer também os ovários (metástases ovarianas). A distinção entre os tumores ovarianos mucinosos primários e metastáticos, nem sempre possível, tem grande interesse na prática médica, pela possibilidade de tratamento mais específico. A possibilidade de lesão metastática deve ser sempre considerada em todos os casos de neoplasia ovariana mucinosa bilateral.

Macroscopicamente, os tumores mucinosos formam massas císticas multiloculadas (Figura 18.56 A), com conteúdo gelatinoso, alcançando, muitas vezes, grandes dimensões e peso (podem atingir até 50 kg). As formas malignas apresentam áreas sólidas, necrose e nodularidade capsular. O cistadenoma mucinoso é geralmente unilateral; 10 a 15% dos carcinomas são bilaterais. Microscopicamente, os tumores benignos são revestidos por epitélio colunar simples e mucossecretor (Figura 18.56 B), sem atipias, podendo haver discreta pseudoestratificação. Os tumores *borderline* (Figura 18.56 C) mostram epitélio com grau variável de estratificação, formação de vilos ou papilas e atipias nucleares discretas ou moderadas, porém sem invasão do estroma. Podem ser encontrados "lagos" acelulares de muco (*pseudomixoma ovarii*). As formas malignas caracterizam-se por crescimento infiltrativo, atipias nu-cleares e numerosas mitoses; com frequência, há padrões de lesão benigna, maligna e invasiva num mesmo tumor. A distinção entre tumores mucinosos *borderline* e maligno é, às vezes, muito difícil. O TMPA pode evoluir para: (a) *carcinoma intraepitelial*, em que a proliferação celular (mais de três camadas de células) e as atipias nucleares são mais intensas, com formação de arranjos cribrifor-mes ou projeções sólidas; (b) *carcinoma microinvasor*, com células isoladas ou pequenos ninhos glandulares que infiltram o estroma. O achado de todas essas lesões em um mesmo tumor reforça a ideia de uma lesão de caráter espectral.

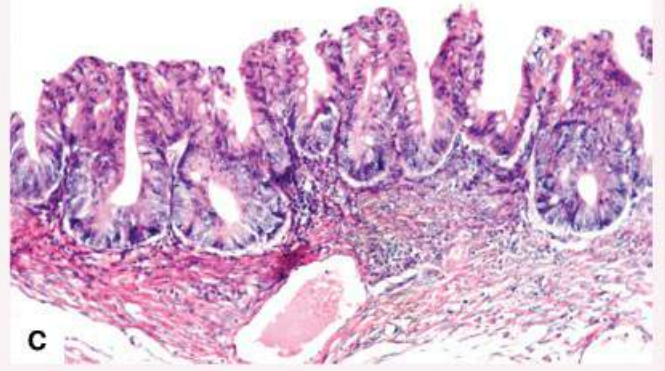
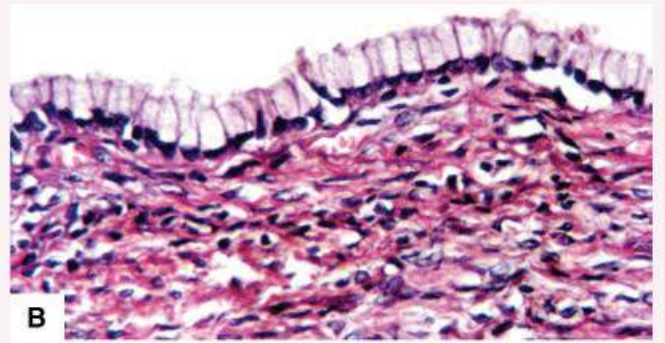



Figura 18.56 A. Cistadenoma mucinoso. Lesão cística multiloculada con-tendo material gelatinoso. **B.** Aspecto microscópico. Parede cística revestida por epitélio simples colunar, mucossecretor. **C.** Tumor mucinoso *borderline*. Cisto unilocular revestido por células mucosas. Notar múltiplas projeções papilíferas brancacentas projetando-se na luz do cisto.

O carcinoma mucinoso primário do ovário tem prognóstico melhor do que o seroso, com sobrevida de cinco anos em 50% dos casos de lesões invasivas e 95% nos tumores *borderline*, com ou sem microinvasão, e naqueles no estágio I (ver adiante). Outros estudos mostram que a maioria das pacientes com doença extraovariana à época do diagnóstico morre da doença. Quando há recidiva, ela tende a ser precoce (menos de três anos após o tratamento).

Tumores endometrioides

Tumores endometrioides são neoplasias constituídas por elementos epiteliais e/ou estromais semelhantes aos do endométrio normal. O *adenocarcinoma endometrioide*, principal representante do grupo, constitui o segundo tipo de carcinoma mais frequente do ovário (10 a 15% casos), mais comumente nas quinta e sexta décadas de vida. O tumor origina-se provavelmente de focos de endometriose (associada a carcinoma ovariano em até 40% dos casos) ou do próprio epitélio de superfície ovariano. Adenocarcinoma endometrial sincrônico (no útero e no ovário) está presente em até 20% dos casos, refletindo fatores carcinogênicos comuns, inclusive alterações genéticas semelhantes observadas tanto na endometriose quanto nos tumores endometriodes *borderline* e carcinomas endometrioides de baixo grau. Carcinoma endometrioide ovariano associa-se a mutações nos genes da β-catenina (16 a 38% dos casos) e *PTEN* (14 a 21% dos casos), bem como mutações na via PI3K/AKT. Mutações no gene *TP53* são observadas especialmente em tumores menos diferenciados, com pior prognóstico.

O adenocarcinoma endometrioide apresenta-se como nódulos sólidos ou como cistos multiloculares, muitas vezes hemorrágicos, revestidos por tecido aveludado ou papilomatoso. O tumor é geralmente volumoso, podendo medir 15 cm de diâmetro. Microscopicamente, a lesão é semelhante ao adenocarcinoma ou adenoacantoma endometrial. Sobrevida de cinco anos varia conforme o estadiamento, variando de 78% no estágio I a 6% no estágio IV.

Tumor de Brenner

Segundo alguns, o tumor de Brenner pertence ao grupo dos tumores originados do epitélio de revestimento, mas, de acordo com outros, origina-se de restos embrionários de Walthard. O tumor representa 5% dos tumores ovarianos e quase sempre é benigno; variantes malignas e *borderline* são raras. A lesão ocorre preferencialmente após 40 anos de idade e, em geral, não é funcionante, embora alguns casos sejam acompanhados de hiperestrogenismo.

Macroscopicamente, o tumor é geralmente unilateral, sólido, compacto, de tamanho variado (desde pequeno até 20 cm) e com superfície de corte branco-amarelada, semelhante à do fibrotecoma. Microscopicamente, existem dois componentes: um conjuntivo, fibroso, semelhante ao estroma ovariano e, às vezes, às células da teca; o segundo é representado por ninhos de células epiteliais, homogêneas, lembrando epitélio do tipo transicional (Figura 18.57).

Carcinoma de células claras

O carcinoma de células claras é bem menos comum, não ultrapassando 4% dos cânceres ovarianos. O tumor é encontrado em mulheres adultas ou após a menopausa; algumas vezes, está associado a endometriose ou a carcinoma endometrioide do

ovário. Apresenta-se como massa ora nodular, ora microcística, de superfície variegada e consistência macia. Microscopicamente, é formado por estruturas tubulocísticas ou papilíferas, revestidas por camada única de grandes células epiteliais com citoplasma claro e núcleos hipercromáticos (Figura 18.58), lembrando glândulas endometriais gestacionais (fenômeno de Arias-Stella). Trata-se de neoplasia agressiva, com sobrevida de cinco anos em 40% dos casos.

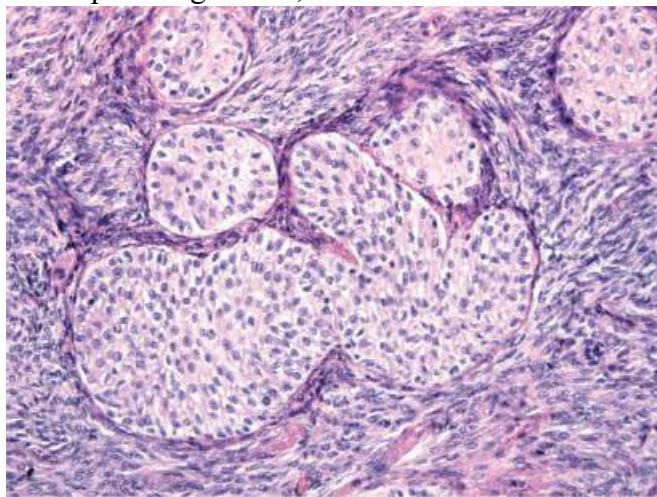



Figura 18.57 Tumor de Brenner. Ilhotas de células epiteliais circundadas por tecido conjuntivo.

■ Tumores de células germinativas

Os tumores de células germinativas perfazem aproximadamente 20% das neoplasias do ovário e preferem a idade juvenil, sendo o grupo mais comum de câncer ovariano em crianças. As células germinativas neoplásicas podem seguir várias linhagens de diferenciação, produzindo neoplasias análogas às do testículo (Figura 18.59). Como regra, quanto mais jovem a paciente, maior a probabilidade de uma neoplasia germinativa ser maligna. Os tumores principais deste grupo são os teratomas, que se caracterizam por produzir tecidos derivados dos três folhetos embrionários (ecto, meso e endoderma).

Teratoma maduro

Também conhecido como teratoma cístico maduro, o teratoma maduro é neoplasia benigna frequente do ovário, acometendo ampla faixa etária, com predomínio na idade reprodutiva (média = 32 anos). Na sua forma mais típica, é representado por cisto com 5 a 15 cm de diâmetro, de parede fibrosa e conteúdo pastoso amarelado (sebo) misturado com pelos, recebendo por isso a denominação de *cisto dermoide*. Em 15% dos casos, o tumor é bilateral. Frequentemente, o cisto dermoide contém estrutura sólida colada à parede, chamada promontório, onde podem ser encontrados cartilagem, osso e dentes (Figura 18.60 A). Microscopicamente, encontram-se vários tipos de tecidos e estruturas organoides derivados dos três folhetos embrionários, inclusive pele com anexos pilossebáceos, outros epitélios de revestimento e glandular, cartilagem, tecidos musculares etc. (Figura 18.60 B).

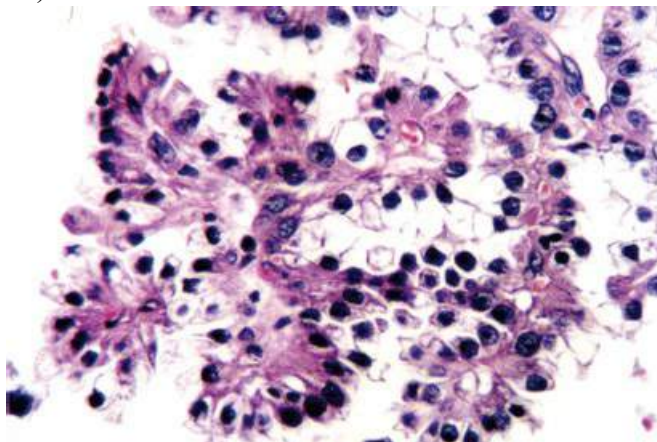



Figura 18.58 Carcinoma de células claras. Estruturas papilíferas revestidas por células com citoplasma vacuolado.

Teratomas monodérmicos são variantes raras de teratomas maduros, constituídos por um único tipo de tecido derivado de um folheto embrionário; o principal exemplo é o *struma ovarii* (tireoide no ovário), neoplasia que reproduz estrutura típica do parênquima tireoidiano, ocasionalmente funcionante e capaz de provocar hipertireoidismo. Às vezes, a paciente encontra-se aos cuidados do endocrinologista para tratamento clínico, quando o exame ginecológico de rotina constata massa pélvica palpável, posteriormente confirmada pelo estudo histológico da peça cirúrgica.

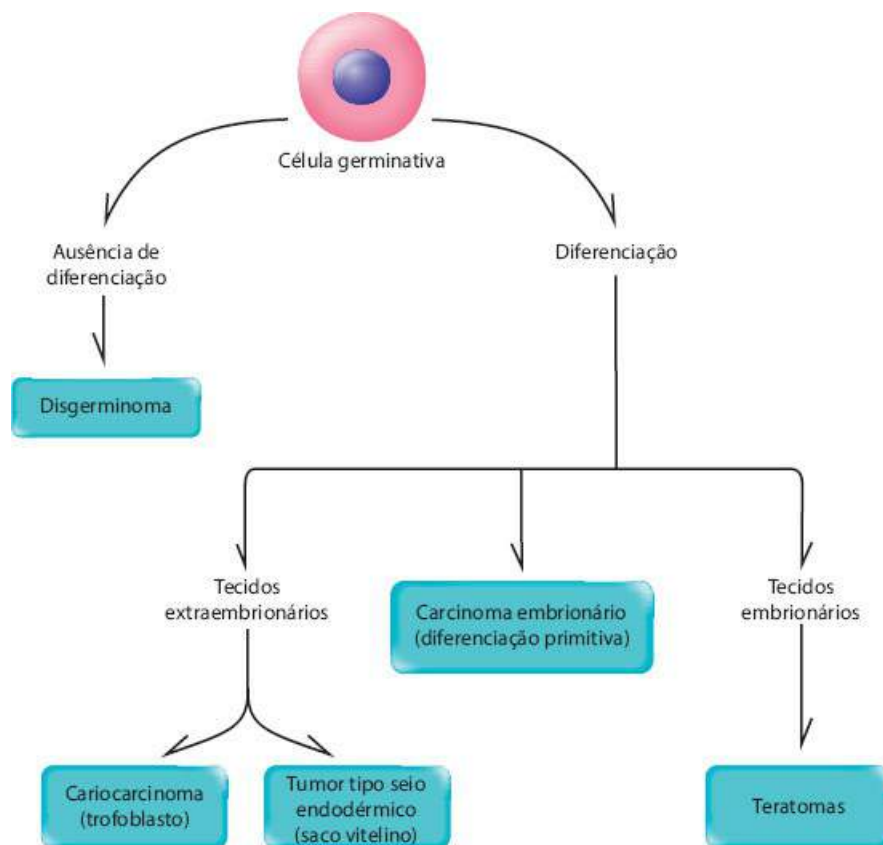



Figura 18.59 Histogênese dos tumores de células germinativas.

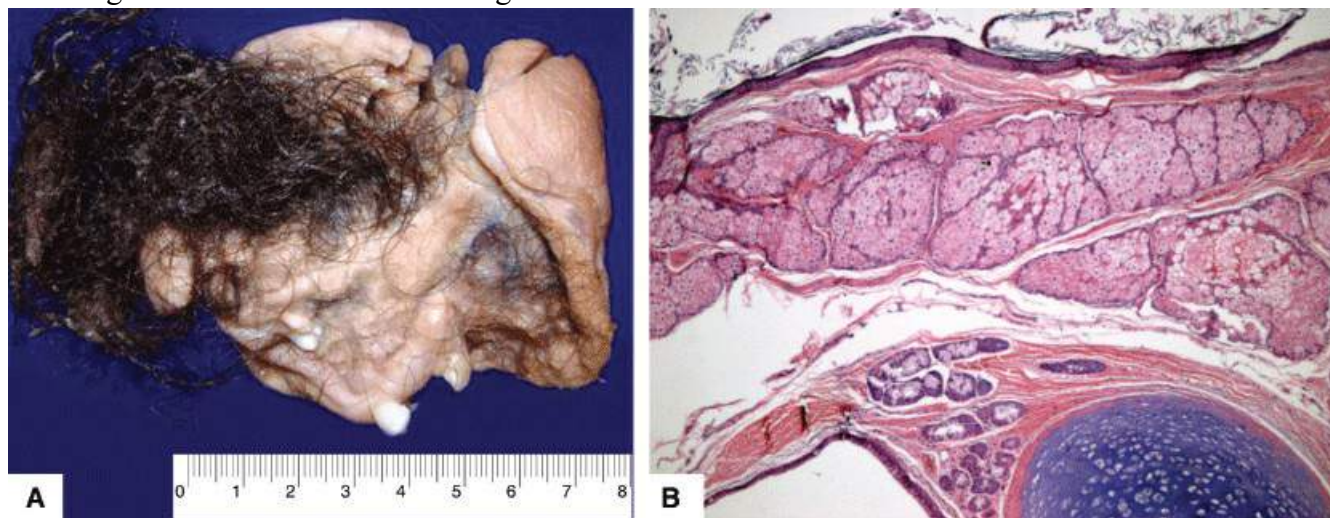



Figura 18.60 Teratoma cístico (cisto dermoide). **A.** Lesão cística em cuja cavidade encontram-se numerosos pelos; na parede são vistos dois dentes. **B.** Aspecto histológico, mostrando pele, anexos cutâneos e cartilagem madura.

A malignização em teratomas maduros é evento raro (1%), podendo dar origem a diversas neoplasias, inclusive carcinomas de padrão tireoidiano, melanoma e, principalmente, carcinoma de células escamosas.

Teratoma imaturo

Teratoma imaturo é neoplasia maligna pouco frequente (1% dos cânceres ovarianos), constituída por tecidos imaturos, derivados de um ou mais folhetos embrionários, ocorrendo sobretudo nas duas primeiras décadas de vida (média = 18 anos). Macroscopicamente, o tumor é predominantemente sólido, tem tamanho variado e apresenta zonas de necrose, hemorragia e amolecimento. Histologicamente, o aspecto dominante é uma mistura de tecidos indiferenciados/imaturos, sendo o mais comum o neuroectodérmico (reproduz estruturas nervosas primitivas; Figura 18.61); outras áreas do tumor podem mostrar elementos mesenquimais, inclusive cartilagem imatura, osteoide e rabdomioblastos. Quanto maior a quantidade do componente imaturo, pior o prognóstico. O teratoma imaturo pode conter áreas com outros tipos de tumor maligno de células germinativas, como coriocarcinoma ou carcinoma embrionário (tumor misto de células germinativas).

Coriocarcinoma

Coriocarcinoma é tumor altamente maligno, metastatizante e de mau prognóstico que deriva de estruturas semelhantes ao trofoblasto (cito e sinciciotrofoblasto). O tumor pode originar-se como: (1) coriocarcinoma gestacional associado a gravidez ovariana; (2) coriocarcinoma metastático, primitivo preferencialmente do útero; (3) tumor de células germinativas, diferenciado em estrutura trofoblástica. Como o tumor é análogo ao da placenta e do testículo, produz e secreta gonadotrofinas

coriônicas. A lesão é em geral unilateral, sólida, acinzentada e com áreas hemorrágicas. O coriocarcinoma não gestacional é muito agressivo e suas metástases são frequentes e disseminadas, sobretudo para fígado, pulmões e ossos. O tumor responde bem à quimioterapia.

Disgerminoma

Tumor maligno análogo ao seminoma testicular, o disgerminoma é pouco comum, não ultrapassando 1 a 2% dos tumores do ovário; no entanto, é o tumor de células germinativas maligno mais comum. O tumor é típico de crianças e mulheres jovens, com idade média de 22 anos. A lesão surge muitas vezes em mulheres com pseudo-hermafroditismo ou disfunção sexual, sendo neoplasia não funcionante. É também um dos tumores que mais se associam à gravidez. A lesão é grande (> 10 cm), sólida, pseudoencapsulada, com superfície lobulada e consistência firme, de coloração brancacenta ou acastanhada, podendo ter, ao corte, áreas císticas secundárias a necrose e hemorragia (Figura 18.62 A). Histologicamente, o tumor é constituído por células grandes, com citoplasma claro, núcleos arredondados, nucléolos evidentes e mitoses frequentes. As células formam massas e ninhos divididos por septos fibrosos, os últimos contendo numerosos linfócitos maduros e, às vezes, granulomas epitelioides (Figura 18.62 B). Tal como o seminoma testicular, o disgerminoma é radiossensível.

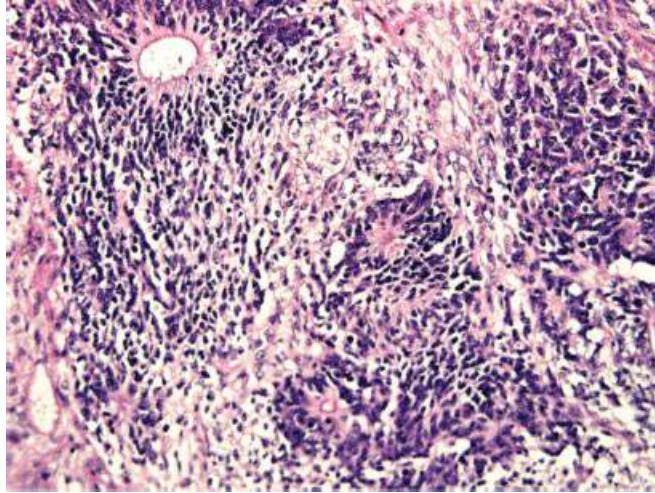



Figura 18.61 Teratoma imaturo. Diferenciação neuroectodérmica primitiva, com formação de rosetas neuroblásticas.

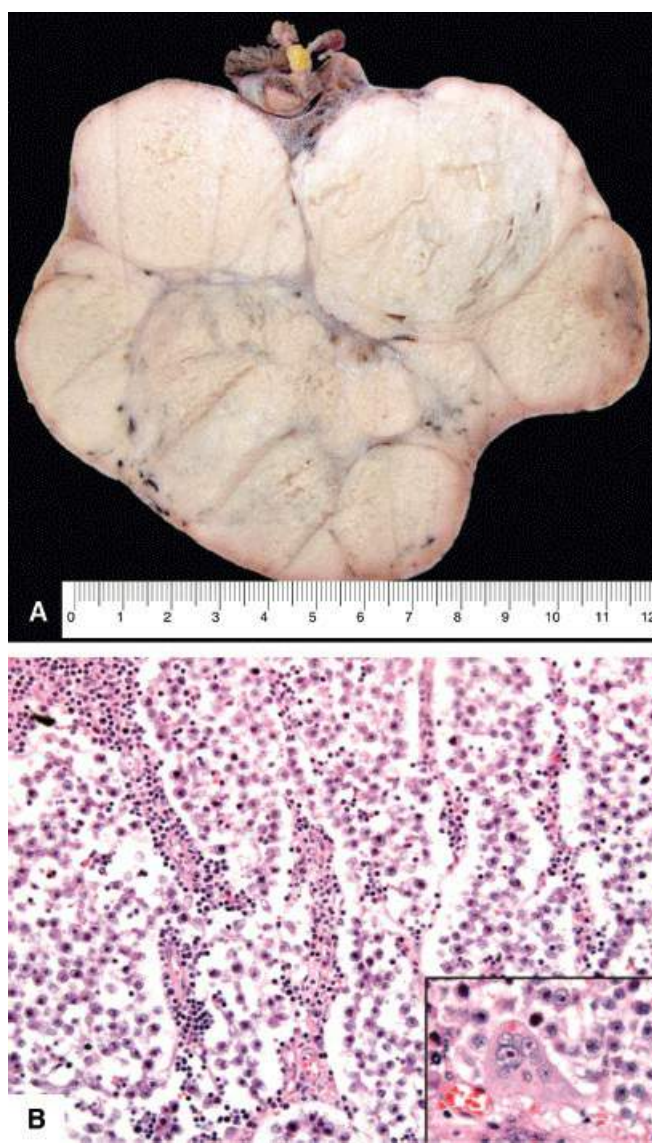



Figura 18.62 Disgerminoma do ovário. **A.** Lesão sólida com superfície lobulada. **B.** Massas e ninhos de células separadas por septos fibrosos contendo infiltrado inflamatório. No detalhe, célula multinucleada.

Tumor do tipo seio endodérmico

Como a maioria dos tumores de células germinativas, o tumor do tipo seio endodérmico ocorre preferencialmente em jovens e crianças. A lesão apresenta quadro histológico variado, sendo característico o encontro dos corpúsculos de Schiller-Duval (estruturas papilíferas/glomeruloides contendo vaso sanguíneo contornado por células germinativas, Figura 18.63 A). Como no testículo, produz glóbulos hialinos que correspondem a depósitos de α-fetoproteína (Figura 18.63 B). A neoplasia é altamente agressiva, e seu tratamento consiste em cirurgia radical, químio e radioterapia.

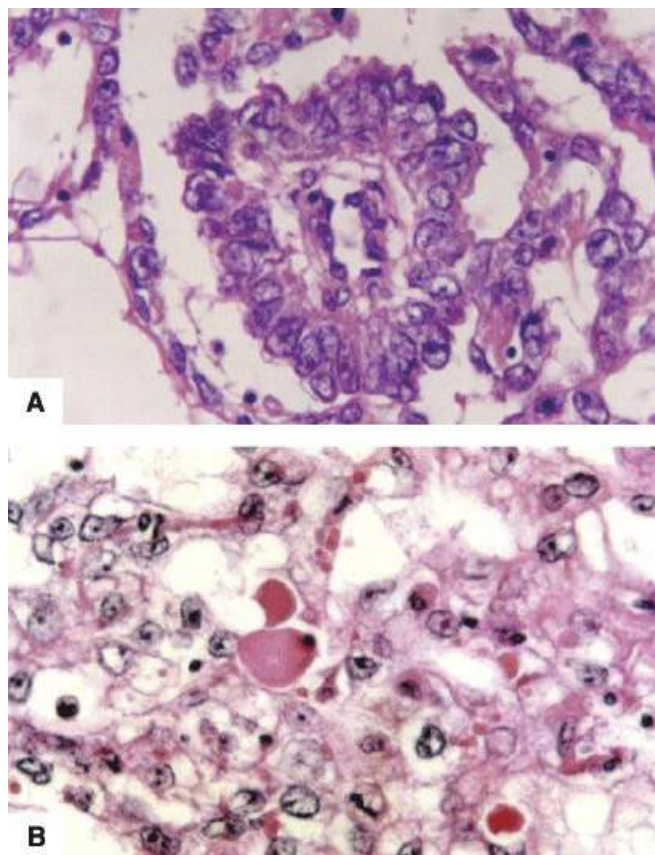



Figura 18.63 Tumor do tipo seio endodérmico. **A.** Corpúsculos de Schiller-Duval. **B.** Glóbulos hialinos de α-fetoproteína.

Carcinoma embrionário

O carcinoma embrionário é muito raro no ovário e corresponde ao mesmo tumor do testículo. Pode apresentar padrão glandular (tipo adenocarcinoma), tubular, papilífero ou sólido. A neoplasia sintetiza α-fetoproteína e pode causar distúrbios endócrinos, como precocidade sexual ou secreção de gonadotrofinas. A lesão é geralmente sólida e contém áreas de necrose e hemorragia. O tumor tem comportamento agressivo, porém responde à químio e à radioterapia.

Poliembrioma

Tumor muito raro que acomete crianças, o poliembrioma é constituído por corpos embrioides, semelhantes a embriões iniciais. O tumor pode manifestar-se como massa extraovariana por ocasião do diagnóstico.

Tumor misto maligno de células germinativas

Muitas vezes um tumor de células germinativas contém mais de um componente (tipo) tumoral, como associação de teratoma e disgerminoma. O tratamento e o prognóstico dependem da proporção de cada componente.

■ Tumores originados dos cordões sexuais

Tumores originados dos cordões sexuais constituem um grupo especial de tumores ovarianos, pois são quase todos funcionantes, ativos hormonalmente. Por isso mesmo, provocam quadros de alterações sexuais secundárias, produzidas por estrógenos ou andrógenos, podendo, portanto, ser feminilizantes ou masculinizantes. Embora apareçam em qualquer idade, são mais frequentes na idade adulta; em cerca de 40% dos casos, ocorrem após a menopausa.

Tumor de células da granulosa | Tecoma | Luteoma

Pertencem ao grupo de tumores mesenquimais feminilizantes (produção elevada de estrógenos), sendo mais comuns do que os tumores androgênicos ou virilizantes. Em mais de 90% dos casos, aparecem na pré ou na pós-menopausa, quando provocam hemorragias uterinas que não respondem ao tratamento clínico. Em crianças (5%), manifestam-se com sinais da síndrome de puberdade precoce.

O **tumor de células da granulosa** é volumoso, lobulado, predominantemente sólido mas com áreas císticas de necrose e hemorragia, de coloração amarelada (Figura 18.64 A). A lesão é constituída por células típicas da granulosa, com núcleos em grão de café, com arranjo organoide ou trabecular, por vezes formando estruturas microfoliculares, do tipo corpúsculos de Call-Exner (Figura 18.64 B). Alguns tumores contêm grande número de células da teca, caso em que se fala em *tumor de células tecogranulosas*. Embora geralmente benigno (75 a 95% dos casos), o tumor de células da granulosa é potencialmente maligno. Pleomorfismo nuclear, necrose e mitoses atípicas são indícios de malignização, embora, na maioria dos casos, seja muito difícil prever o comportamento da lesão com base apenas em critérios histológicos. Os tumores da granulosa malignos têm comportamento indolente, com recorrências pélvico-abdominais ou metástases tardias, muitas vezes 10 ou 20 anos após a retirada do tumor primário. A α-inibina é produzida em tumores dos cordões sexuais (inclusive tumores da granulosa), podendo ser detectada em cortes de tecido ou dosada no sangue, comportando-se como um marcador tumoral.

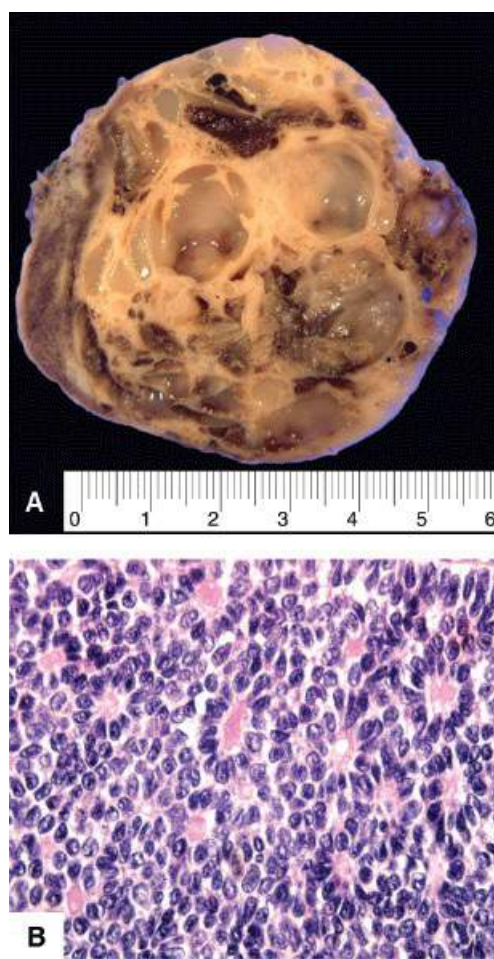



Figura 18.64 Tumor de células da granulosa. **A.** Aspecto macroscópico. Tumor sólido e cístico, de coloração amarelada, com áreas de hemorragia. **B.** Células com núcleos em grão de café, dispostas em trabéculas ou folículos (corpúsculos de Call-Exner).

O **tecoma** é constituído por células da teca dispostas em feixes, simulando fibroma, mas contendo gotículas lipídicas no citoplasma (células claras). Trata-se de tumor benigno, sólido, encapsulado, firme, de coloração róseo-amarelada, às vezes vermelho-tijolo (tumor bem colorido). O tecoma produz maior quantidade de estrógenos, que são responsáveis pelo maior risco de hiperplasia e câncer do endométrio.

O **luteoma** é tumor benigno, feminilizante, cujas células sofrem luteinização evidente. Um tipo especial é o chamado *cisto luteínico da gravidez* (ver este), que forma grandes massas de coloração amarelada, uni ou bilaterais, simulando cistadenomas. Essa lesão não deve ser retirada cirurgicamente, pois regride após o parto.

Fibroma

Fibroma é tumor benigno, unilateral, sólido, firme, brancacento e fasciculado (Figura 18.65), às vezes pediculado, que se diferencia do tecoma pela ausência de lipídeos e, sobretudo, pela sua cor branca, brilhante. Aspecto interessante do fibroma é o fato de provocar, além de compressão local, ascite e hidrotórax em 50% dos casos (mais à direita), constituindo a *síndrome de Meigs*. Os derrames, de causa desconhecida, desaparecem após a retirada do tumor. Essa síndrome não é exclusiva do fibroma, pois pode surgir também em outros tumores ovarianos, principalmente nos de natureza celômica. Fibrossarcoma do ovário é muito raro e semelhante ao de outros locais.

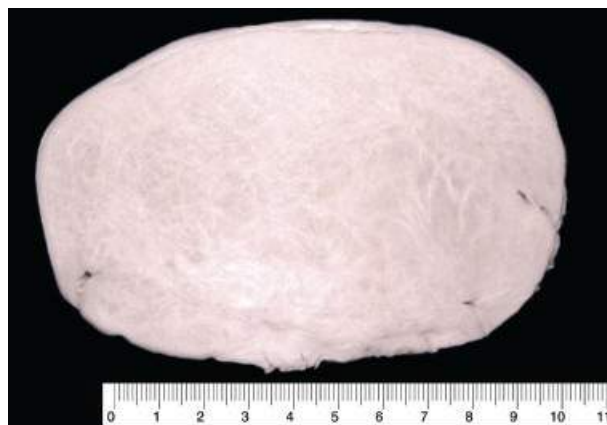



Figura 18.65 Fibroma. Tumor sólido, firme e fasciculado.

Tumor de células de Sertoli ou Sertoli-Leydig (arrenoblastoma ou androblastoma)

O tumor de células de Sertoli ou Sertoli-Leydig é raro e pertence ao grupo dos tumores masculinizantes, com aspecto histológico semelhante ao testículo embrionário/fetal, sendo de baixo potencial maligno. Acomete jovens e adultos, provocando sinais típicos de virilização (amenorreia, hipertrofia do clitóris, hirsutismo, acne e alterações da voz). O tumor é sólido ou cístico, de tamanho variado, encapsulado, lobulado, firme e de coloração alaranjada.

A neoplasia apresenta vários padrões histológicos, dependendo do grau de diferenciação: (1) padrão tubular (bem diferenciado); formam-se estruturas tubulares de contornos e tamanhos variados, com ou sem luz evidente (Figura 18.66), semelhantes a túbulos seminíferos. As células são também variáveis, com citoplasma escasso ou abundante (oxifílico); (2) padrão misto, tubular e estromal (tipo intermediário), no qual se observam túbulos e células de Leydig em diferentes proporções e em estádios variados de diferenciação; (3) padrão secretor de esteroides (lipídeos), semelhante ao das células luteínicas ou das suprarrenais; (4) padrão retiforme (semelhante à *rete testis*), em que são encontrados túbulos e papilas com ou sem componentes heterólogos (glândulas mucíparas, cartilagem etc.); (5) padrão sólido, indiferenciado, de pequenas células, redondas ou fusiformes.

Quando tratados cirurgicamente, tais tumores podem devolver às pacientes todos os sinais de feminilidade, inclusive volta das menstruações e possibilidade de gravidez. O prognóstico depende do grau de diferenciação do tumor e do estadiamento.

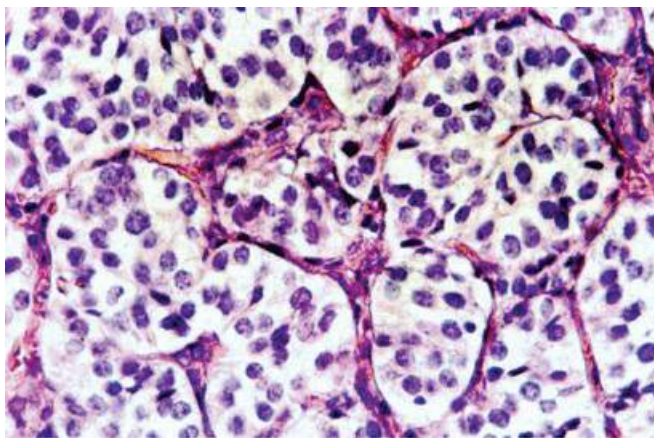



Figura 18.66 Tumor de células de Sertoli-Leydig. Células de Leydig dispostas em estruturas trabeculares em meio a septos conjuntivos.

Ginandroblastoma

Trata-se de tumor muito raro, mais comum em jovens, caracterizado por um componente de tipo células da granulosa e outro componente tubular (tipo células de Sertoli), em proporções variáveis. Os aspectos clínicos podem estar relacionados com secreção aumentada de andrógenos ou de estrógenos.

■ Tumores metastáticos

São relativamente comuns (30% das mulheres com câncer terminal), tendo importância pelo fato de o tumor secundário ser às vezes o dominante, e o primário passar despercebido, como acontece às vezes com tumores malignos do trato gastrointestinal. Qualquer tumor pode dar metástases nos ovários, sendo os mais frequentes os da mama, do estômago, intestino grosso, pâncreas, vias biliares e útero. Linfoma de Burkitt, leucemias e outros linfomas também podem acometer os ovários.

O *tumor de Krukenberg* refere-se a metástases bilaterais no ovário (Figura 18.67 A), em geral de tumores do trato digestivo (estômago e intestino grosso), muitas vezes com células em anel de sinete (Figura 18.67 B). Tal fato reforça a importância do exame minucioso do trato gastrointestinal e dos ovários durante laparotomias, pois muitas vezes o tumor primário é confundido com o secundário.

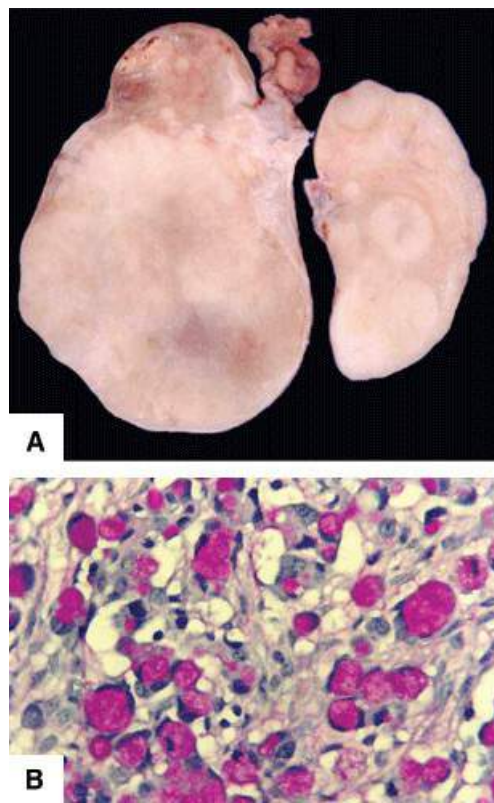



Figura 18.67 Tumor de Krukenberg. **A.** Metástases em ambos os ovários de carcinoma mucossecretor do estômago. **B.** Aspecto microscópico das lesões vistas em **A**, mostrando neoplasia formada por células em anel de sinete (co-loração pelo PAS).

Aspectos clínicos dos tumores ovarianos

Como acontece com as demais neoplasias, tumores ovarianos, benignos ou malignos, durante certo tempo são assintomáticos. Quando sintomáticos, as principais manifestações incluem distensão abdominal, massa palpável, desconforto pélvico e dor abdominal baixa. Queixas urinárias ou digestivas podem estar associadas. Nas formas malignas avançadas, as pacientes apresentam emagrecimento, caquexia e ascite, esta muitas vezes volumosa e recidivante, por causa da disseminação peritoneal da neoplasia.

As neoplasias malignas podem disseminar-se por diversas vias, como a linfática (linfonodos ilíacos e para-aórticos), hematogênica (fígado, pulmões) e, caracteristicamente, por implantação peritoneal, muitas vezes difusamente na superfície serosa. Os implantes podem ser pequenos, superficiais e não invasivos, enquanto outros são francamente invasores e volumosos, associados a pior prognóstico.

Como o câncer ovariano é assintomático por certo tempo, o diagnóstico é geralmente tardio, razão pela qual sobrevida de 5 a 10 anos é menor do que nos cânceres do colo uterino e do endométrio. Com métodos propedêuticos mais recentes, no entanto, é possível suspeitar de, e diagnosticar essas neoplasias mais precocemente. O marcador tumoral CA-125, apesar de pouco específico e pouco sensível em neoplasias iniciais, tem sido utilizado para detecção de tumores epiteliais e acompanhamento das pacientes com neoplasia diagnosticada. Outros marcadores, como CA15-3, osteopontina e calicreínas, vêm sendo avaliados em diversos estudos clínicos. β-hCG e α-fetoproteína são bons marcadores de tumores germinativos, sobretudo no acompanhamento pós-operatório. A α-inibina é utilizada como marcador de tumores dos cordões sexuais. É possível, portanto, que no futuro a utilização desses marcadores possa permitir o diagnóstico mais precoce de tais tumores e, assim, melhorar seu prognóstico.

A conduta clinicocirúrgica e o prognóstico dos carcinomas ovarianos dependem, em grande parte, do estadiamento clínico. O estadiamento proposto pela FIGO está indicado no Quadro 18.8.

Quadro 18.8 Estadiamento dos tumores do ovário, segundo a Federação Internacional de Ginecologia e Obstetrícia (FIGO) – 2014

Estádio I		Tumor restrito ao ovário
	Ia	Tumor limitado a um ovário, com cápsula íntegra, ou à superfície da tuba uterina; ausência de células malignas no líquido ascítico ou no lavado peritoneal
	Ib	Tumor limitado a um dos ovários ou ambos, ou às tubas uterinas. Demais aspectos semelhantes a Ia
		Tumor limitado a um dos ovários ou ambos, ou às tubas uterinas, com qualquer dos seguintes

	Ic	aspectos: cápsula rota, tumor na superfície externa ou líquido ascítico/lavado peritoneal positivo para células malignas
Estádio II	O carcinoma, partindo de um ou de ambos os ovários, ou tubas uterinas, inicia invasão da pelve menor; ou tumor primário peritoneal	
	IIa	Extensão e/ou implantes do carcinoma para o útero e/ou tubas e/ou ovários
	IIb	O carcinoma invade o restante da pelve menor
	IIc	Estádios IIa e IIb, com líquido ascítico/lavado peritoneal positivo para células malignas
Estádio III	Metástases intraperitoneais, além da pelve menor	
	IIIa	Metástase peritoneal microscópica, além da pelve
	IIIb	Metástase peritoneal macroscópica, além da pelve, com até 2,0 cm
	IIIc	Metástase peritoneal macroscópica, além da pelve, maior que 2,0 cm e/ou linfonodo regional com metástases
Estádio IV	Metástases a distância	

Biópsia em massas ovarianas

Grande número de doenças ginecológicas manifesta-se como massas palpáveis na pelve. Apenas pelo exame clínico, muitas vezes é difícil decidir se a massa intrapélvica é neoplásica, lesão inflamatória ou endometriose. Diversos métodos propedêuticos têm sido usados, como laparoscopia, laparotomia exploradora e exames por imagens para tentar estabelecer o diagnóstico diferencial, o que nem sempre é possível. Em cerca de 70% dos casos, o diagnóstico dos tumores ovarianos é feito tardiamente, em estádios avançados, já com metástases, conferindo-lhes prognóstico reservado. Com essa preocupação, tem-se tentado, a exemplo do que se faz em outros órgãos (mama, tireoide, fígado etc.), estabelecer o diagnóstico por exame citológico de material colhido por aspiração.

No entanto, devido à variação dos quadros macroscópicos dos tumores ovarianos, sobretudo os de natureza cística e especialmente os mucinosos, a biópsia aspirativa não deve ser aconselhada, por causa do risco de liberar células na cavidade peritoneal, que provoca metástases e, principalmente, implantes peritoneais, como acontece nos pseudomixomas. Também as neoplasias malignas, com alto índice de necrose, hemorragia e, sobretudo, cápsula rota, não oferecem bom campo para serem puncionadas. A punção aspirativa, pois, é um método propedêutico muito valioso mas reservado, cuja indicação deve ser feita com muita cautela.

O exame citológico do líquido ascítico ou do lavado peritoneal é de grande importância para pesquisa de células neoplásicas, sendo geralmente positivo nos casos com implantes peritoneais ou ruptura da cápsula ovariana (Figura 18.68).

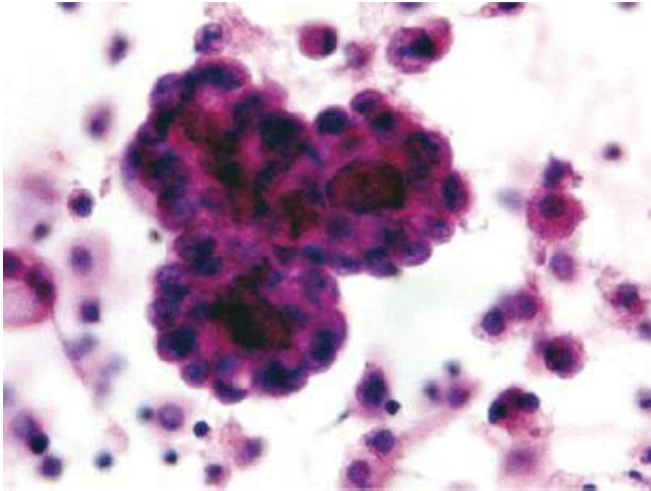



Figura 18.68 Esfregaço citológico de lavado peritoneal. Aglomerados tridimensionais de células neoplásicas formando papilas.

Cistos e tumores dos ligamentos largo, redondo e uterossacro

Cistos são lesões benignas, relativamente frequentes, que se localizam preferencialmente em torno dos ovários, em posição intraligamentar – *cistos paraovarianos*. Esses cistos têm parede lisa e translúcida, são uniloculados, possuem conteúdo líquido citrino e são revestidos internamente por uma camada única de células cúbicas ou prismáticas. Os cistos do ligamento largo podem ser pediculados e sofrer torção, quando provocam necrose, hemorragia e ruptura intrapélvica, levando

a quadro de abdome agudo. Muitas vezes, os cistos englobam também a tuba uterina, mas são facilmente removidos cirurgicamente. A maioria deles é derivada de remanescentes mesonéfricos.

Os *tumores*, que incidem mais após a terceira década, são geralmente benignos e pouco frequentes. São descritos fibroma, leiomioma, cisto dermoide, lipoma etc. Entre os tumores do ligamento uterossacro, merece destaque o *adenomioma*, que aparece em certos casos de endometriose pélvica; como responde ciclicamente aos hormônios ovarianos, provoca dor nas regiões retrossacra e coccígea durante o período da menstruação.

Leitura complementar

AMANT, F *et al*. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for endometrial stromal sarcoma. *International Journal of Gynecological Cancer*, 24(9 Suppl 3): S67-72, 2014.

BROWN, J, *et al*. Gynecologic Cancer Intergroup (GCIG) consensus review for ovarian germ cell tumors. *International Journal of Gynecological Cancer*, 24(9 Suppl 3): S48-54, 2014.

DARRAGH, TM, *et al*. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization Project for HPV-Associated Lesions: Background and Consensus Recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 136(10): 1266-1297, 2012.

DARRAGH, TM, *et al*. The Lower Anogenital Squamous Terminology Standardization project for HPV-associated lesions: background and consensus recommendations from the College of American Pathologists and the American Society for Colposcopy and Cervical Pathology. *International Journal of Gynecological Cancer*, 32(1): 76-115, 2013.

DEL CARMEN, MG, *et al*. Clear cell carcinoma of the ovary: a review of the literature. *Gynecologic Oncology*, 126(3): 481-490, 2012.

DIZON, DS, *et al*. State of the science in cervical cancer: where we are today and where we need to go. *Cancer*, 120(15): 2282-2288, 2014.

FANG, J, *et al*. Epigenetics and cervical cancer: from pathogenesis to therapy. *Tumor Biology*. 35(6): 5083-5093, 2014.

FUJIWARA, H, *et al*. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for cervical adenocarcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*, 24(9 Suppl 3): S96-101, 2014.

FUJIWARA, K, *et al*. Adenocarcinoma of the uterine cervix: why is it different? *Current Oncology Reports*, 16(12): 416, 2014.

GOURLEY, C, *et al*. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian and primary peritoneal low-grade serous carcinomas. *International Journal of Gynecological Cancer*, 24(9 Suppl 3): S9-13, 2014.

GREENSON, JK, HORNICK, JL, LONGACRE, TA, et al. Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology. 6. ed. Philadelphia, Wolters Kluwer, 2015.

GROVES, IJ, COLEMAN, N. Pathogenesis of human papillomavirus-associated mucosal disease. *The Journal of Pathology,* 235(4): 527-538, 2015.

HARTER, P, *et al*. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian tumors of low malignant potential (borderline ovarian tumors). *International Journal of Gynecological Cancer*, 24(9 Suppl 3): S5-8, 2014.

HENSLEY, ML, *et al*. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review: uterine and ovarian leiomyosarcomas. *International Journal of Gynecological Cancer* 24(9 Suppl 3): S61-66, 2014.

KONDI-PAFITI, A, *et al*. Clinicopathological characteristics of ovarian carcinomas associated with endometriosis. *Archives of Gynecology and Obstetrics,* 285(2): 479-483, 2012.

KURMAN, RJ, ELLENSON, LH, RONNETT, BM. Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract. 6. ed. New York, Springer, 2011.

LEDERMANN, JA, *et al*. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for mucinous ovarian carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*, 24(9 Suppl 3): S14-19, 2014.

LEITAO, MM, *et al*. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for vulvovaginal melanomas. *International Journal of Gynecological Cancer*, 24(9 Suppl 3): S117-122, 2014.

LESNIKOVA, I, *et al*. p16 as a diagnostic marker of cervical neoplasia: a tissue microarray study of 796 archival specimens. *Diagnostic Pathology*, 4: 22, 2009.

LOUREIRO, J, OLIVA, E. The spectrum of cervical glandular neoplasia and issues in differential diagnosis. *Archives of Pathology & Laboratory Medicine*, 138(4): 453-483, 2014.

MANIAR, KP, NAYAR, R. HPV-related squamous neoplasia of the lower anogenital tract: an update and review of recent guidelines. *Advances in Anatomic Pathology*, 21(5): 341-358, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Instituto Nacional do Câncer. Estimativa da Incidência de Câncer no Brasil em 2014.

MCCLUGGAGE, WG. Morphological subtypes of ovarian carcinoma: a review with emphasis on new developments and pathogenesis. *Pathology,* 43(5): 420-432, 2011.

NAYAR, R, WILBUR, DC. The Pap Test and Bethesda 2014. The reports of my demise have been greatly exaggerated (after a quotation from Mark Twain). *Acta Cytologica*, 59(2): 121-132, 2015.

NAYAR, R, WILBUR, DC. The Pap Test and Bethesda 2014. *Cancer Cytopathology*, *123(5)*: 271-81, 2015.

NUCCI, MR. Pseudoneoplastic glandular lesions of the uterine cervix: a selective review. *International Journal of Gynecological Cancer*, 33(4): 330-338, 2014.

NUÑO, T, GARCÍA, F. The LAST Project and its Implications for Clinical Care. *Obstetrics and Gynecology Clinics of North America,* 40(2): 225-233, 2013.

PAUTIER, P, *et al*. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for high-grade undifferentiated sarcomas of the uterus. *International Journal of Gynecological Cancer,* 24(9 Suppl 3): S73-77, 2014.

PIROG, EC. Pathology of vulvar neoplasms. *Surgical Pathology Clinics*. 4(1): 87-111, 2011.

RAY-COQUARD, I, *et al*. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for ovarian sex cord stromal tumors. *International Journal of Gynecological Cancer*, 24(9 Suppl 3): S42-47, 2014.

REYES, MC, COOPER, K. An update on vulvar intraepithelial neoplasia: terminology and a practical approach to diagnosis. *Journal of Clinical Pathology*, 67(4): 290-294, 2014.

SAGAE, S, *et al*. Gynecologic Cancer InterGroup (GCIG) consensus review for uterine serous carcinoma. *International Journal of Gynecological Cancer*, 24(9 Suppl 3): S83-89, 2014.

SEIWERT, TY. Ties that bind: p16 as a prognostic biomarker and the need for high-accuracy human papillomavirus testing. *Journal of Clinical Oncology*, 32(35): 3914-3916, 2014.

THE AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER – AJCC. Cancer Staging Manual. 7. ed. New York, Springer, 2010.

The Bethesda System for Reporting Cervical/Vaginal Cytologic Diagnoses. Report on the 1991 Bethesda Workshop. *Am J Surg Pathol*, *16*:914, 1992.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. 4. ed., 2014.

ZEPPERNICK, FE, MEINHOLD-HEERLEIN, I. The new FIGO staging system for ovarian, fallopian tube, and primary peritoneal cancer. *Archives of Gynecology and Obstetrics*, 290(5): 839-842, 2014.

19

Sistema Genital Masculino

Athanase Billis

Próstata

■ Aspectos da normalidade

Localizada na pelve, a próstata envolve o colo vesical e a uretra e fica em contato com o reto. No período embrionário, é dividida em lobos laterais, anterior e posterior. Em adultos, o limite entre os lobos é impreciso, não existindo feixes de tecido conjuntivo que os delimitem. O único que pode ser mais ou menos bem delimitado é o lobo posterior, que corresponde ao parênquima situado posteriormente a um plano indicado pela direção dos ductos ejaculadores.

A próstata pode ser dividida também em grupos glandulares interno e externo. No grupo interno, estão as glândulas mucosas e as submucosas e, no externo, as glândulas externas ou prostáticas propriamente ditas. Há ainda uma outra designação topográfica em três zonas. A zona de transição corresponde à região que envolve a uretra proximal; a zona central, à porção que acompanha os ductos ejaculadores; a zona periférica (maior), à parte que envolve a uretra distal e que corresponde à região posterior da próstata (Figura 19.1). A divisão em zonas é a mais utilizada no estudo ultrassonográfico da próstata.

As glândulas prostáticas são constituídas de ácinos e ductos excretores revestidos por células cúbicas ou cilíndricas altas. Os núcleos dessas células são basais, e o citoplasma mostra, à imuno-histoquímica, forte positividade para o antígeno específico da próstata (PSA). Abaixo destas, há uma camada contínua ou descontínua de células basais positivas para ceratinas de alto peso molecular. Admite-se que as células basais da próstata, ao contrário do que ocorre na mama e nas glândulas salivares, não tenham função mioepitelial, atuando apenas como células de reserva e diferenciando-se em células epiteliais secretoras. Próximo à uretra prostática, o epitélio de revestimento dos ductos excretores é do tipo urotelial. O estroma, constituído de tecidos fibroso e muscular liso, com quantidade variável de fibras elásticas, tem importante função na regulação da proliferação e diferenciação do epitélio glandular por meio da produção e liberação de diferentes polipeptídeos: fator de crescimento semelhante à insulina (IGF), fator de crescimento de fibroblastos (FGF), fator de crescimento do endotélio vascular (VEGF) e fator de crescimento transformante (TGF).

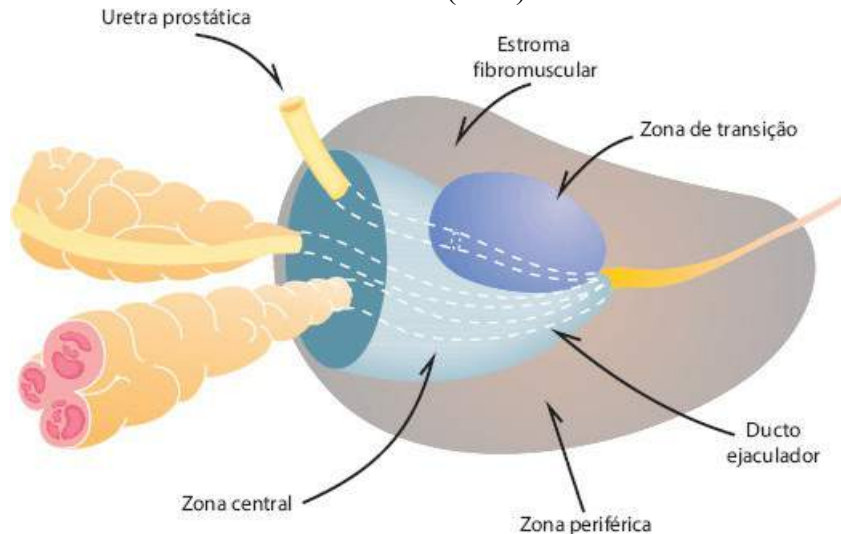



Figura 19.1 Esquema da concepção anatômica da próstata em zonas, de acordo com McNeal. A zona central (*azul claro*) acompanha o trajeto dos ductos ejaculadores; a zona de transição (*azul escuro*) indica o trajeto da uretra prostática; o restante do parênquima (*cinza*) corresponde à zona periférica. Na porção mais anterior da zona periférica, predomina estroma fibromuscular e não glândulas.

A próstata está sob influência hormonal (Figura 19.2). O hormônio luteinizante (LH), produzido na adeno-hipófise por ação do hormônio liberador do LH (LHRH) sintetizado no hipotálamo, estimula as células de Leydig do testículo a produzir testosterona (T). O epitélio glandular prostático responde à ação da di-hidrotestosterona (DHT), que resulta da ação da enzima 5α-redutase sobre a testosterona nas células estromais. A testosterona tem função na libido e na potência sexual, enquanto a di-hidrotestosterona atua na proliferação e na função do epitélio glandular da próstata.

Atrofia

A atrofia prostática ganhou maior importância pelo uso cada vez maior de biópsias da próstata por agulha, uma vez que é a lesão que histologicamente mais se confunde com o câncer da glândula; na atrofia, os ácinos são pequenos e simulam adenocarcinoma microacinar (Figura 19.3). A lesão pode ser difusa (todos os ácinos prostáticos são atróficos) ou focal. A

forma difusa resulta de radioterapia ou terapêutica hormonal. Inflamação e isquemia crônica por aterosclerose causam atrofia focal, cuja frequência aumenta com a idade. Morfologicamente, a atrofia focal pode ser completa ou parcial. Esta última é a lesão benigna que mais se confunde com adenocarcinoma em biópsias prostáticas de agulha. A completa pode ser subtipada em simples, hiperplásica (ou hiperplasia pós-atrofia) e esclerosante. Na maioria dos casos, os subtipos histológicos estão combinados, corroborando a hipótese de que representam um espectro morfológico de uma única lesão. É controverso se a atrofia prostática é lesão pré-cancerosa.

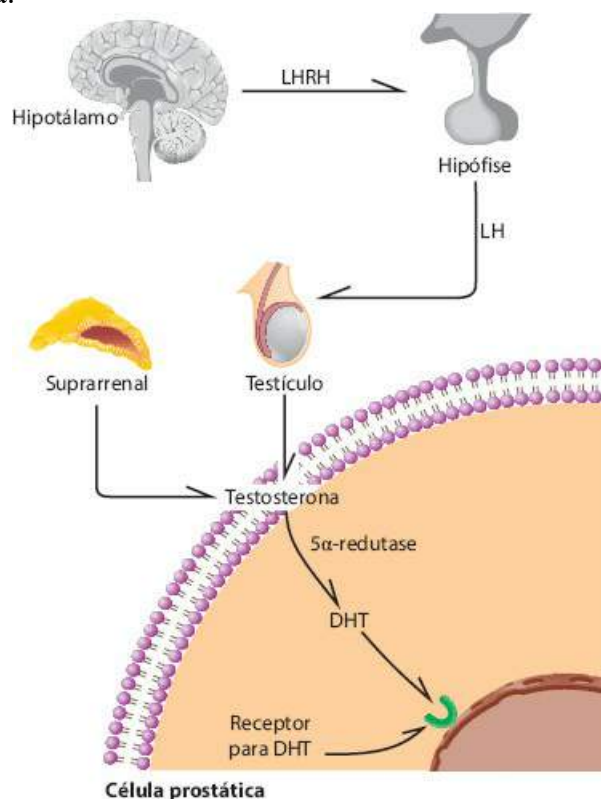



Figura 19.2 Esquema da fisiologia hormonal da próstata. LHRH = hormônio liberador do hormônio luteinizante; LH = hormônio luteinizante; DHT = di-hidrotestosterona.

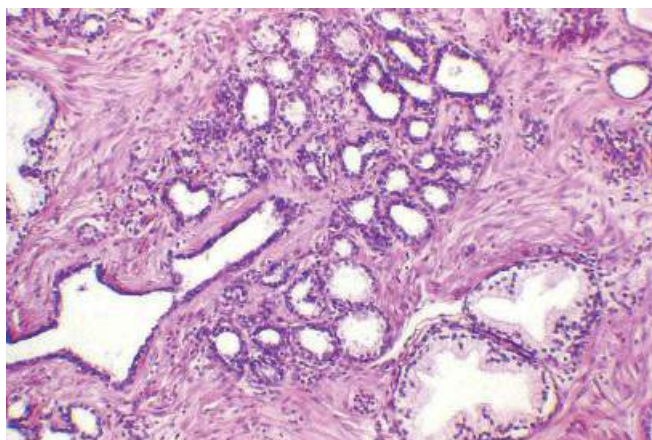



Figura 19.3 Atrofia prostática. Glândulas reduzidas de volume e com epitélio baixo. Comparar com as glândulas de volume normal à direita e embaixo.

■ Prostatites

Bactérias são a causa mais frequente de **prostatite aguda**. Os microrganismos chegam à próstata por meio de refluxo intraprostático de urina infectada ou, ocasionalmente, por via linfática ou hematogênica. Manipulação cirúrgica (cateterização, cistoscopia, dilatação uretral, ressecção transuretral etc.) é fator predisponente importante. Na maioria das vezes, a infecção é causada por *Escherichia coli*; menos comumente, é devida a *Proteus*, *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Pseudomonas*, *Serratia* e outros tipos menos comuns de bactérias Gram-negativas. A próstata pode também ser comprometida secundariamente por propagação de uretrite gonocócica. Prostatites bacterianas são também muito comuns em pacientes com AIDS ou com o complexo relacionado à AIDS. Microscopicamente, as prostatites agudas apresentam infiltrado rico em neutrófilos, podendo haver ou não formação de abscessos.

Prostatite bacteriana aguda tratada inadequadamente ou não tratada pode evoluir para **prostatite crônica**. Na maioria das vezes, entretanto, prostatites crônicas bacterianas surgem insidiosamente sem uma fase aguda evidente, sendo os microrganismos causadores os mesmos das prostatites agudas. Em alguns casos de prostatite crônica, não se isolam bactérias,

apesar de na secreção prostática serem encontrados neutrófilos (prostatite crônica abacteriana). Em alguns desses casos, o microrganismo responsável parece ser *Chlamydia trachomatis* ou *Ureaplasma urealyticum*.

Cálculos prostáticos são encontrados em 70 a 100% das glândulas estudadas à necrópsia. Admite-se que se formem por calcificação dos corpos amiláceos e/ou da secreção prostática precipitada. Apesar de assintomáticos, têm importância nos casos de prostatites bacterianas rebeldes ao tratamento: os cálculos serviriam como um ninho para as bactérias, comportando-se como fonte contínua de infecções da próstata.

As prostatites crônicas mais frequentes são não infecciosas e constituem achado quase constante na hiperplasia nodular da próstata (ver adiante). Admite-se que tais inflamações resultem do extravasamento de secreção prostática no estroma consequente à obstrução dos ductos.

Prostatite tuberculosa atualmente é rara. Em geral, é encontrada após comprometimento pulmonar ou disseminação miliar. Os granulomas são semelhantes aos de outros locais afetados pela doença e mostram células epitelioides, células gigantes do tipo Langhans e necrose caseosa, podendo ser idênticos aos observados na brucelose. Esta é causada por um cocobacilo Gram-negativo e BAAR-negativo, mais bem demonstrado em tecidos pela coloração de MacCallum-Goodpasture; as culturas são, em geral, negativas. Juntamente com a calculose e os nódulos hiperplásicos estromatosos, a tuberculose entra no diagnóstico diferencial com o carcinoma da próstata por causa da consistência endurecida da glândula ao toque retal.

Prostatite crônica secundária ao uso de BCG também tem interesse prático. O BCG é utilizado na imunoterapia do câncer, pois tem efeito estimulante na resposta imunitária a antígenos heterólogos, inclusive antígenos tumorais não encontrados em tecidos normais. O BCG vem sendo utilizado como agente coadjuvante no tratamento de inúmeras neoplasias malignas: câncer de mama, cólon, leucemias, estômago, pâncreas e, principalmente, pele (melanomas) e bexiga. O protocolo mais utilizado na imunoterapia dos tumores uroteliais da bexiga consiste na administração de BCG pelas vias intradérmica e intravesical, semanalmente, durante 6 semanas. Durante a terapia com BCG, podem ser observados vários efeitos colaterais: mau estado geral, febre, irritabilidade vesical, hematúria, poliartralgia e prostatite granulomatosa, entre outros.

No acompanhamento de pacientes após *ressecção transuretral* (RTU) para tratamento de carcinoma vesical superficial, podem ser realizadas biópsias múltiplas da mucosa vesical. Nos pacientes que recebem BCG, encontram-se granulomas epitelioides com ou sem células gigantes do tipo Langhans. Necrose caseosa não é achado comum; quando presente, porém, pode ser extensa (Figura 19.4). Bacilos BAAR-positivos podem ser vistos até cerca de seis semanas após tratamento com BCG. O conhecimento dessa causa de reação granulomatosa é fundamental para se evitar confusão diagnóstica e, como consequência, condutas terapêuticas equivocadas. A informação clínica de uso de BCG é imprescindível nesse sentido.

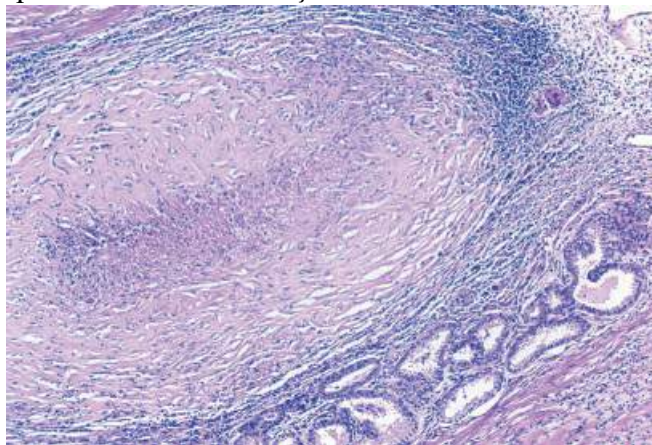



Figura 19.4 Granuloma na próstata secundário ao uso de BCG. Na porção central, há necrose caseosa.

O mecanismo de ação do BCG é desconhecido. Postula-se ação sistêmica ao efeito local antitumoral através da estimulação das imunidades humoral e celular. Admite-se que o BCG penetre rapidamente nos linfonodos e sensibilize linfócitos, os quais, em quatro a cinco dias, estão presentes na circulação. Após a interação de linfócitos com o BCG, são liberados vários mediadores que induzem reação granulomatosa.

Após RTU da próstata, forma-se uma loja margeada por restos necróticos e infiltrado inflamatório que promove a absorção desse material e favorece a reepitelização. Em alguns casos, pode se formar reação granulomatosa constituída por células epitelioides em torno de áreas de necrose fibrinoide. Células gigantes dos tipos Langhans e corpo estranho e granulomas sem necrose central também podem estar presentes. Tais granulomas são encontrados até cinco anos após RTU ou biópsia por agulha, admitindo-se que possam representar uma reação ao trauma da cauterização prévia; essa lesão pode ser vista também na bexiga. Em alguns casos, tais granulomas têm grande semelhança com os da artrite reumatoide, sugerindo reação por hipersensibilidade ou resposta imunitária mediada por células. Reação granulomatosa margeando área necrótica na mucosa uretral ulcerada é muito característica de granulomas pós-RTU; este achado, juntamente com história de RTU pregressa, confirma o diagnóstico de reação granulomatosa pós-RTU.

Causas raras de prostatite crônica granulomatosa incluem sarcoidose e poliangiite com granulomas. Raramente, são encontrados na próstata granulomas esquistossomóticos.

Excluindo-se causas infecciosas, uso de BCG e RTU pregressa, sobram ainda cerca de 3% de casos nos quais não há uma causa aparente para a reação granulomatosa. Clinicamente, esta *prostatite granulomatosa idiopática* pode ser confundida com carcinoma por causa da elevação do PSA e da consistência dura ao toque retal. A reação granulomatosa é de células epitelioides e gigantes dos tipos Langhans ou corpo estranho, não raro com macrófagos xantomatosos envolvendo ácinos ou ductos.

Malacoplaquia

Do grego *malakos* (mole) e *plakos* (placa), malacoplaquia é uma doença inflamatória de causa desconhecida que pode acometer vários órgãos, inclusive a próstata. A afecção atinge preferencialmente o trato urinário, sistema genital, trato digestivo e retroperitônio. No trato urinário, há nítida preponderância no gênero feminino (cerca de 4:1). Sinais e sintomas dependem dos órgãos acometidos. A malacoplaquia vesical se acompanha de irritabilidade e hematúria, em geral associada a infecção urinária por *Escherichia coli* que não responde à medicação usual.

À microscopia, encontram-se densos agrupamentos de macrófagos, denominados células de von Hansemann, e estruturas arredondadas mostrando faixas concêntricas lembrando alvo, intra ou extracelulares, que correspondem aos corpúsculos de Michaelis-Gutmann, muito bem evidenciados na coloração pelo PAS (Figura 19.5). Além desses, notam-se linfócitos e plasmócitos. As células de von Hansemann apresentam numerosíssimos grânulos PAS-positivos que, à microscopia eletrônica, correspondem a fagolisossomos. Os corpúsculos de Michaelis-Gutmann originam-se de fagolisossomos gigantes. Bactérias no interior das células de von Hansemann podem ou não ser encontradas.

Na próstata, as lesões podem ser confundidas com o carcinoma por causa da semelhança das células deste com as células de von Hansemann. Ajudam no diagnóstico diferencial o aspecto uniforme dos macrófagos, a ausência de atipias, a presença de outras células inflamatórias e, mais importante, o encontro de corpúsculos de Michaelis-Gutmann. Estes, por sua vez, não devem ser confundidos com fungos.

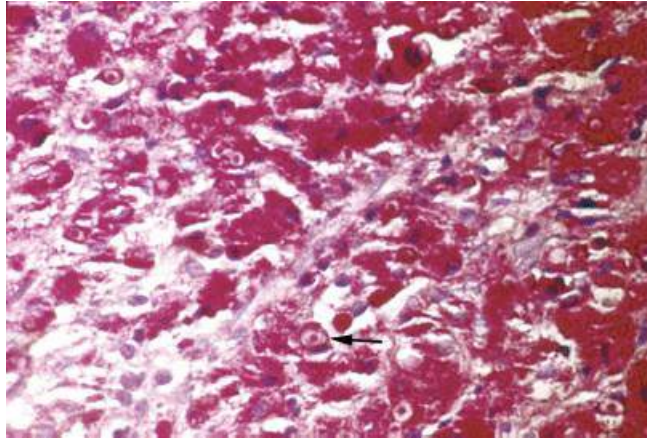



Figura 19.5 Malacoplaquia (coloração pelo PAS). Corpúsculos de Michaelis-Gutmann: numerosas estruturas arredondadas, algumas com aspecto em alvo (*seta*).

O exame ao microscópio eletrônico mostra macrófagos contendo numerosos fagolisossomos no citoplasma. A matriz dos fagolisossomos contém estruturas de aspectos variados: (1) microvesículas; (2) estruturas escuras com contorno arredondado ou ovoide, algumas de aspecto indistinto ou desintegrado; (3) figuras mielínicas; (4) estruturas trilaminadas espiraladas ou em alça em padrão de "impressão digital"; (5) microcristais.

Em cerca de 75% dos casos, a malacoplaquia está associada a infecção por *Escherichia coli*. A questão, não resolvida, é se a afecção ocorre quando se trata de uma: (1) cepa especial da bactéria; (2) resposta imunitária anormal; (3) reação macrofágica alterada; (4) anormalidade intrínseca dos macrófagos. Admite-se que material ingerido pelos macrófagos (bactérias, outros microrganismos ou substâncias) se acumula nos fagolisossomos e se comporta como um ninho para a deposição de sais de cálcio e a formação de cristais de hidroxiapatita, levando ao aumento de volume dos fagolisossomos e à formação dos corpúsculos de Michaelis-Gutmann. Parece que a formação destes últimos resulte de um fenômeno físico-químico (*Liesegang*) no qual há formação de zonas concêntricas de diferentes concentrações de cristais de hidroxiapatita, surgindo o aspecto em "alvo" (Figura 19.6).

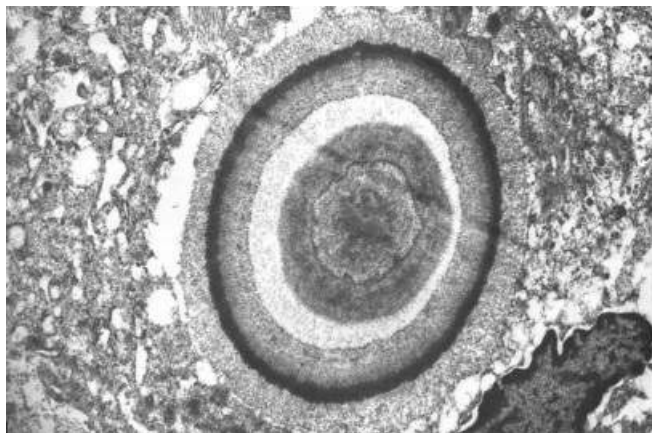



Figura 19.6 Microscopia eletrônica de cor púsculo de Michaelis-Gutmann. Aspecto em alvo resultante da formação de zonas concêntricas com diferentes concentrações de hidroxiapatita.

■ Hiperplasia nodular

A hiperplasia nodular da próstata (HNP) consiste em crescimento nodular do órgão resultante de proliferação não neoplásica do estroma e das glândulas prostáticas. No mundo todo, a HNP é a afecção mais comum da próstata. Em estudo de autópsias de homens acima de 40 anos de idade realizado no Serviço do autor, a HNP foi encontrada em 28,4% dos casos, com frequência crescente com a idade: 7,7% em indivíduos de 40 a 54 anos; 31,3% entre aqueles de 55 a 69 anos; e 46,7% naqueles com mais de 70 anos. A grande maioria dos pacientes com manifestações clínicas de HNP situa-se na 7ª e na 8ª décadas (60 a 79 anos de idade).

Os nódulos hiperplásicos originam-se nos lobos laterais e médio, a partir do grupo glandular interno (glândulas mucosas e submucosas); os lobos anterior e posterior não são comprometidos. Considerando-se a divisão da próstata em zonas, a HNP origina-se da zona de transição.

O aspecto macroscópico varia conforme os lobos acometidos e a constituição histológica do nódulo. Na maioria das vezes, tanto os lobos laterais como o médio estão comprometidos (Figura 19.7); com menor frequência, somente os lobos laterais estão afetados. Quando aumentado de volume, o lobo médio faz saliência no assoalho da bexiga, formando como que uma valva atrás, ao lado ou em torno do orifício uretral interno. O volume atingido é muito variável, sendo descritos casos de próstatas hiperplásicas que podem pesar 20 vezes o normal. Em estudo realizado pelo autor em necrópsias, o peso médio da próstata normal é de 18,8 g, com limites inferior e superior de 10,5 g e 30 g. Próstatas com mais de 30 g sempre apresentam algum processo patológico.

A superfície de corte (Figura 19.8) mostra de modo constante nódulos de diferentes diâmetros (de minúsculos a 1 a 2 cm), cujos aspecto e consistência variam conforme a constituição histológica: duros e de aspecto fasciculado quando constituídos predominantemente de estroma, menos consistentes e de aspecto esponjoso quando predomina o componente glandular; o aspecto esponjoso é mais evidente quando há dilatação cística das glândulas. Áreas de infarto aparecem como zonas de cor pardacenta de tamanhos variados (Figura 19.9). Por compressão dos nódulos, sai líquido leitoso ou, se há infecção associada, amarelo-esverdeado. O crescimento dos nódulos originados no grupo glandular interno produz compressão nas glândulas do grupo externo, as quais passam a formar a chamada *cápsula cirúrgica*. Quando nos lobos laterais, os nódulos causam compressão da uretra prostática, que se torna tortuosa e em fenda (Figura 19.9).

Figura 19.7 Hiperplasia nodular da próstata do tipo trilobar: aumento de volume dos lobos laterais e do lobo médio. Existe também um carcinoma urotelial papilífero da bexiga (lesão vegetante, avermelhada).

Os nódulos hiperplásicos são constituídos predominantemente por estroma, por estroma e tecido glandular ou, mais raramente, predominantemente por glândulas. Na maioria das vezes, na mesma próstata encontram-se nódulos estromatosos e estromatoglandulares (Figura 19.10). As glândulas hiperplásicas têm forma e tamanho variados, são às vezes dilatadas cisticamente e mostram proliferação papilífera para a luz. Infiltrado inflamatório de mononucleares em focos esparsos é constante. A inflamação é asséptica, admitindo-se que resulte do extravasamento de secreção prostática no estroma por causa da obstrução.

Figura 19.8 Superfície de corte de próstata com hiperplasia nodular. Nódulos de diferentes tamanhos distribuídos difusamente, alguns com aspecto esponjoso.

Áreas de infarto não são raras e resultam de isquemia relativa em próstatas muito volumosas. Com frequência, ductos e ácinos próximos a áreas de infarto mostram metaplasia escamosa. Esta ocorre rapidamente após a isquemia, podendo observar-se nos focos metaplásicos células com atipias e pleomorfismo nuclear que refletem a intensa e rápida proliferação celular.

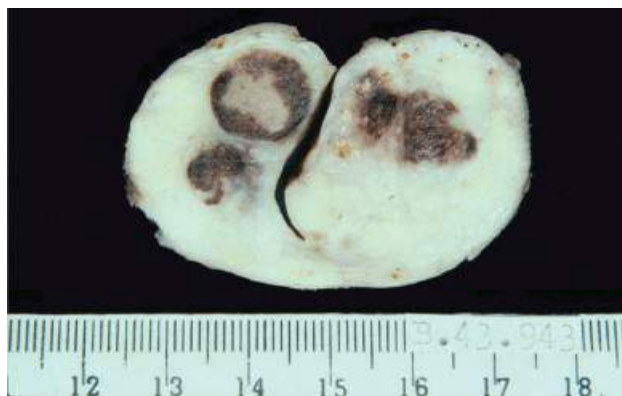



Figura 19.9 Infartos da próstata (áreas de cor pardacenta), na hiperplasia nodular. A uretra é estreita e em fenda.

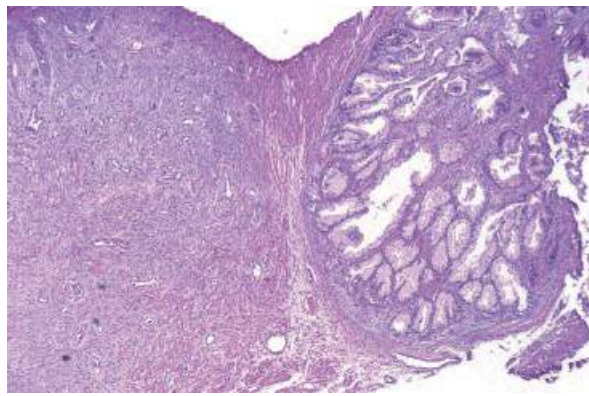



Figura 19.10 Nódulo hiperplásico do tipo estromatoglandular à direita e do tipo estromatoso à esquerda.

Aspectos clínicos | Evolução

Os nódulos hiperplásicos provocam compressão da uretra prostática ou funcionam como uma valva no orifício uretral interno; consequentemente, causam retenção urinária. A obstrução da uretra determina dificuldade de urinar que se manifesta por um conjunto de sinais e sintomas denominado *prostatismo*: aumento da frequência para urinar, noctúria, urgência miccional, jato urinário fraco, hesitação, intermitência, gotejamento urinário, esvaziamento incompleto e micção em dois tempos. A falta de esvaziamento completo da bexiga é fator predisponente para infecções urinárias. Em alguns pacientes, pode haver retenção urinária aguda necessitando de cateterização de urgência, na maioria das vezes causada por aumento súbito da glândula por edema secundário a infarto prostático. Os sinais e sintomas do prostatismo nem sempre decorrem de HNP, pois podem resultar de distúrbios relacionados com a contratilidade da bexiga. Hoje, em vez deprostatismo os urologistas preferem a expressão *manifestações do trato urinário inferior* (do inglês LUTS, *lower urinary tract symptoms*).

Como a próstata hiperplásica pode fazer saliência sob a parede do reto, o toque retal é elemento propedêutico importante no diagnóstico clínico de HNP. Aliás, na maioria dos casos a suspeita surge desse procedimento.

As consequências da hiperplasia prostática resultam da obstrução urinária e suas repercussões na bexiga. No início, a parede vesical sofre hipertrofia e forma traves musculares entrecruzadas que delimitam espaços irregulares, dando o aspecto de trabeculação da mucosa vesical. Em locais de menor resistência, a mucosa é impulsionada entre as fibras musculares e forma pseudodivertículos. O não esvaziamento destes e o resíduo urinário no seu interior são as principais causas de infecções frequentes no trato urinário. Por outro lado, o estiramento da uretra prostática resultante do aumento de volume da glândula causa erosões na mucosa, favorecendo infecções bacterianas em cerca de 10% dos pacientes, associadas ou não a litíase prostática. Na fase avançada, a bexiga não consegue mais vencer a obstrução ao fluxo urinário e dilata-se, podendo atingir grande volume. Surge refluxo vesicoureteral, com hidroureter e hidronefrose bilaterais. Pielonefrite e insuficiência renal crônica decorrentes desses processos podem ser a causa do óbito em pacientes não tratados.

Etiopatogênese

A patogênese da hiperplasia nodular é controversa e não completamente conhecida. Há duas hipóteses principais:

- **Fatores de crescimento**. Interações entre estroma e epitélio glandular parecem cruciais na patogênese da HNP. Admite-se que, no início, os nódulos sejam estromatosos por ação de provável produção local de fatores de crescimento. Com o tempo, parece que as células estromais da região periuretral induzem proliferação intranodular de ductos e ácinos, surgindo, assim, os nódulos estromatoglandulares (Figura 19.11). Segundo essa hipótese, porém, é difícil explicar a existência de nódulos constituídos quase exclusivamente por glândulas. Esta teoria, por outro lado, tem apoio em dados experimentais e de embriogênese. Como o mesênquima embrionário urogenital tem a propriedade de induzir proliferação glandular, o estroma na região periuretral pode estimular a proliferação das glândulas adjacentes por um processo chamado “novo despertar das propriedades embrionárias”
- **Fatores hormonais**. A frequência da HNP aumenta com a idade. Na senilidade há redução progressiva da testosterona; como os níveis de estrógenos permanecem constantes, há um estado de hiperestrogenismo relativo. Contudo, não se observam diferenças na taxa sérica desses hormônios entre indivíduos com e sem HNP; injeção exógena desses hormônios também não afeta os nódulos hiperplásicos.

Apesar de nos idosos haver redução da testosterona, os valores da di-hidrotestosterona (DHT) permanecem normais. A DHT, que modula a proliferação e a função do epitélio glandular, resulta da conversão da testosterona (T) pela enzima 5α-redutase, principalmente nas células do estroma prostático. A DHT é mais potente do que a testosterona porque tem maior afinidade pelos receptores de andrógenos nas células e forma um complexo mais estável com esses receptores. Ligação da DHT ao receptor induz a expressão de genes que codificam fatores de crescimento (p. ex., FGF, TGF-β), que promovem proliferação de células epiteliais e do estroma prostático. A propósito, a utilização de inibidores da enzima 5α-redutase dá bons resultados no tratamento não cirúrgico dos pacientes. Com o bloqueio da conversão de T para DHT, há hipotrofia glandular e diminuição do volume prostático. Estes dados estão de acordo com a observação de que indivíduos castrados antes da puberdade não desenvolvem HNP. Há evidências também de que os estrógenos aumentam a expressão dos receptores

de DHT nas células prostáticas.

Figura 19.11 Patogênese da hiperplasia nodular da próstata. Sequência de eventos de acordo com a hipótese de ação de fatores de crescimento.

Tratamento

O *tratamento cirúrgico* pode ser feito por meio de prostatectomia (nodulectomia) aberta pelas vias retropúbica ou suprapúbica ou por ressecção transuretral (RTU) da próstata. A indicação de prostatectomia aberta é, em geral, para próstatas muito volumosas. Na maioria dos casos, o tratamento de escolha é a RTU. Uma alternativa à RTU é a incisão transuretral da próstata. Uma das vantagens desse tipo de cirurgia é a redução da incidência de ejaculação retrógrada que às vezes ocorre após RTU. Em pacientes com próstata de até 30 g de peso, a uretrotomia interna da uretra prostática é mais indicada.

O *tratamento clínico* está indicado sobretudo nos pacientes com sinais obstrutivos menos intensos. São modalidades de terapêutica medicamentosa:

- **Inibidores da 5 a-redutase.** A redução apenas de DHT tem a grande vantagem de evitar os efeitos colaterais da redução da testosterona, como diminuição da potência sexual e da libido. Com o uso de DHT, há redução do volume prostático e aumento do fluxo urinário. Como a DHT é responsável pela proliferação e pela função do epitélio glandular prostático, com a sua redução os níveis de PSA caem
- **α_1-bloqueadores.** Têm por finalidade diminuir a contratilidade da musculatura lisa da uretra prostática. O princípio dessa terapêutica baseia-se no fato de que os sintomas de obstrução urinária dependem do volume prostático, do tônus das fibras musculares lisas da próstata e da contração do músculo detrusor da bexiga (Figura 19.12). A tensão da musculatura lisa prostática é mediada por receptores α_1-adrenérgicos. Bloqueadores desses receptores diminuem a resistência ao longo da uretra prostática, relaxando o componente muscular liso da próstata. Os α_1-bloqueadores e os inibidores da 5α-redutase são hoje as substâncias mais utilizadas no tratamento medicamentoso da HNP

Figura 19.12 Fatores que atuam na gênese das manifestações de prostatismo.

- **Terapia combinada.** O uso combinado de α_1-bloqueadores e inibidores da 5α-redutase, mais especificamente doxazosina e finasterida, mostram efeitos superiores ao uso isolado desses medicamentos.

■ Adenocarcinoma

Adenocarcinoma é a neoplasia maligna constituída pela proliferação de células epiteliais dos ácinos e/ou ductos prostáticos. O adenocarcinoma prostático é o terceiro tumor maligno mais frequente no gênero masculino e uma das principais causas de morte por câncer no Ocidente. Quanto à apresentação clínica e ao *comportamento biológico*, a neoplasia é classificada nos seguintes tipos:

- **Adenocarcinoma clínico**. É o que dá manifestações locais; os achados clinicam levam à suspeita de neoplasia. Se

não for tratado, evolui com infiltração local e metástases, podendo levar o paciente à morte

- **Adenocarcinoma oculto**. Corresponde ao adenocarcinoma clínico cujas manifestações decorrem das metástases e não do crescimento local da neoplasia
- **Adenocarcinoma latente**. Também chamado *dormente* ou *indolente*, é um adenocarcinoma apenas *histológico*, que não evolui necessariamente para carcinoma clínico. Pode ser encontrado incidentalmente em necrópsia, RTU ou prostatectomia aberta para tratamento de HNP e em biópsias por agulha. Por o tumor ser muito pequeno, o paciente não tem manifestações clínicas. Esta forma peculiar de neoplasia é quase exclusiva da próstata. O adenocarcinoma latente é muito mais frequente do que o adenocarcinoma clínico.

A ideia da existência de adenocarcinoma latente tem bases epidemiológicas. Em necrópsias de indivíduos com mais de 40 anos de idade sem distúrbios urológicos, adenocarcinoma histológico é encontrado em 25 a 30% dos casos; tal frequência aumenta com a idade, atingindo 50 a 60% dos homens acima de 65 anos.

Comparando-se a frequência de adenocarcinoma histológico incidentalmente encontrado em necrópsias com a prevalência e a taxa de mortalidade por câncer clínico, nota-se uma grande discrepância. Um homem com 50 anos de idade e expectativa de vida de mais 25 anos tem 42% de risco de ter adenocarcinoma histológico, enquanto o risco de ter um câncer clínico é de cerca de 10%, e de morrer desse câncer, de 3%. Depreende-se desses dados que a maioria dos adenocarcinomas da próstata não evolui para as formas clínicas ou, mais provavelmente, evolui de maneira mais lenta; os pacientes morrem *com* o adenocarcinoma histológico, mas não *do* adenocarcinoma clínico. Admite-se que o tempo de duplicação tumoral do adenocarcinoma clínico seja de 1 a 2,4 anos, e do adenocarcinoma latente, mais de 4 anos. Estima-se que, aos 75 anos de idade, um de cada cinco pacientes com adenocarcinoma histológico evolua para adenocarcinoma clínico.

Considerando-se que a carcinogênese ocorre por uma sucessão de alterações celulares, admite-se que o adenocarcinoma latente corresponde a uma neoplasia que não atingiu todas as etapas necessárias para que as células neoplásicas adquiram o potencial de infiltração local e metastatização. A etapa 1 da carcinogênese prostática corresponde ao surgimento das lesões pré-cancerosas (NIP, ver adiante); a etapa 2, ao adenocarcinoma histológico; a etapa 3, ao adenocarcinoma clínico. Ao longo dessa sequência, atuam vários elementos, dos quais têm importância fatores genéticos, ambientais, alimentares, idade, raça e hormônios (Figura 19.13).

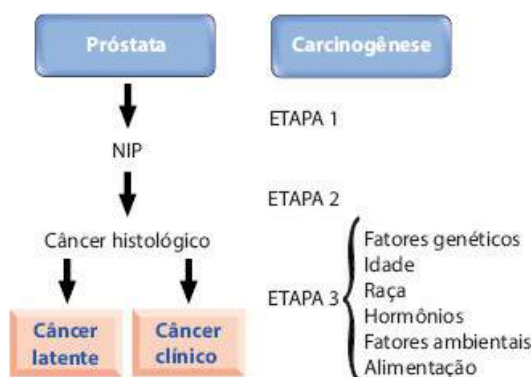



Figura 19.13 Teoria da carcinogênese prostática em múltiplas etapas. Na etapa 1, surgem as lesões pré-cancerosas (NIP = neoplasia intraepitelial prostática); na etapa 2, aparece o carcinoma histológico (cerca de 25 a 30% dos homens acima de 40 anos de idade); na etapa 3, há progressão para o carcinoma clínico. Em cerca de 80% dos homens com carcinoma histológico, não ocorre a etapa de progressão para o carcinoma clínico. Ao longo dessa sequência, atuam vários fatores (genéticos, ambientais, alimentares, idade, raça e hormônios).

Aspectos epidemiológicos

O adenocarcinoma clínico da próstata é a segunda neoplasia maligna mais frequente em homens, nos EUA. Por ter evolução mais lenta do que à de outros tumores malignos, é a terceira causa mais frequente de óbito por câncer em pacientes acima de 55 anos de idade (os mais comuns são o câncer do pulmão e o câncer colorretal). Em homens mais idosos, é a principal causa de óbito.

No Brasil, a frequência de adenocarcinoma clínico da próstata é alta. Segundo o Registro Nacional de Patologia Tumoral, o adenocarcinoma prostático ocupa o terceiro lugar em frequência, logo após as neoplasias malignas da pele e do estômago. Em estudo em amostras de patologia cirúrgica do Departamento de Anatomia Patológica da Faculdade de Ciências Médicas da Unicamp, é a terceira neoplasia maligna mais comum no gênero masculino, também logo após os tumores malignos da pele e do estômago. Ainda segundo esse mesmo estudo, é o câncer mais frequente do trato genitourinário, com nítido predomínio das manifestações clínicas nas sétima e oitava décadas de vida; nessa casuística, não havia pacientes com menos de 40 anos de idade.

A taxa de mortalidade por adenocarcinoma clínico da próstata é muito baixa no Japão, em nítido contraste com taxas muito elevadas em outros países, como Suécia e EUA. As taxas de mortalidade por 100.000 habitantes/ano no período 1974-1975 na Suécia, EUA, Portugal, Venezuela, Chile, Grécia, México e Japão foram, respectivamente, de 22, 14, 13, 10, 12, 7, 6 e 2.

A incidência e a taxa de mortalidade são maiores em negros do que em brancos norte-americanos e vêm aumentando com o decorrer do tempo. A incidência de adenocarcinoma da próstata no período 1973-1977 foi de 53 e 90 por 100.000 habitantes, respectivamente, para brancos e negros dos EUA. A taxa de mortalidade no mesmo período foi, respectivamente, de 18 e 33. No Brasil, o adenocarcinoma clínico da próstata também parece ser mais comum em indivíduos negros ou pardos.

Emigrantes japoneses nos EUA, após uma geração, apresentam taxa de mortalidade que se aproxima daquela dos brancos norte-americanos, o mesmo ocorrendo com emigrantes nos EUA de países europeus com baixas taxas de mortalidade por câncer da próstata. Essas observações mostram a importância de fatores ambientais, sobretudo alimentares, na gênese e na evolução da neoplasia.

Em estudo de necrópsias feito pelo autor deste capítulo, não foi observada diferença na frequência de adenocarcinoma histológico entre indivíduos brancos e não brancos, incluindo-se entre estes negros e pardos. Este achado é de grande importância epidemiológica, uma vez que a frequência de adenocarcinoma clínico é maior em não brancos. Ao contrário do que se esperaria, o carcinoma histológico foi visto em igual frequência em brancos e não brancos, indicando falta de influência do fator racial na sua gênese.

Fenômeno semelhante ocorre no Japão. Tendo esse país baixa prevalência de adenocarcinoma clínico, era de se esperar que a frequência do adenocarcinoma histológico também fosse baixa; entretanto, isso não ocorre, sendo sua frequência semelhante à de países com taxas mais altas de adenocarcinoma clínico. Nesse país, a frequência de adenocarcinoma histológico sofre influência da idade, mas não da raça amarela. É possível que na sua gênese (iniciação) haja influência de carcinógenos encontrados universalmente e que teriam seu efeito potencializado com o aumento da idade. A progressão da neoplasia, no sentido do aparecimento de adenocarcinoma clínico, seria influenciada pelo fator racial e por eventuais novos carcinógenos aos quais o indivíduo fica exposto. Esta última eventualidade é apoiada por observações em japoneses que emigram para os EUA e que têm a frequência de carcinoma clínico aumentada.

Etiologia

Tal como ocorre para a maioria dos cânceres, a etiologia do carcinoma prostático é em grande parte desconhecida. No entanto, alguns fatores parecem ser importantes.

▸ **Idade.** Inquestionavelmente, é um fator associado tanto ao adenocarcinoma clínico como ao adenocarcinoma histológico. A maioria dos pacientes com adenocarcinoma clínico encontra-se na 7ª ou 8ª décadas de vida; a frequência de adenocarcinoma histológico aumenta com a idade, chegando a ser de cerca de 70% em indivíduos com mais de 80 anos.

▸ **Raça.** O adenocarcinoma da próstata é mais frequente em brancos e negros do que em amarelos, particularmente japoneses; nos EUA, também é mais comum em negros do que em brancos. Tais diferenças raciais são observadas apenas no carcinoma clínico, pois a frequência de adenocarcinoma histológico é semelhante nas três raças.

▸ **Fatores genéticos.** Embora ainda pouco documentados, parecem estar envolvidos em 90% dos adenocarcinomas que surgem em indivíduos abaixo de 55 anos de idade. Em algumas famílias, a herança é de padrão autossômico dominante; nesses casos, o risco de um homem desenvolver adenocarcinoma prostático se o pai ou um irmão tiverem o tumor é duas vezes maior e, se ambos o têm, nove vezes maior.

▸ **Alterações genômicas.** Assim como em vários outros cânceres, também no da próstata ocorrem alterações genéticas e epigenéticas em genes associados a neoplasias. As anormalidades mais encontradas no adenocarcinoma prostático são: (1) amplificação de oncogenes, como o *MYC*; (2) deleção de genes supressores de tumor, como *RB, TP53* e *PTEN*; (3) silenciamento gênico por mecanismo epigenético (p. ex., *GSTP1, TP53, CDKN2A, APC* e genes de reparo do DNA).

▸ **Hormônios.** Os andrógenos são necessários para o crescimento e o desenvolvimento da próstata normal, da HNP e do adenocarcinoma prostático. Indivíduos castrados antes da puberdade têm risco mínimo de desenvolver câncer da próstata. Alguns estudos clínicos mostram que andrógenos circulantes em níveis aumentados são capazes de estimular o crescimento do câncer prostático (por estímulo androgênico, o volume tumoral pode aumentar). Não se conhece, entretanto, o papel exato dos andrógenos na carcinogênese da próstata. Paradoxalmente, com o avançar da idade os níveis de testosterona (T) diminuem, enquanto a incidência de carcinoma prostático aumenta. Uma explicação é que os eventos carcinogênicos que requerem ou envolvem estimulação androgênica teriam ocorrido muito antes do aparecimento da neoplasia, num momento em que os níveis de testosterona ainda eram elevados. Outra possibilidade é a maior disponibilidade dos receptores de andrógenos nas células prostáticas, possivelmente por amplificação dos genes que os codificam. De qualquer modo, a influência androgênica em nível tecidual local é controversa. Alguns estudos mostram que as células neoplásicas da próstata contêm relativamente mais testosterona e menos di-hidrotestosterona (DHT).

Os estrógenos, em princípio, parecem não ter ação direta, mas podem atuar através da inibição da liberação do hormônio luteinizante (LH) pela adeno-hipófise (mecanismo de *feedback* negativo), resultando em diminuição dos níveis de andrógenos. Na senilidade, há aumento relativo de estrógenos por diminuição dos andrógenos circulantes. Apoiando essa possível ação dos estrógenos, existe a observação de menor incidência de adenocarcinoma prostático clínico em indivíduos com cirrose hepática.

Lesões pré-cancerosas

A denominação *neoplasia intraepitelial prostática (NIP)* é usada para designar lesões atípicas do epitélio de

revestimento de ductos e ácinos que apresentam, em princípio, maior risco de evoluir para adenocarcinoma histológico ou clínico. Tais lesões podem ser vistas em necrópsias, material de RTU, prostatectomia aberta ou radical ou biópsias por agulha.

Na década de 1970, autores alemães reavivaram e aprofundaram o estudo dessas lesões, mostrando que a sua presença associa-se a maior frequência de adenocarcinoma, o que sugere comportamento semelhante ao de lesões pré-cancerosas. A partir de 1980, o assunto ganhou grande interesse também nos EUA, coincidindo com um aumento de 46% na incidência de carcinoma da próstata naquele país entre 1980 e 1990, decorrente sobretudo da prática comum de se dosar o PSA sérico.

Desde os primeiros relatos, tais lesões foram descritas sob diferentes denominações: proliferação epitelial atípica, lesões displásicas, lesões atípicas, hiperplasia cribriforme, lesão pré-cancerosa, carcinoma *in situ*, displasia, atipia citológica e atipia glandular, entre muitas outras. Em 1989, durante um *workshop* internacional patrocinado pela American Cancer Society em Bethesda, Maryland, EUA, foi sugerido que, para fins de unificação da nomenclatura, a denominação mais apropriada para essas lesões seria neoplasia intraepitelial prostática (NIP ou do inglês *PIN*, *prostatic intraepithelial neoplasia*).

Microscopicamente, a neoplasia intraepitelial prostática caracteriza-se por células atípicas, irregularmente dispostas, com núcleos volumosos e nucléolos evidentes, no epitélio de revestimento ductal ou acinar. Não há desarranjo arquitetural, e as células basais estão presentes (Figura 19.14). Existem quatro tipos arquiteturais de NIP: plano, ondulado, micropapilar e cribriforme, este último muito parecido com o adenocarcinoma de arranjo cribriforme; o elemento mais importante nessa distinção é a existência de células basais, cuja presença exclui o diagnóstico de adenocarcinoma (Figura 19.15).

Numerosas evidências sugerem que a NIP é uma lesão precursora do adenocarcinoma invasivo. As principais são:

- Em estudos de necrópsias ou de prostatectomias radicais, a NIP é mais frequente em homens com adenocarcinoma histológico ou clínico do que em homens sem essa neoplasia

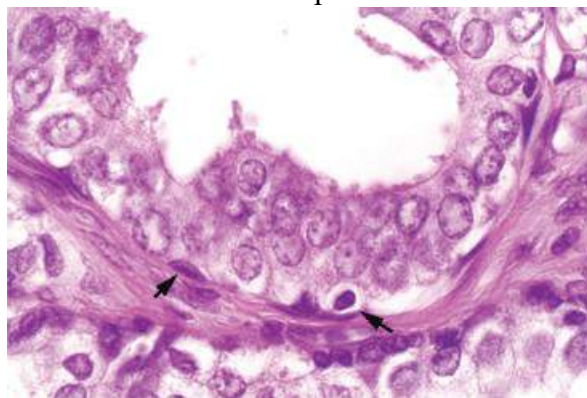



Figura 19.14 Neoplasia intraepitelial prostática (NIP). As células são atípicas, mostrando núcleos volumosos e nucléolos evidentes. As células basais (*setas*) estão presentes.

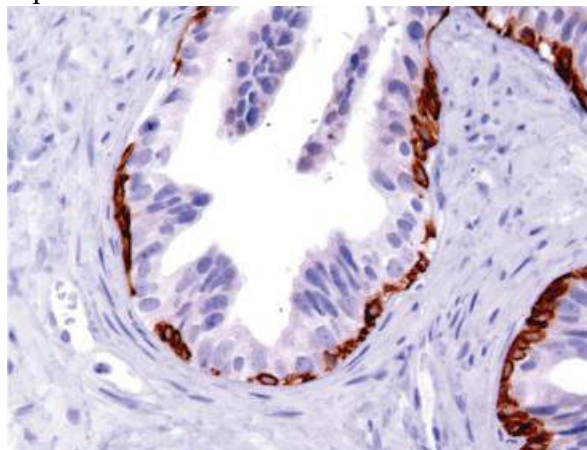



Figura 19.15 Neoplasia intraepitelial prostática (NIP). A camada de células basais enfileiradas e demonstradas por imuno-histoquímica afasta o diagnóstico de malignidade.

- Em casos raros, é possível documentar a transição entre NIP e adenocarcinoma invasivo. Nesses locais, há interrupção da membrana basal glandular e desaparecimento das células basais
- A idade média dos pacientes com NIP é mais baixa do que a dos pacientes com carcinoma, sugerindo que a NIP o precede
- Estudo em necrópsias mostrou que a frequência de NIP não aumenta com a idade. NIP mais extensa, no entanto, é mais comum em indivíduos mais idosos
- Em indivíduos negros e pardos, a NIP tende a ser mais frequente e mais extensa em faixa etária mais jovem. Esse achado pode ser uma possível explicação para a maior frequência de carcinoma clínico em indivíduos dessas etnias.

Há estudos, entretanto, que contestam ser a NIP a fase pré-invasiva do adenocarcinoma da próstata; para seus autores, a NIP indica apenas maior probabilidade de adenocarcinoma concomitante, o que não ocorre em todos os casos. Em necrópsias, encontra-se NIP sem adenocarcinoma concomitante. Quando as biópsias de agulha eram feitas em apenas 6 regiões da próstata (biópsias sextantes), o encontro de NIP era indicação de nova biópsia, na tentativa de detectar-se adenocarcinoma não representado na primeira biópsia. Hoje, as biópsias por agulha envolvem 12 regiões distintas (biópsias sextantes estendidas), e a presença apenas de NIP não é mais indicação de rebiópsia. Considerando que a biópsia estendida representa uma área maior da próstata, admite-se que não seja alta a probabilidade de concomitância de adenocarcinoma numa rebiópsia.

Macroscopicamente, o carcinoma clínico confinado à próstata (estádio pT2) pode se apresentar em forma de um nódulo endurecido detectado pelo toque retal; a consistência dura, não raro pétrea, deve-se à presença de estroma fibroso abundante (aspecto cirroso). Em alguns casos, contudo, o componente fibroso pode faltar (aspecto medular) e o nódulo não é endurecido. Por outro lado, nódulos endurecidos nem sempre correspondem a carcinoma, podendo ser causados por cálculos, tuberculose, infarto e prostatite xantogranulomatosa. Com a evolução do tumor, a próstata normal é substituída progressivamente pela neoplasia, observando-se na superfície de corte tecido homogêneo e esbranquiçado ou branco-amarelado (pela riqueza de lipídeos nas células). A lesão pode invadir tecidos adjacentes, bexiga e vesículas seminais.

O exame histológico revela adenocarcinoma constituído, em geral, por pequenos ácinos que se infiltram difusamente no estroma (Figura 19.16). Os núcleos das células neoplásicas mostram-se em geral vesiculosos e com nucléolos evidentes. Um dos aspectos peculiares e frequentes é o arranjo cribriforme (Figura 19.17), em que a neoplasia mostra glândulas no interior de glândulas, conferindo aspecto crivado. Ao exame de uma neoplasia metastática, o encontro de arranjo cribriforme em indivíduos idosos do gênero masculino levanta a suspeita de origem prostática.

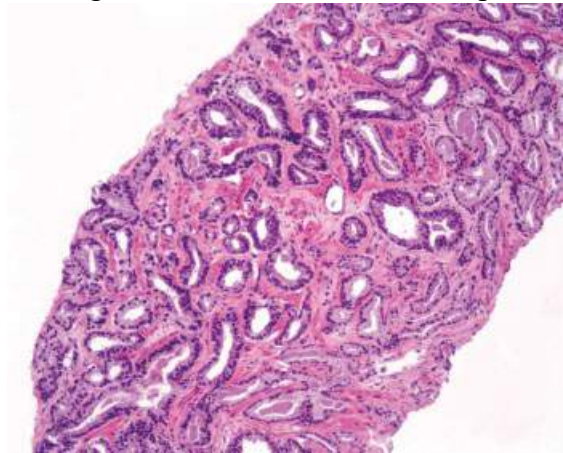



Figura 19.16 Biópsia transretal da próstata mostrando adenocarcinoma. Notar microácinos neoplásicos infiltrando-se difusamente no estroma da glândula.

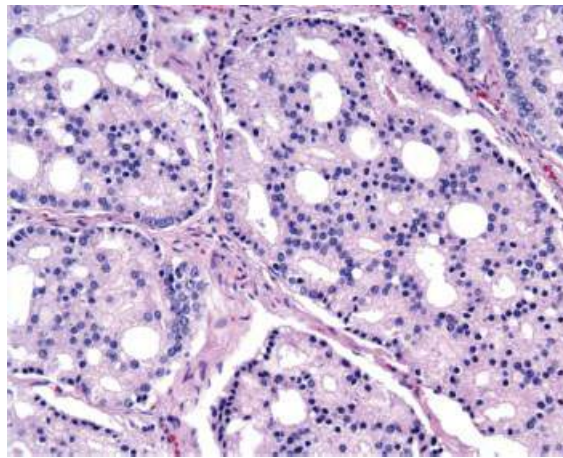



Figura 19.17 Adenocarcinoma prostático com arranjo cribriforme: glândulas no interior de glândulas, conferindo aspecto crivado à neoplasia.

Aspectos clínicos

A maioria dos adenocarcinomas da próstata é assintomática. Em 60 a 75% dos casos, o tumor origina-se no lobo posterior e, na maioria das vezes, nas glândulas externas (zona periférica). Como a maioria dos carcinomas origina-se no lobo posterior e na região periférica da glândula, as manifestações clínicas relacionadas com comprometimento da uretra podem

faltar e, quando presentes, são mais tardias do que as da hiperplasia nodular.

Suspeita-se de tumor quando se encontra um nódulo endurecido ao toque retal ou quando há sintomas urinários, sobretudo dificuldade para iniciar ou terminar o jato urinário, disúria, aumento da frequência para urinar e hematúria. Quando há metástases ósseas, os pacientes queixam-se de dor. Aliás, lesões osteoblásticas nos ossos da bacia ou de vértebras lombares em indivíduos idosos são muito sugestivas de metástases de adenocarcinoma prostático. O diagnóstico de adenocarcinoma deve sempre ser confirmado por biópsia.

Além dos dados clínicos, achados de imagens e exames laboratoriais são igualmente importantes. A ultrassonografia transretal ajuda bastante no diagnóstico e complementa o toque retal, possibilitando a detecção de lesões não palpáveis. A imagem mais comum é de um nódulo hipoecoico na zona periférica, embora somente 20 a 30% dessas lesões tenham diagnóstico de malignidade confirmado por biópsia.

A dosagem do *antígeno específico da próstata (PSA)* no soro é outro recurso propedêutico valioso. Produzido pelas células epiteliais das glândulas prostáticas, o PSA se eleva já nas fases iniciais da doença, sendo seus níveis séricos proporcionais à extensão da neoplasia. Este fato faz com que o PSA seja de grande utilidade clínica, pois serve para detecção precoce de adenocarcinoma prostático, estadiamento da neoplasia, avaliação prognóstica e monitoramento da resposta terapêutica.

A próstata normal libera pequenas quantidades de PSA na circulação (cerca de 0,3 ng/mL/g de tecido). Como há relação entre a quantidade de parênquima prostático e a sua produção, cerca de 20% dos pacientes com hiperplasia nodular têm níveis aumentados de PSA. O uso de bloqueadores da 5α-redutase no tratamento medicamentoso da HNP reduz os valores do PSA. Nos pacientes com carcinoma, as taxas séricas de PSA são muito elevadas (mais de 3 ng/mL/g de tecido).

Nem toda elevação de PSA, todavia, é sinal de carcinoma prostático. Além da HNP, prostatites, infartos, biópsia e ressecção transuretral da próstata também podem elevar os níveis de PSA. A dosagem do antígeno parece não detectar neoplasia intraepitelial prostática, mas pode diagnosticar o carcinoma histológico. O Quadro 19.1 mostra os níveis séricos de PSA (ng/mL) em indivíduos normais, em portadores de HNP e em pacientes com carcinoma.

Por causa da sobreposição dos valores do PSA em pacientes com HNP e carcinoma, têm sido propostos outros testes na tentativa de se obter maior especificidade: densidade de PSA, velocidade de PSA, PSA ajustado à idade e relação entre PSA livre e PSA total. A densidade de PSA, que consiste no valor do PSA por unidade de volume prostático determinado por ultrassonografia, tende a ser maior no carcinoma. A velocidade de PSA refere-se ao tempo decorrido para haver variações nos valores do PSA. O PSA total engloba o livre e o conjugado à α_1-quimiotripsina. Relação PSA livre/PSA total menor que 0,15 fala em favor de carcinoma. Há também pacientes com carcinoma prostático avançado com valores normais de PSA. A maioria desses casos corresponde a tumores indiferenciados (contagem final no sistema Gleason de graduação ■ 7) ou de células pequenas, com ou sem diferenciação neuroendócrina. O Quadro 19.2 mostra a relação entre carcinoma prostático e achados clinicolaboratoriais.

Quadro 19.1 Níveis de PSA em indivíduos normais, pacientes com hiperplasia nodular (HNP) e portadores de carcinoma da próstata*

		Níveis de PSA (ng/mL)		
Grupo	**Nº de casos**	**0 a 4**	**4,1 a 10**	**> 10**
Normais	472	99%	1%	0%
HNP	352	80%	18%	2%
Carcinoma	605	20%	14%	67%

*De acordo com Srougi, M., 1992.

A *graduação histológica* tem grande interesse prático, pois guarda relação com o estadiamento clínico e com o prognóstico. O sistema de graduação de Gleason é o mais utilizado e baseia-se no grau de diferenciação glandular e no padrão de crescimento em relação ao estroma (Figura 19.18). Consideram-se 5 graus de diferenciação: nos graus 1 e 2, a neoplasia mostra apenas desarranjo arquitetural; no grau 3 há infiltração do estroma; no grau 4, fusão entre os ácinos; no grau 5 o arranjo é sólido. Nesse sistema, não se consideram as atipias nucleares e, até hoje, não foi demonstrada superioridade da avaliação nuclear em relação ao padrão glandular. Ao contrário de outros sistemas de graduação, considera-se tanto o padrão predominante como o padrão secundário. Assim, se o grau histológico de 90% da área examinada é 3 e dos restantes 10% é 5, o grau da neoplasia é 3 + 5, o que dá uma contagem final de 8. Caso o grau histológico seja 3 em toda a área examinada, repete-se o número; o grau é 3 + 3, e a contagem final, 6. De acordo com esse sistema, o grau histológico pode ser de 1 a 5, e a contagem final, de 2 a 10.

Quadro 19.2 Porcentagem de positividade para carcinoma prostático em biópsias transretais por agulha, de acordo com

achados do toque retal (TR), ultrassom (US) e níveis de PSA*

	Nº de casos	Porcentagem
PSA ≤ 4,0 ng/mL	1/12	8,3
PSA = 4,1 a 10,0 ng/mL	2/14	14,3
TR suspeito	41/97	42,2
US suspeito	24/46	52,2
PSA > 10 ng/mL	15/26	57,7
US suspeito + PSA > 10,0 ng/mL	10/16	62,5
US suspeito + TR suspeito	17/26	65,4
TR suspeito + PSA > 10,0 ng/mL	12/16	75,0
TR suspeito + US suspeito + PSA > 10,0 ng/mL	8/10	80,0

*De acordo com Magrini, E., 2001.

Estadiamento clínico

Além da graduação histológica, o estadiamento clínico da neoplasia, para fins de prognóstico e de tratamento, tem enorme importância prática. De maneira simplificada, na próstata o sistema TNM (T refere-se a tumor; N, a metástases linfonodais, e M, a metástases a distância) consiste em:

- **Estádio T1.** É o câncer clinicamente inaparente (não palpável ou visível por imagem):
  - T1a. Encontrado incidentalmente em 5% ou menos da amostra obtida por RTU ou por prostatectomia aberta para tratamento de hiperplasia nodular da próstata
  - T1b. Diagnosticado em mais de 5% da amostra obtida por RTU ou por prostatectomia aberta para tratamento de hiperplasia nodular da próstata
  - T1c. Detectado em biópsias de agulha da próstata de indivíduos avaliados para esclarecimento de PSA elevado. Hoje, é o estádio mais frequente. O carcinoma pode ser incipiente ou avançado. Quando incipiente, constitui um grande dilema na opção da conduta terapêutica: tratamento definitivo ou acompanhamento vigiado. Ainda não se dispõe de marcadores seguros sobre o comportamento desse tumor. Nos casos em que o carcinoma permanece latente, os efeitos do tratamento definitivo pode ser desproporcional ao risco que ele representa em função das complicações que podem ocorrer tanto após prostatectomia radical como irradiação: impotência e incontinência urinária
- **Estádio T2.** Corresponde ao carcinoma clínico ainda confinado à próstata. Apresenta-se, em geral, como nódulo endurecido ao toque retal e, à ultrassonografia, corresponde a uma área de hipoecogenicidade
- **Estádio T3.** Trata-se do carcinoma clínico que se estende para fora da glândula (T3a) ou invade a(s) vesícula(s) seminal(ais) (T3b).

Figura 19.18 Desenho esquemático dos graus histológicos do carcinoma prostático, de acordo com o sistema Gleason (Gleason, 1977).

Disseminação | Metástases

Por extensão local, podem ser atingidos uretra, colo vesical, vesículas seminais e trígono vesical. A parede do reto só é comprometida rara e tardiamente, provavelmente por causa da existência da fáscia de Denonvillier entre a próstata e o reto. Metástases linfáticas são comuns, sendo atingidos os linfonodos obturadores, hipogástricos, pré-sacros e paraórticos. A infiltração das vesículas seminais aumenta a probabilidade de metástases linfonodais.

Metástases hematogênicas também são importantes. Metástases ósseas ocorrem em cerca de 70% dos casos e atingem, em ordem decrescente de frequência, ossos da pelve, vértebras torácicas e costelas. Em alguns casos, as primeiras manifestações do tumor relacionam-se com metástases ósseas, em forma de dor ou de fraturas patológicas. Na grande maioria dos casos, as metástases são osteoblásticas. Fosfatase ácida prostática (PAP) e PSA estão elevados em quase todos os casos com metástases ósseas. Nas fases avançadas do tumor, praticamente todos os órgãos podem ser acometidos por metástases, notadamente os pulmões, o fígado, as suprarrenais, a pleura e os rins. Metástases pulmonares ocorrem em 25% dos pacientes que falecem por carcinoma de próstata.

Tratamento

O tratamento do câncer da próstata pode ser feito sob diversas modalidades. Prostatectomia radical ou irradiação podem ser curativas em tumores confinados à próstata (estádio pT2). Nas prostatectomias radicais, a via de acesso preferida pelos urologistas é a retropúbica, que preserva os feixes vasculonervosos, estes importantes para se evitar perda da potência sexual. Essa via de acesso permite ainda margens de ressecção mais amplas e a retirada de linfonodos pélvicos para estadiamento.

Tratamento hormonal é empregado nos casos de câncer avançado (estádio T3). Em estudo de 1941, Huggins mostrou que o carcinoma prostático reage favoravelmente à castração ou à administração de estrógenos, os quais têm efeito paliativo favorável por promover regressão tumoral em alguns pacientes e eliminar a dor e as manifestações decorrentes da obstrução urinária. Orquiectomia bilateral é ainda considerada o tratamento endócrino principal no carcinoma da próstata. O caráter mutilante da operação pode ser reduzido por meio de orquiectomia intracapsular com utilização de próteses. A castração melhora a dor em 80 a 90% dos pacientes. Os efeitos colaterais incluem perda da libido e da potência sexual, o que ocorre também com os demais tratamentos que diminuem os níveis de testosterona.

Além desses, podem ser usados competidores do LHRH e antiandrógenos. Os primeiros são substâncias com afinidade para os receptores do LHRH na adeno-hipófise, bloqueando a liberação do LH e, em consequência, a produção de testosterona. Nessa situação, a fonte de andrógenos passa a ser apenas as suprarrenais, responsáveis por cerca de 10% do total de andrógenos circulantes. Os antiandrógenos atuam por ocupar os receptores de todos os andrógenos, inclusive os produzidos nas suprarrenais. Algumas vezes, são utilizados em conjunto com a orquiectomia bilateral, obtendo-se supressão ou bloqueio androgênico total.

Por último, na conduta com pacientes com carcinoma no estádio T1c e com perfil de carcinoma incipiente (mínimo) deve

ser considerado o *acompanhamento vigiado*, antes de outros tratamentos. Entre os critérios recomendados, o mais utilizado é o de Epstein: estádio T1c, densidade de PSA < 0,15, adenocarcinoma Gleason 3 + 3 = 6, câncer em até 2 fragmentos da biópsia e carcinoma ocupando menos de 50% da extensão do fragmento. Atendidos todos esses critérios, o valor preditivo de câncer de volume mínimo, confinado à próstata (pT2) e com Gleason 3 + 3 = 6 em eventual prostatectomia radical é de 84%.

Testículo

Criptorquidia

Criptorquidia é a falta de descida dos testículos por distúrbios na migração normal do órgão do abdome até a bolsa escrotal, podendo o testículo ficar retido em qualquer ponto desse trajeto. Na grande maioria dos casos, a causa é desconhecida; noutros, há associação com fatores mecânicos (malformações do anel inguinal etc.), genéticos (p. ex., trissomia do 13) ou hormonais (deficiência do hormônio liberador do LH). Em cerca de 75% dos pacientes, a criptorquidia é unilateral.

Fora da bolsa escrotal, o testículo fica submetido a uma temperatura mais elevada que leva, progressivamente, a lesões nos túbulos seminíferos caracterizadas por redução numérica das espermatogônias, retardo ou ausência da espermatogênese e aumento do estroma. Ao lado disso, em testículos criptorquídicos observam-se nódulos hiperplásicos de células de Sertoli. Tais alterações iniciam-se desde o nascimento, razão pela qual o tratamento por meio de orquiopexia (colocação do testículo na bolsa escrotal) deve ser feito até 12 meses de vida (a maioria dos testículos criptorquídicos migra para a bolsa escrotal no primeiro ano de vida). O exame histológico de testículos criptorquídicos em adultos mostra fibrose peritubular e hialinização completa.

O desenvolvimento do testículo se faz em estágios sucessivos, conforme resumido no Quadro 19.3. No estágio estático, que vai do nascimento até os quatro anos de idade, os túbulos seminíferos têm aspecto imaturo, não mostram lume e estão afastados entre si. No estágio de crescimento, que ocorre entre 5 e 9 anos de idade, observam-se maior aproximação entre os túbulos, aumento do seu diâmetro e aparecimento de luz tubular. O estágio de maturação inicia-se habitualmente aos 10 anos de idade, quando ocorrem as primeiras divisões das espermatogônias. Em geral, há aparecimento de um novo tipo celular a cada ano (espermatócitos de primeira ordem, espermatócitos de segunda ordem, espermátides e espermatozoides), completando-se a maturação ao redor dos 15 anos de idade. O exame microscópico de testículos criptorquídicos mostra retardo no desenvolvimento. Assim, um testículo criptorquídico em um paciente com 14 anos pode estar no estágio de crescimento do desenvolvimento, que corresponde a uma criança de cinco a nove anos de idade (Figura 19.19).

A importância da criptorquidia deve-se a infertilidade, quando bilateral, e a maior propensão ao aparecimento de neoplasias; indivíduos com criptorquidia têm risco 10 a 40 vezes maior de desenvolver tumores testiculares.

Quadro 19.3 Estágios do desenvolvimento do testículo

Testículo	Estágio	Idade (anos)
Pré-puberal	Estático	0 a 4
	Crescimento	5 a 9
Puberal	Maturação	10 a 15
Pós-puberal	Adulto	>15

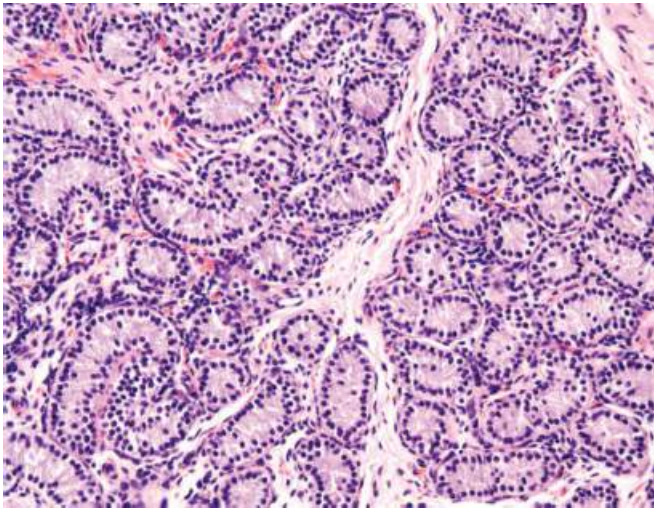



Figura 19.19 Testículo criptorquí dico em criança de 12 anos. O testículo é pré-puberal em fase estática, correspondendo ao órgão de uma criança de 0 a 4 anos de idade.

Outras anomalias congênitas

▸ **Fusão esplenogonádica.** Fusão de parênquima esplênico com o testículo (Figura 19.20) ou com o ovário esquerdo é evento relativamente raro, sendo muito mais frequente no gênero masculino (razão de 9:1). Manifesta-se como massa escrotal indolor, geralmente diagnosticada como neoplasia testicular, testículo extranumerário ou epididimite. Algumas vezes, a massa tumoral só é visualizada devido ao aumento de volume do tecido linfoide em casos de leucemia ou de mononucleose infecciosa. Alguns casos são diagnosticados por causa da sensibilidade local dolorosa que chama a atenção para a massa e, em outros, trata-se de achado incidental em herniorrafia, orquiopexia ou em necrópsias (25% dos casos).

A anomalia apresenta-se de duas maneiras: (1) fusão contínua, na qual um cordão contínuo de tecido esplênico ou fibroso une o baço à gônada. O cordão pode apresentar nódulos esplênicos ao longo do tecido fibroso, dando aspecto rosariforme. Esse tipo de fusão é encontrado em ambos os gêneros e associa-se a alta incidência de outros defeitos congênitos; (2) fusão descontínua, em que a massa esplenogonádica perde a conexão com o baço principal e aparece como uma variante de baço acessório. Esta forma é encontrada somente no gênero masculino.

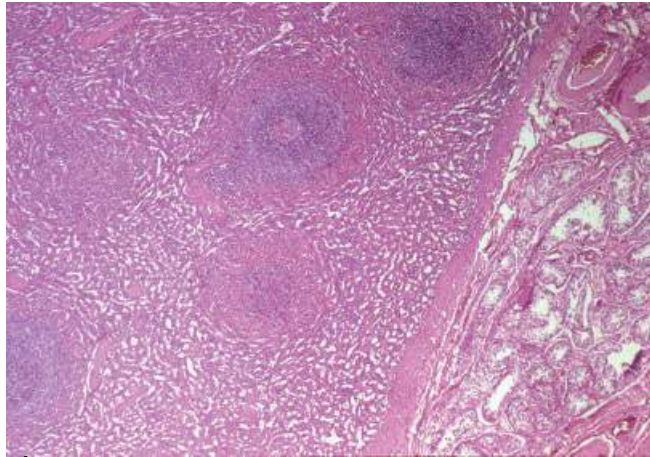



Figura 19.20 Fusão esplenotesticular. À direita da figura, nota-se tecido testicular e, à esquerda, tecido esplênico.

▸ **Coristoma.** O coristoma mais frequente é a ectopia da cortical da suprarrenal em qualquer ponto do percurso de descida do testículo, do abdome até a bolsa escrotal. Quase sempre, trata-se de achado incidental durante herniorrafia ou orquiepididimectomia, aparecendo em forma de um pequeno nódulo de coloração amarelo-alaranjada. Microscopicamente, encontram-se a camada cortical com aspecto da zona glomerular ou fasciculada e, raramente, a camada medular.

▸ **Apêndice testicular e epididimário.** O *apêndice testicular*, também chamado hidátide de Morgagni, é encontrado em mais de 90% dos testículos em necrópsias. Apresenta-se como nódulo polipoide ou séssil no polo superior do testículo, junto ao epidídimo. Microscopicamente, encontra-se tecido conjuntivo frouxo vascularizado revestido por epitélio cúbico ou colunar baixo do tipo mülleriano que tem continuidade com a membrana vaginal. No estroma conjuntivo, podem ser vistas inclusões tubulares revestidas pelo mesmo tipo de epitélio da superfície. A torção do apêndice testicular pode ser dolorosa e simular torção testicular. O *apêndice epididimário* é visto em cerca de 35% dos epidídimos em necrópsias. Apresenta-se como um cisto arredondado ou alongado na cabeça do epidídimo. A parede consiste em tecido conjuntivo frouxo revestido internamente por epitélio cúbico ou colunar baixo, que pode ser ciliado; externamente, é revestido por células mesoteliais achatadas que têm continuidade com a túnica vaginal visceral.

Síndrome de feminilização testicular

A síndrome de feminilização testicular é encontrada em indivíduos geneticamente do gênero masculino, mas com fenótipo feminino. A síndrome é familial, com possível herança ligada ao cromossomo X, ou autossômica dominante limitada ao gênero masculino.

Clinicamente, os pacientes têm fenótipo e hábitos femininos e bom desenvolvimento das mamas (Figura 19.21). Em geral, na genitália externa encontram-se lábios hipodesenvolvidos e vagina curta em fundo cego. Os pelos pubianos e axilares estão ausentes ou são escassos. Não há órgãos femininos internos, e as gônadas são representadas por testículos criptorquídicos situados no abdome, no canal inguinal ou nos lábios. Geneticamente, os pacientes têm cariótipo XY e são uniformemente cromatina sexual-negativos. A entidade é diagnosticada geralmente após a puberdade, quando se faz investigação para “amenorreia”. Em alguns casos, o testículo é incidentalmente encontrado em uma jovem durante reparo de hérnia inguinal. Histologicamente, os testículos mostram-se em estágios da fase pré-puberal, e não raro são encontrados nódulos hiperplásicos de células de Sertoli.

A prevalência da síndrome varia amplamente, de 1 caso em 2.000 a 62.400 pessoas. Sua etiologia não é completamente conhecida. Os níveis de testosterona no sangue periférico estão dentro ou próximos dos níveis normais. Os órgãos-alvo, entretanto, não respondem aos andrógenos devido à ausência total ou parcial de receptores. O fator inibidor mülleriano deve estar normal, uma vez que a porção superior da vagina, o útero e as tubas uterinas estão ausentes. Em cerca de 5% dos pacientes, ocorre transformação maligna nas gônadas, sendo o seminoma o tipo histológico mais frequente. A gonadectomia deve ser realizada após o desenvolvimento sexual desses pacientes. Terapia de reposição hormonal após a cirurgia corrige o quadro clínico de hipogonadismo.

Figura 19.21 Síndrome de feminilização testicular. O fenótipo é feminino. Observar ausência de pelos. As cicatrizes em ambas as re giões inguinais são de orquiectomia bilateral.

Orquites

Cerca de 20% dos pacientes com caxumba em idade puberal ou pós-puberal podem ter orquite. Em geral, o comprometimento é unilateral e consiste em infiltrado inflamatório intersticial de mononucleares (linfócitos, plasmócitos e macrófagos). Quando o processo é bilateral e o infiltrado inflamatório muito intenso, resultando em hialinização completa dos túbulos seminíferos, pode ocorrer infertilidade.

Orquites bacterianas ocorrem, em geral, por propagação de epididimites. Infecções do trato urinário podem acometer a próstata e, a partir dela, o ducto deferente, o epidídimo e o testículo. Entre as orquites granulomatosas, merece destaque a orquite da hanseníase, presente nos pacientes com a forma virchowiana da doença. Caracteriza-se por infiltrado de mononucleares e células de Virchow, ricas em bacilos. A inflamação provoca alterações degenerativas das células seminíferas, até o seu desaparecimento total, com atrofia testicular e esterilidade.

Infarto

A principal causa de infarto testicular é a torção do cordão espermático, devida sobretudo a traumatismos, movimentos bruscos ou mobilidade anormal do testículo na cavidade vaginal por defeitos congênitos variados; algumas vezes, surge espontaneamente. O distúrbio circulatório principal é a parada do retorno venoso, resultando, em uma primeira fase, em intensa hiperemia passiva com extravasamento de hemácias no interstício e, posteriormente, em infarto hemorrágico do testículo e do epidídimo (ver Figura 9.26). Dor súbita é a principal manifestação, constituindo emergência médica.

Infertilidade

Biópsia testicular é um dos principais métodos propedêuticos na infertilidade masculina, notadamente nos casos de azoospermia. O tipo de fixador empregado é de grande importância para a boa preservação da estrutura histológica; somente os fixadores de Bouin ou de Helly permitem preparações de boa qualidade para exame. O formol deve ser evitado por causa dos artefatos de contração que provoca e que dificultam o reconhecimento dos diferentes tipos de células do epitélio germinativo.

Infertilidade pode ser provocada por diversas causas e mecanismos. Lesões obstrutivas são consideradas causas pós-testiculares; afecções que comprometem primariamente os túbulos seminíferos constituem as causas testiculares; distúrbios de natureza endócrina representam as causas pré-testiculares.

Diversas condições podem resultar em lesões testiculares e infertilidade: criptorquidia, isquemia, inflamações, hipopituitarismo, hipertermia, avitaminose, substâncias tóxicas, irradiação, quimioterapia, varicocele etc. Como o testículo responde de modo inespecífico e uniforme aos mais diversos agentes lesivos, os achados microscópicos da biópsia testicular devem ser estudados sempre em conjunto com os dados clínicos e laboratoriais.

Várias são as classificações histológicas empregadas para o estudo de biópsias testiculares. No Serviço de Patologia do autor deste capítulo, emprega-se uma classificação baseada em seis tipos histológicos básicos (Quadro 19.4); nessa classificação, não se empregam métodos quantitativos baseados em índices porque, além de trabalhosos, não são superiores à

avaliação qualitativa na rotina diagnóstica. Os tipos histológicos são:

- **Espermatogênese normal.** Os túbulos seminíferos são de calibre regular, e a túnica própria, delgada. A espermatogênese encontra-se ordenada, a espessura do epitélio germinativo é normal e todos os tipos de células podem ser encontrados: células de Sertoli, espermatogônias, espermatócitos de primeira e segunda ordens, espermátides e espermatozoides. Em indivíduos azoospérmicos, estes achados indicam obstrução
- **Aplasia germinativa.** Os túbulos seminíferos são revestidos apenas por células de Sertoli, faltando por completo as células germinativas (Figura 19.22). Os túbulos seminíferos tendem a ter calibre normal ou levemente diminuído, porém a túnica própria é fina. Este tipo histológico pode ser visto em condições congênitas ou adquiridas. Na forma congênita, pode corresponder à síndrome de del Castilho ou, em língua inglesa, *Sertoli-cell-only syndrome*. Esta se encontra sempre associada a azoospermia e o prognóstico é ruim, uma vez que se trata de lesão irreversível; admite-se que resulte da falta de desenvolvimento das células germinativas no período embrionário
- **Parada de maturação.** Parada de maturação das células germinativas pode ocorrer em diferentes níveis da espermatogênese: em espermatócitos de primeira ou segunda ordem ou em espermátides. Esse tipo histológico também se associa a azoospermia
- **Hipospermatogênese.** Neste tipo, formam-se espermatozoides, porém em número reduzido. A redução reflete-se nos túbulos em forma de diminuição da espessura do epitélio germinativo ou de aspecto pseudovacuolizado em consequência da pobreza numérica dos diferentes tipos celulares que o constituem. É uma das lesões testiculares mais frequentes e está associada, em geral, a oligospermia. Quando acompanhada de azoospermia, pode indicar obstrução
- **Fibrose peritubular.** Consiste no espessamento fibroso da túnica própria dos túbulos seminíferos; os túbulos sofrem hipotrofia (redução de calibre) e as células germinativas vão desaparecendo. Associa-se a azoospermia ou a oligospermia. Dependendo do grau de espessamento fibroso da túnica própria, o epitélio germinativo é progressivamente lesado, podendo apresentar-se com os aspectos histológicos de hipospermatogênese, parada de maturação, aplasia germinativa e, por último, hialinização completa dos túbulos. Os diferentes graus de comprometimento do epitélio germinativo explicam por que alguns pacientes são oligospérmicos, e outros, azoospérmicos
- **Tipos combinados.** Numa mesma biópsia, pode-se encontrar túbulos com diversos tipos de lesão, devendo ser relatado no laudo a frequência e a extensão das mesmas.

Quadro 19.4 Padrões histológicos da biópsia testicular
Espermatogênese normal
Aplasia germinativa
Parada de maturação
Hipospermatogênese
Fibrose peritubular
Tipos combinados

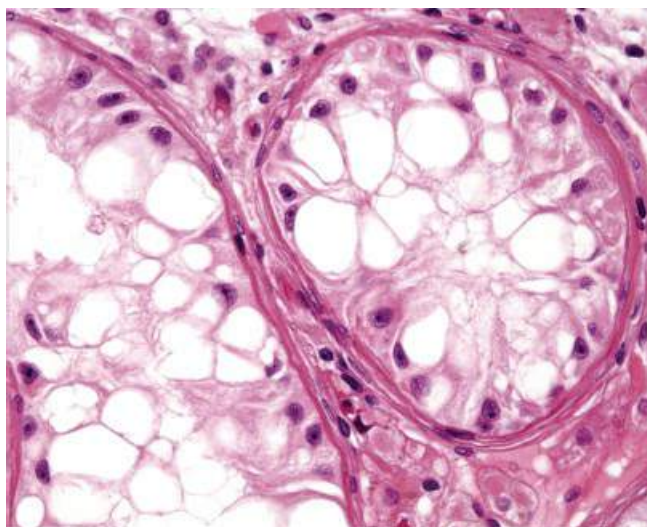



Figura 19.22 Aplasia germinativa. Os túbulos seminíferos são revestidos ape-nas por células de Sertoli.

▸ Neoplasias

Neoplasias testiculares são mais encontradas entre 15 e 35 anos de idade, quando representam os tumores mais comuns em homens e são responsáveis por cerca de 10% de todos os óbitos por câncer. Em estudo realizado no Serviço do autor deste capítulo, as neoplasias do testículo ocupam o 4º lugar em frequência (5,5%) entre as neoplasias malignas primárias do trato genitourinário masculino. Exceto a criptorquidia, que constitui importante fator predisponente na gênese dos tumores testiculares, muito pouco se conhece sobre a etiologia das neoplasias do órgão. Pacientes com disgenesia testicular, feminilização testicular ou síndrome de Klinefelter têm maior risco de desenvolver tumores testiculares.

Neste texto, será adotada a classificação histológica simplificada da OMS (Quadro 19.5), segundo a qual os tumores testiculares são divididos em dois grandes grupos, de acordo com a origem: (1) tumores de células germinativas, que representam 90% dos tumores testiculares; (2) tumores dos cordões sexuais e do estroma gonádico. Um terceiro grupo compreende neoplasias muito raras, como o gonadoblastoma, que é constituído de células provenientes tanto do componente germinativo como dos cordões sexuais e do estroma. Cerca de 6% das neoplasias testiculares são de outra natureza, e incluem linfomas, leucemias, sarcoma granulocítico, plasmocitoma, neoplasias mesenquimatosas e neoplasias metastáticas.

Quadro 19.5 Classificação histológica das neoplasias testiculares (simplificada da OMS)
Tumores de células germinativas
Tumores com um só tipo histológico
Seminoma
Seminoma espermatócito
Carcinoma embrionário
Tumor do saco vitelino
Coriocarcinoma
Teratoma
Tumores com mais de um tipo histológico
Carcinoma embrionário + teratoma (teratocarcinoma)
Carcinoma embrionário + seminoma
Poliembrioma
Embrioma difuso
Outras combinações
Tumores dos cordões sexuais e do estroma gonadal
Tumor de células de Leydig
Tumor de células de Sertoli
Tumor de células da granulosa
Tumores combinados
Tumores não classificados
Tumores combinados de células germinativas e dos cordões sexuais e do estroma gonadal
Gonadoblastoma
Tumores diversos

■ Tumores de células germinativas

Seminoma

Seminoma é o tumor mais comum do testículo, sendo mais frequente na quarta e quinta décadas. Uma variante, o *seminoma espermatocítico*, corresponde a 2 a 5% de todos os seminomas e surge em indivíduos mais idosos (a maioria após os 50 anos). Em cerca de 10% dos casos, a neoplasia é bilateral.

O testículo atingido (raramente os dois) apresenta-se aumentado de volume (do tamanho de um ovo de galinha, podendo atingir vários centímetros), com forma conservada e túnica vaginal quase sempre intacta. Ao corte, o tumor tem consistência mole e superfície branco-acinzentada, homogênea, com áreas amareladas de necrose simulando caseificação.

O **seminoma típico** é formado por agrupamentos sólidos de células uniformes, núcleos geralmente arredondados e com cromatina uniformemente distribuí da, em meio a estroma con-juntivo frouxo. Devido à presença de glicogênio, o citoplasma cora-se pelo PAS. Em 10% dos casos, observam-se células gigantes idênticas às do sinciciotrofoblasto e responsáveis pela elevação da β-hCG (gonadotrofina coriônica). É importante não interpretar erroneamente tais células como sendo de um coriocarcinoma e, portanto, um tumor com mais de um tipo histológico (no corio-carcinoma, além do sinciciotrofoblasto estão presentes células do citotrofoblasto). Achado frequente e importante é o infiltrado de células linfocitárias (Figura 19.23) e, em alguns casos, reação granulomatosa, inclusive com células gigantes. O encontro de infiltrado linfocitário abundante no estroma de uma neoplasia metastática levanta a suspeita de que o tumor primário seja seminoma.

No **seminoma espermatocítico**, a superfície de corte apresenta coloração amarelo-clara e aspecto edemaciado ou gelatinoso. Podem ser observados cistos e, ocasionalmente, focos hemorrágicos. Histologicamente, o tumor não mostra a uniformidade característica do seminoma típico. De permeio às células semelhantes às do seminoma típico, notam-se células volumosas lembrando espermatócitos de primeira ordem (Figura 19.24). Um terceiro tipo celular corresponde a células pequenas degeneradas. Túbulos seminíferos próximos ou distantes do tumor podem conter seminoma espermatocítico *in situ*. Além desses aspectos, o seminoma espermatocítico não se apresenta combinado a outro tipo tumoral nem mostra infiltrado linfocitário ou reação granulomatosa no estroma.

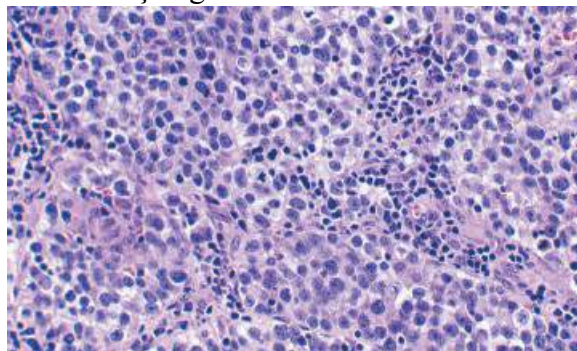



Figura 19.23 Seminoma clássico. As células neoplásicas são uniformes e têm núcleos arredondados; no estroma, existe infiltrado linfocitário.

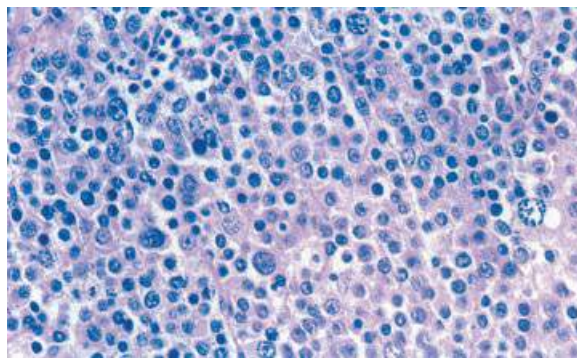



Figura 19.24 Seminoma espermatocítico. Junto com as células neoplásicas semelhantes às do seminoma clássico, destacam-se células volumosas com características de espermatócitos de primeira ordem.

O seminoma estende-se, com frequência, ao epidídimo e ao cordão espermático. As metástases mais comuns ocorrem nos linfonodos lombares, na altura das artérias espermáticas; metástases hematogênicas atingem preferencialmente pulmões e fígado. O seminoma é muito sensível a quimio e a radioterapia e tem excelente prognóstico quando não associado a outros tipos histológicos. Sobrevida de cinco anos após orquiectomia é de 99% para os tumores confinados ao testículo e de 70 a 89% para aqueles com metástases. Quase sempre, o seminoma espermatocítico tem comportamento benigno, havendo relato de apenas um caso documentado de metástases. Muito raramente, pode sofrer transformação para rabdomiossarcoma; quando isso ocorre, a neoplasia torna-se muito agressiva e dá metástases linfáticas ou sanguíneas.

Carcinoma embrionário

Carcinoma embrionário é o segundo tumor germinativo puro mais frequente do testículo, e predomina na 3ª década. Embora em geral menos volumoso, é mais agressivo e mais letal do que o seminoma. Associação com criptorquidia é menos frequente do que no seminoma.

Na grande maioria dos casos, é tumor unilateral. À superfície de corte, tem aspecto menos homogêneo do que o seminoma; áreas de hemorragia e necrose são frequentes. A característica microscópica principal são células epiteliais com aspecto nitidamente embrionário e maligno. As células se dispõem em arranjo glandular, tubular (Figura 19.25) ou papilífero e, mais raramente, sólido. Em geral, o citoplasma é abundante, os núcleos são volumosos e contêm um ou mais nucléo los evidentes, a cromatina é irregularmente distribuí da e não raramente de forma radiada do nucléo lo à membrana nu clear. Essas características nu cleares são importantes no diagnóstico diferencial com o seminoma nos casos em que o carcinoma embrionário apresenta-se em arranjo sólido. Além disso, o citoplasma das células do carcinoma embrionário é PAS-negativo (ausência de glicogênio). Infiltrado linfocitário também pode ser visto no estroma, porém não tão intenso como no seminoma.

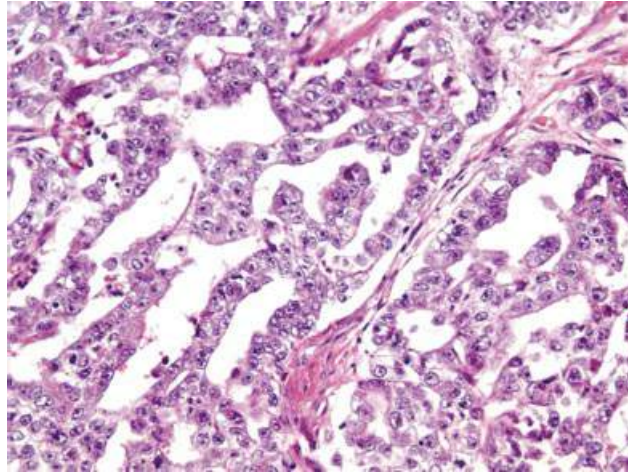



Figura 19.25 Carcinoma embrionário. As células neoplásicas possuem núcleos vesiculosos com nucléo los evidentes e dispõem-se em arranjo tubular.

Tumor do saco vitelino

Também conhecido como tumor do seio endodérmico, tumor de Teilum ou carcinoma embrionário infantil, o tumor do saco vitelino é mais frequente em crianças de até dois anos de idade, sendo raro em adultos, exceto quando combinado a outros tipos histológicos. A maioria dessas neoplasias produz α-fetoproteína, que pode ser dosada no soro dos pacientes, sendo de grande valor no diagnóstico precoce do tumor, na avaliação dos resultados do tratamento e, principalmente, na detecção de metástases e recidivas. Sua histogênese é muito controvertida. Uma das hipóteses mais aceitas é a de que derive do saco vitelino do embrião humano, hipótese baseada no fato de o tumor apresentar, histologicamente, estruturas semelhantes ao saco vitelino (seio endodérmico) da placenta do rato, denominados corpúsculos de Schiller-Duval. Estes, entretanto, não são encontrados em todos os casos. O aspecto morfológico mais frequente do tumor é um arranjo celular reticulado (Figura 19.26).

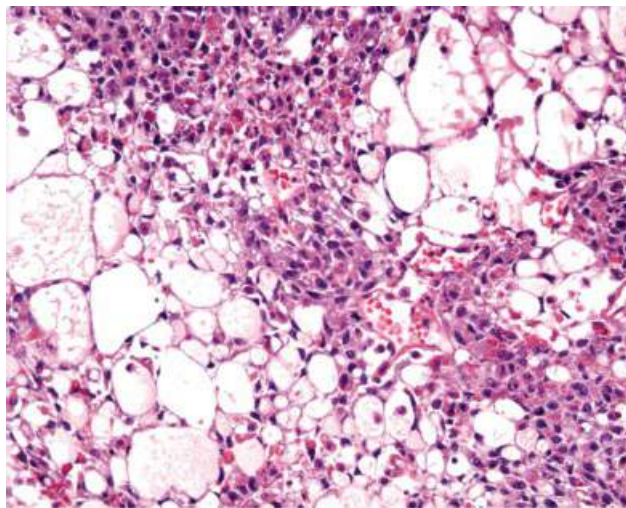



Figura 19.26 Tumor do saco vitelino. Notar o arranjo re ticulado das células neoplásicas.

Coriocarcinoma

Coriocarcinoma é neoplasia altamente maligna que se apresenta quase sempre combinada a outro tipo histológico de tumor; em sua forma pura, é raro. Manifesta-se quase exclusivamente na segunda e terceira décadas. O coriocarcinoma dá metástases principalmente por via hematogênica e, caracteristicamente, produz gonadotrofina coriônica.

Macroscopicamente, em geral apresenta-se como massa com até 5 cm de diâmetro, com extensas áreas de necrose e hemorragia. Ao microscópio, é constituído por células do cito e sinciciotrofoblasto, estas últimas facilmente identificadas por serem multinucleadas e possuírem núcleos hipercromáticos e citoplasma eosinófilo contendo vacúolos de diferentes diâmetros. As células do citotrofoblasto são uniformes, agrupadas e com citoplasma claro. É importante não interpretar erroneamente as células multinucleadas idênticas às do sinciciotrofoblasto que eventualmente podem ser vistas em seminomas como indicativas de coriocarcinoma.

Teratomas

Teratomas testiculares são mais comuns até a terceira década e muito semelhantes aos teratomas do ovário. Todavia, teratomas benignos são mais encontrados no ovário do que no testículo; os malignos, ao contrário, são mais frequentes no testículo.

Macroscopicamente, os teratomas têm aspectos variados, dependendo em parte dos tipos de tecidos proliferados. Podem ser sólidos ou císticos. O encontro de cistos na superfície de corte de tumor testicular indica componente teratomatoso. Histologicamente, os teratomas são maduros ou imaturos. Os maduros são formados por tecidos bem diferenciados (epitélios, cartilagem, músculo etc.) derivados de mais de um folheto embrionário (Figura 19.27); nos imaturos, os tecidos têm pouca diferenciação. Raramente os teratomas podem mostrar áreas de transformação maligna para sarcoma, carcinoma epidermoide ou adenocarcinoma. Tanto os teratomas maduros como os imaturos têm comportamento maligno; constituem exceção os teratomas puros (maduros ou imaturos) em crianças em fase pré-puberal, que se comportam como neoplasias benignas.

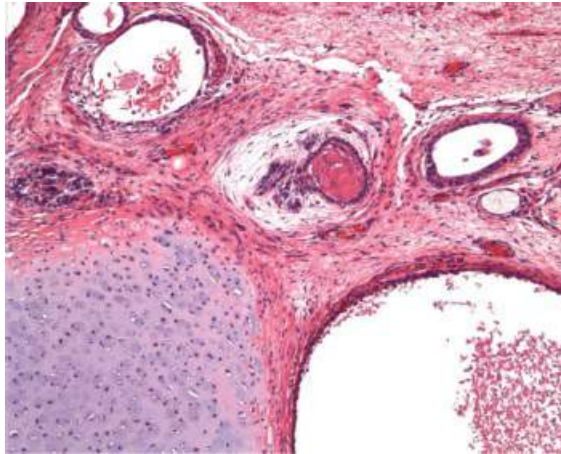



Figura 19.27 Teratoma maduro. A neoplasia é constituída por tecido cartilaginoso maduro e cistos de vários tamanhos revestidos por diferentes tipos de epitélio.

Tumores com mais de um componente histológico

Carcinoma embrionário com teratoma (teratocarcinoma) é a associação mais comum. Com frequência, o seminoma também se associa a qualquer outro tipo histológico de neoplasia, o que quase sempre piora o prognóstico. No laudo anatomopatológico de tumores testiculares combinados, deve-se relatar o percentual da área que corresponde a cada um dos componentes. Quanto maior a área ocupada por carcinoma embrionário, pior o prognóstico.

O **poliembrioma** é um tumor testicular combinado peculiar que reproduz corpos embrioides. Estes consistem em uma porção central de células de carcinoma embrionário circundadas por um componente de tumor do saco vitelino representado por uma vesícula e um espaço amniótico. O **embrioma difuso** é também tumor testicular combinado constituído por células de carcinoma embrionário envoltas por uma fileira de células do tumor do saco vitelino.

Para se ter certeza de que um tumor germinativo do testículo é formado por um único componente, é essencial que sejam examinados vários fragmentos da peça cirúrgica (em média, 10 a 12). Com isso, aumenta-se a probabilidade de se encontrarem associações, que influem bastante no prognóstico e no tratamento. Para fins de tratamento, nos casos de seminoma associado a outros tipos histológicos, o paciente é considerado portador de tumor não seminomatoso. Em geral, os seminomas têm comportamento menos agressivo e, portanto, melhor prognóstico do que os tumores não seminomatosos.

Prognóstico | Tratamento | Estadiamento

O seminoma puro confinado ao testículo tem ótimo prognóstico, havendo cura em 95% ou mais dos casos. O coriocarcinoma é tumor muito agressivo. No entanto, coriocarcinoma puro no testículo é excepcional; a forma mais comum é a de pequenos focos de coriocarcinoma associados a outros tipos histológicos, o que não influi no prognóstico destes. Dos demais tumores, o carcinoma embrionário é o mais agressivo. É por essa razão que no exame antomopatológico deve constar

sua extensão quando está associado a outros tipos histológicos.

O tratamento dos tumores germinativos difere conforme a neoplasia seja seminomatosa ou não. No seminoma associado a outro tipo histológico, o tratamento é feito como se a neoplasia fosse não seminomatosa. O tratamento do seminoma consiste em orquiectomia e radioterapia (o seminoma é bastante radiossensível); em estádios mais avançados, emprega-se a quimioterapia. Com esse esquema terapêutico, os resultados para os seminomas puros são muito bons. Para as neoplasias não seminomatosas, faz-se orquiectomia e quimioterapia. Linfadenectomia retroperitoneal está indicada nos casos de massas residuais pós-quimioterapia. Tais massas devem ser cuidadosamente examinadas pelo patologista porque, dependendo dos achados histológicos, o prognóstico e a conduta terapêutica variam. O encontro apenas de fibrose e/ou necrose indica ótimo prognóstico; na presença de teratoma maduro ou imaturo, o prognóstico ainda é bom; quando existe neoplasia germinativa residual, o prognóstico é ruim e há indicação de quimioterapia complementar; transformação somática sarcomatosa ou carcinomatosa em teratoma é sinal de péssimo prognóstico. As dosagens sanguíneas de gonadotrofina coriônica e de α-fetoproteína são muito importantes na avaliação da resposta terapêutica.

O sistema mais empregado para o estadiamento dos tumores testiculares é o **TNM**. O componente T (tumor) é avaliado conforme a neoplasia seja intratubular (*in situ*) = **Tis**; confinada ao testículo e ao epidídimo, sem invasão sanguínea ou linfática, podendo invadir a albugínea mas não a túnica vaginal = **T1**; confinada ao testículo e ao epidídimo com invasão sanguínea e/ou linfática ou invasão da túnica vaginal = **T2**; invasão do cordão espermático, com ou sem invasão sanguínea ou linfática = **T3**; invasão do escroto, com ou sem invasão sanguínea ou linfática = **T4**.

Tumores dos cordões sexuais e do estroma

Nesta categoria, que engloba cerca de 5% dos tumores testiculares, estão incluídas as neoplasias formadas por células que se assemelham às de Sertoli, de Leydig, da granulosa ou fibroblastos, em diferentes combinações e graus de diferenciação. O mais frequente é o tumor de células de Leydig. Com exceção deste, cerca de um terço dos tumores dos cordões sexuais e do estroma gonádico do testículo é encontrada em crianças na fase pré-puberal.

■ Tumor de células de Leydig

Corresponde a 1 a 3% das neoplasias testiculares e aparece em todas as idades, mas é mais frequente entre 20 e 50 anos. Uma característica do tumor é a produção de hormônios sexuais. Em 15% dos casos, ginecomastia é a manifestação inicial. Crianças com tumor de células de Leydig quase sempre apresentam pseudoprecocidade isossexual. Cerca de 15 a 20% dos tumores dão metástases.

O tumor é tipicamente bem circunscrito, e a massa neoplásica é quase sempre uniformemente sólida, amarela ou amarelo-pardacenta. Ao microscópio, as células neoplásicas assemelham-se às de Leydig normais e têm padrão de crescimento difuso. Cristais de Reinke são encontrados em aproximadamente um terço dos casos. Não há critério isolado que distinga com segurança tumores benignos de malignos; entretanto, os malignos em geral são mais volumosos, têm margens infiltrativas, invadem vasos linfáticos ou sanguíneos e contêm focos de necrose.

Tumor de células de Sertoli

Tumor de células de Sertoli é pouco comum (menos de 1% das neoplasias testiculares) e aparece em qualquer idade. É importante ressaltar que, em testículos eutópicos, mas sobretudo nos criptorquídicos, podem ser encontrados pequenos nódulos constituídos de células de Sertoli imaturas, considerados túbulos imaturos proliferados mas não uma neoplasia verdadeira. Em quase metade dos casos, o tumor de células de Sertoli associa-se a outras lesões endócrinas, como adenoma hipofisário, hiperplasia adrenocortical primária bilateral ou tumor testicular de células de Leydig.

Macroscopicamente, o tumor de células de Sertoli é tipicamente bem circunscrito e formado por massas lobuladas de coloração amarela, pardacenta ou esbranquiçada. As células neoplásicas têm arranjo cordonal, em ninhos ou em blocos e formam túbulos ora sólidos, ora com luz. A maioria dos tumores é bem diferenciada e benigna, porém existem exemplos ocasionais menos diferenciados e malignos. O tumor de grandes células de Sertoli calcificado é um subtipo cujas células possuem citoplasma abundante e eosinófilo e áreas de calcificação, a qual pode ser maciça e formar nódulos grandes, ondulados e lamelados.

Tumor de células da granulosa

Ao contrário do correspondente no ovário, o tumor de células da granulosa no testículo é muito raro, exceto o tipo juvenil, que é encontrado particularmente nos primeiros meses de vida, período em que é a forma mais comum de tumor

testicular. O exame microscópico revela uma variedade de padrões semelhantes àqueles vistos no mesmo tumor do ovário. Não há registro de tumor de células da granulosa juvenil maligno do testículo.

Tumores dos cordões sexuais e do estroma não classificados

Compreendem um grupo de tumores que não se enquadram em nenhum dos subtipos anteriormente descritos. Ocorrem em qualquer idade, e o sinal clínico mais frequente é aumento indolor do volume testicular; ocasionalmente, ginecomastia pode estar presente.

O exame microscópico revela um espectro de padrões, variando de predominantemente epitelial a predominantemente estromatoso. Os tumores mais bem diferenciados contêm túbulos sólidos ou com luz, ou cordões compostos ou revestidos por células que lembram as de Sertoli. O componente estromatoso pode ser densamente celular ou fibromatoso, e em alguns casos é difícil ou impossível distinguir os componentes epitelial e estromatoso nas preparações de rotina. Colorações para reticulina ajudam na evidenciação desses dois componentes.

Membrana vaginal

Hidrocele

Hidrocele é o acúmulo de líquido seroso entre os folhetos visceral e parietal da vaginal do testículo, congênito ou adquirido. Hidrocele congênita resulta da persistência do conduto peritoneovaginal. Entre as causas da forma adquirida, incluem-se hérnia inguinal, traumatismos, orquiepididimite, tumores testiculares ou paratesticulares, hipoproteinemia e distúrbios gerais ou locais da circulação sanguínea ou linfática.

Hematocele

Acúmulo de sangue na cavidade vaginal constitui a hematocele. As causas são em grande parte as mesmas da hidrocele. Em hematoceles de longa duração, surgem fibrose, calcificação e macrófagos ricos em hemossiderina na parede da membrana vaginal.

Neoplasias

Mesotelioma maligno da membrana vaginal associa-se frequentemente à hidrocele. Em cerca de 25% dos casos, coexiste com asbestose. Outros tumores raros incluem neoplasias semelhantes aos tumores da superfície epitelial do ovário.

Epidídimo

Epididimites

Na maioria dos casos, resultam do refluxo de urina infectada; podem também ocorrer por via linfática ou hematogênica. Muitas vezes, estão associadas a orquites ou a traumatismos.

Os pacientes com *epididimite aguda* apresentam dor e aumento de volume do epidídimo. Em geral, é causada por bactérias. Ao exame microscópico, encontram-se congestão, edema e exsudato fibrinopurulento nos túbulos e estroma. Vírus também podem causar epididimite aguda. Nesses casos, o infiltrado inflamatório é predominantemente linfocitário. A epididimite causada pelo vírus da caxumba precede a orquite. Epididimite por citomegalovírus pode ocorrer em pacientes com AIDS.

Epididimite crônica em geral resulta da evolução de epididimites agudas não curadas. O epidídimo torna-se endurecido e contém infiltrado linfocitário e fibrose no estroma. Epididimites crônicas podem ser granulomatosas. O epidídimo é a localização preferencial da tuberculose no trato genital masculino. Outras causas raras de comprometimento epididimário incluem esquistossomose, paracoccidioidomicose, sífilis, hanseníase, sarcoidose e malacoplaquia.

Espermatocele

Espermatocele é a dilatação cística de um ducto eferente na *rete testis* ou do ducto epididimário na cabeça do epidídimo. O cisto é revestido internamente por epitélio simples, cúbico ou achatado. Caracteristicamente, o cisto contém líquido seroso misturado a espermatozoides.

Neoplasias

O *tumor adenomatoide* é a neoplasia mais frequente do epidídimo. É um tumor benigno de origem mesotelial que pode também se originar na albugínea, na membrana vaginal e no cordão espermático. É mais comum entre 20 e 50 anos de idade e apresenta-se como massa escrotal não dolorosa, podendo ser achado incidental em peças cirúrgicas de orquiepididimectomia ou em necrópsias. O exame microscópico revela túbulos arredondados, ovalados ou em fenda revestidos por células achatadas ou colunares com citoplasma amplo e vacuolado. O estroma, não raramente bem desenvolvido, é constituído por tecido fibroso denso e até hialinizado, podendo conter focos de tecido muscular liso e infiltrado linfocitário. O testículo pode ser comprometido por infiltração local do tumor.

Ducto deferente

Indivíduos vasectomizados não raramente se submetem a reversão da vasectomia. Mesmo quando este procedimento é

tecnicamente bem-sucedido, em alguns casos pode persistir a infertilidade por destruição dos espermatozoides devido a mecanismos de autoimunidade. Durante o ato da anastomose, o cirurgião pode encontrar segmentos espessados do ducto deferente, enviando fragmentos para exame anatomopatológico. Na maioria das vezes, os achados correspondem a vasite nodosa.

Vasite nodosa

Também chamada hiperplasia ductal, hamartoma mesonéfrico, reanastomose ou recanalização espontânea do ducto deferente, recebeu este nome por causa da semelhança com a salpingite ístmica nodosa. É uma lesão nodular rara do ducto deferente mais encontrada em indivíduos que se submetem a vasovasostomia. Outras causas incluem traumatismo local e inflamações crônicas.

Ao microscópio, observa-se proliferação de pequenos ductos distribuídos difusamente na parede do ducto deferente. Achado peculiar, muito importante no diagnóstico diferencial com neoplasia, é a presença de espermatozoides na luz. Em geral, a lesão associa-se a espermogranulomas, que se caracterizam por infiltrado de macrófagos e células epitelioides margeando espermatozoides.

A hipótese patogenética mais provável propõe que os pequenos ductos representariam invaginações do epitélio de revestimento em uma tentativa de recanalização do ducto deferente obstruído. Essa obstrução pode ocorrer por traumatismos, inflamação crônica ou, mais frequentemente, por vasectomia. A presença de espermatozoides na luz dos dúctulos corrobora a ideia da comunicação destes com a luz do ducto deferente. Alguns admitem origem congênita por restos embrionários, razão do nome de hamartoma mesonéfrico para a lesão.

Cordão espermático

Varicocele

Varicocele é a dilatação varicosa do plexo venoso pampiniforme do cordão espermático. Na maioria das vezes, não tem causa conhecida. Quando unilateral e em indivíduos idosos, pode ser secundária a neoplasia do rim que invade a veia renal e oclui a drenagem da veia espermática. Varicocele de longa duração pode causar infertilidade masculina. O tratamento consiste em ligadura da veia espermática interna na altura do anel inguinal interno.

Neoplasias

Qualquer neoplasia mesenquimal pode originar-se no cordão espermático. Leiomioma é o tumor benigno mais frequente; entre os malignos, os mais comuns são lipossarcoma, leiomiossarcoma, rabdomiossarcoma e fibrossarcoma. O cordão espermático é a localização mais frequente no trato genital masculino do *pseudotumor inflamatório*, também chamado *tumor miofibroblástico inflamatório* ou *proliferação miofibroblástica pseudossarcomatosa*, lesão de natureza desconhecida. Geralmente é um achado incidental, embora ocasionalmente o paciente possa notar um tumor. Se a lesão for extirpada parcialmente, pode recorrer mas, por definição, não é metastatizante. O exame microscópico mostra células alongadas com características de fibroblastos e células musculares lisas, daí a denominação proliferação miofibroblástica. O arranjo pode ser fasciculado, e o estroma em geral é frouxo. Notam-se infiltrado inflamatório de células mononucleares e, às vezes, focos hemorrágicos. Mitoses típicas podem ser observadas, mas as atípicas estão caracteristicamente ausentes.

O *pseudotumor fibroso* pode ser visto no cordão espermático, na membrana vaginal ou no epidídimo. A importância da lesão reside no fato de poder ser confundida clinicamente com neoplasias testiculares ou paratesticulares. A lesão corresponderia a uma fase cicatricial de infecção, trauma ou hidrocele. O exame microscópico mostra tecido de granulação, infiltrado inflamatório de mononucleares e tecido fibroso que pode mostrar extensa hialinização, inclusive com calcificação ou ossificação. Quadro microscópico semelhante ao pseudotumor fibroso também pode ser visto nos casos de pseudotumor inflamatório de longa duração.

Vesículas seminais

Alterações senis

Alterações morfológicas que aparecem nas vesículas seminais com a idade têm importância prática porque podem ser confundidas, histologicamente, com adenocarcinoma da próstata. Em cerca de 75% dos homens idosos, as células do revestimento epitelial das vesículas seminais mostram atipias muito acentuadas, núcleos hipercromáticos e nucléolos evidentes; figuras de mitose, entretanto, estão ausentes. Essas mesmas atipias são vistas também nos ductos ejaculadores. Em alguns casos de ressecções transuretrais da próstata, prostatectomias radicais ou biópsias por agulha, podem estar presentes segmentos dos ductos ejaculadores ou das vesículas seminais, criando problemas no diagnóstico diferencial com adenocarcinoma da próstata. O critério mais importante na distinção é o achado de um pigmento de cor pardo-amarelada, semelhante à lipofuscina, presente apenas no epitélio dos ductos ejaculadores ou das vesículas seminais. Amiloidose localizada das vesículas seminais é frequente em indivíduos idosos, sendo em geral um achado de necrópsia.

Cistos

São raros e podem ser congênitos ou adquiridos. Manifestam-se por dor perineal durante a ejaculação ou defecação,

disúria, retenção urinária e epididimite recorrente. Em 80% dos casos, os cistos congênitos estão associados a agenesia renal ipsolateral. Os cistos adquiridos decorrem de inflamação e obstrução dos ductos ejaculadores ou das vesículas seminais.

Neoplasias

São muito raras, sendo a mais frequente o adenocarcinoma. Para esse diagnóstico, é imprescindível ter certeza quanto à localização da lesão nas vesículas seminais, excluindo-se neoplasias originárias de órgãos vizinhos como próstata, bexiga e cólon. A presença do pigmento pardo-amarelado no tecido neoplásico ajuda a estabelecer que o adenocarcinoma é primário da vesícula seminal.

Pênis

Hipospádia | Epispádia

Por causa de defeitos no desenvolvimento embrionário, o orifício da uretra peniana, em vez de se abrir na ponta da glande, abre-se na porção ventral (hipospádia) ou dorsal do pênis (epispádia). Esta última pode estar associada a extrofia vesical ou a criptorquidia. Tais anomalias podem acompanhar-se de obstrução urinária (o orifício muitas vezes é estreito) ou de distúrbios na ejaculação.

Fimose

Caracteriza-se por orifício do prepúcio pequeno, o que impede a retração e a consequente exteriorização da glande. Sua importância maior reside no fato de dificultar a higiene local, favorecendo o acúmulo de esmegma e o aparecimento de infecções secundárias (balanites, postites e balanopostites) e, possivelmente, do carcinoma epidermoide do pênis.

Doença de Peyronie

Consiste em fibrose peniana em forma de um cordão ao longo do corpo do órgão. A fibrose resulta em dor e curvatura do pênis, mais acentuadas durante a ereção.

Inflamações

Os processos inflamatórios específicos do pênis acometem a glande, o prepúcio ou a uretra peniana, resultando em geral de doenças sexualmente transmissíveis como gonorreia, sífilis, cancro mole, linfogranuloma venéreo ou granuloma inguinal. As inflamações inespecíficas correspondem a *balanites* (inflamação da glande), *postites* (inflamação do prepúcio) ou *balanopostites* e são causadas, mais comumente, por estafilococos, estreptococos e bacilos coliformes. Fimose e prepúcio redundante são fatores predisponentes.

A expressão *balanite xerótica obliterante* é empregada para designar o líquen escleroso e atrófico da glande e do prepúcio. Clinicamente, a lesão apresenta-se como mancha branca na glande ou no prepúcio envolvendo o meato uretral. Em casos de longa duração, a lesão é firme devido a fibrose que, inclusive, pode causar fimose em indivíduos não circuncidados. Comprometimento da uretra pode provocar estreitamento desta. Microscopicamente, notam-se hiperceratose e acentuada hipotrofia da epiderme. No tecido conjuntivo da derme superficial, há edema acentuado, homogeneização do colágeno e infiltrado inflamatório de mononucleares.

■ Neoplasias

Condiloma acuminado

Condiloma acuminado é lesão papilomatosa benigna que pode originar-se no pênis ou no períneo. No pênis, prefere o sulco balanoprepucial e a face interna do prepúcio; mais raramente, surge na uretra peniana distal. A lesão é geralmente séssil e mede, em geral, poucos milímetros; sua superfície apresenta projeções papilíferas que, microscopicamente, mostram hiperplasia do epitélio de revestimento, atipias coilocitóticas, notadamente no terço superior do epitélio, células binucleadas e disceratose (Figura 19.28). Algumas vezes, sobretudo na uretra peniana distal, a lesão não tem crescimento papilífero, sendo por isso denominada condiloma plano. O condiloma acuminado é causado pelo vírus do papiloma humano (HPV), sobretudo dos tipos 6 e 11. O vírus pode ser demonstrado no núcleo das células escamosas por meio de técnicas de imuno-histoquímica ou de hibridação *in situ*.

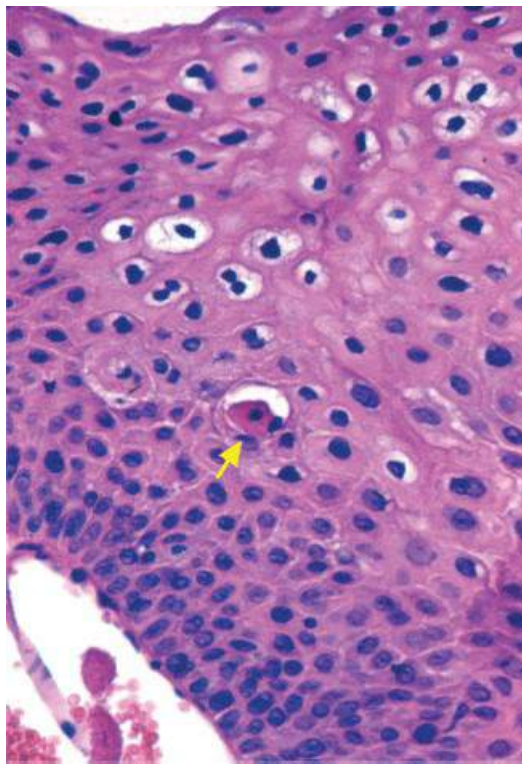



Figura 19.28 Condiloma acuminado do pênis. Atipias coilocitóticas (células com núcleos irregulares e citoplasma claro), binucleação e células isoladas corneificadas (disceratóticas – *seta*).

Doença de Bowen

Causada sobretudo pelo HPV do tipo 16, a doença de Bowen corresponde ao carcinoma epidermoide *in situ*, podendo formar-se em qualquer localização da mucosa ou da pele do pênis, preferencialmente em indivíduos idosos (Figura 19.29). Quando ocorre na mucosa balanoprepucial, é denominada eritroplasia de Queyrat. Macroscopicamente, a lesão é isolada e apresenta-se como espessamento branco-acinzentado, às vezes com ulceração superficial. Se não for tratada, em cerca de 10 a 20% dos casos evolui para carcinoma invasor.

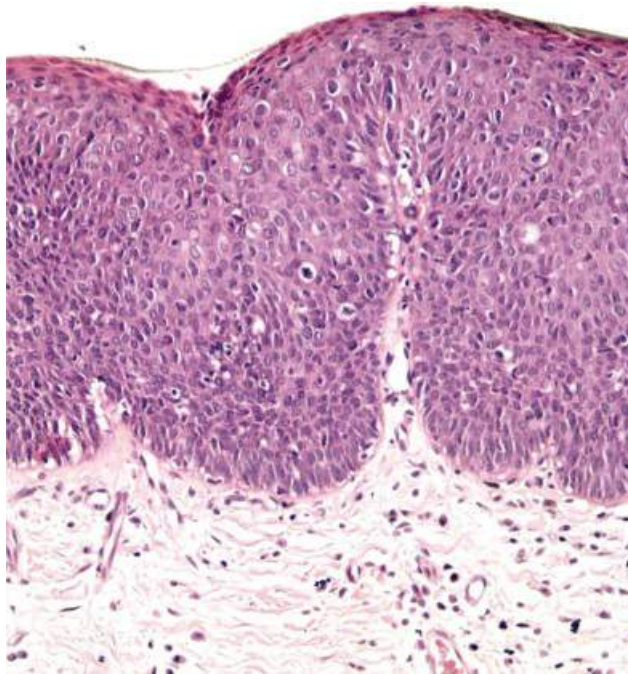



Figura 19.29 Doença de Bowen (carcinoma *in situ* do pênis). Células carcinomatosas em toda a altura do epitélio, mas sem invadir o estroma.

Papulose bowenoide

Trata-se de lesão que compromete o pênis ou o períneo de homens jovens (20 a 30 anos de idade). Em geral, as lesões (pápulas, placas ou vegetações) são multicêntricas mas respondem ao tratamento conservador. Microscopicamente, na metade inferior do epitélio assemelha-se ao carcinoma *in situ* (doença de Bowen) e, na metade superior, ao condiloma acuminado. O comportamento clínico é essencialmente benigno, tendo sido descritos raros casos de progressão para carcinoma invasor ou metástases. A etiologia é variada, podendo estar envolvidos vírus, fatores imunitários e irritantes químicos. O HPV, especialmente o do tipo 16, é o agente mais implicado. Corroboram esta etiologia o encontro de alterações do condiloma

acuminado nas porções mais superficiais da lesão e a presença do vírus demonstrada por técnicas imuno-histoquímicas ou de biologia molecular.

Carcinoma de células escamosas

Carcinoma de células escamosas do pênis é neoplasia ainda prevalente no Brasil, notadamente nos estados do Nordeste, sendo menos comum em indivíduos de cor branca. O tumor é pouco frequente nos EUA e praticamente inexiste em populações que realizam circuncisão precocemente (p. ex., judeus). Na maioria dos pacientes, a lesão é diagnosticada entre 60 e 69 anos de idade. Higiene local precária e ação do esmegma em indivíduos não circuncidados são consideradas fatores etiológicos. HPV dos tipos 16 e 18 é também implicado na sua gênese. O tumor origina-se preferencialmente na glande, seguida do frênulo, do prepúcio e do sulco balanoprepucial; mais raramente, surge no corpo do pênis.

O carcinoma do pênis tem crescimento lento. As metástases se fazem, preferencialmente, por via linfática, sendo atingidos sobretudo os linfonodos inguinais; metástases hematogênicas são tardias. As metástases são mais frequentes quando o tumor é do tipo ulcerado.

Macroscopicamente, o tumor apresenta-se nas formas vegetante ou ulcerada (Figura 19.30). Na forma vegetante, o tumor cresce preferencialmente para fora, sendo o crescimento em profundidade mais lento; por isso mesmo, tem melhor prognóstico do que a forma ulcerada, que é mais infiltrativa. Em nosso meio, não raro os pacientes procuram atendimento médico tardiamente, de modo que, por ocasião do diagnóstico, a neoplasia tem grande volume e encontra-se em estágio avançado. Em ambas as formas macros-cópicas, trata-se de carcinoma de células escamosas (epidermoide) com diferentes graus de diferenciação (Figura 19.31). Em geral, o tipo vegetante tende a ser mais bem diferenciado.

Figura 19.30 Carcinoma de células escamosas do pênis. Neoplasia ulcerada com destruição extensa do órgão.

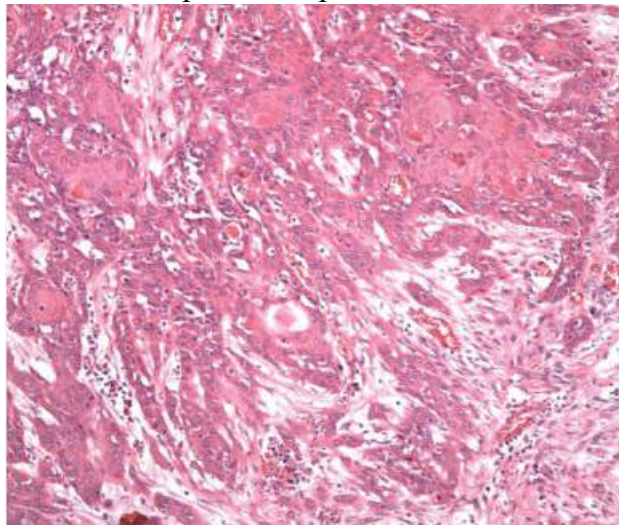



Figura 19.31 Carcinoma de células escamosas do pênis. A neoplasia é bem diferenciada e infiltra-se no estroma de forma pontiaguda.

Carcinoma verrucoso

Carcinoma verrucoso é uma variante rara de tumor peniano que tem crescimento exofítico e acomete mais frequentemente a glande ou o sulco balanoprepucial. Microscopicamente, a lesão mostra papilomatose, hiperceratose e acantose acentuadas, padrão de infiltração rombo – e não pontiagudo, como ocorre no carcinoma epidermoide – e atipias celulares discretas. É conhecido, também, pela denominação condiloma gigante de Buschke-Lowenstein, que é desaconselhável para evitar confusão com o verdadeiro condiloma. Ao contrário do carcinoma epidermoide, o verrucoso tem infiltração apenas local, não sendo descritas metástases linfonodais. O tratamento é cirúrgico, porém não é necessário realizar linfadenectomia. A lesão tem tendência a sofrer recidivas.

▸ **Estadiamento dos tumores penianos.** No sistema **TNM**, a doença de Bowen (ou eritroplasia de Queyrat) corresponde ao **Tis** (carcinoma *in situ*), e o carcinoma verrucoso, ao **Ta**. **T1a**– o carcinoma epidermoide invade o conjuntivo subepitelial sem invasão linfovascular e sem ser indiferenciado; T1b – invade o conjuntivo subepitelial com invasão linfovascular ou é indiferenciado**; T2**– invade os corpos cavernosos ou esponjoso; **T3**– invade a uretra; **T4**– invade outras estruturas adjacentes.

Bolsa escrotal

Gangrena de Fournier é uma fasciite necrosante do tecido subcutâneo e muscular esquelético. Quase sempre surge na bolsa escrotal, podendo acometer também os órgãos genitais e o períneo. As lesões iniciam-se como placas avermelhadas que sofrem necrose e se acompanham de manifestações sistêmicas graves que incluem dor e febre. A doença resulta provavelmente de infecção por estafilococos ou estreptococos, sendo diabetes melito, alcoolismo, imunossupressão, intervenção cirúrgica recente, traumatismos e obesidade mórbida fatores predisponentes importantes.

Neoplasias

Várias neoplasias benignas ou malignas podem acometer a bolsa escrotal. O carcinoma de células escamosas ou carcinoma epidermoide do escroto foi o primeiro câncer a ser relacionado com exposição ocupacional a um carcinógeno (ver carcinógenos químicos, Capítulo 10). No século 18, observou-se que limpadores de chaminés tinham incidência aumentada de câncer escrotal. Esta associação foi descrita por Pott em 1775 e, posteriormente, referida como câncer de Pott ou dos limpadores de chaminé. Microscopicamente, é semelhante ao carcinoma epidermoide do pênis. A localização na bolsa escrotal é muito menos frequente do que no pênis.

▸ Leitura complementar

BILLIS, A. *Patologia Cirúrgica da Próstata*. 3 ed. Campinas, Impressão Digital do Brasil Gráfica e Editora, 2011.

BOSTWICK, DG, CHENG, L (eds.). *Urologic Surgical Pathology*. 2 ed. St. Louis, Mosby, 2008.

BOSTWICK, DG, DUNDORE, PA. *Biopsy Pathology of the Prostate.* London, Chapman & Hall Medical, 1997.

EBLE, JN, SAUTER, G, EPSTEIN, JI, SESTERHENN, IA (eds.). *Pathology & Genetics*. Tumours of the Urinary System and Male Genital Organs. World Health Organization Classification of Tumours, Lyon, IARC Press, 2004.

EPSTEIN, JI, NETTO, GJ. *Prostate Biopsy Interpretation*. 4 ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008.

HUMPHREY, PA. *Prostate Pathology*. ASCP, Chicago, 2003.

LEPOR, H. *Prostatic Diseases*. Philadelphia, W.B. Saunders Company, 2000.

MAGRINI, E. Tese. Faculdade de Ciências Médicas, UNICAMP, 2001.

MOSTOFI, FK, PRICE, EBJR. Tumors of the Male System. *Atlas of Tumor Pathology*. Second Series, Fascicle 8. Washington, D.C., Armed Forces Institute of Pathology, 1973.

PETERSEN, RO, SESTERHENN, IA, DAVIS, CJ. *Urologic Pathology*. 3 ed. Philadelphia, J.B. Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

PUGH, RCB. *Pathology of the Testis*. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1976.

SROUGI, M. *Hiperplasia Prostática*. Rio de Janeiro, Record, 1995.

SROUGI, M. *Jornal do Conselho de Saúde Pública, 1*:5-7, 1992.

TANNENBAUM, M. *Urologic Pathology: The Prostate*. Philadelphia, Lea & Febiger, 1977.

TORLONI, H, BRUMINI, R. *Registro Nacional de Tumores*. Rio de Janeiro, Ministério da Saúde, Divisão Nacional de Doenças Crônico-Degenerativas, 1985.

ULBRIGHT, TM, AMIN, MB, YOUNG, RH. Tumors of the Testis, Adnexa, Spermatic Cord, and Scrotum. *Atlas of Tumor Pathology*. Third Series, Fascicle 25, Washington, D.C., Armed Forces Institute of Pathology, 1999.

YOUNG, RH, SCULLY, RE. *Testicular Tumors*. Chicago, ASCP Press, American Society of Clinical Pathologists, 1990.

YOUNG, RH, SRIGLEY, JR, AMIN, MB *et al.* Tumors of the Prostate Gland, Seminal Vesicles, Male Urethra, and Penis. *Atlas of Tumor Pathology*. Third Series, Fascicle 28. Washington, D.C., Armed Forces Institute of Pathology, 2000.

ZHOU, M, NETTO, GJ, EPSTEIN, JI (eds.). *Uropathology,* Philadelphia, Elsevier Suanders, 2012.

20

Mama

Fernando Carlos de Landér Schmitt ■ *Helenice Gobbi*

As doenças da mama são muito frequentes na mulher e têm relevância especial por ocorrerem em órgão visível, que tem importância no aleitamento materno, na identificação do gênero e na sexualidade. Algumas alterações morfológicas e manifestações clínicas na mama resultam de estimulação hormonal cíclica e involução senil, podendo simular várias doenças. Por isso mesmo, o conhecimento das variações fisiológicas e as modificações que ocorrem com a idade são indispensáveis para a correta abordagem clínica. Neste capítulo, serão descritos os aspectos morfológicos e fisiológicos, as alterações funcionais e os processos patológicos associados à glândula mamária, com ênfase particular no câncer, por sua elevada incidência e grande importância médica e social.

▸ Aspectos da normalidade

Para melhor compreensão das doenças mamárias, é necessário conhecer suas estruturas morfológica e funcional, que sofrem modificações ao longo da vida e a cada ciclo menstrual. A mama é uma glândula sudorípara modificada, formada por um sistema de ductos ramificados a partir do mamilo, os quais se estendem radialmente entre o estroma fibrogorduroso. Essa estrutura começa a ser formada a partir da quinta semana de vida intrauterina, com o aparecimento da linha mamária, um espessamento epidérmico que se estende da axila à região inguinal. A partir dela, brotos epiteliais invadem o mesênquima adjacente e, na área peitoral, formam colunas epiteliais que posteriormente se tornam canalizadas e dão origem ao sistema ductolobular. A morfogênese da mama na vida embrionária é influenciada por bloqueio da apoptose nos brotos epiteliais pela expressão do gene *BCL-2* nesse epitélio. Ao contrário de outros órgãos, a glândula mamária não está completamente desenvolvida ao nascimento: na puberdade feminina é que ocorre a ramificação do sistema ductal. Após essa fase, a glândula mamária é formada por estruturas lobulares que refletem diferentes fases do desenvolvimento.

O sistema complexo de ductos ramificados da mama pode ser dividido em dois grupos: a unidade terminal ductolobular (UTDL) e os grandes ductos. A *UTDL* consiste em um lóbulo mamário e um ductolobular terminal, representando a porção secretória. A UTDL conecta-se aos *grandes ductos*, inicialmente um ducto subsegmentar, que termina em um ducto segmentar; o conjunto desses ductos reúne-se em um ducto coletor (ou galactóforo), que emerge no mamilo. Entre o ducto segmentar e o coletor, logo abaixo do mamilo, existe uma dilatação fusiforme do sistema ductal conhecida como seio lactífero (Figura 20.1). Alguns autores dividem o sistema ductal mamário em 15 a 20 segmentos ou lóbulos a partir da subdivisão dos grandes ductos, os quais drenam para os ductos coletores; no entanto, essa divisão não é totalmente apropriada, já que as ramificações dos ductos são frequentemente superpostas, e os ductos são curvos e dispostos em diferentes direções.

A UTDL é a unidade anatomofuncional da mama. Também conhecida como lóbulo mamário, é formada por pequenos dúctulos que se reúnem para formar o dúctulo terminal, o qual drena para o sistema ductal extralobular (Figura 20.2). Quando em intensa atividade secretora, como na gravidez ou na lactação, os pequenos dúctulos do lóbulo são denominados *ácinos*. O tecido conjuntivo intralobular é especializado e ricamente celular, com abundante rede de fibras reticulares, finas fibras colágenas e numerosos capilares; tem aspecto frouxo, é desprovido de fibras elásticas e pode conter número variável de linfócitos, plasmócitos e mastócitos. O estroma intralobular parece responder a estímulos hormonais, variando seu aspecto durante o ciclo menstrual. No restante do parênquima, o tecido conjuntivo, mais denso e menos celular (tecido conjuntivo extralobular), origina-se de septos oriundos de uma faixa de tecido conjuntivo denso entre a derme e o estroma mamário. Esses septos dividem o parênquima e estendem-se até a fáscia peitoral. Ao redor dos grandes ductos, o tecido conjuntivo é mais celular e possui grande quantidade de fibras elásticas. Nessa região, existem também vasos linfáticos periductais. Durante sua migração, os brotos epiteliais que crescem no mesênquima para formarem o sistema ductal levam consigo parte da camada papilar da derme, formando um envoltório próprio de tecido conjuntivo para cada ducto.

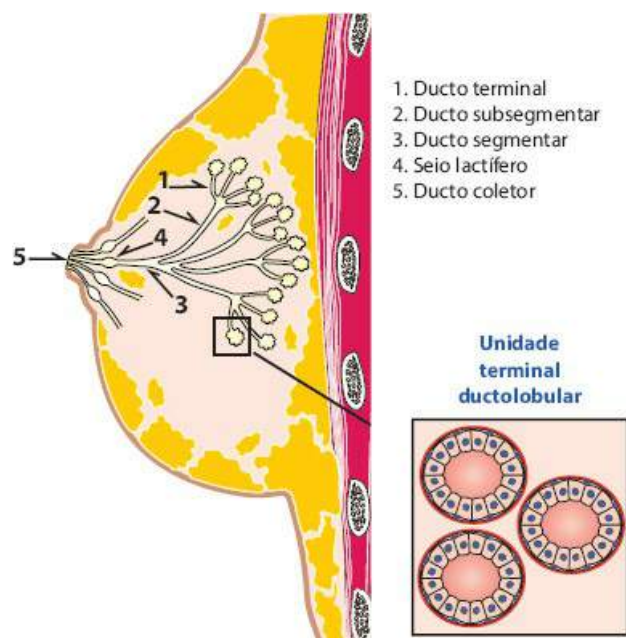



Figura 20.1 Microanatomia da mama.

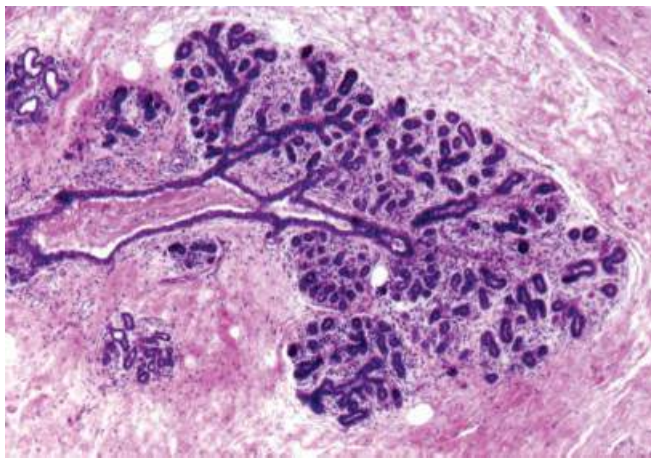



Figura 20.2 Unidade terminal ductolobular. Notar lóbulo, dúctulos e ducto terminal.

Os *ductos e lóbulos* são revestidos internamente por dois tipos de células epiteliais, as luminais e as mioepiteliais. A camada mais interna é formada por *células luminais*, que são colunares e com capacidade de secreção e absorção de fluidos; essas células têm fenótipo epitelial e expressam ceratinas (especialmente 7, 8 e 18), α-lactoalbumina, outras proteínas relacionadas com o leite (p. ex., HMFG) e receptores para estrogênio. A camada externa ou basal é formada por *células mioepiteliais*, com morfologia variável, podendo ser arredondadas ou alongadas; ao microscópio eletrônico, mostram diferenciação miofibrilar, o que pode ser comprovado pela positividade para actina à imuno-histoquímica. Estas células também expressam ceratinas (5, 14 e 17) e outros marcadores basais, como p63 (Figura 20.3), P-caderina e CD10. As duas camadas de células estão apoiadas em uma membrana basal rica em laminina e colágeno tipo IV e, juntamente com os fibroblastos que as rodeiam, formam a base dos ductos. Além de células diferenciadas, são identificadas também células multipotentes capazes de autorregeneração e longo tempo de vida (células estaminais) e células progenitoras. Estas células localizam-se entre o mioepitélio e a camada luminal, podendo estar envolvidas na regeneração mamária.

O *mamilo* ou *papila* mamária tem estrutura especializada e distinta do restante do parênquima. É revestido por epitélio estratificado pavimentoso que se estende até parte do ducto coletor, onde se localiza a transição com o epitélio ductal glandular. Extensão do epitélio escamoso até o seio lactífero ou além do mesmo é condição patológica, conhecida como *metaplasia escamosa*, que se associa a outras doenças da mama. Além de grandes ductos, o mamilo contém tecido conjuntivo denso, fibras musculares e numerosas glândulas sebáceas, que se abrem independentemente dos folículos pilosos. A *aréola* é um anel de pele centrado pelo mamilo; contém glândulas sebáceas modificadas que se abrem na superfície em pequenas elevações conhecidas como tubérculos de Montgomery. Durante a gravidez, estes tornam-se proeminentes e a aréola aumenta de tamanho e ganha maior pigmentação, tornando-se esta uma modificação permanente.

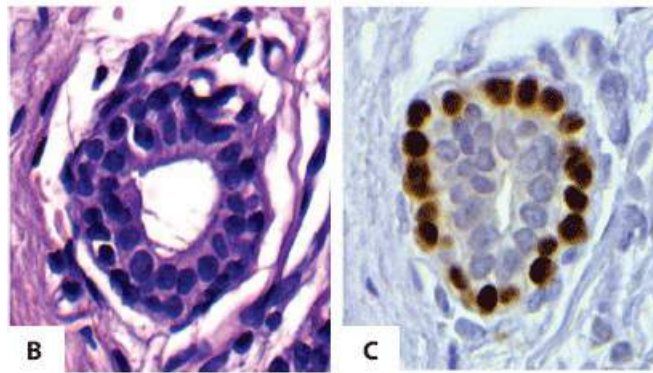
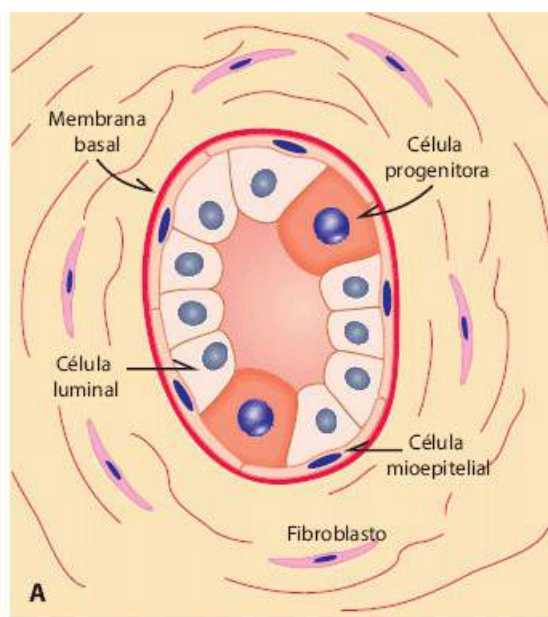



Figura 20.3 **A.** Células epiteliais da glândula mamária. Representação de corte de um ducto mamário normal, no qual se observam células luminais, progenitoras e mioepiteliais. A membrana basal separa as células mioepiteliais do estroma adjacente. (Adaptada de Birnbaum, 2004.) **B.** Dúctulo de glândula mamária normal corado em HE. **C.** Imuno-histoquímica para a proteí na basal p63, presente nos núcleos das células basais/mioepiteliais. (Cortesia da Profa. Cristiana Buzelin Nunes, Belo Horizonte, MG.)

A divisão da glândula mamária em duas grandes porções (ductos maiores e UTDL) tem grande importância em Patologia, porque algumas lesões afetam predominante ou exclusivamente certas regiões (Quadro 20.1). Papiloma, ectasia ductal e abscesso subareolar são exemplos de lesões próprias dos grandes ductos, enquanto doença cística, hiperplasias epiteliais e a maioria dos carcinomas originam-se na UTDL.

Quadro 20.1 Correlação entre componentes histológicos e lesões da mama

Estrutura histológica	**Processo patológico**
Mamilo – ductos coletores	Adenoma do mamilo
	Abscesso recidivante subareolar
	Doença de Paget
Seio lactífero – ductos segmentares	Ectasia ductal
	Papiloma
Ductos subsegmentares	Hiperplasia epitelial
	Carcinoma
Unidade terminal ductolobular (UTDL)	Alterações fibrocísticas
	Fibroadenoma
	Hiperplasia epitelial
	Carcinoma

Estroma	Fibrose estromal
	Necrose da gordura

■ Alterações fisiológicas

Da mesma forma que a estrutura do sistema ductal tem semelhança com uma árvore invertida, as diferentes fases do desenvolvimento da mama podem ser comparadas aos efeitos das estações do ano sobre as árvores: desenvolvimento e puberdade (primavera), maturação, diferenciação e lactação (verão), involução (outono) e hipotrofia (inverno) (Figura 20.4). Na maioria das mulheres, o desenvolvimento da mama só começa na puberdade. Com o início da secreção cíclica de estrogênio e progesterona, há diferenciação do estroma periductal, crescimento dos ductos e diferenciação lobular. Embora os hormônios sexuais tenham papel relevante nessa diferenciação, hormônio do crescimento, glicocorticoides, insulina e outros fatores de crescimento (EGF, IGF, TGF) também contribuem nesse processo. Durante o ciclo menstrual, também se observam alterações no parênquima mamário, embora não tão exuberantes quanto as encontradas no endométrio. Na fase proliferativa, os lóbulos têm estroma mais celular, luzes ductulares fechadas, atividade mitótica epitelial e células mioepiteliais não vacuolizadas. Na fase secretora, o estroma é mais frouxo, as luzes estão abertas e frequentemente com secreção, a atividade mitótica diminui e as células mioepiteliais são vacuolizadas; além disso, há maior número de linfócitos e plasmócitos no interior dos lóbulos. Tais alterações podem não ocorrer de maneira uniforme em todo o parênquima, de modo que, durante a fase lútea do ciclo, a mulher pode ter sensação de desconforto na mama e mesmo “nódulos” (lóbulos com edema) podem ser palpados. O desconhecimento dessas alterações fisiológicas pode levar a preocupações e até a biópsias desnecessárias.

Durante a gestação e a lactação, a mama atinge a plenitude de sua maturação. Há intensa proliferação lobular e diferenciação dos dúctulos em ácinos com secreção no interior (Figura 20.5). O citoplasma das células acinares torna-se claro, de aspecto vacuolizado, e a distensão dos lóbulos reduz o estroma intra e extralobular. As células mioepiteliais tornam-se achatadas e pouco evidentes. Tais alterações são difusas em toda a mama. Após cessar a lactação, ocorre involução do parênquima, com colapso da estrutura acinar e relativo aumento do tecido fibroso e da gordura. Embora haja regressão completa dos ácinos, após uma gestação a mama contém mais tecido glandular do que previamente. Alterações semelhantes às da lactação podem ocorrer focalmente em resposta a diferentes estímulos (hormonais, uso de medicamentos etc.) e não devem ser confundidas com lesões, como hiperplasias ou neoplasias.

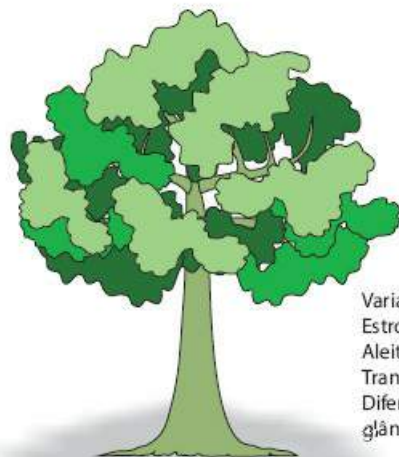
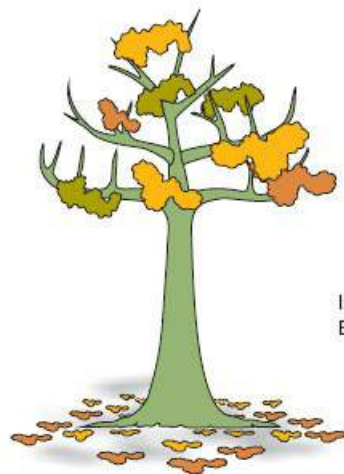



Figura 20.4 Fases do desenvolvimento da mama.

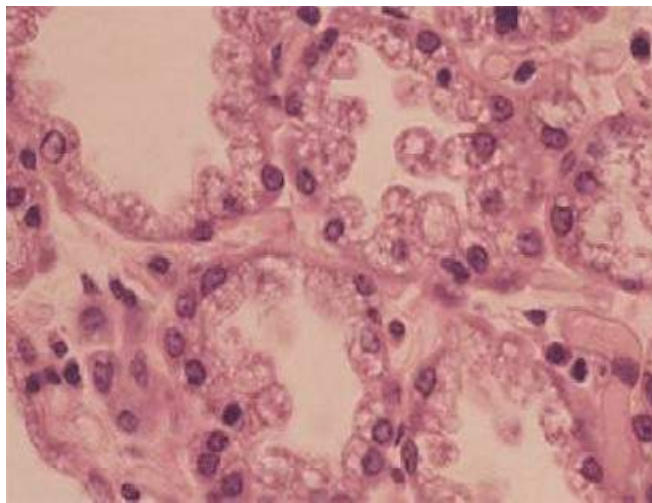



Figura 20.5 Lóbulo mamário na lactação. Notar o aspecto vacuolado (secre-tor) das células.

No climatério e após a menopausa, ocorrem alterações mamárias que refletem as modificações hormonais próprias desse período. Involução estromal ocorre por substituição gradual do tecido fibroso por tecido adiposo (metaplasia adiposa). Este processo não é uniforme e pode produzir áreas com diferentes consistências em virtude da alternância entre regiões fibrosas e adiposas. Às vezes, a metaplasia adiposa pode isolar uma região de tecido fibroso que resulta em uma área nodular endurecida que, clinicamente, pode simular câncer. É útil lembrar que esse fenômeno não é patológico e não deve ser interpretado como "fibrose do estroma mamário". Embora raramente o estroma lobular possa ser totalmente substituído, quando isso ocorre podem-se encontrar dúctulos residuais em meio a células adiposas, que não devem ser interpretados como infiltração neoplásica. A involução lobular acomete tanto o estroma especializado como o epitélio. A membrana basal dos dúctulos torna-se espessada e o epitélio fica achatado, enquanto a luz é progressivamente obliterada. O estroma intralobular torna-se denso, semelhante ao extralobular, podendo substituir todos os dúctulos e levar ao desaparecimento do componente epitelial. A involução lobular também pode ocorrer com dilatação e cistificação dos dúctulos (involução lobular cística), achado este que deve ser distinguido de processos patológicos, como a doença cística. Em mulheres após a menopausa, ao lado de hipotrofia epitelial pode-se encontrar hiperplasia de células mioepiteliais. Deposição de fibras elásticas no estroma pode também ser encontrada em mamas em involução.

Além de serem úteis para a compreensão dos processos patológicos que afetam a mama, o conhecimento dessas alterações fisiológicas e estruturais evita diagnósticos de determinadas "lesões" que nada mais são do que variações da normalidade.

■ Lesões não neoplásicas

Doenças benignas e malignas da mama, que comumente se manifestam como massa palpável ou alteração mamográfica, com frequência dependem, para seu diagnóstico, de abordagem com biópsia por agulha ou cirúrgica. Lesões não neoplásicas, que incluem um grupo heterogêneo de alterações do estroma e do parênquima mamário, são a principal causa de alterações clínicas da mama e o diagnóstico mais frequente em biópsias de massas palpáveis ou de alterações detectadas por mamografia. Algumas representam alterações do desenvolvimento e das modificações funcionais cíclicas ou involutivas; outras têm importância clínica por implicarem risco aumentado de desenvolvimento de carcinoma (Quadro 20.2).

Quadro 20.2 Lesões não neoplásicas da mama*
Anomalias do desenvolvimento
Amastia e hipoplasia
Macromastia (hipertrofia mamária)
Ectopia e remanescentes da linha mamária
Doenças inflamatórias
Mastites agudas e crônicas
Abscesso subareolar recidivante
Ectasia ductal
Lobulite linfocítica
Necrose do tecido adiposo (gordurosa)

Reações a prótese mamária
Doenças relacionadas com a lactação
Alterações não proliferativas (alterações fibrocísticas)
Cistos
Metaplasia apócrina
Alterações estromais
Fibrose
Elastose
Lesões proliferativas
Adenose (simples, esclerosante, microglandular)
Hiperplasia ductal
Usual ou sem atipias
Atípica
Hiperplasia lobular atípica ("neoplasia lobular")
Cicatriz radial/lesão esclerosante complexa
Lesões de células colunares
Alteração de células colunares
Hiperplasia de células colunares sem atipias
Atipia plana (alteração de células colunares com atipias)
Hiperplasia de células colunares com atipias
Hiperplasia pseudoangiomatoide
Hamartomas

*Adaptado de Schmitt *et al.*, *J Bras Ginec, 101*:283-6, 1991.

Anomalias do desenvolvimento

Amastia é a ausência completa de formação de uma ou ambas as mamas, inclusive do mamilo; é muito rara e associa-se a outras malformações, como defeitos ósseos ou renais. *Hipoplasia* mamária uni ou bilateral, menos rara, pode ser congênita ou adquirida. Hipoplasia congênita está associada a várias síndromes, como a de Turner e a de Polland, e a agenesia dos ovários. Hipoplasia adquirida pode ocorrer em mulheres que receberam radiação na região mamária na infância ou adolescência, por exemplo para tratamento de hemangiomas cutâneos.

Macromastia ou *hipertrofia mamária*, que é o crescimento excessivo da mama, pode determinar dorsalgia e alteração postural. O volume das mamas é determinado em grande parte pela quantidade de estroma, porém definir qual o tamanho normal das mamas é algo difícil e subjetivo e depende de fatores culturais. Macromastia pode resultar de resposta exagerada a estimulação hormonal durante a puberdade, o que leva a aumento volumoso e rápido das mamas, conhecido como hipertrofia juvenil ou virginal. Uma ou ambas as mamas ficam grandes e pêndulas, e em geral o volume não se reduz nos anos subsequentes, necessitando, muitas vezes, mamoplastia redutora. O exame histológico mostra aumento predominante do estroma fibroadiposo e raros lóbulos. Focos de hiperplasia epitelial e hiperplasia pseudoangiomatosa do estroma são encontrados em alguns casos.

Ectopia e remanescentes da linha mamária são as anomalias do desenvolvimento mais comuns. Tecido ectópico tem sido descrito em linfonodos axilares e ao longo da linha mamária, sendo a parede torácica e a vulva os sítios mais comuns. Mamas supranumerárias são referidas como *polimastia*; mamilos supranumerários (*politelia*) podem ocorrer, com ou sem parênquima glandular subjacente, ao longo de toda a linha mamária, da axila até a região perineal. O tecido ectópico sofre influência das alterações hormonais do ciclo menstrual, podendo ocasionalmente aumentar de volume e provocar dor pré-menstrual. As doenças que afetam a mama eutópica podem também ocorrer no tecido heterotópico, inclusive hiperplasias, tumores benignos e carcinomas.

Inflamações

Mastites

Mastite engloba uma série de lesões inflamatórias da mama, algumas de causa infecciosa, outras de etiologia desconhecida. Mastites são pouco frequentes, e a maioria dos casos manifesta-se como aumento doloroso e eritematoso das mamas. Embora a forma mais importante seja a *mastite aguda da lactação*, algumas mastites simulam câncer, e outras, como o abscesso subareolar recorrente, podem necessitar cirurgia extensa, com alta morbidade. O quadro clínico referido como *carcinoma inflamatório da mama* simula processo inflamatório em mulheres não lactantes. A lesão ocorre por obstrução dos vasos linfáticos dérmicos por êmbolos neoplásicos, resultando em aumento edematoso das mamas e eritema da pele, semelhante ao quadro de mastite aguda.

A maioria das infecções agudas da mama ocorre durante a lactação, em especial nas primeiras semanas de amamentação. Nesse período, a mama fica mais vulnerável à penetração de bactérias, principalmente *Staphylococcus aureus* e estreptococos, através de fissuras e rachaduras no mamilo ou na aréola. A infecção inicial causa mastite aguda, difusa, dolorosa, com aumento de volume da mama, por edema, hiperemia e exsudato neutrofílico. O quadro geralmente regride com uso de antibióticos e drenagem completa do leite. Em alguns casos, a lesão evolui para abscesso, necessitando drenagem cirúrgica.

Mastite crônica inespecífica é rara e pode resultar de mastite aguda com resolução incompleta. Caracteriza-se por fibrose e infiltrado inflamatório linfoplasmocitário. *Mastites crônicas granulomatosas* são raras e ocorrem na tuberculose, em micoses (paracoccidioidomicose, histoplasmose, actinomicose) e na sífilis. A tuberculose mamária pode manifestar-se como massa ou abscesso recorrente com fístula, podendo simular carcinoma. Histologicamente, encontram-se granulomas, às vezes com necrose caseosa, e destruição do parênquima mamário. O diagnóstico deve ser confirmado por coloração para BAAR, reação em cadeia da polimerase (PCR) ou cultura. Sarcoidose pode acometer a mama e permanecer localizada por vários anos, produzindo granulomas sem necrose. Há ainda raros casos de mastite granulomatosa idiopática, relacionada com mecanismos imunitários (como as tireoidites granulomatosas). A lesão caracteriza-se por inflamação granulomatosa não caseificante, com macrófagos epitelioides, células gigantes, linfócitos, plasmócitos e neutrófilos, envolvendo e distorcendo os lóbulos. Agentes específicos, necrose caseosa e microabscessos estão ausentes.

Abscesso subareolar recidivante (mastite periductal)

Abscesso sub ou periareolar recidivante ou mastite periductal pode ocorrer independentemente de lactação, história reprodutiva ou idade. A lesão é mais comum em mulheres adultas, mas pode surgir após a menopausa e em homens, em 90% dos casos em fumantes. Os pacientes apresentam nódulo subareolar, doloroso e edematoso, com episódios recorrentes de fistulização e drenagem de material purulento através do mamilo e da pele da aréola. A patogênese é variada. Em algumas mulheres, ocorre inversão do mamilo por fibrose cicatricial devido a outras lesões, predispondo a metaplasia escamosa dos ductos, dilatação dos mesmos, ruptura e inflamação. Outra possibilidade é tabagismo, que pode causar alteração na diferenciação do epitélio ductal por causa de deficiência de vitamina A e de substâncias tóxicas contidas no tabaco, também favorecendo inflamação. À microscopia, encontra-se inflamação inespecífica associada a metaplasia escamosa e tampões córneos nos seios lactíferos, dilatação e ruptura dos ductos e fístulas entre ductos e pele. Reação inflamatória crônica desenvolve-se em torno de ceratina extravasada. Infecção bacteriana secundária pode ocorrer em qualquer fase da evolução, levando a inflamação aguda. O tratamento do abscesso subareolar é difícil e requer cirurgia extensa para remover o ducto e o trato fistuloso em continuidade, evitando-se a permanência de ductos com epitélio ceratinizado, que pode causar recorrência.

Ectasia ductal

Estasia ductal envolve ductos grandes subareolares em mulheres na peri e pós-menopausa. Manifesta-se como descarga papilar serosa, sanguinolenta ou amarelada, associada, em 25% das pacientes, a massa palpável e às vezes dolorosa. Morfologicamente, caracteriza-se por dilatação progressiva dos grandes ductos, acúmulo de secreção espessa, restos celulares e macrófagos xantomizados (Figura 20.6). Ruptura dos ductos provoca inflamação estromal periductal, com infiltrado inflamatório rico em linfócitos, plasmócitos e macrófagos e fibrose progressiva. Com a evolução, a fibrose pode causar retração do mamilo e da pele. Reação granulomatosa pode formar-se em torno de cristais de colesterol. A ectasia ductal pode ser diferenciada de alterações fibrocísticas por afetar ductos subareolares da região central, enquanto os cistos surgem nos lóbulos, a partir da dilatação dos ácinos e sem componente inflamatório ou acúmulo de secreção. Microcalcificações tubulares ou anulares em ductos dilatados podem produzir um aspecto característico à mamografia.

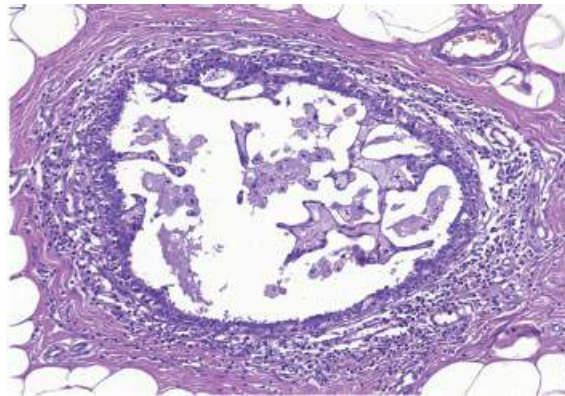



Figura 20.6 Ectasia ductal. Dilatação ductal associada a acúmu lo de secreção e macrófagos xantomizados na luz e infiltrado inflamatório periductal. (Cortesia da Profa. Cristiana Buzelin Nunes, Belo Horizonte, MG.)

Lobulite linfocítica

Também conhecida como mastopatia diabética ou mastopatia linfocítica esclerosante, a lobulite linfocítica ocorre em mulheres adultas jovens e apresenta-se como massa palpável bem definida, geralmente indolor, podendo também ser achado incidental. À microscopia, observam-se infiltrado linfocitário e fibrose estromal lobulocêntrica e perivascular, às vezes ocluindo ductos e lóbulos (Figura 20.7). As lesões iniciais apresentam infiltrado inflamatório abundante. Com a evolução, ocorrem esclerose e atrofia lobular progressivas, há redução do infiltrado inflamatório e surgem miofibroblastos atípicos, com tamanho aumentado e núcleos pleomórficos. A lesão é imunomediada e está associada frequentemente ao diabetes melito (mastopatia diabética).

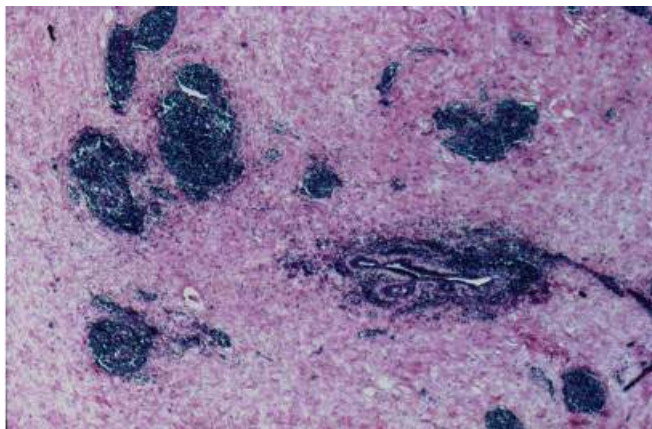



Figura 20.7 Lobulite linfocítica: denso infiltrado linfocitário lobulocêntrico e fibrose estromal extralobular.

Reações à prótese, reconstrução e aumento mamário

As mamas podem ser reconstruídas ou aumentadas por *próteses* sintéticas ou por retalhos de pele e músculo. Hoje, os implantes mais empregados são constituídos por cápsula de elastômero de silicone preenchida por gel de silicone ou solução salina. Os implantes podem provocar reação local e formar cápsula fibrosa espessa, que comprime e distorce a prótese, causando deformidade estética da mama. Muitas vezes, são necessárias capsulotomia e retirada da prótese e do tecido fibroso adjacente. O exame histopatológico do material mostra extravasamento de silicone no estroma adjacente à prótese, reação granulomatosa do tipo corpo estranho, macrófagos fagocitando material goticular, linfócitos e plasmócitos (Figura 20.8). O gel de silicone pode ser transportado pelos vasos linfáticos para os linfonodos axilares. Mais tarde, pode haver calcificação em torno das áreas de fibrose e inflamação, dificultando o exame mamográfico e impedindo a visualização de tumores malignos pequenos. No entanto, não há qualquer evidência de associação de implantes de silicone e risco aumentado de câncer da mama. Em mulheres com prótese de silicone, há relatos de surgimento de doença semelhante a doença autoimune e raros casos de fibromatose, representada por tumor benigno de crescimento localmente agressivo. Mais recentemente, foi descrita a associação entre implantes mamários e linfoma anaplásico de grandes células na mama.

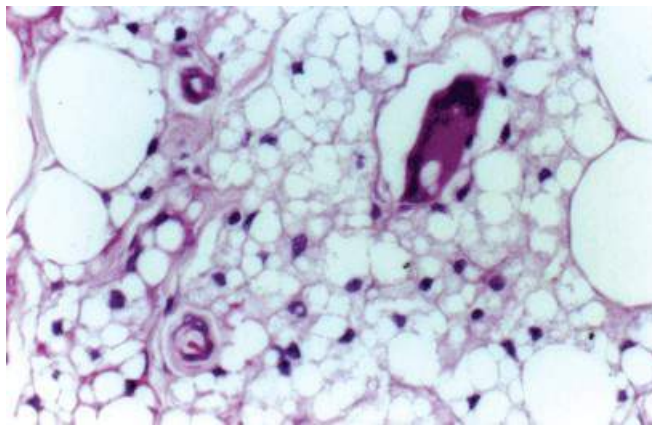



Figura 20.8 Extravasamento de silicone no estroma mamário. Macrófagos contendo gotículas de silicone e célula gigante do tipo corpo estranho.

Cirurgias de reconstrução e de aumento mamário após mastectomia total ou parcial também têm sido feitas com a utilização de retalhos cutâneos ou transposição de músculos, principalmente dos retos abdominais. Complicações como fibrose, hemorragia, reação inflamatória e necrose com retração e deformidades também podem ocorrer após a cirurgia, às vezes necessitando de remoção do tecido necrosado.

Doenças relacionadas com a lactação

Durante a lactação ocorrem modificações fisiológicas importantes, com aumento exuberante dos lóbulos (adenose fisiológica), que não devem ser confundidas com alterações patológicas. Mastites agudas, abscessos, infartos e fístulas lactíferas são mais comuns durante a lactação; galactocele e adenoma da lactação são próprios do período lactacional. *Galactocele* caracteriza-se por cisto único contendo secreção espessa e pastosa na região central. O cisto tem parede fibrosa revestida por epitélio achatado, sendo preenchido por secreção amorfa rica em macrófagos espumosos e cristais de colesterol. *Adenoma da lactação* manifesta-se como massa ou nódulo palpável em mulheres grávidas ou em amamentação. A lesão é considerada por alguns uma resposta exagerada à influência hormonal do período lactacional e não uma neoplasia verdadeira. Histologicamente, o adenoma é constituído por parênquima normal com alterações epiteliais lactacionais e áreas de adenose fisiológica.Toda alteração mamária que ocorre na lactação deve ser investigada, porque nesse período podem surgir carcinomas. O diagnóstico precoce é fundamental, devido à maior tendência de metastatização de carcinomas em mamas lactantes.

Necrose do tecido adiposo

Necrose do tecido adiposo associa-se frequentemente a biópsia, irradiação e, possivelmente, traumatismo prévios. Clinicamente, manifesta-se como massa palpável, endurecida e irregular, com retração da pele e do mamilo, em alguns casos simulando carcinoma. Necrose pode associar-se a microcalcificações e ser detectada à mamografia, às vezes como imagem suspeita de neoplasia. Macroscopicamente, a lesão é amarelada e firme e apresenta áreas hemorrágicas e císticas contendo material oleoso. À microscopia, observam-se áreas de hemorragia recente, necrose e exsudato neutrofílico na fase inicial. Com o tempo, aparecem macrófagos espumosos, células gigantes multinucleadas do tipo corpo estranho, proliferação conjuntivovascular e depósitos de hemossiderina. A necrose gordurosa é um processo autolimitado que tende à cura por fibrose, encistamento e calcificação.

Alterações mamárias não proliferativas (alterações fibrocísticas)

A expressão *alterações fibrocísticas* abrange um grupo variado de modificações mamárias encontradas na clínica, à mamografia ou em exames histopatológicos. Clinicamente, tais lesões caracterizam-se por massa palpável ou descarga papilar, afetando com maior frequência mulheres entre 30 e 45 anos de idade. Até a década de 1980, as alterações fibrocísticas eram erroneamente chamadas *doença fibrocística* ou *displasia mamária*. Essas denominações foram depois abandonadas, pois estudos epidemiológicos mostraram que em mulheres com alterações fibrocísticas sem lesão proliferativa epitelial não há risco aumentado de evolução para câncer, não havendo, portanto, caráter displásico ou pré-maligno. Atualmente, a expressão *alteração fibrocística* é utilizada para designar modificações histopatológicas não proliferativas caracterizadas pela presença, isolada ou associada, de fibrose estromal, cistos, metaplasia apócrina e adenose. Sua patogênese envolve desequilíbrio na resposta à estimulação hormonal cíclica e involução senil. A divisão entre alteração fisiológica e doença clínica depende da intensidade e da persistência das alterações. Lesões de natureza proliferativa não são incluídas na designação de alterações fibrocísticas e serão discutidas em separado, por estarem relacionadas com aumento do risco de evoluir para carcinoma invasor.

As alterações histológicas não proliferativas mais comuns são cistos, metaplasia apócrina e alterações estromais, como fibrose e elastose. Os **cistos** formam-se nas unidades lobulares por dilatação dos ácinos. A maioria dos cistos é pequena, microscópica, mas a lesão pode coalescer e formar macrocistos visíveis aos exames de imagem e macroscópico (Figura 20.9). Os cistos são revestidos por epitélio atrófico, plano, ou por células de metaplasia apócrina, e contêm secreção fluida

azulada ou translúcida. Microcalcificações associadas a cistos são comuns e podem ser vistas à mamografia; quando presentes no interior de cistos maiores, formam imagem semilunar revestindo a base do cisto, que recebe a denominação radiológica de *leite de cálcio*.

Metaplasia ou **alteração apócrina** caracteriza-se por células com citoplasma abundante, acidófilo e granuloso e núcleos redondos, regulares, com nucléolos evidentes (Figura 20.10). Parte do citoplasma projeta-se como microgotículas de secreção para a luz ductal. O epitélio apócrino pode ter disposição em uma camada linear ou formar micropapilas, aspecto chamado alteração papilar apócrina.

Fibrose é o aumento do estroma conjuntivo denso extra e intralobular, que comprime e engloba ductos e lóbulos hipotróficos. A fibrose é considerada evento secundário a ruptura de cistos e liberação da secreção no estroma adjacente, a qual estimula inflamação crônica e neoformação conjuntiva.

Elastose é a deposição de fibras elásticas no estroma e acompanha outras doenças benignas (p. ex., cicatriz radial e adenose esclerosante) e alguns carcinomas.

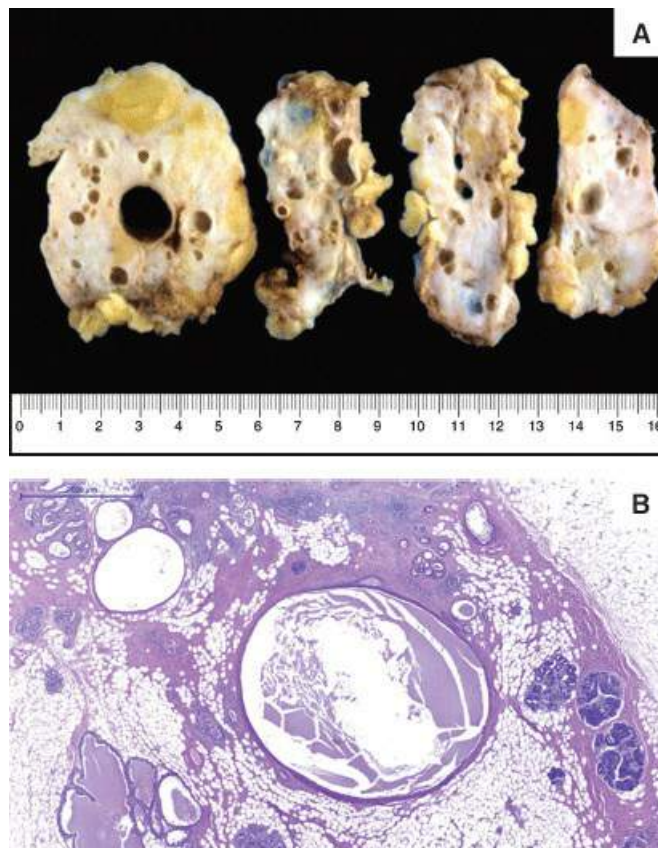



Figura 20.9 Alteração fibrocística. **A.** Macrocistos. **B.** Microscistos e fibrose estromal. (Cortesia da Profa. Cristiana Buzelin Nunes, Belo Horizonte, MG.)

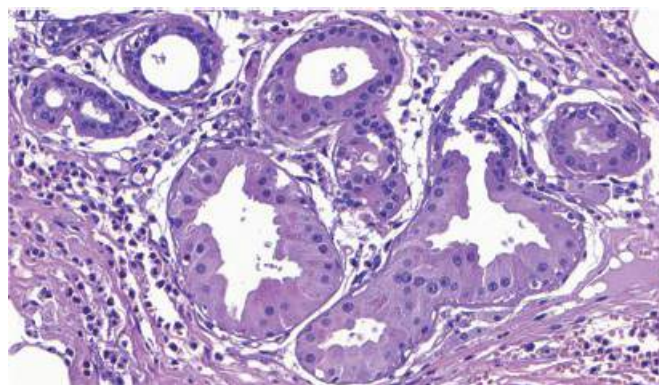



Figura 20.10 Metaplasia apócrina. Numerosas células com citoplasma abundante e eosinófilo e nucléo los evidentes. (Cortesia da Profa. Cristiana Buzelin Nunes, Belo Horizonte, MG.)

Lesões proliferativas epiteliais

Constituem um grupo heterogêneo de lesões proliferativas acompanhadas de aumento numérico de ácinos, chamado *adenose*, ou de proliferação do epitélio de revestimento para o interior de ductos e dúctulos, referida como *hiperplasia epitelial* ductal e lobular.

Adenose

A adenose consiste em aumento do número de ácinos ou dúctulos por unidade lobular, resultando em aumento do tamanho do lóbulo. Adenose é fenômeno fisiológico durante a gravidez e a amamentação, o que leva a aumento difuso dos lóbulos

mamários. Em mulheres não grávidas, ocorre como alteração focal e representa cerca de 25% das lesões benignas em biópsias mamárias. A adenose tem importância clínica considerável, pois pode estar associada a microcalcificações e ser detectada à mamografia. Além disso, algumas formas de adenose podem simular carcinoma invasor ao exame histopatológico. Embora seja lesão proliferativa, é incluída por alguns autores entre as alterações fibrocísticas, por não ser considerada lesão precursora ou pré-maligna.

Adenose simples ou *de ductos terminais* é a expressão utilizada para designar aumento do número de ácinos por lóbulo. A adenose pode adquirir características morfológicas especiais, constituindo as variantes esclerosante, apócrina, de ductos rombos, microglandular e adenose nodular. *Adenose esclerosante* é lesão lobulocêntrica em que os ácinos proliferados são distorcidos por fibrose do estroma intralobular, resultando em dúctulos alongados e comprimidos (Figura 20.11). A lesão pode ser confundida com carcinoma por provocar retração do parênquima, por estar frequentemente associada a microcalcificações suspeitas e pela distorção arquitetural que provoca, detectáveis à mamografia. As células mioepiteliais e o estroma intralobular são proliferados; este às vezes é abundante e tem aspecto fusocelular, simulando malignidade e infiltração estromal. Imuno-histoquímica com marcadores epiteliais (ceratinas) e mioepiteliais (p63, calponina, actina) demonstram os dois componentes na lesão, epitelial e mioepitelial, e o caráter benigno da mesma. *Adenose apócrina* é uma forma de adenose cujas células sofrem metaplasia apócrina do epitélio ductular. Quando atipias evidentes estão associadas, o diagnóstico diferencial com carcinoma ductal *in situ* do tipo apócrino é difícil. Na *adenose de ductos rombos* (*blunt duct adenosis*), os dúctulos ramificam-se e dilatam-se, causando aumento do tamanho dos lóbulos. Os dúctulos ou ácinos são revestidos por camada única de epitélio colunar com núcleos aumentados, porém sem atipias; este tipo de adenose é incluído no grupo de lesões de células colunares da mama (ver adiante). *Adenose microglandular*, uma forma especial e rara de adenose, é formada por dúctulos pequenos e redondos, revestidos por células com citoplasma vacuolado e claro, com frequência sem células mioepiteliais; os ductos dispõem-se de forma desordenada, difusa, infiltrando-se no estroma e no tecido adiposo (Figura 20.12), padrão que simula carcinoma tubular invasor. No carcinoma tubular, no entanto, as estruturas tubulares são mais irregulares e anguladas, e com frequência há associação com um componente de carcinoma ductal *in situ*. O estroma dos carcinomas tubulares em geral é mais denso e desmoplásico. A confluência de áreas de adenose, em qualquer dos subtipos, pode produzir nódulo bem definido, sendo chamada *adenose tumoral*, *adenose agregada* ou *tumor adenósico*.

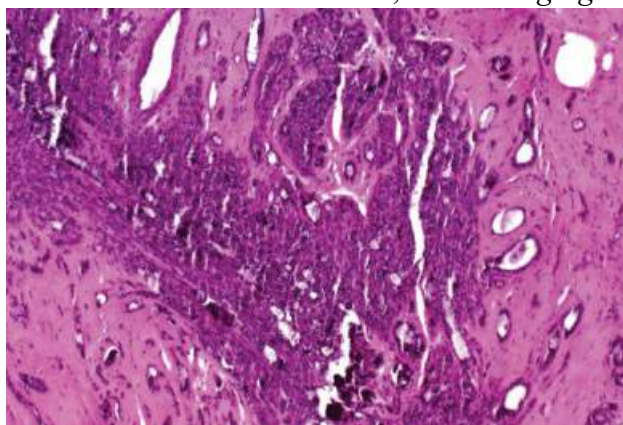



Figura 20.11 Adenose esclerosante. Dúctulos alongados, comprimidos e distorcidos por fibrose intralobular.

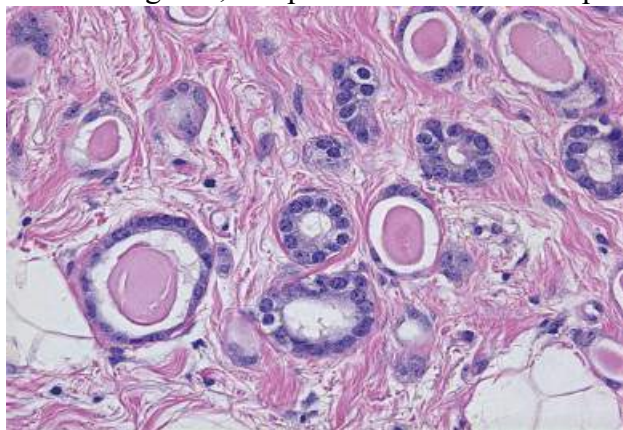



Figura 20.12 Adenose microglandular. Dúctulos arredondados, sem revestimento mioepitelial, infiltrando-se no estroma.

As adenoses simples, apócrina e de ductos rombos não estão associadas a risco aumentado de evoluir para carcinoma. A adenose esclerosante implica risco relativo discretamente aumentado (1,2 a 2 vezes). A adenose microglandular é rara e seu comportamento biológico ainda é pouco conhecido. Alterações genômicas estão presentes em alguns casos e sugerem ser a adenose microglandular precursora não obrigatória de carcinomas triplo-negativos e do tipo basal (ver adiante).

Hiperplasias epiteliais

Hiperplasias epiteliais caracterizam-se por proliferação do epitélio para o interior de ductos ou dúctulos mamários. Em

geral, tal alteração não forma massa palpável ou lesão macroscópica, sendo diagnosticada incidentalmente em biópsias por lesões encontradas à mamografia ou por estarem adjacentes a carcinomas. Com base no padrão citológico e de crescimento arquitetural das células proliferadas, as hiperplasias epiteliais são divididas em ductais ou lobulares, sem que isso signifique que tenham origem ou localização em ductos ou lóbulos.

Há diferentes classificações para as hiperplasias epiteliais mamárias. A mais empregada é a de Page e Anderson (1987), que se baseia em correlação morfológica e epidemiológica que definiu um perfil evolutivo ou prognóstico para as lesões. A classificação proposta por Tavassoli (1992) baseia-se no conceito de neoplasia intraepitelial (ductal ou lobular) semelhante à empregada em outros locais, como o colo uterino. A classificação mais recente da Organização Mundial da Saúde (2012) engloba tais lesões como alterações proliferativas intraductais e reforça os conceitos de *neoplasia lobular e lesões de células colunares*, que serão comentadas adiante. Hiperplasia pode ser ductal ou lobular.

Hiperplasia ductal consiste em proliferação de células epiteliais (três ou mais camadas) acima da membrana basal dos ductos. A lesão não engloba, portanto, aumento do número de unidades ductulolobulares terminais ou ácinos, que é definido como adenose. As hiperplasias ductais são divididas em dois grupos: sem atipias (ou usuais) e atípicas. Admite-se que as hiperplasias evoluam como um espectro de lesões que vão desde um padrão proliferativo e arquitetural mais simples até lesões mais complexas com atipias, podendo, não obrigatoriamente, evoluir para carcinoma ductal *in situ* e invasor (Figura 20.13).

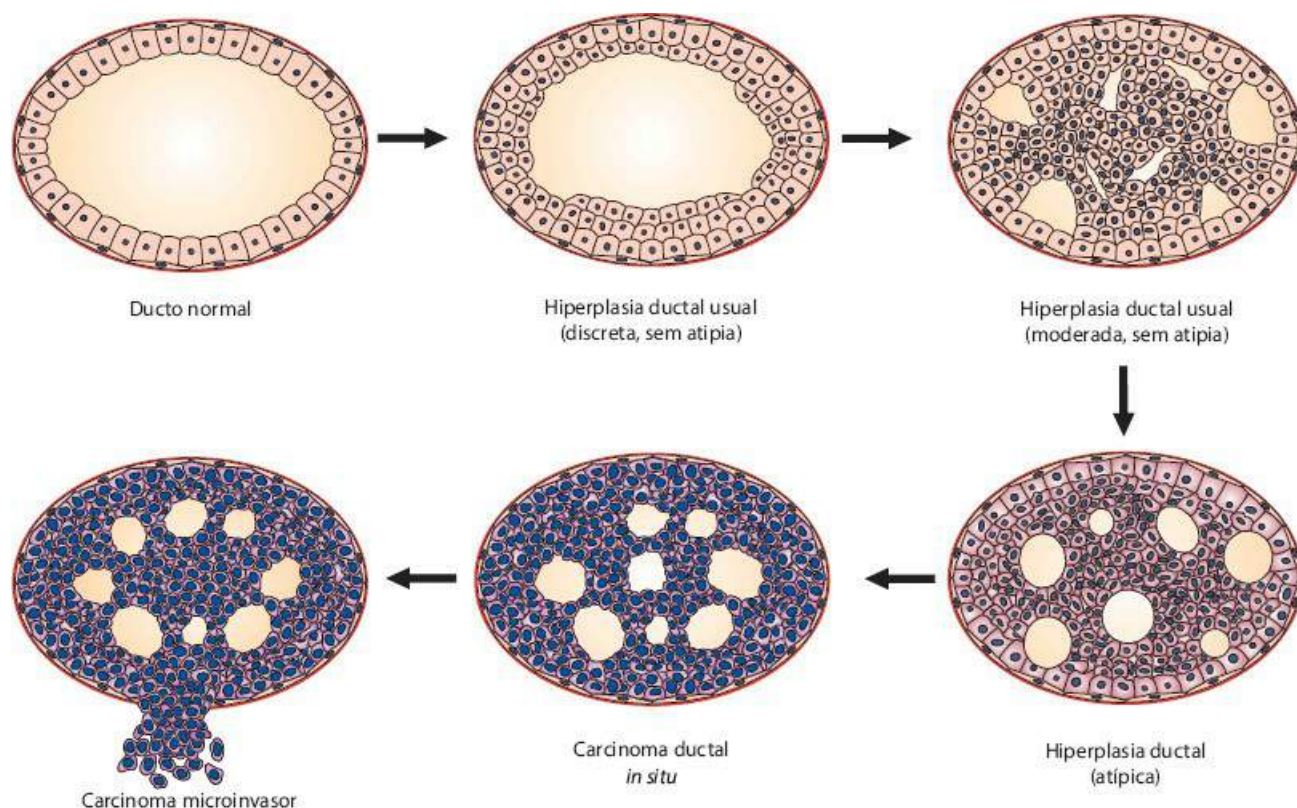



Figura 20.13 Evolução das lesões proliferativas ductais, segundo a teoria clássica ba sea da em estudos epidemiológicos.

▸ **Hiperplasia ductal usual.** Engloba as hiperplasias ductal discreta e ductal moderada/florida sem atipias da classificação proposta por Page e Anderson (1987). *Hiperplasia ductal discreta* (Figura 20.14) é a forma mais branda de hiperplasia, sendo caracterizada pela presença de três ou quatro camadas de células acima da membrana basal. Trata-se de lesão muito frequente, mas que não tem risco aumentado de desenvolver câncer da mama, não tendo, por isso, significado clínico, podendo ser omitida nos laudos anatomopatológicos. Na *hiperplasia ductal moderada/florida,* as células proliferam além de três ou quatro camadas e têm tendência a distender-se e a preencher os ductos envolvidos; o aspecto é sólido ou forma pontes e fendas periféricas irregulares, com diferentes formatos e tamanhos (Figura 20.15). A lesão tem padrões arquiteturais e celulares variados, contendo células epiteliais, mioepiteliais e, às vezes, células com metaplasia apócrina. A orientação celular varia, às vezes formando caracóis, arcos ou pontes nos quais as células se posicionam paralelamente ao longo do maior eixo ou irregularmente. As bordas celulares não são evidentes, e as células podem apresentar núcleos ovais, arrendondados ou alongados, com cromatina fina e regularmente distribuída. Mitoses são ocasionais. A população celular exibe padrão fenotípico misto com expressão difusa de ceratinas de baixo peso molecular e expressão irregular (em mosaico) de ceratinas de alto peso molecular e receptores de estrógeno. Estudos moleculares não mostraram alterações genômicas nas hiperplasias usuais, ao contrário das hiperplasias ductais atípicas e carcinoma ductal *in situ*. As hiperplasias usuais, portanto, são marcadores de risco, mas não precursores diretos do câncer da mama. Estudos epidemiológicos com longo seguimento das pacientes mostra risco baixo, de 1,5 a 2 vezes, de desenvolver carcinoma invasor (Quadro 20.3). O risco é maior para ambas as mamas e é discretamente maior em pacientes com história familiar forte para câncer de mama. Até o momento, não há marcadores prognósticos que possam determinar quais pacientes com hiperplasia usual irão evoluir para carcinoma. O

diagnóstico de hiperplasia usual não altera a frequência com que a mulher deve fazer acompanhamento clínico ou mamográfico.

▸ **Hiperplasia ductal com atipias (HDA).** Sua definição é feita em comparação com o carcinoma ductal *in situ* de baixo grau. A lesão é caracterizada pela proliferação de células monomórficas e com distribuição regular que formam luzes secundárias regulares, arredondadas e uniformes. As lesões são pequenas, medem menos de 2 mm, e as células envolvem parcialmente dois ductos. Trata-se de diagnóstico de exclusão que deve ser feito quando elementos que definem cito e histologicamente carcinoma ductal *in situ* (CDIS) de baixo grau estão presentes, mas incompletamente. Os critérios que definem CDIS de baixo grau são: (1) população uniforme de células; (2) espaços geometricamente regulares entre as células ou formação de micropapilas; (3) núcleos hipercromáticos. Para o diagnóstico de HDA, as lesões devem conter um dos dois primeiros critérios, ou ter ambos, porém sem envolver completamente dois ductos e medir menos de 2 mm. O terceiro critério (hipercromasia) contribui para o diagnóstico, mas não é específico e nem suficiente. Os padrões arquiteturais da HDA são semelhantes aos do CDIS de baixo grau: cribriforme, micropapilar, sólido e misto (Figura 20.16). As células monomórficas da HDA são negativas para ceratinas de alto peso molecular (como a CK 5/6) e são difusamente positivas para receptores de estrógeno, diferentemente do padrão em mosaico observado nas hiperplasias ductais usuais.

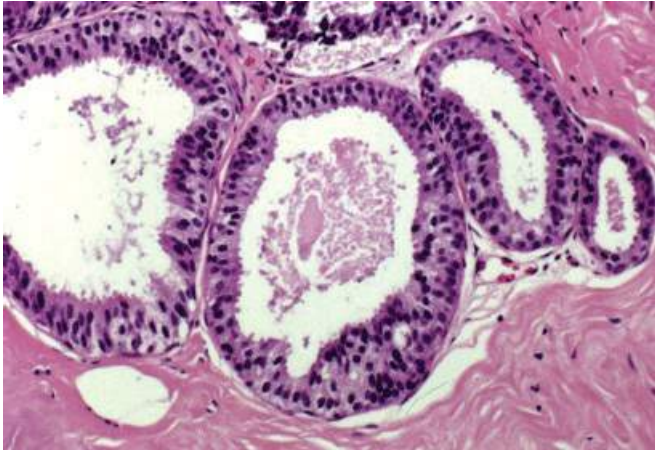



Figura 20.14 Hiperplasia ductal usual discreta. Notar ducto revestido por três a quatro camadas de células epiteliais.

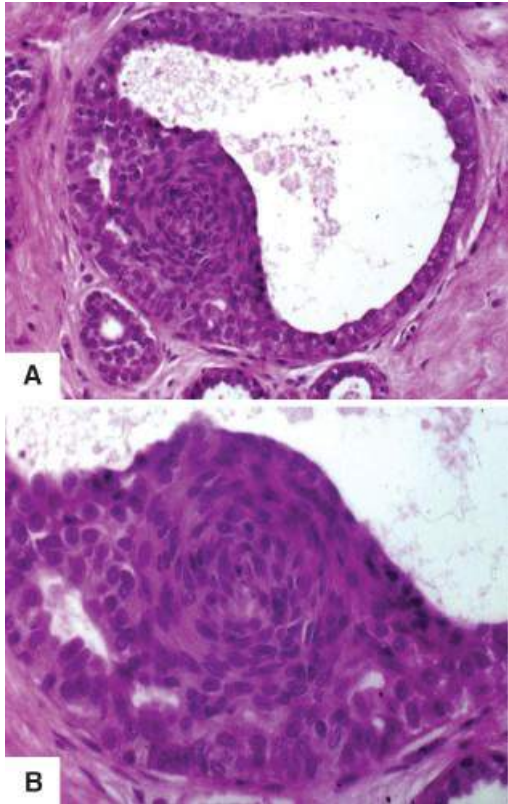



Figura 20.15 Hiperplasia ductal usual moderada/florida, sem atipia. (**A**).Ducto revestido por células proliferadas, dispostas em diferentes orientações, forman-do pontes secundárias e redemoinhos celulares (evidentes em **B**).

Quadro 20.3 Alterações epiteliais mamárias e risco de desenvolvimento de carcinoma invasor

Alteração histológica	Risco relativo (risco absoluto)*
Alterações benignas não proliferativas (alteração fibrocística)	1 (3%)

Ectasia ductal	
Cistos	
Metaplasia apócrina	
Hiperplasia ductal leve, usual (sem atipias)	
Adenose de ductos terminais	
Fibroadenoma sem elementos complexas	
Alterações proliferativas sem atipias	1,5 a 2 (5 a 7%)
Hiperplasia usual moderada/florida (sem atipias)	
Adenose esclerosante	
Papiloma intraductal	
Lesão esclerosante complexa/cicatriz radial	
Fibroadenoma com elementos complexos	
Doença proliferativa com atipia	4 a 5 (13 a 17%)
Hiperplasia ductal atípica (HDA)	
Hiperplasia lobular atípica (HLA)	
Carcinoma *in situ*	8 a 10 (25 a 30%)
Neoplasia (carcinoma) lobular *in situ* (CLIS)	
Carcinoma ductal *in situ* (CDIS)	

*Risco relativo é o risco comparado ao de mulheres sem nenhum outro fator de risco. Risco absoluto ao longo da vida é a porcentagem de mulheres que se espera que venham desenvolver carcinoma invasor caso não sejam tratadas.

Alterações genômicas e moleculares semelhantes às observadas nos carcinomas *in situ* e invasores de baixo grau têm sido descritas nas HDA na mesma mama, sugerindo que a HDA é lesão precursora não obrigatória. Cerca de 50% das hiperplasias atípicas associadas a carcinomas invasores exibem os mesmos padrões de perda de heterozigosidade (LOH) observados no componente invasor da mesma mama, sugerindo que essas lesões sejam precursoras do carcinoma invasor. Sítios frequentes de LOH em HDA e carcinomas invasores incluem os cromossomos 16q, 17p, e 11q13, com perdas frequentes em 16q. A maioria dessas observações foi obtida em casos de HDA associados a carcinoma invasor na mesma mama, tendo raros estudos avaliado amostras de HDA puras. Ainda não há testes disponíveis para uso clínico para se avaliar o risco individual de cada paciente evoluir para carcinoma. Para mulheres na perimenopausa (entre 40 e 55 anos) com HDA, o risco relativo de evolução para carcinoma invasor é cerca de três a cinco vezes, e o risco absoluto, de 10%, aplicado a ambas as mamas (ver Quadro 20.3). HDA é indicador de risco: 3,7 a 22% das mulheres com a lesão desenvolvem carcinoma invasor. Quando há história familiar de câncer da mama em parente de primeiro grau (mãe, irmã ou filha), o risco relativo dobra, ficando em torno de oito a 10 vezes.

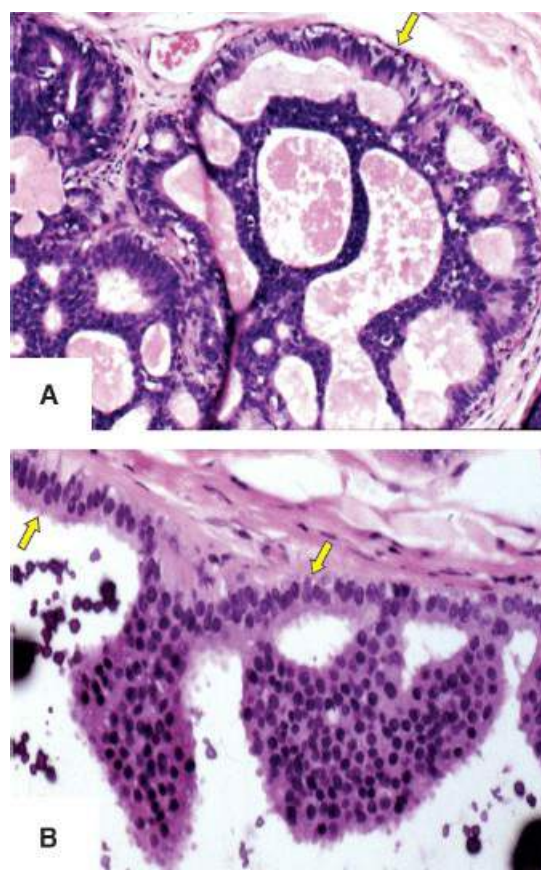



Figura 20.16 Hiperplasia ductal atípica cribriforme (**A**) e micropapilar (**B**). Ductos revestidos parcialmente por células atípicas, mas ainda contendo áreas com células polarizadas e sem atipia (*setas*).

▸ **Hiperplasia lobular atípica (HLA).** A HLA caracteriza-se pela proliferação de células pequenas, sem coesão, arrendondadas ou cuboides, com citoplasma claro, que preenchem e expandem menos de 50% das unidades lobulares, mas mantêm a arquitetura lobular (Figura 20.17). Diferentemente da hiperplasia ductal atípica, que é segmentar, a HLA e o CLIS tendem a ser multicêntricos (em até 85% dos casos) e bilaterais (30 a 67% das pacientes). As células da HLA podem se estender pelos ductos (crescimento pagetoide), proliferando abaixo da camada epitelial (envolvimento ductal por células da HLA).

O diagnóstico diferencial de HLA deve ser feito com carcinoma lobular *in situ* (CLIS), que tem o mesmo padrão citológico, porém exibe maior proliferação celular, além de preencher e distender mais de 50% das unidades lobulares. Devido à dificuldade no diagnóstico diferencial entre HLA e carcinoma lobular *in situ* (CLIS) e à evolução lenta (e não obrigatória para carcinoma invasor) do CLIS, a Organização Mundial da Saúde adotou em 2012 a expressão *neoplasia lobular* (Figura 20.18) para englobar as duas lesões lobulares (HLA e CLIS), evitando-se o termo *carcinoma*. Embora tenha evolução muito lenta, o CLIS confere risco relativo de evolução para carcinoma invasor maior (cerca de oito a 10 vezes) do que a HLA (cerca de quatro vezes), razão pela qual alguns autores preferem designar as duas lesões de forma distinta, como HLA e CLIS. No Quadro 20.3 estão relacionadas várias lesões mamárias e risco de evoluir para carcinoma da mama.

HLA e CLIS apresentam *perfil molecular* e *alterações genômicas* semelhantes, variando apenas quanto à frequência. As hiperplasias/neoplasias lobulares são, em geral, positivas para receptores de estrógeno e de progesterona e negativas para E-caderina, CK5/6, p53 e *HER2/neu*. Análises moleculares mostram que as neoplasias lobulares são proliferações clonais, precursoras não obrigatórias do carcinoma invasor. Mutações idênticas no gene da E-caderina são detectadas tanto no carcinoma lobular invasor como em focos adjacentes de HLA e CLIS, sugerindo que tais lesões sejam precursoras do carcinoma lobular invasor. Perda de heterozigosidade em locos semelhantes aos dos carcinomas invasores também são encontrados na neoplasia lobular, como perdas em 11q13 e 16q. Perdas cromossômicas em 16p, 16q, 17p e 22q e ganho em 6q são vistos com frequência semelhante na HLA e no CLIS, sugerindo que ambas as lesões têm caráter neoplásico.

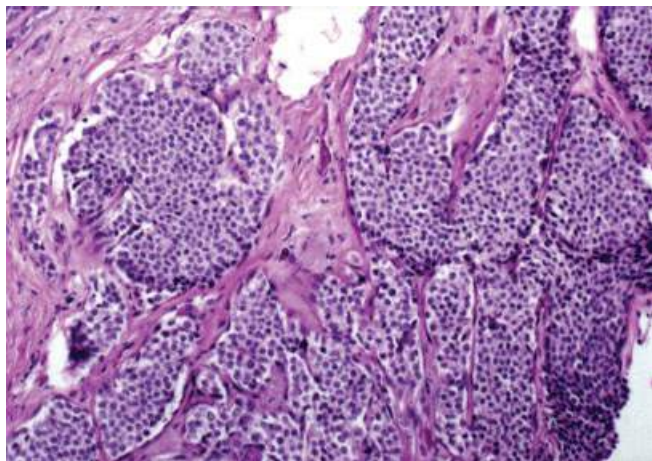



Figura 20.17 Neoplasia lobular/hiperplasia lobular atípica com células uni-formes, expandindo parcialmente unidades lobulares.

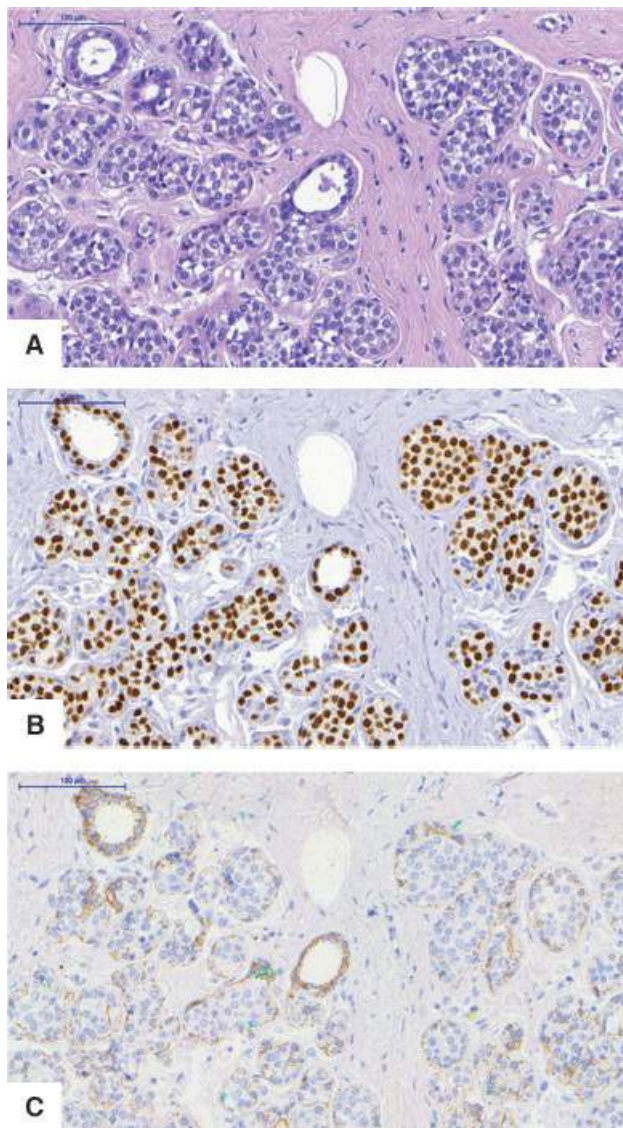



Figura 20.18 Neoplasia lobular mostrando envolvimento de unidades lobulares por células uniformes e regulares (**A**). A imuno-histoquímica evidencia células positivas para receptor de estrogênio (**B**) e negativas para E-caderina (**C**). (Cortesia da Profa. Cristiana Buzelin Nunes, Belo Horizonte, MG.)

▸ **Cicatriz radial | Lesão esclerosante complexa.** Trata-se de lesões de tamanho variado constituídas por centro fibroelastótico circundado por estruturas epiteliais (dúctulos ou túbulos), com aspecto estrelado ou irradiado. Cicatriz radial aplica-se às lesões que medem 1 a 9 mm, enquanto lesão esclerosante complexa refere-se às maiores que 10 mm. Ambas as lesões são assintomáticas.

As lesões pequenas não são visíveis macroscopicamente ou à mamografia. As lesões maiores têm aspecto

macroscópico espiculado ou estrelado e área central firme; podem ser detectadas à mamografia e simular carcinoma de crescimento espiculado. À microscopia, o aspecto depende do plano de secção e do estágio evolutivo. Lesões iniciais são formadas por pequeno grupo de dúctulos ou túbulos em disposição irradiada, em meio a estroma conjuntivo rico em miofibroblastos (Figura 20.19). À medida que a esclerose e a elastose centrais se desenvolvem, túbulos englobados no estroma ficam comprimidos e distorcidos, podendo ser confundidos com carcinoma invasor. Cistos e microcalcificações associam-se a cicatriz radial. As lesões maiores e mais complexas contêm ainda áreas de adenose esclerosante, micropapilomas e hiperplasia epitelial. Hiperplasia atípica, carcinoma ductal *in situ*, neoplasia lobular e carcinoma invasor podem também estar as-sociados a lesões esclerosantes maiores e mais complexas. Tipos especiais de carcinoma metaplásico, como o adenoescamoso e o de células fusiformes, podem surgir ou ser diagnosticados em associação com lesões esclerosantes complexas.

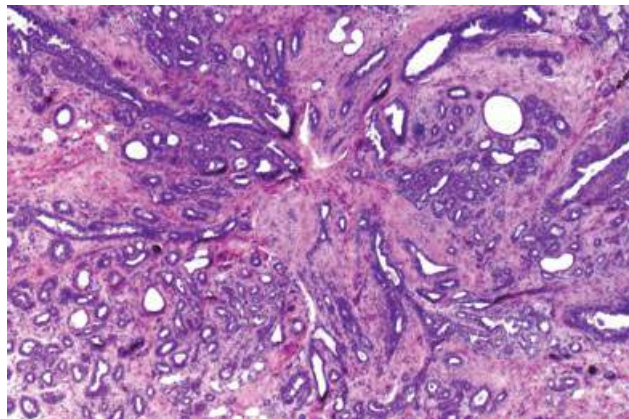



Figura 20.19 Cicatriz radial/lesão esclerosante complexa. Notar centro fibroelastótico contendo ductos distribuí dos em posição irradiada.

▸ **Lesões de células colunares e atipia plana.** As lesões de células colunares representam alterações que têm em comum a presença de células colunares revestindo unidades ductulolobulares terminais dilatadas. Tais lesões exibem desde nenhuma atipia até atipias citológica e arquitetural semelhantes às vistas nas hiperplasias ductais atípicas e no carcinoma ductal *in situ* de baixo grau. O interesse por essas lesões cresceu recentemente pelo aumento de casos diagnosticados em biópsias mamárias indicadas por microcalcificações suspeitas vistas à mamografia ou como achado histológico incidental.

A expressão *alteração de células colunares* é aplicada às lesões mais simples, caracterizadas por lóbulos aumentados de tamanho com ácinos revestidos por uma ou duas camadas de células colunares altas, com núcleos uniformes, sem atipias, ovoides e alongados, dispostos perpendicularmente à membrana basal (Figura 20.20). Secreção no ápice das células e na luz dos ácinos é frequente, podendo estar associada a microcalcificações. *Hiperplasia de células colunares* refere-se a lesões com aspecto citológico semelhante ao de alterações de células colunares, mas com mais de duas camadas de células, as quais podem formar pequenos tufos, com sobreposição celular ou micropapilas para a luz (Figura 20.21). Secreção apical e luminal é mais exuberante, sendo mais frequentes microcalcificações intraluminais, às vezes com aspecto psamomatoso.

Atipia epitelial plana corresponde a alteração neoplásica caracterizada pela substituição das células normais das unidades ductulolobulares terminais por uma ou mais camadas de células monomórficas, com baixo grau de atipia (Figura 20.22). Os núcleos são redondos e uniformes, com nucléolos pequenos ou não evidentes, semelhantes às células da hiperplasia ductal atípica e do carcinoma ductal *in situ* de baixo grau.

Os poucos estudos sobre *alterações moleculares e genômicas* em alterações de células colunares e atipia epitelial plana sugerem que estas são precursoras das hiperplasias ductais atípicas. Em geral, as lesões de células colunares exibem perfil imunofenotípico semelhante ao da HDA e CDIS de baixo grau. Elas expressam receptores de estrógeno e de progesterona e são negativas para CK5/6 e CK14. Alguns estudos mostram poucas alterações genômicas, como perda de heterozigosidade, em 11q (D11S1311) e perda de 16q, como ocorre em carcinomas ductais *in situ* e invasor de baixo grau, especialmente o carcinoma tubular. As alterações genômicas acompanham o grau de proliferação e atipia das lesões de células colunares e podem indicar um *continuum* morfológico e molecular, não obrigatório, no desenvolvimento de alguns tipos de carcinoma *in situ* e invasor. No entanto, ainda não há estudos epidemiológicos com longo acompanhamento clínico de pacientes com *atipia plana* que confirmem risco aumentado de carcinoma invasor. As alterações moleculares e a associação frequente de lesões colunares com atipia e carcinomas invasores de baixo grau (tubular, lobular e tubulolobular) sugerem que atipia plana pode ser lesão precursora desses tumores.

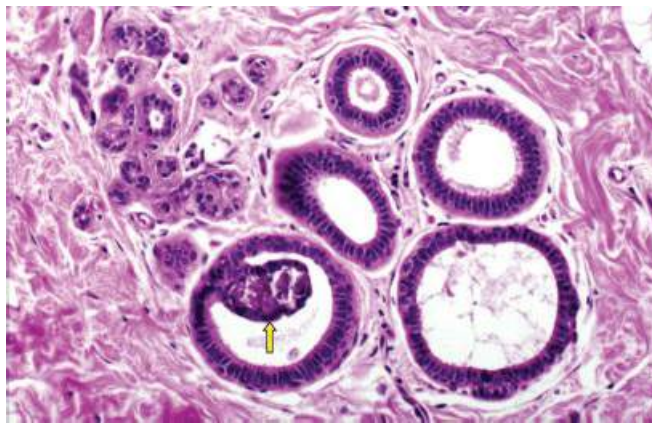



Figura 20.20 Alteração de células colunares exibindo lóbulos aumentados de tamanho, revestidos por células colunares altas, sem atipias, com micro-calcificação luminal (*seta*).

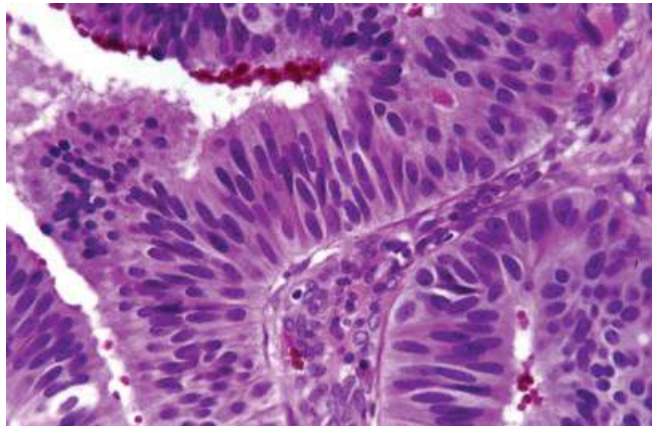



Figura 20.21 Hiperplasia de células colunares. Observar duas ou mais camadas de células colunares revestindo a unidade lobular.

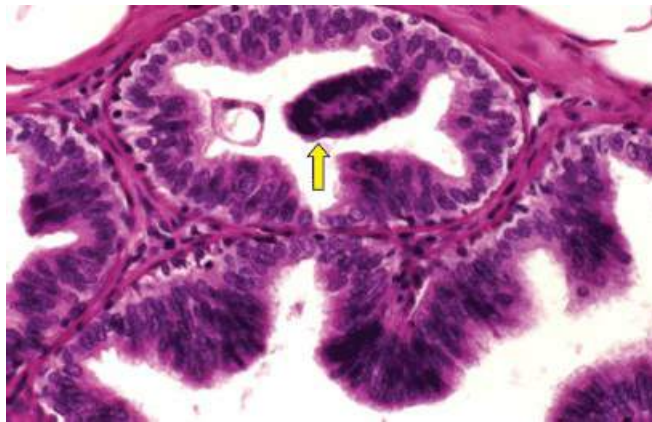



Figura 20.22 Atipia epitelial plana mostrando células monomórficas e for-mação de micropapilas (*seta*).

▸ **Hiperplasia pseudoangiomatosa do estroma.** Trata-se de lesão benigna constituída por vários e complexos espaços pseudovasculares e fendas anastomosadas, acelulares ou revestidas por células fusiformes do estroma. A maioria dos casos é assintomática, sendo a lesão descoberta incidentalmente em associação com outras doenças benignas ou malignas. Em alguns casos, pode formar massa palpável bem delimitada, de tamanho variável, chamada forma nodular ou tumoral. Hiperplasia pseudoangiomatosa é encontrada em até 25% dos casos de ginecomastia. O diagnóstico diferencial se faz com angiossarcoma de baixo grau, que mostra padrão mais complexo, atipias nucleares e marcadores endoteliais. As células fusiformes da hiperplasia pseudoangiomatosa são positivas para CD34, vimentina, actina e calponina e negativas para marcadores endoteliais, como fator VIII e CD31, sugerindo origem miofibroblástica. Trata-se de lesão com evolução benigna, embora com recorrência local quando incompletamente retiradas.

▸ **Hamartomas.** Trata-se de lesões benignas bem delimitadas que formam massas palpáveis em mulheres jovens, às vezes detectadas à mamografia. À microscopia, a lesão é circunscrita, nodular e constituída por proliferação variável de estroma fibroso intercalado por ductos, lóbulos e tecido adiposo, podendo conter ainda cartilagem e músculo liso (chamado hamartoma leiomiomatoso). O diagnóstico diferencial se faz com alterações fibrocísticas, que têm distribuição mais difusa, e com o miofibroblastoma, que exibe proliferação miofibroblástica entremeada por fibras colágenas densas.

▸ Neoplasias benignas

A classificação dos tumores benignos da mama e as principais características de cada neoplasia estão resumidas no

Quadro 20.4.

Quadro 20.4 Classificação e principais características dos tumores benignos da mama
Tumores epiteliais
Papiloma: único e múltiplo – causa comum de descarga mamilar sanguinolenta
Adenoma: tubular e da lactação – lesões muito raras
Papilomatose (adenoma) florida do mamilo – erosão no mamilo, frequentemente confundido com câncer
Adenomioepitelioma
Tumores mistos epiteliais e conjuntivos (neoplasias fibroepiteliais)
Fibroadenoma – nódulo móvel em mulheres jovens
Tumor *phyllodes* – tumor bifásico com tendência a recidiva
Tumores mesenquimais
Lipoma
Hemangioma
Fibromatose
Miofibroblastoma
Neurofibroma
Leiomioma
Tumor de células granulares
Outros
Tumores cutàneos

Papiloma

Papilomas podem ser únicos ou múltiplos. Os únicos originam-se quase sempre nos ductos grandes, subareolares, e manifestam-se por derrame papilar seroso ou sanguinolento. Quando o ducto torna-se muito dilatado, o papiloma é chamado intracístico, podendo formar um nódulo clinicamente palpável e detectável à ultrassonografia e à mamografia. Microscopicamente, o tumor tem estroma fibrovascular arborescente, em geral revestido por duas camadas de células, uma mioepitelial interna e uma epitelial externa (Figura 20.23). O epitélio apresenta pouco pleomorfismo e mínima atividade mitótica. Focos de metaplasia apócrina podem existir. A fusão de projeções papilíferas adjacentes no interior do papiloma pode formar estruturas semelhantes a ductos, também revestidas por epitélio e mioepitélio. Os papilomas múltiplos (periféricos ou micropapilomas) surgem na periferia da mama e envolvem a unidade ductolobular terminal (Figura 20.24); constituem o que era conhecido como papilomatose da mama e devem ser distinguidos do papiloma solitário, por estarem associados a maior risco de malignização (1,2 a 2 vezes). Como os micropapilomas podem estar associados a hiperplasia ductal atípica e carcinoma *in situ*, nessa situação vários cortes devem ser efetuados na peça cirúrgica para se descartar ou confirmar a associação dessas duas doenças. O diagnóstico diferencial de papiloma deve ser feito com carcinoma papilífero, sendo o melhor elemento a presença de células mioepiteliais nas lesões benignas. Às vezes, há necessidade de se demonstrar essas células por marcadores imuno-histoquímicos (actina de músculo liso, p63 ou ceratina 5).

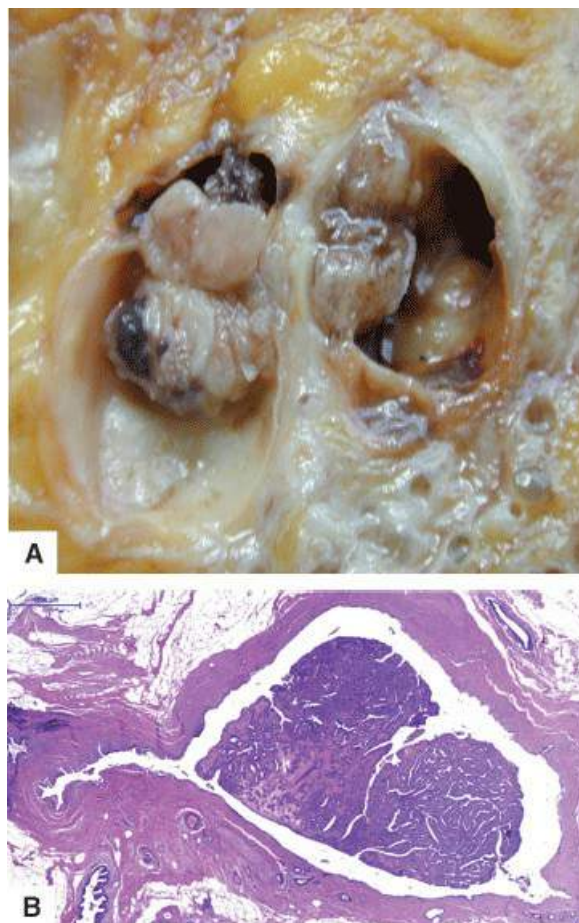



Figura 20.23 Papiloma intraductal. **A.** Aspecto macroscópico. **B.** Ducto dilatado contendo proliferação de células epiteliais em torno de eixo conjuntivo-vascular. (Cortesia da Profa. Cristiana Buzelin Nunes, Belo Horizonte, MG.)

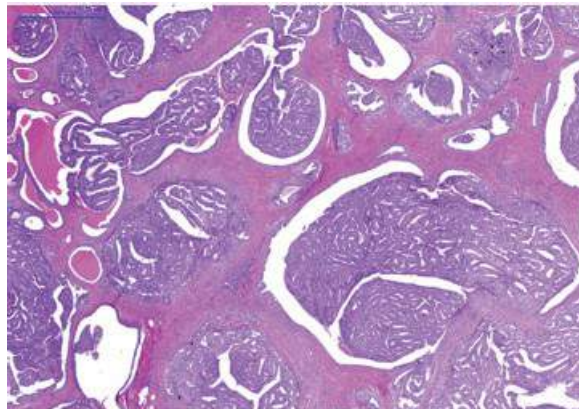



Figura 20.24 Papilomas múltiplos (periféricos ou micropapilomas). Notar o envolvimento de múltiplas unidades terminais ductulobulares. (Cortesia da Profa. Cristiana Buzelin Nunes, Belo Horizonte, MG.)

Adenoma

O adenoma mamário é neoplasia constituída por pequenos ductos terminais, que ficam muito próximos uns dos outros, com pouco estroma entre eles. Ao contrário do fibroadenoma, é tumor muito raro. O adenoma pode ser tubular, apócrino, ductal ou da lactação. No *adenoma tubular*, as estruturas tubulares são revestidas por epitélio cúbico semelhante ao dos dúctulos normais; quando as células epiteliais mostram extensa metaplasia apócrina, a lesão é chamada *adenoma apócrino*. O *adenoma ductal* é caracterizado por zona esclerótica central e proliferação periférica de ductos revestidos por dupla camada de células. A lesão costuma crescer no interior de um ducto dilatado e, para alguns, representa a evolução esclerótica de um papiloma intraductal. No *adenoma da lactação*, o epitélio apresenta alterações secretoras com vacúolos. Com frequência, o adenoma da lactação apresenta necrose. Macroscopicamente, todos esses tumores são bem delimitados e de aspecto homogêneo. Os adenomas não recidivam quando adequadamente extirpados e não predispõem ao desenvolvimento de carcinoma.

Papilomatose florida (adenoma do mamilo)

A papilomatose florida ou adenoma do mamilo apresenta-se como nódulo subareolar que se manifesta por derrame papilar sanguinolento, dor, irritação, prurido e ulceração no mamilo; por tudo isso, muitas vezes simula neoplasia maligna. Microscopicamente, trata-se de lesão proliferativa epitelial intraductal, acompanhada de proliferação ductular exuberante (hiperplasia ductal simples – Figura 20.25), de limites pouco definidos, às vezes com focos de necrose. Quando junto aos

ductos lactíferos, sem comprometimento do mamilo, a lesão é denominada *hiperplasia ductal esclerosante subareolar*. Embora possa ser encontrada junto a carcinoma mamário concomitante, se a lesão é completamente extirpada e não contém carcinoma em seu interior, o risco de surgir carcinoma na mesma mama é baixo. Tal não ocorre em homens, nos quais carcinomas são encontrados em quase metade dos pacientes com papilomatose do mamilo.

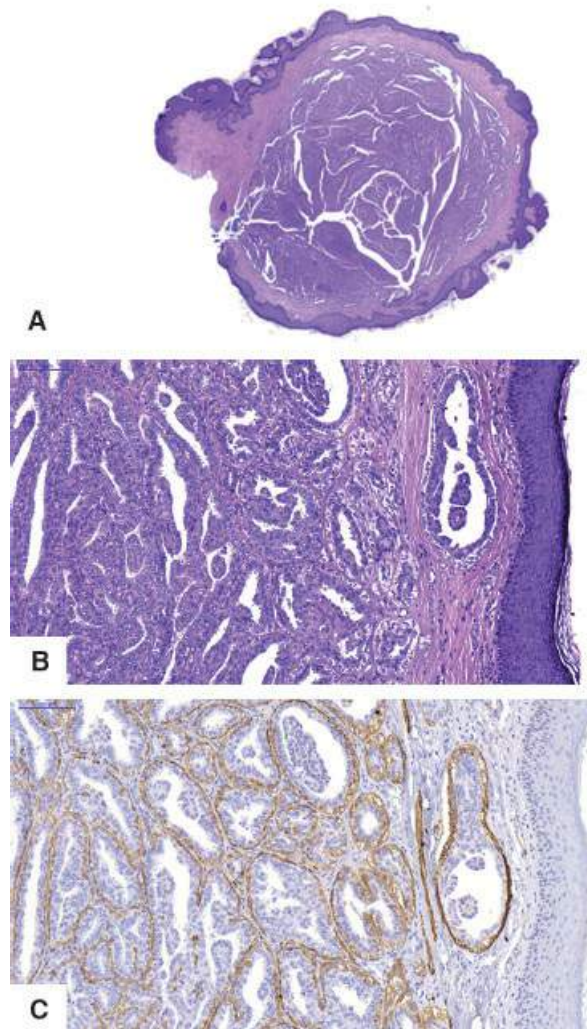



Figura 20.25 Adenoma do mamilo. **A.** Visão panorâmica de lesão proliferativa ductal. **B.** Detalhe dos ductos proliferados em meio a estroma denso. **C.** Imunohistoquímica positiva para calponina destaca as células basais/mioepiteliais. (Cortesia da Profa. Cristiana Buzelin Nunes, Belo Horizonte, MG.)

Adenomioepitelioma

Trata-se de tumor formado por estruturas ductulares com revestimento epitelial e proliferação exuberante de células mioepiteliais, as quais podem se apresentar como células claras, exibir citoplasma poligonal ou, às vezes, assumir aspecto plasmocitoide. O tumor, comumente lobulado, pode ter padrão de crescimento predominantemente tubular ou fusiforme (Figura 20.26). Em alguns locais, a proliferação mioepitelial pode ser tão acentuada que não se observam estruturas glandulares. Embora pouco frequentemente, os componentes epitelial, mioepitelial ou ambos podem sofrer malignização. Lesões com maior atividade mitótica (mais de duas mitoses/10 campos de grande aumento) e margens infiltrativas apresentam maior potencial de recidiva. Quando a proliferação é constituída somente por células mioepiteliais, que assumem aspecto fusiforme, a neoplasia é designada *mioepitelioma*.

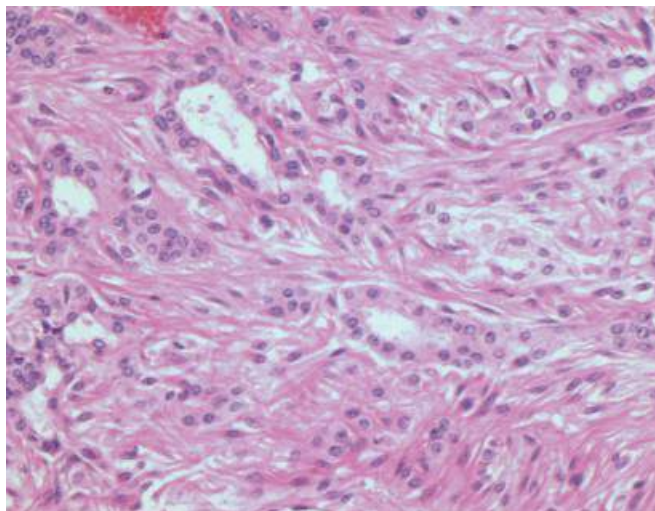



Figura 20.26 Adenomioepitelioma. Proliferação de ductos e de células mioepiteliais com aspecto fusiforme.

Fibroadenoma

Fibroadenoma é o tumor mamário mais frequente em mulheres com menos de 30 anos. Embora classificado entre as neoplasias benignas, alguns autores o consideram lesão hiperplásica ou mesmo malformativa. Certos fibroadenomas são policlonais e podem desenvolver-se após uso de substâncias que estimulam o crescimento celular, como ciclosporina A. Mulheres submetidas a transplantes de órgãos que fazem uso desse medicamento desenvolvem fibroadenoma em cerca de 50% dos casos. Alguns fibroadenomas são monoclonais (o estroma) e considerados neoplasias.

O fibroadenoma apresenta-se como nódulo único, bem deli-mitado, em mulheres jovens; em pacientes de cor negra, tende a formar lesões múltiplas e bilaterais. Durante a gravidez e no final do ciclo menstrual, pode aumentar de volume. Macroscopicamente, o tumor é bem circunscrito, tem consistência elástica e, em geral, mede 1 a 3 cm. Na maioria das vezes, a superfície de corte é lobulada e apresenta pequenas fendas (Figura 20.27 A). O fibroadeno-ma é lesão do lóbulo mamário, sendo formado pela proliferação de tecido conjuntivo e de epitélio, podendo ser pericanalicular e/ou intracanalicular (Figura 20.27 B), de acordo com o padrão de crescimento dos elementos epiteliais e do estroma. O fibroadenoma *intracanalicular* é mais comum e caracteriza-se por crescimento nodular de tecido conjuntivo, em torno e em direção aos canalículos epiteliais, que aparecem comprimidos, como fenda, entre os nódulos de tecido fibroso. O tipo *pericanalicular* referese ao fibroadenoma formado por dúctulos de aspecto normal, dispostos concentricamente, mais numerosos e circundados por tecido conjuntivo. Em ambos os tipos, os dúctulos são revestidos por células epiteliais e mioepiteliais. O tecido conjuntivo é com-posto por células fusiformes e, raramente, por gordura, músculo liso, cartilagem ou osso. Nesses casos, o diagnóstico diferencial deve ser feito com hamartoma mamário. Em mulheres jovens, podem ser encontradas alterações mixoides no estroma. Alguns fibroadenomas mixoides, semelhantes a mixomas, são descritos em associação com a síndrome de Carney. Em alguns casos, ao redor dos ductos o estroma é mais celular, e mitoses são mais co-muns, sugerindo interação epitélio-estroma. No interior da lesão, podem ser encontradas várias das alterações que ocorrem nos lóbulos, como adenose esclerosante, metaplasia apócrina, hiperplasia epitelial e, embora raramente, carcinoma *in situ* ou invasor. Hiperplasia epitelial em fibroadenoma às vezes assume aspecto papilífero, o qual, em exames de citologia aspirativa, pode levar ao diagnóstico errôneo de neoplasia papilífera, especialmente nos casos em que o estroma não está presente na amostra. Alterações microscópicas semelhantes às do fibroadenoma podem ocorrer difusamente nos lóbulos mamários, sem formar um nódulo, constituindo a *hiperplasia fibroadenomatoide.*

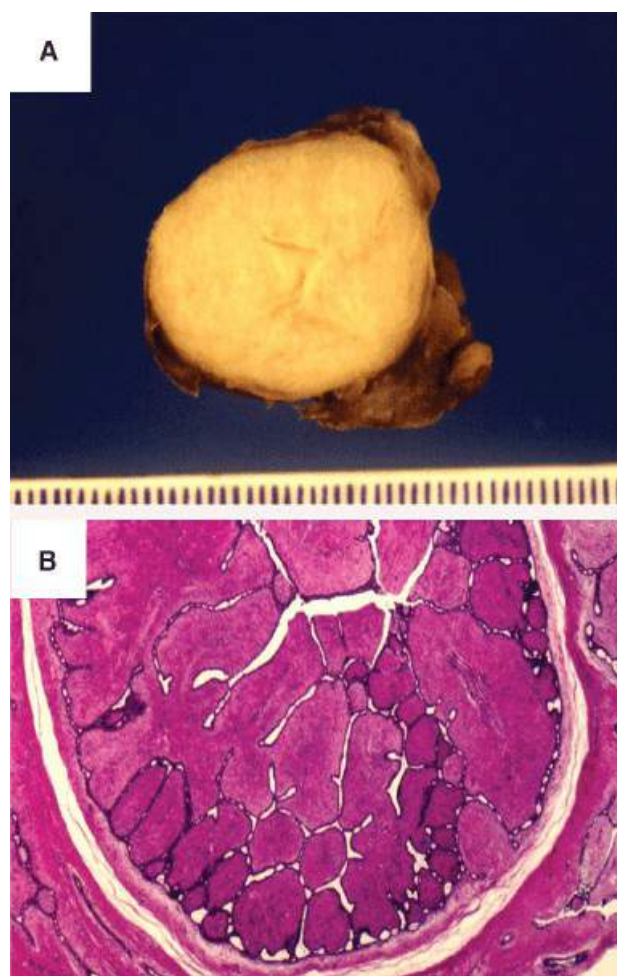



Figura 20.27 Fibroadenoma. **A.** Nódulo bem delimitado. **B.** Aspecto mi-croscópico, mostrando proliferação epitelial e estromal (padrão intracanalicular).

Uma variante clinicopatológica é o *fibroadenoma juvenil*, que se manifesta em mulheres muito jovens e se caracteriza por es-troma mais celular e proliferação de estruturas ductulares com hiperplasia epitelial, às vezes atípica. Estes casos devem ser diferenciados de tumores *phyllodes* benignos. *Fibroadenomas complexos* contêm cistos maiores que 3 mm, adenose esclerosante, calcificações epiteliais e alteração papilar apócrina; re-presentam 16 a 23% dos fibroadenomas, ocorrem em mulhe-res mais velhas e associam-se a risco baixo (3,1 vezes maior que a população geral) de carcinoma. Hiperplasia ductal e lobular atípicas podem surgir em fibroadenomas, mas quando não es-tão associadas a hiperplasias atípicas no parênquima adjacente não aumentam o risco de carcinoma. Transformação maligna de fibroadenoma é muito rara e quase sempre ocorre na forma de carcinoma lobular *in situ.*

Tumor *phyllodes*

O tumor *phyllodes* tem grande semelhança com o fibroadenoma, já que é constituído, também, por elementos epiteliais e do estroma. A lesão, no entanto, tem comportamento variado, podendo ser benigna, localmente agressiva ou maligna. A faixa etária de acometimento é ampla, com pico na quinta década. Em geral, o tumor é maior do que o fibroadenoma e frequentemente as pacientes têm história de crescimento rápido recente.

Prever o comportamento biológico de um tumor *phyllodes* é sempre um desafio. Como regra, os tumores de comportamento benigno são menores que 4 cm, têm margens expansivas e bem delimitadas, atipia celular estromal mínima ou ausente e menos de três mitoses por 10 campos de grande aumento; aqueles com comportamento maligno são maiores que 4 cm, possuem margens infiltrativas, intensa atipia e mais de três mitoses por 10 campos. Esses critérios não são totalmente definitivos, pois comportamento divergente é relatado em vários estudos. Necrose, predomínio do componente estromal sobre o epitelial, aneuploidia e elevada fração da fase S são outros critérios que sugerem malignidade. Em cerca de 15% das pacientes, não se consegue definir se o tumor é benigno ou maligno (casos *borderline*). Casos malignos representam 20% dos tumores *phyllodes* e, destes, 3 a 12% dão metástases. Por essa razão, o uso da expressão *cistossarcoma phyllodes*, muito empregada no passado, deve ser evitado. Para fins práticos, o diagnóstico de tumor *phyllodes* deve ser acompanhado dos tipos benigno, *borderline* ou maligno. Tumores benignos e *borderline* devem ser ressecados com margem de segurança; tumores muito grandes ou malignos devem ser tratados com mastectomia simples, já que metástases linfonodais são raras. Quando presentes, as metástases ocorrem por via hematogênica e são representadas pelo componente estromal.

Macroscopicamente, o tumor é firme, apresenta superfície de corte heterogênea e contém fendas com estruturas foliá ceas (do grego: *phyllon* = folha; *eidos* = forma); áreas císticas são frequentes (Figura 20.28 A). Histologicamente, a lesão caracteriza-se por alta celularidade do estroma, proliferação epitelial em forma de projeções do tipo *dedo de luva* no interior de espaços císticos e crescimento excessivo do tecido conjuntivo em relação ao epitélio. O tecido conjuntivo pode ter aspecto fibroso, com grande número de fibroblastos, ou conter áreas mixoides, tecidos adiposo, cartilaginoso, ósseo e muscular (Figura 20.28 B). Células gigantes multinucleadas podem estar presentes no estroma. Os limites do tumor não são tão definidos como no fibroadenoma, observando-se frequentemente, na sua periferia, projeções neoplásicas digitiformes para o parênquima vizinho, as quais podem explicar a origem de recidivas. Por essa razão, o tumor *phyllodes* deve ser sempre ressecado com certa quantidade de tecido ma-mário em volta.

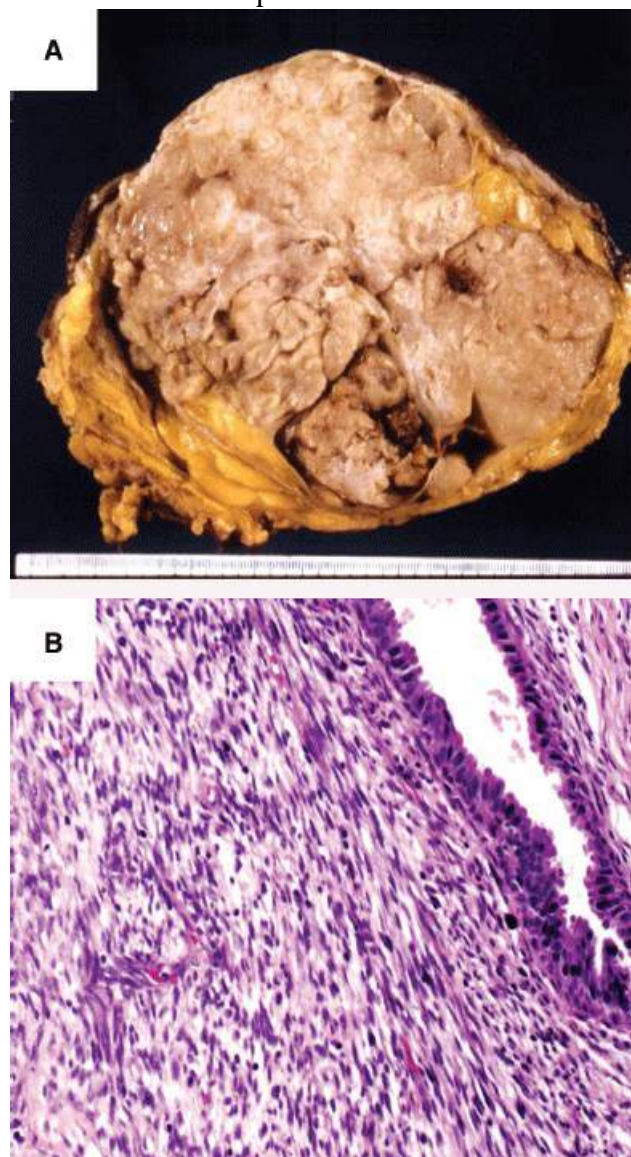



Figura 20.28 Tumor *phyllodes*. **A.** Aspecto macroscópico. Padrão foliáceo e cavidades císticas. **B.** Ducto em meio a estroma hipercelular rico em fibroblastos.

Tumores mesenquimais

Vários tumores mesenquimais podem originar-se na mama: lipoma, leiomioma, neurofibroma, hemangioma etc. Fibromatose da mama, que ocorre em mulheres jovens, tem importância por formar massas mal delimitadas que podem recidivar e que em geral são dependentes de hormônio. O aspecto histológico é semelhante ao de fibromatoses de tecidos moles. O miofibroblastoma é um tumor miofibroblástico que acomete com frequência a mama masculina, formando massas bem limitadas e constituídas por células fusiformes, com aspecto de miofibroblastos, separadas por grossas bandas de colágeno. Tumor de células granulosas, semelhante ao de outros órgãos, apesar de raro, tem importância na mama por simular carcinoma à mamografia.

▸ Neoplasias malignas

▸ Carcinomas

Dos tumores malignos da mama, os carcinomas são os mais importantes. O carcinoma mamário é a neoplasia maligna visceral mais frequente e a principal causa de morte por câncer em mulheres. Segundo a Organização Mundial da Saúde

(OMS), a frequência do câncer da mama vem aumentando tanto nos países desenvolvidos quanto naqueles em desenvolvimento. Nas décadas de 1960 e 1970, registrou-se aumento de 10 vezes nas taxas de incidência ajustadas por idade nos Registros de Câncer de Base Populacional de diversos continentes. Cerca de 1,67 milhão de novos casos de câncer de mama foram diagnosticados em 2012 em todo o mundo, o que representa 25% de todos os tipos de câncer diagnosticados em mulheres. No Brasil, o câncer da mama é o mais incidente na população feminina, estimando-se cerca de 57.120 novos casos em 2014. Nas regiões de elevada incidência, como na Europa Ocidental e nos Estados Unidos da América, o risco estimado de uma mulher ter câncer mamário é de um em oito. No Brasil, na região Sudeste a frequência é de 71,2 casos/100.000, enquanto na região Norte é de 21,3 casos/100.000 mulheres. A menor incidência em mulheres na região Sudeste pode dever-se a atuação de fatores de risco (menor paridade, idade mais elevada da primeira gestação, maior longevidade, hábitos de vida que favorecem obesidade) e maior acesso ao diagnóstico de lesões precursoras.

O câncer de mama é a principal causa de óbito por câncer nas mulheres em todo o mundo, com cerca de 520 mil mortes estimadas em 2012. É a segunda causa de morte por câncer nos países desenvolvidos, atrás somente do câncer do pulmão, e a principal causa de morte por câncer nos países em desenvolvimento. Nas últimas décadas, apesar do aumento constante da incidência do carcinoma mamário, pela primeira vez demonstrou-se queda na mortalidade. O uso crescente de métodos de rastreamento, como a mamografia, tem permitido a detecção de lesões localizadas, de pequeno tamanho e até de carcinoma *in situ*. Além disso, o aumento do conhecimento da biologia do tumor e a introdução de novas técnicas terapêuticas têm contribuído para o decréscimo na mortalidade. O aperfeiçoamento da mamografia, o uso de cirurgias conservadoras e os progressos alcançados pela genética molecular podem ser apontados como alguns avanços significativos da última década.

Clinicamente, o carcinoma da mama manifesta-se: (1) como nódulo palpável, muitas vezes detectado pela própria paciente. Por isso mesmo, medidas de educação para a saúde, como ensino e treinamento da autopalpação, apesar de pouco eficazes como método de rastreamento, ainda devem ser incentivadas, principalmente em países em desenvolvimento ou subdesenvolvidos, onde ainda não há programas de rastreamento eficazes, e a maioria dos tumores é diagnosticada como lesão palpável e em estádio avançado; (2) por anormalidades mamográficas, razão pela qual programas de rastreamento devem ser estimulados. Em muitos países em que foram implantados, os resultados são promissores; (3) como achado incidental histológico em fragmentos de mama retirados por outra razão (doença benigna ou mamoplastia); (4) pelo encontro de células malignas na investigação de derrames papilares; (5) por suas metástases.

Fatores de risco

Numerosos estudos epidemiológicos, clínicos e genéticos têm identificado vários fatores de risco para o câncer mamário, alguns bem estabelecidos, outros ainda questionáveis; os mais importantes estão listados no Quadro 20.5.

A *idade* tem nítida influência. O tumor é muito raro antes de 25 anos; a incidência aumenta a partir de 30 anos, com pico entre 50 e 60 anos. A cada década de vida, o risco aumenta consideravelmente, sobretudo nas regiões de maior incidência.

A diferença na incidência em diferentes países pode refletir *estilos de vida*, ou seja, fatores de risco modificáveis, como dieta, vida sedentária, obesidade e consumo de álcool. Dados epidemiológicos mostram clara associação, em países ocidentais, entre incidência do câncer da mama e alguns comportamentos, como etilismo, dieta hipercalórica, rica em lipídeos e gordura animal e falta de exercício físico.

Quadro 20.5 Fatores de risco para o desenvolvimento do câncer da mama
Fatores de risco elevado (risco relativo quatro vezes maior)
Idade superior a 50 anos
País de origem (Estados Unidos, norte da Europa e Escandinávia)
História familial: antecedentes familiares de primeiro grau e história de câncer na pré-menopausa. BRCA 1 e 2 (ver texto)
Síndromes genéticas: Li-Fraumeni, ataxia-telangiectasia e outras
Hiperplasia atípica (especialmente quando associada à história familial)
Fatores de risco moderado (risco relativo de duas a quatro vezes maior)
Qualquer antecedente familial de câncer da mama
Estimulação estrogênica prolongada: nuliparidade, menarca precoce, menopausa tardia, primeira gestação tardia (após 35 anos)
História pessoal de câncer do ovário ou do endométrio
Exposição a radiação ionizante

Hiperplasia ductal sem atipia
Fatores de risco baixo (risco relativo de uma a duas vezes maior)
Reposição hormonal na menopausa
Ingestão de álcool
Obesidade após a menopausa
Estatura elevada na adolescência
História de doença benigna da mama

História familial é fator de risco bem estabelecido para o câncer da mama. Cerca de um terço das mulheres com carcinoma mamário tem história familial de um ou mais parentes de primeiro grau com a mesma neoplasia, embora somente pequena fração desses casos (5 a 10%) seja de carcinoma hereditário. Nos anos 1990, foram identificados dois genes (*BRCA 1* e *BRCA 2*) que, quando mutados, associam-se a aumento de suscetibilidade ao câncer da mama e são responsáveis pela maioria dos casos de câncer da mama hereditário.

De maneira geral e apesar da nítida etiologia multifatorial, *influências hormonais* têm papel preponderante. O denominador comum é a estimulação estrogênica prolongada atuando em um tecido geneticamente suscetível. Estímulo estrogênico por longo tempo (menarca precoce, menopausa tardia, primeira gestação tardia – após os 35 anos) aumenta consideravelmente o risco de desenvolvimento de carcinoma mamário. Como visto no início do capítulo, o epitélio mamário possui receptores para estrógenos e responde aos estímulos destes. Embora em relação aos estrogénos endógenos não existam dúvidas quanto ao seu papel na carcinogênese mamária, há controvérsias acerca da associação entre uso de hormônios esteroides exógenos e aumento do risco de câncer da mama. Em diferentes estudos, os resultados são contraditórios; em alguns, não há aumento de risco; em outros, o risco relativo é de duas vezes; e, em outros, o risco aumenta somente quando já existe lesão benigna do tipo proliferativo. Até o momento, não existem dados convincentes de que a contracepção hormonal aumenta o risco de câncer mamário. Entretanto, a terapêutica de substituição hormonal está associada, em algumas mulheres, a aumento discreto do risco para câncer mamário.

Estudos clínicos, epidemiológicos e experimentais, empregando diversas metodologias de abordagem, indicam que *lesões proliferativas*, especialmente as atípicas, são fatores de risco para carcinoma (ver anteriormente, em Lesões benignas).

Etiologia e patogênese

Os principais fatores de risco são hormonais e genéticos. Em termos etiopatogenéticos, os carcinomas da mama podem ser divididos em dois grandes grupos: (a) carcinomas hereditários; (b) carcinomas não hereditários ou esporádicos.

Os *carcinomas hereditários* representam 5 a 10% dos carcinomas da mama. Os critérios indicativos de câncer da mama hereditário estão resumidos no Quadro 20.6. Cerca de 90% desses casos são devidos a mutações nos genes *BRCA 1* e *BRCA 2*, ambos genes supressores de tumor. O *BRCA 1* localiza-se na região 17q21. Indivíduos com mutação nesse gene têm risco elevado de desenvolver câncer da mama (50 a 80% aos 70 anos; o risco da população normal é de 12%) e do ovário (40 a 50% aos 70 anos; o risco da população normal é de 1,3%). O *BRCA 2* localiza-se na região 13q12-13. Mutações constitucionais nesse gene aumentam sensivelmente o risco de desenvolver carcinoma da mama, tanto no gênero feminino (50 a 70% aos 70 anos) como no masculino (5 a 7%; o risco da população geral é de 0,02%). Mutações no *BRCA 2* também aumentam o risco de câncer do ovário (10% aos 70 anos).

Quadro 20.6 Critérios indicativos de câncer da mama hereditário*
Aparecimento precoce (antes de 45 anos)
Bilateralidade
Família com três ou mais casos de câncer da mama ou com um ou mais casos de câncer do ovário
Família com dois ou mais parentes de primeiro grau com câncer da mama
Família com história de câncer da mama masculina
*De acordo com o European Collaborative Study of Hereditary Cancer.

Tanto o *BRCA 1* como o *BRCA 2* são genes grandes e não possuem sítios preferenciais de mutações, exceto em alguns grupos populacionais, como judeus asquenaze. Muitas vezes, somente critérios clínicos são pouco fidedignos para sugerir alterações nesses genes, tendo os aspectos morfológicos maior interesse; tumores associados a mutações nesses genestêm características histológicas especiais. Os carcinomas associados a mutações no *BRCA 1* caracterizam-se por mostrarem-se, em geral, pouco diferenciados e, possuírem margens de crescimento expansivas, terem infiltrado linfocitário e serem negativos

para receptores de estrógeno e *HER2/neu*. O subtipo medular é tão associado a mutações do *BRCA 1* que, para alguns autores, o diagnóstico desse tipo de carcinoma em uma mulher é suficiente para indicar teste genético. Ao lado disso, a melhor compreensão do perfil de expressão gênica dos carcinomas da mama possibilitou a identificação de tumores com o chamado fenótipo basal. Carcinomas associados ao *BRCA 1* exibem esse fenótipo, que é caracterizado pela expressão dos marcadores ceratina 5, P-caderina, p63 e EGRF. Embora não existam subtipos histológicos associados ao *BRCA 2*, tumores com anormalidades nesse gene são comumente positivos para receptores de estrógeno e mostram expressão de ciclina D1 e de p27.

Apesar de anormalidades nos genes *BRCA 1* e *BRCA 2* serem responsáveis por cerca de 90% dos casos de câncer da mama hereditário, mutações germinativas em outros genes, como o *TP53* (síndrome de Li-Fraumeni), *PTEN* (síndrome de Cowden), *ATM* e *CHEK2*, também estão associadas ao carcinoma mamário hereditário.

Embora grande parte dos *carcinomas não hereditários* ou *esporádicos* esteja relacionada com estimulação estrogênica prolongada e tenha uma via carcinogenética que passa por lesões proliferativas (hiperplasias ductais e lobulares, carcinoma *in situ* e carcinoma invasivo), estudos de genética molecular mostram que esse modelo está simplificado. Mutações nos genes *BRCA 1* e *BRCA 2* em carcinomas mamários esporádicos (não hereditários) é rara (< 5% dos casos). Como resumido na Figura 20.29, hoje são conhecidas diversas alterações genéticas relacionadas com os diferentes passos da progressão tumoral.

Classificação

Os carcinomas da mama podem ser classificados segundo alguns parâmertros:

- Quanto à localização e à extensão, os carcinomas são classificados em *in situ* e invasor, que, inicialmente, foram divididos em ductal ou lobular, pois pensava-se que tinham origens distintas. No entanto, ambos se originam na UTDL. Embora haja predominância de acometimento de ductos pelo carcinoma dito ductal e de lóbulos pelo lobular, os critérios citoarquiteturais que permitem a distinção entre esses dois grandes grupos de carcinomas (ver adiante) parecem estar relacionados mais com a diferenciação do que com a origem dos tumores, razão pela qual alguns autores preferem designá-los carcinomas do *tipo ductal* e do *tipo lobular*
- Além da morfologia clássica, os carcinomas da mama, especialmente os invasores, são agrupados de acordo com o perfil de expressão gênica e alterações genômicas em grandessubgrupos: (1) tumores luminais: são receptores de estrógeno (RE)-positivos e *HER2/neu*-negativos e incluem grande parte dos carcinomas ductais e os carcinomas lobulares (que exibem mutação no gene da E-caderina). De acordo com o índice proliferativo, os tumores luminais são subdivididos em luminais A (baixo índice proliferativo) e B (alto índice proliferativo). Os tumores RE-positivos e que exibem hiperexpressão do *HER2/neu* são considerados luminais B; (2) tumores *HER2/neu*: exibem hiperexpressão de HER2/neu e são RE-negativos; (3) tumores com fenótipo basal: são RE-negativos, receptores de progesterona negativos e *HER2/neu*-negativos, também referidos como triplo-negativos. Tumores com fenótipo do tipo basal apresentam marcadores comuns às células mioepiteliais ou basais, como ceratina 5, P-caderina, p63 e EGFR.

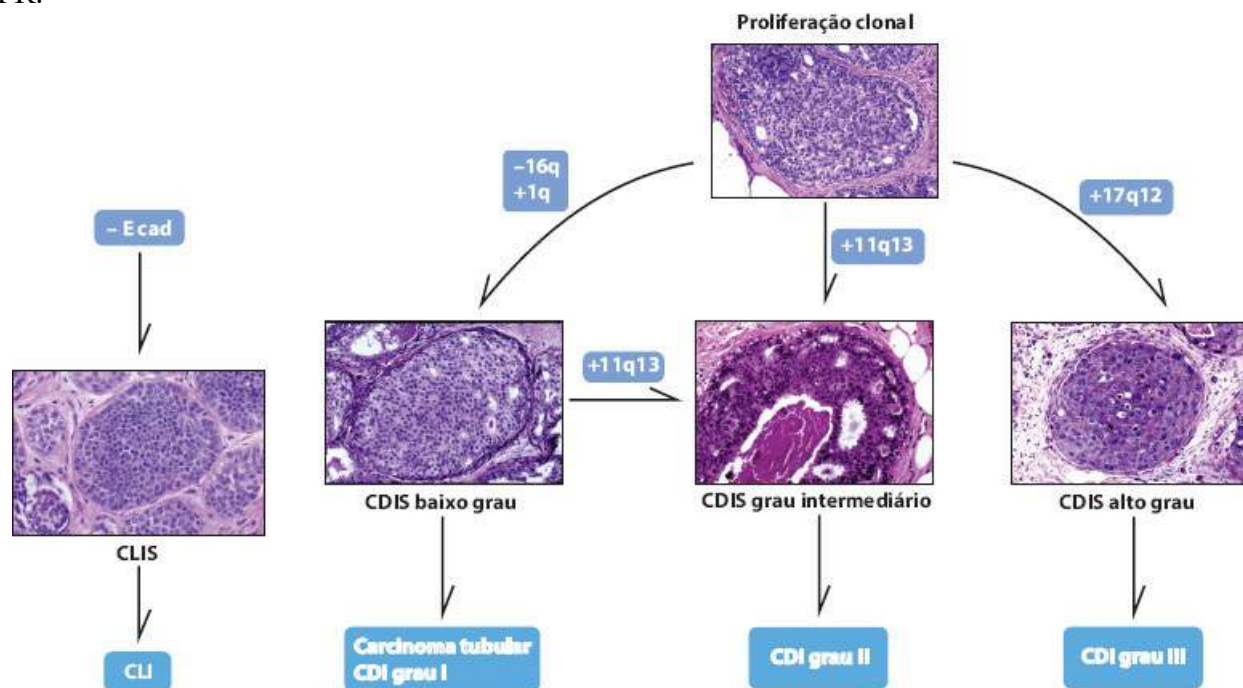



Figura 20.29 Modelo de progressão do câncer da mama. CDIS = carcinoma ductal *in situ*; CDI = carcinoma ductal invasor; CLIS = carcinoma lobular *in situ*; CLI = carcinoma lobular invasor; E cad = E-caderina. (Adaptada de Buerger *et al*., 1999.)

■ Carcinoma *in situ*

Carcinoma *in situ* é definido como proliferação epitelial maligna restrita aos ductos ou dúctulos mamários, distinguindo-se do carcinoma invasor por não ter invasão estromal. Até há pouco tempo, o carcinoma ductal *in situ* (CDIS) constituía

somente pequeno número dos carcinomas mamários diagnosticados (0,8 a 5%). Graças ao uso da mamografia como método de rastreamento, a frequência do carcinoma *in situ* hoje chega a 25% de todos os cânceres da mama. Algumas alterações mamográficas têm alta correlação com carcinoma ductal *in situ*, como microcalcificações agrupadas e pleomórficas, com distribuição segmentar. Outras alterações mamográficas, como densidade assimétrica, lesão espiculada do tipo cicatriz radial e presença de nódulo, estão mais associadas a neoplasia invasiva.

Os carcinomas *in situ* da mama não representam uma entidade única. Além da existência de dois tipos distintos, lobular e ductal, diferenças histológicas e de comportamento clínico reforçam a ideia de que o carcinoma *in situ* representa um grupo heterogêneo de lesões. Isso se expressa pelo fato de que nem todos evoluem para carcinoma invasor. Além disso, embora em geral as lesões sejam únicas, em 30% das mastectomias realizadas para ressecção de carcinoma *in situ* se detectam vários focos, o que tem implicações em pacientes submetidas a cirurgia conservadora.

Carcinoma ductal *in situ* (CDIS)

Com base no padrão arquitetural da neoplasia, a lesão pode ser classificada nos seguintes tipos: comedocarcinoma, cribriforme, micropapilar, papilar e sólido. Estudos recentes mostram limitações nessa classificação, já que existem pouca definição dos padrões arquiteturais, marcada variação entre diferentes observadores, coexistência de vários padrões na mesma lesão e fraca correlação com o comportamento biológico. Somente os tipos comedocarcinoma e micropapilar apresentam relevância clínica, o primeiro por se associar mais a focos de invasão e o segundo pela tendência à multicentricidade.

Comedocarcinoma (ou carcinoma ductal *in situ* com comedonecrose) refere-se a tumor de alto grau nuclear (ver adiante) associado a área de necrose extensa que ocupa o interior do ducto. Quando extensa, a comedonecrose pode ser visível macroscopicamente como pontos brancos ou amarelados que drenam material necrótico quando se faz a compressão do espécime.

Esforços para classificar o CDIS em subgrupos levando em conta o grau de malignidade têm sido feitos com o objetivo de se obter reprodutibilidade diagnóstica, simplificação de tipos e correlação prognóstica. Entre as várias propostas de classificação, a maioria considera dois grupos, de alto e de baixo graus histológicos.

Embora a classificação em dois grandes grupos seja operativa e reprodutível, existe um grupo intermediário no qual a taxa de recidiva após cirurgia conservadora é intermediária entre os grupos de *alto* e *baixo grau de malignidade*. Além disso, são encontradas alterações genéticas distintas em diferentes subgrupos de lesões, bem como evolução para diferentes tipos de carcinomas invasores (Figura 20.29).

A classificação em graus histológicos baseia-se sobretudo no grau nuclear e na presença ou ausência de necrose. O grau nuclear é determinado de acordo com o pleomorfismo nuclear, o tamanho do núcleo e a presença de nucléolo. O tamanho do núcleo é avaliado pela comparação com os núcleos de ductos mamários adjacentes: pequeno (uma a duas vezes), intermediário (três a quatro vezes) e grande (cinco vezes ou mais). Núcleos grau 1 mostram monomorfismo, tamanho pequeno ou intermediário e nucléolo pouco evidente; núcleos grau 2 exibem pleomorfismo discreto, tamanho pequeno ou intermediário e, quase sempre, um nucléolo evidente; núcleos grau 3 apresentam pleomorfismo acentuado, tamanho intermediário ou grande e múltiplos e grandes nucléolos. Necrose só é considerada quando se visualizam pequenas ou grandes áreas de necrose do tipo *comedo*; necrose de células isoladas não é considerada para a classificação. O Quadro 20.7 resume os dados utilizados para classificação dos carcinomas *in situ* de acordo com o grau histológico.

O CDIS de baixo grau caracteriza-se por grau nuclear 1 ou 2, ausência de necrose e, frequentemente, arquitetura cribriforme (Figura 20.30); o de grau intermediário possui grau nuclear 1 ou 2, como o de baixo grau, mas exibe áreas de necrose; pode apresentar-se sob vários padrões (p. ex., cribriforme, sólido com necrose) (Figura 20.31). O CDIS de alto grau mostra necrose e atipias nucleares acentuadas, com grau nuclear 3 (Figura 20.32). Além de recidivar com maior frequência, o carcinoma *in situ* de alto grau tem maior tendência a desenvolver focos de invasão do estroma. A classificação histológica guarda boa correlação com alguns marcadores biológicos. Aneuploidia e expressão de *HER2/neu* são mais comuns no grupo de alto grau de malignidade, enquanto receptores hormonais (estrógeno e progesterona) são mais encontrados em carcinomas de baixo grau.

Quadro 20.7 Classificação do carcinoma ductal in situ de acordo com o grau histológico

	Baixo grau	Intermediário	Alto grau
Grau nuclear	G2 ou G1	G2 ou G1	G3
Necrose	Ausente ou escassa	Presente	Geralmente presente e extensa
Arquitetura	**Carcinoma ductal invasor clássico (SOE)**	Todos os padrões, sobretudo misto e cribriforme	Comedo, misto, sólido, micropapilar, raramente cribriforme

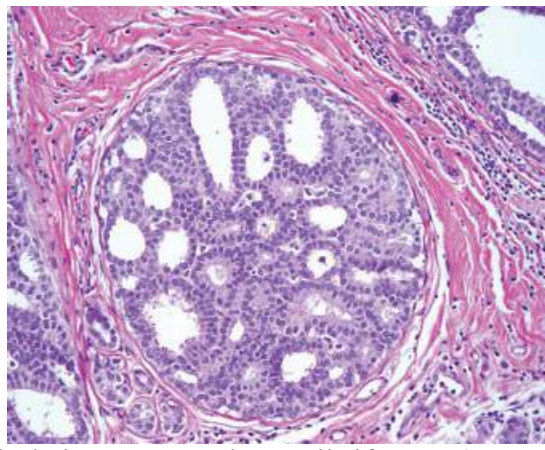



Figura 20.30 Carcinoma ductal *in situ* de baixo grau, padrão cribriforme. (Cortesia do Dr. Victor Piana de Andrade, São Paulo-SP.)

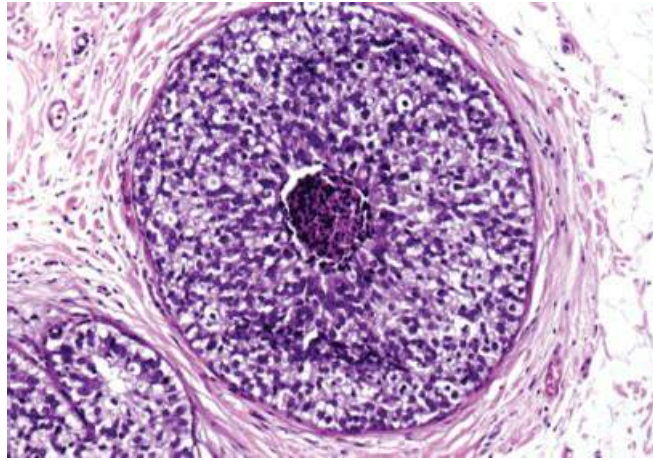



Figura 20.31 Carcinoma ductal *in situ* de grau intermediário, padrão sólido, com necrose focal.

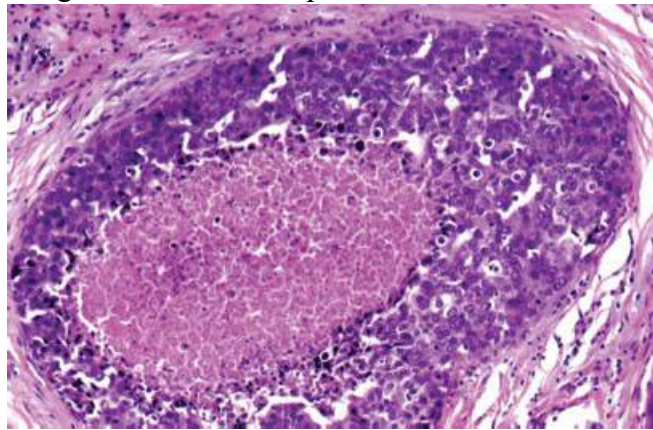



Figura 20.32 Carcinoma ductal *in situ* de alto grau, padrão comedo carcinoma.

Carcinoma lobular *in situ* (CLIS)

Representa 10 a 30% dos carcinomas *in situ* e quase sempre apresenta-se como lesão não palpável encontrada como achado incidental em mulheres na pré-menopausa. O risco de uma mulher com CLIS removido cirurgicamente desenvolver carcinoma invasor aumenta cerca de 1% ao ano, chegando ao risco relativo de mais de 10 vezes em relação ao da população geral e risco absoluto de 20% depois de 20 anos. O aumento do risco vale para ambas as mamas, podendo o carcinoma que surge ser ductal ou lobular invasor, o que faz com que alguns autores sugiram que o CLIS é mais um *marcador* do que propriamente um *precursor* do câncer invasivo. No entanto, o CLIS apresenta alterações morfológicas e genéticas (perda de expressão de E-caderina e perda de heterozigosidade em 16q) semelhantes às encontradas no carcinoma lobular invasor. Histologicamente, o CLIS é multicêntrico e acomete unidades lobulares, nas quais todos os dúctulos estão distendidos e preenchidos por células pouco coesas e com baixo grau nuclear (ver Figura 20.18). As células são pequenas, redondas ou poligonais e com citoplasma bem delimitado, às vezes com aspecto em anel de sinete. Mitoses são raras. O CLIS tem tendência a estender-se de forma pagetoide aos ductos maiores.

■ Carcinoma invasor

Trata-se de carcinoma que infiltra o estroma, independentemente da coexistência de componente *in situ*. Como os carcinomas *in situ*, também os invasores são divididos em dois grandes grupos: ductais e lobulares. Ao lado disso, alguns subtipos (carcinomas tubulares, medulares, mucinosos) e algumas formas especiais de apresentação (doença de Paget,

carcinoma inflamatório) têm grande interesse prático devido ao seu prognóstico distinto. No Quadro 20.8 estão relacionados os principais tipos de carcinomas invasores da mama e sua incidência.

Quadro 20.8 Tipos principais de carcinomas mamários invasores e suas características relevantes
Carcinoma ductal invasor clássico (SOE)
75% dos casos
Grupo heterogêneo
Carcinoma lobular invasor
10% dos casos
Aspecto infiltrativo de células isoladas ("fila indiana")
Bom prognóstico – variante clássica
Carcinoma tubular
5% dos casos
Formação de túbulos bem diferenciados em estroma fibroelastótico
Variante de melhor prognóstico (sobrevida de 5 anos em 95 a 100% dos casos)
Carcinoma medular
7% dos casos
Boa delimitação macro e microscópica
Células pleomórficas, estroma escasso, infiltrado linfoide
Relacionado com mutações no *BRCA 1*
Carcinoma mucinoso
2 a 3% dos casos
Massa bem delimitada, de aspecto gelatinoso
Pacientes idosas
Bom prognóstico, com baixa incidência de metástases axilares
Doença de Paget
Lesão eczematosa no mamilo
Disseminação intraepidérmica de células malignas
Pode ter carcinoma intraductal ou invasivo subjacente
Carcinoma inflamatório
Sinais clínicos: edema, eritema e calor
Embolização tumoral nos linfáticos da derme
Mau prognóstico

Carcinoma ductal

O carcinoma ductal invasor (sem outra especificação, SOE), que é o tipo mais frequente de câncer da mama, representa um grupo heterogêneo de lesões que se caracterizam pela ausência de achados morfológicos que permitam enquadrá-las em um dos subtipos especiais (ver adiante). O carcinoma ductal tem comportamento mais agressivo do que a maioria dos tipos especiais, com sobrevida de cinco anos em 60% das pacientes. Estudos genéticos confirmam aquilo que os patologistas já reconheciam há muitos anos, ou seja, que este grupo de tumores é muito heterogêneo e engloba lesões muito distintas. Entre os carcinomas ductais, pode-se encontrar todos os subtipos classificados de acordo com o padrão de expressão gênica (luminais, *HER2/neu*, basais e outros).

O tumor apresenta-se como massa palpável, endurecida, em média com 2 a 3 cm de diâ me tro. A lesão é bem visua lizada à mamografia e manifesta-se por densidade irregular e mi-crocalcificações frequentes. Macroscopicamente, trata-se de massa relativamente bem in di vi dualizada, de forma variável, com superfície de corte amarelada e consistência firme, con-tendo trabéculas que se irradiam a partir do centro da lesão (Figura 20.33). Esse aspecto macroscópico, semelhante a um caranguejo, foi uma das razões para a origem da palavra câncer. Estrias esbranquiçadas semelhantes a riscos de giz, às vezes observadas na superfície de corte, são decorrentes da elastose periductal e não da necrose, como era anteriormente interpretado. Quando o estroma é exuberante, o tumor é brancacento, muito duro e chamado *carcinoma cirroso*. Microscopicamente, as células formam estruturas glandulares, ninhos sólidos, trabéculas ou ilhotas em padrões predominantes ou mistos (Figura 20.34). As células têm desde pequeno volume, núcleos pequenos, regulares, cromatina homogênea e poucas mitoses até células grandes com núcleos irregulares, nucléo los evidentes e elevado índice mitótico (Figura 20.35). O grau de formação glandular, o pleomorfismo nu clear e o índice mitótico são parâmetros utilizados em um sistema de graduação com importante valor prognóstico (ver adiante). Carcinoma *in situ* pode ou não coexistir com carcinoma invasor. Quando o componente *in situ* representa mais de 25% do tumor ou está circundando totalmente a área invasiva, a lesão é classificada como carcinoma ductal invasor com predomínio do compo-nente intraductal.

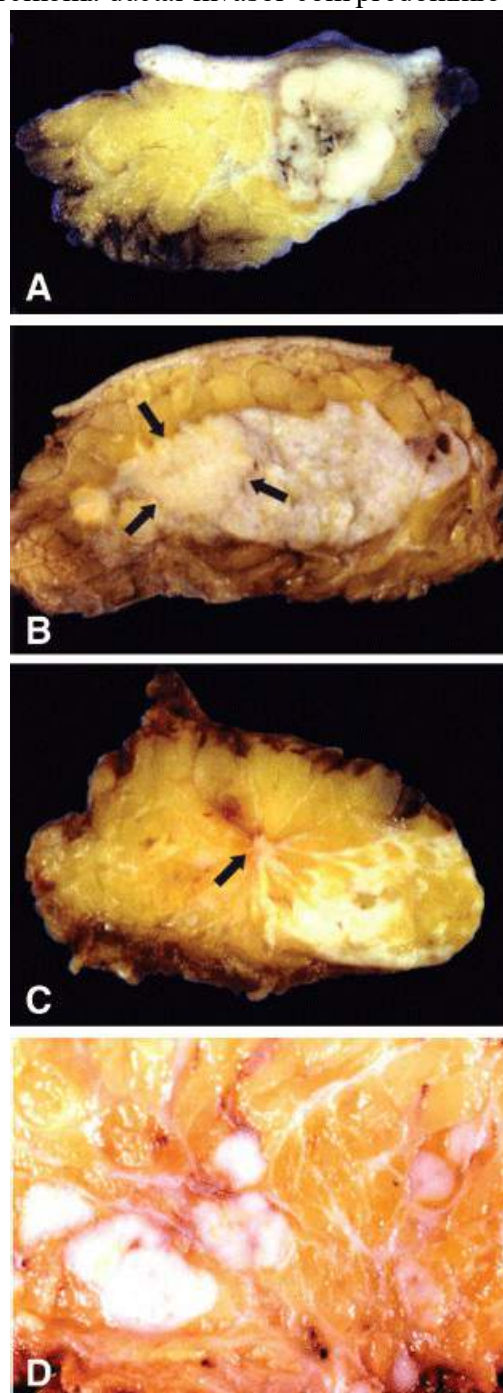



Figura 20.33 Aspectos macroscópicos do carcinoma ductal invasor. **A.** Tumor bem delimitado, com infiltração da pele. **B.** Lesão com bordas pouco definidas (*entre as setas*) em mama densa. **C.** Tumor de crescimento espiculado (*seta*). **D.**

Neoplasia com crescimento multifocal.

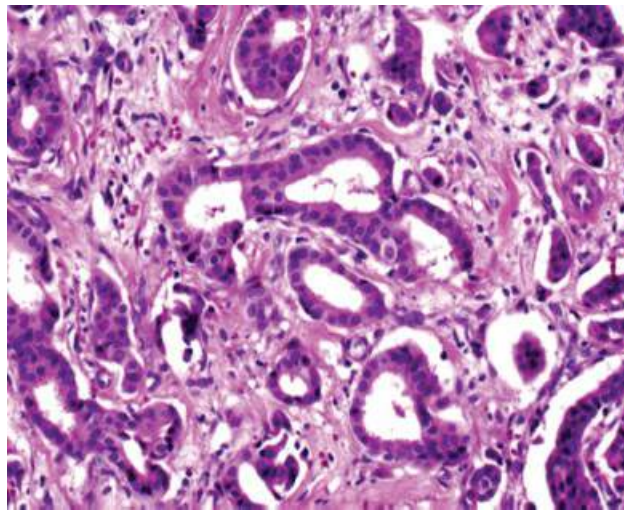



Figura 20.34 Carcinoma ductal invasor bem diferenciado, com formação tubular evidente.

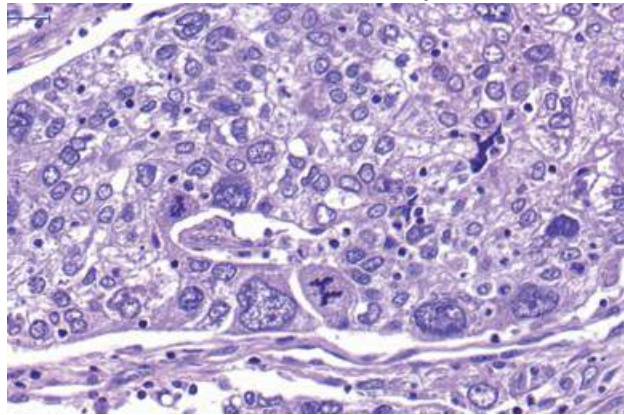



Figura 20.35 Carcinoma ductal invasor pouco diferenciado com escassa formação tubular, alto grau nu clear e várias mitoses. (Cortesia da Profa. Cristiana Buzelin Nunes, Belo Horizonte, MG.)

Carcinoma lobular

O carcinoma lobular representa 10% dos carcinomas invasores da mama e tem bom prognóstico, com sobrevida de 10 anos em 80 a 90% das pacientes. Apesar desse aspecto favorável, o tumor tem maior tendência a bilateralidade e taxa elevada de recidiva sistêmica tardia, com metástases em diferentes locais (cavidade abdominal, pleura, pulmão etc.). As variantes alveolar, sólido, pleomórfico e mista têm evolução semelhante à do carcinoma ductal. Como no tipo clássico, as variantes mostram perda de expressão de E-caderina, o que pode ser útil no diagnóstico diferencial com carcinoma ductal.

Macroscopicamente, algumas lesões são firmes e estreladas, outras aparecem como "espessamento" difuso da mama. Ao microscópio, as células são relativamente pequenas, homogêneas, com padrão de crescimento difuso, infiltrando-se no estroma em forma de *fila indiana*, em que as células se dispõem entre as fibras colágenas, às vezes com padrão em alvo (Figura 20.36). Nos subtipos alveolar e sólido, as células crescem em grupos; na variante pleomórfica, as células são isoladas, mas com pleomorfismo nuclear acentuado. Em até 60% dos casos, coexiste carcinoma lobular *in situ*.

Clinicamente, o carcinoma lobular invasor apresenta-se como massa palpável ou lesão difusa que produz pouca alteração na textura da mama, não sendo por isso detectada pela mamografia. A maioria dos carcinomas lobulares é do tipo luminal A; a variante pleomórfica pode ser luminal B ou do tipo *HER2/neu*.

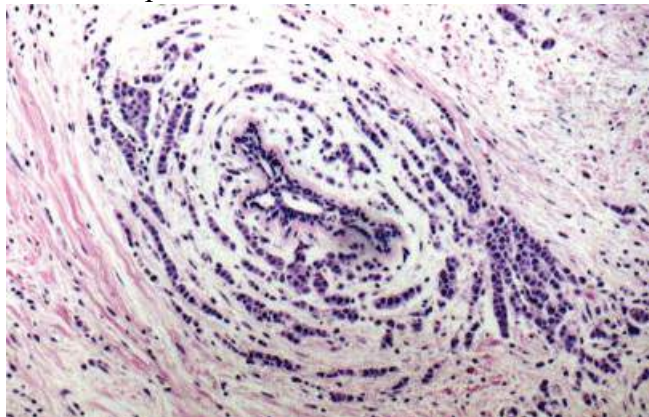



Figura 20.36 Carcinoma lobular invasor. Infiltração do estroma por células isoladas, com baixo pleomorfismo, dispostas em

fileiras em torno de ducto (aspecto em alvo).

Carcinoma tubular

O carcinoma tubular constitui 5 a 10% dos carcinomas da mama e caracteriza-se pela formação de túbulos arredondados, ovoides ou angulados, imersos em estroma fibroelastótico (Figura 20.37). A lesão apresenta-se como nódulo palpável, duro, com diâmetro médio de 1 cm, na maioria dos casos detectável à mamografia; é multifocal em 10 a 56% dos casos e bilateral em 9 a 38% das pacientes. Macroscopicamente, o tumor tem a aparência dos demais cânceres, por ter aspecto estrelado e consistência firme. Histologicamente, os túbulos são revestidos por camada única de células uniformes, pequenas e com secreção citoplasmática apical; os túbulos não possuem células mioepiteliais, achado importante no diagnóstico diferencial com adenose e com cicatriz radial. Como o tumor pode ser misto, para ser considerado "puro" 90% da lesão devem ter aspecto tubular. O carcinoma tubular "puro" é o câncer mamário invasor de melhor prognóstico. Uma variante é o carcinoma cribriforme invasor, constituído por massas de células pequenas e regulares que formam blocos perfurados por pequenos ácinos, conferindo aspecto cribriforme. O carcinoma cribriforme invasor também tem prognóstico muito bom, com sobrevida de cinco anos em 95 a 100% dos casos. Os carcinomas tubulares podem estar associados a carcinomas lobulares (invasores ou *in situ*), constituindo os *carcinomas tubulolobulares*. Esses tumores são mais frequentes em casos familiares, especialmente ligados a mutações no gene *BRCA 2*. A maioria dos carcinomas tubulares é do tipo luminal A.

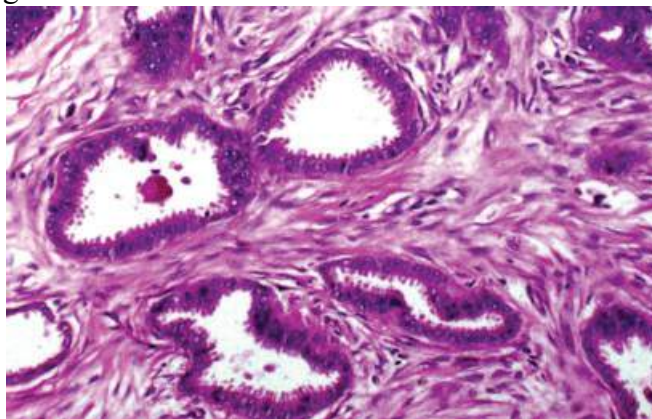



Figura 20.37 Carcinoma tubular invasor. Numerosos túbulos e baixo pleomorfismo nuclear.

Carcinoma medular

O carcinoma medular corresponde a cerca de 7% dos carcinomas da mama e tem prognóstico um pouco melhor do que o dos carcinomas ductais em geral. Apresenta-se como massa palpável móvel, bem delimitada, com tamanho variável (2 a 5 cm). O aspecto macroscópico reflete essa apresentação clínica, pois o tumor é bem delimitado, lobulado, homogêneo e de consistência macia, podendo ser confundido com fibroadenoma. Histologicamente, a lesão é formada por grupos sólidos de células com núcleos pleomórficos, nucléolos evidentes, estroma escasso e intenso infiltrado linfoide. Células gigantes bizarras, focos de metaplasia escamosa e necrose podem estar presentes. As margens são bem circunscritas. O tumor é mais frequente em mulheres jovens e em casos familiares, estando associado frequentemente a anormalidades no gene *BRCA 1*. Os carcinomas medulares são mais frequentemente do tipo basal.

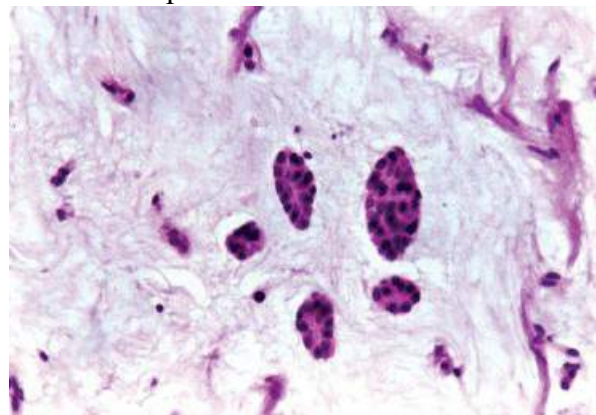



Figura 20.38 Carcinoma mucinoso invasor. Pequenos agrupamentos de células com baixo grau de pleomorfismo, imersas em lagos de muco.

Carcinoma mucinoso

Também conhecido como carcinoma coloide, mucoide ou gelatinoso, o carcinoma mucinoso representa 2 a 3% dos carcinomas da mama e, em geral, manifesta-se em mulheres após a menopausa; tem bom prognóstico, com sobrevida de 10 anos em 80 a 90% dos casos. Clinicamente, apresenta-se como massa amolecida, com padrão inespecífico à mamografia. Macroscopicamente, o tumor é bem circunscrito, apresenta aspecto gelatinoso e contém áreas de hemorragia. Histologicamente, é formado por pequenos agrupamentos de células malignas com aspecto em geral homogêneo e de baixo

grau de malignidade, em meio a lagos de muco (Figura 20.38); as margens do tumor são mais expansivas do que infiltrativas. Para ser considerado carcinoma mucinoso "puro", o tumor deve ter mais de 90% do aspecto descrito; somente esses casos têm bom prognóstico. Alguns estudos mostram maior frequência de carcinoma mucinoso em mulheres com mutações no gene *BRCA 1*. Embora mais frequentemente sejam tumores do tipo luminal A, carcinomas mucinosos do tipo luminal B e com expressão de *HER2/neu* são também descritos.

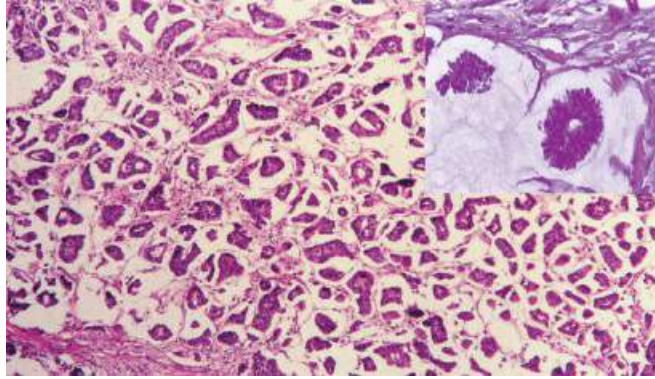



Figura 20.39 Carcinoma micropapilar invasor. No detalhe, micropapilas sem eixo conjuntivovascular.

Carcinoma micropapilar

Trata-se de um tipo especial de carcinoma caracterizado por células malignas em arranjos micropapilares no interior de espaços císticos no estroma da mama, sem revestimento epitelial ou endotelial (Figura 20.39). Metástases axilares são frequentes quando do diagnóstico. Invasão vascular na periferia do tumor é observada em mais de 60% dos casos. Embora raro na forma pura, cerca de 3 a 6% dos carcinomas da mama apresentam pelo menos focalmente esse tipo de padrão arquitetural. Estes tumores são mais dos tipos luminais A e B, com frequente expressão de *HER2/neu*.

Doença de Paget

Doença de Paget da mama é entidade clinicopatológica caracterizada por lesão eczematosa no mamilo causada por disseminação intraepidérmica de células malignas de carcinoma intraductal ou invasor subjacente. A doença de Paget pode ser sinal tanto de neoplasia localizada e curável como a primeira manifestação de carcinomas de mau prognóstico. Em 50% dos casos, a lesão subjacente é um carcinoma invasor ou intraductal extenso; em apenas 10% das pacientes, o tumor não é palpável e está confinado aos ductos logo abaixo do mamilo. Histologicamente, a doença de Paget caracteriza-se por células grandes, com núcleos vesiculosos, nucléolo evidente e citoplasma claro e abundante, na intimidade da epiderme (Figura 20.40). As células neoplásicas contêm muco no citoplasma, o qual se cora pelo PAS. O principal diagnóstico diferencial é com melanoma, que tem aspecto histológico semelhante. Em praticamente todos os casos da doença de Paget, suas células são positivas para a proteína codificada pelo gene *HER2/neu*. Esta proteína atua como fator de motilidade de células malignas e sinaliza que estas sejam atraídas por um componente isolado da epiderme humana. Por tudo isso, a expressão do *HER2/neu* parece relacionar-se com a capacidade de deslocamento das células no interior do sistema ductal, o que torna esse marcador um determinante da extensão dos carcinomas intraductais e, portanto, um fator prognóstico para recidiva em cirurgias conservadoras.

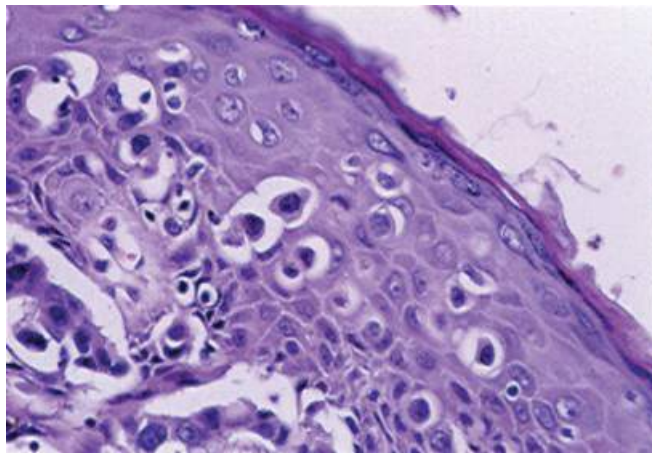



Figura 20.40 Doença de Paget. Células grandes, com núcleos vesiculosos, nucléo los evidentes e citoplasma claro e abundante, na intimidade da epiderme.

Carcinoma inflamatório

Carcinoma inflamatório refere-se a uma forma de apresentação clínica do carcinoma mamário e não a um subtipo histológico. O tumor tem grande importância clínica por produzir sinais semelhantes aos de uma inflamação aguda, como edema, vermelhidão e calor, podendo simular condições benignas (p. ex., abscessos, necrose gordurosa). Histologicamente, caracteriza-se por embolização maciça de vasos linfáticos da derme por células neoplásicas. Na maioria das vezes, trata-se

de carcinoma pouco diferenciado e com péssimo prognóstico. Nos últimos anos, contudo, tem-se observado melhora discreta na sobrevida graças à introdução de protocolos intensivos de quimioterapia. Carcinomas da mama que ulceram a pele causando infecção secundária e inflamação não devem ser classificados como carcinomas inflamatórios, cujo diagnóstico histológico depende da demonstração de embolia neoplásica em vasos linfáticos.

Carcinoma metaplásico

Carcinoma metaplásico engloba um grupo de neoplasias formadas por uma mistura complexa de áreas de tipo usual de carcinoma com elementos escamosos e/ou sarcomatoides. Trata-se de tumor raro (menos de 1% dos carcinomas da mama) que tem comportamento clínico e biológico heterogêneo. Há vários subtipos histológicos: carcinoma adenoescamoso de baixo grau, carcinoma metaplásico do tipo fibromatose-símile, carcinoma epidermoide, carcinoma fusocelular, carcinoma metaplásico com diferenciação mesenquimal e carcinoma metaplásico misto. É importante distinguir esses subtipos, porque, enquanto a maioria deles tem comportamento agressivo e metastatiza por via hematogênica, algumas variantes (p. ex., carcinoma adenoescamoso de baixo grau e o do tipo fibromatose-símile) têm melhor prognóstico. A maioria dos carcinomas metaplásicos têm fenotipo basal e expressam p63, P-caderina, EGFR e ceratina 5.

Outros carcinomas

Representam menos de 1% dos carcinomas da mama e incluem subtipos histológicos como carcinoma adenoide-cístico, carcinoma secretor, carcinoma papilífero invasor, carcinoma de células acinares, carcinoma rico em lipídeos e carcinoma apócrino.

Multicentricidade e bilateralidade

Multicentricidade refere-se à existência de carcinoma em um quadrante distinto daquele em que está o tumor principal. Quando dois tumores distintos ocorrem no mesmo quadrante, a condição é definida como *multifocalidade*. Tumores múltiplos na mama são mais comuns em carcinomas lobulares, sendo sua incidência global de 15%. Nesses casos, cerca de 35% dos focos múltiplos são invasores, e o restante, *in situ*. O risco de uma mulher com câncer de uma mama desenvolver carcinoma na mama contralateral é cinco vezes maior do que em mulheres sem câncer prévio. *Bilateralidade* é mais comum nos casos de câncer familial. O carcinoma lobular *in situ* é o tipo histológico mais encontrado em tumores bilaterais. Não há consenso se biópsia da mama contralateral deve ser realizada em todos os casos, exceto quando há alguma anormalidade detectada por palpação ou mamografia.

Disseminação

Os carcinomas da mama disseminam-se por invasão local e pelas vias linfática (Figura 20.41) e hematogênica. Invasão local ocorre no próprio parênquima, na pele, no mamilo, no músculo ou na parede torácica. Em 25% dos carcinomas invasores, encontra-se infiltração microscópica do mamilo, dado de importância prática, pois em algumas cirurgias o mamilo não é retirado. Invasão da pele e, sobretudo, da cicatriz cirúrgica ocorre em recidiva da lesão em forma de pequenos nódulos que devem ser diferenciados de granulomas de reparação. Nesses casos, a citologia aspirativa pode ser muito útil.

Em 30 a 50% dos carcinomas da mama, no momento do diagnóstico existem metástases em linfonodos axilares. Como já mencionado, o emprego crescente da mamografia tem possibilitado a detecção de tumores pequenos, o que vem aumentando o número de casos diagnosticados ainda sem metástases axilares. Em geral, *metástases em linfonodos* indicam o potencial metastático a distância e, de forma quantitativa, quanto maior o número de linfonodos envolvidos, maior a probabilidade de já haver metástases sistêmicas. Tal fato é refletido na sobrevida: 60% das mulheres com um a três linfonodos envolvidos têm sobrevida de 10 anos, taxa que cai para 20% naquelas que têm quatro ou mais linfonodos com metástases por ocasião do diagnóstico. De maneira geral, as metástases linfáticas ocorrem inicialmente nos linfonodos do nível inferior da axila, depois no médio e no superior. *Skip* metástases (que “saltam” uma cadeia linfonodal) e envolvimento das cadeias mamária interna e supraclavicular sem comprometimento axilar prévio são raros. *Metástases sistêmicas* ocorrem mais nos pulmões, ossos, fígado, suprarrenais, ovários e sistema nervoso central. Cerca de 30% das pacientes sem metástases axilares desenvolvem posteriormente metástases sistêmicas, o que indica que parte dos carcinomas da mama são doenças sistêmicas no momento do diagnóstico. Esse fato tem mudado consideravelmente a conduta terapêutica e diminuído as intervenções radicais, que pouco influem na sobrevida global. Os carcinomas lobulares disseminam-se para cavidades serosas, trato gastrointestinal e meninges, em geral muitos anos após sua remoção cirúrgica.

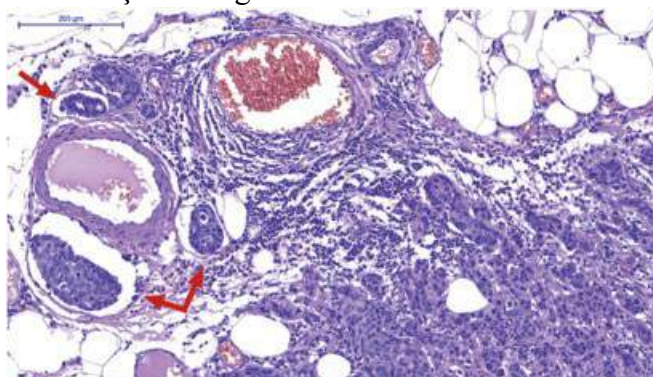



Figura 20.41 Disseminação linfática de carcinoma da mama. Notar êmbolo neoplásico dentro de vasos linfáticos (*setas*). (Cortesia da Profa. Cristiana Buzelin Nunes, Belo Horizonte, MG.)

A abordagem axilar no carcinoma mamário tem duas finalidades: uma terapêutica, para tratar locorregionalmente a doença, e outra de estadiamento, para se avaliar o estado dos linfonodos axilares. Metástases axilares são o principal fator prognóstico no câncer da mama. Por outro lado, esvaziamento axilar completo associa-se a alta morbidade, que inclui linfedema, dor, parestesia, hipoestesia e seroma. Com a adoção de programas de rastreamento populacional para detecção de câncer mamário, o diagnóstico desses tumores está sendo feito com maior frequência em estágios iniciais, em que o envolvimento de linfonodos axilares é menor. Assim, juntamente com a adoção de cirurgias conservadoras, também foi introduzida a biópsia do linfonodo-sentinela. Esta consiste na remoção do primeiro linfonodo que recebe a drenagem linfática proveniente da mama e que, por isso, é referido como *linfonodo-sentinela*. Quando este é acometido por metástases, há maior probabilidade de acometimento de outros linfonodos da cadeia axilar. Quando é negativo, permite predizer-se negatividade dos demais linfonodos em até 95% dos casos, evitando-se, assim, o esvaziamento axilar completo e a morbidade decorrente desse procedimento.

Fatores prognósticos

A incidência crescente, a heterogeneidade biológica e a alta taxa de mortalidade do câncer da mama tornam muito valiosos todos os esforços no sentido de se identificarem elementos que possam melhorar a compreensão do comportamento biológico da neoplasia e, em consequência, identificar pacientes sob risco de recidiva e metastatização. Nesse contexto, é indispensável que clínicos, oncologistas, mastologistas e patologistas estejam informados acerca de todos os fatores que possam estar associados à evolução das pacientes. Muita informação a esse respeito tem sido divulgada na literatura mundial, sendo descritos mais de uma centena de fatores potencialmente relacionados com o comportamento biológico do câncer mamário. Embora o exame anatomopatológico tradicional feito com qualidade forneça dados fundamentais para o prognóstico, atualmente torna-se necessário o estudo de outros marcadores, detectados por outros procedimentos, como citometria, biologia molecular e imuno-histoquímica. O desenvolvimento de técnicas que possibilitam o estudo da expressão gênica trouxe contribuição valiosa para identificar tumores com maior ou menor agressividade, o que tem reflexos evidentes no tratamento.

Um *marcador de prognóstico* pode ser definido como qualquer elemento capaz de, no momento do diagnóstico (ou da cirurgia) da neoplasia, dar informações a respeito da sua evolução. Para tal, o marcador deve estar relacionado com propriedades biológicas envolvidas na transformação neoplásica, no crescimento tumoral ou no processo da cascata metastática. Um *marcador preditivo* é o que fornece informações para a seleção de pacientes suscetíveis de responderem a determinada terapêutica. O protótipo de marcador preditivo são os receptores hormonais que medeiam a resposta à terapêutica hormonal adjuvante. Os principais marcadores de prognóstico do câncer mamário estão descritos a seguir.

▶ **Envolvimento axilar.** É o fator prognóstico de maior impacto. A existência de metástases axilares está associada a redução da sobrevida de 10 anos. Têm importância prognóstica não só a presença de metástases como também o número de linfonodos envolvidos. Ao proceder à dissecção e à análise microscópica dos linfonodos axilares, o patologista obtém uma das mais úteis informações a respeito do prognóstico da neoplasia. Uma das questões mais discutidas no momento é o valor de se procurarem metástases ocultas em casos de carcinoma de mama "axila-negativos" por meio de técnicas complementares, como imuno-histoquímica ou PCR. O significado clínico de micrometástases e de células tumorais isoladas em linfonodos, especialmente as identificadas apenas por técnicas complementares, é alvo de intenso debate na literatura. Estudos com grande número de pacientes mostram que a existência de micrometástases está associada a uma pequena redução da sobrevida e período livre de doença. Em aproximadamente 10 a 20% das pacientes consideradas axila-negativas ao exame morfológico de rotina, podem ser detectadas células tumorais por meio de técnicas complementares, como imuno-histoquímica para marcadores epiteliais ou PCR para mamoglobina ou ceratina 19. Contudo, até o momento não há evidência suficientemente forte para que se recomendem tais estudos rotineiramente, seja em linfonodos-sentinela ou em não sentinela.

▶ **Tamanho do tumor.** Quanto maior o tumor, maior é o número de células malignas e maior a probabilidade de surgirem clones com capacidade metastática. Em casos axila-negativos, tumores menores que 1 cm muito raramente metastatizam a distância e, em geral, não requerem terapia adjuvante; tumores maiores que 3 cm apresentam taxa de recidiva elevada e requerem terapia adjuvante. Sempre que houver discrepância entre o tamanho macroscópico do tumor e o tamanho do componente invasivo medido microscopicamente, o tamanho determinado pela avaliação histológica é o que deve prevalecer em termos de estadiamento.

▶ **Tipo histológico.** Cerca de 20 a 30% dos carcinomas são variantes do carcinoma ductal invasor e têm prognóstico distinto. Quando constituem 90% ou mais da massa tumoral, os carcinomas dos tipos tubular, cribriforme invasivo, adenoide cístico, mucinoso e papilar têm curso clínico mais favorável do que o carcinoma ductal invasor. Por outro lado, os carcinomas metaplásicos em geral são mais agressivos, embora existam subtipos deste com prognóstico melhor. No carcinoma medular, há bastante controvérsia quanto ao comportamento biológico, com relatos mostrando prognóstico melhor, igual ou pior do que o do carcinoma ductal invasor. Tal fato deve-se a diferenças de critérios diagnósticos utilizados para se definir o carcinoma medular. Além disso, o carcinoma medular com mais de três linfonodos axilares com metástases tem prognóstico igual ou pior do que o carcinoma ductal. Após cirurgia conservadora, os carcinomas mucinoso e tubular têm baixa incidência de recidiva

local. Apesar da ideia generalizada de que o carcinoma lobular infiltrante tem maior índice de recorrência, estudos dirigidos demonstram não haver diferença significativa na recidiva local em cinco anos entre os carcinomas ductal e lobular tratados por cirurgia conservadora.

▸ **Grau histológico.** Levando-se em conta a formação tubular, o pleomorfismo nuclear e o índice mitótico, a graduação histológica tem excelente correlação com sobrevida e período livre de doença e deve ser obrigatória em todo laudo de carcinoma da mama. Graduação histológica correta tem valor semelhante aos testes moleculares para predizer prognóstico em carcinomas da mama. Os critérios para se estabelecer a graduação histológica do câncer da mama estão resumidos no Quadro 20.9.

Quadro 20.9 Critérios para graduação histológica dos carcinomas da mama, de acordo com o sistema de Nottingham

Formação tubular	> 75% – 1 ponto	10 a 75% – 2 pontos	< 10% – 3 pontos
Pleomorfismo nuclear	Discreto – 1 ponto	Moderado – 2 pontos	Elevado – 3 pontos
Índice mitótico em 10 campos de grande aumento	1 ponto	2 pontos	3 pontos
Objetiva 25 × (Leitz Ortholux)	0 a 9	10 a 19	> 20
Objetiva 40 × (Nikon Labophot)	0 a 5	6 a 10	> 11
Objetiva 40 × (Leitz Diaplan)	0 a 11	12 a 22	> 23
Grau I (bem diferenciado ou baixo grau): 3-5 pontos			
Grau II (moderadamente diferenciado ou grau intermediário): 6-7 pontos			
Grau III (pouco diferenciado ou alto grau): 8-9 pontos			

▸ **Índice prognóstico de Nottingham.** Desenvolvido pelo grupo de Nottingham, este índice é uma das formas mais simples de se estratificarem grupos de carcinomas da mama com expectativas de sobrevida diferentes. Com base no tamanho do tumor, no grau histológico e em metástases axilares, o índice pode ser determinado em qualquer laboratório de anatomia patológica: Tamanho (cm) × 0,2 + Grau (I a III) + Axila (1 – linfonodos livres; 2 – até três linfonodos envolvidos; 3 – quatro ou mais linfonodos acometidos). Os resultados dividem os tumores em três grupos, de acordo com o prognóstico: (1) bom (< 3,4 – 80% de sobrevida em 15 anos); (2) intermediário (3,41 a 5,4 – 42% de sobrevida em 15 anos); (3) mau (> 5,41 – 13% de sobrevida em 15 anos).

▸ **Receptores hormonais.** Além de constituírem fator preditivo (informação sobre resposta terapêutica), são indicadores do grau de diferenciação do tumor. Cerca de 70 a 80% dos tumores positivos para receptores de estrógeno (RE) ou de progesterona (RP) respondem bem ao tratamento hormonal. A determinação desses receptores por imuno-histoquímica em material fixado em formalina e incluído em parafina tem o mesmo significado das dosagens bioquímicas em material congelado (Figura 20.42). Determinação do RP juntamente com o RE é importante na prática, pois casos RE-positivos e RP-positivos mostram melhor resposta ao tamoxifeno, especialmente em recidivas; casos RE-positivos e RP-negativos mais comumente desenvolvem resistência ao tamoxifeno.

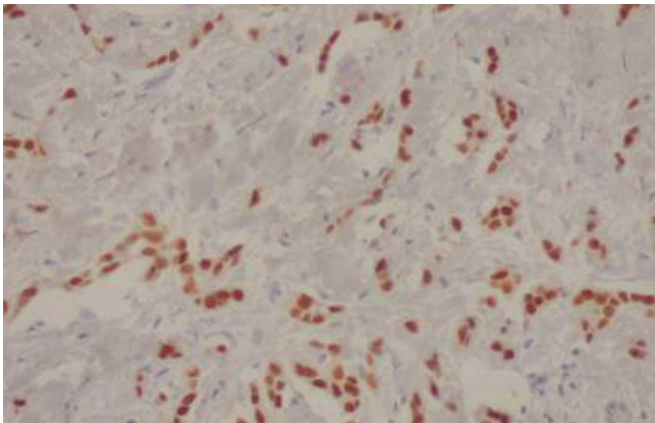



Figura 20.42 Receptor de estrogênio detectado no núcleo de células tumorais por imuno-histoquímica.

▸ **HER2/neu**. O *HER2/neu* ganhou maior interesse graças ao desenvolvimento de certos fármacos, como o Herceptin® (trastuzumabe), um anticorpo monoclonal humanizado específico para o receptor de superfície HER2/neu, e o Lapatinibe®, uma pequena molécula inibidora da atividade cinase em tirosina. Amplificação e/ou hiperexpressão do *HER2/neu* ocorre em

20 a 30% dos carcinomas invasores e está associada a tumores de comportamento biológico agressivo. Hiperexpressão do *HER2/neu* pode ser determinada por imuno-histoquímica e deve ser quantificada. Atualmente, considera-se a positividade 3+ (coloração membranosa forte e completa em mais de 30% das células neoplásicas) indicador de terapia com trastuzumabe, enquanto casos negativos e 1+ não são, em princípio, elegíveis para esse tratamento. Casos com positividade 2+ são considerados de resultado indeterminado, devendo ser complementados por métodos moleculares, como hibridação *in situ* por fluorescência (FISH) ou cromogênica (CISH ou SISH). Hibridação *in situ* é considerada o padrão-ouro para avaliação da amplificação do *HER2/neu* (Figura 20.43).

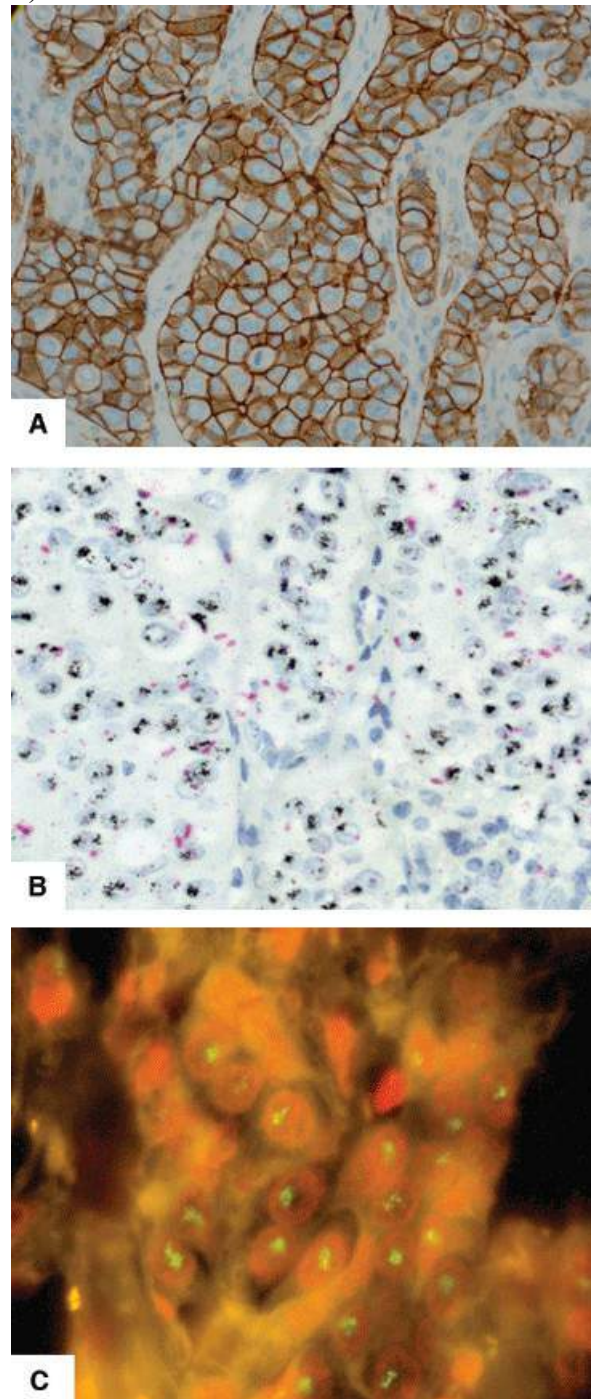



Figura 20.43 **A.** Hiperexpressão do *HER2/neu* na membrana das células neoplásicas por imuno-histoquímica. **B.** Amplificação do *HER2/neu* detectada por hibridação *in situ* com prata (SISH). **C.** Amplificação do *HER2/neu* vista por hibridação *in situ* com fluorescência (FISH). (Cortesia do Dr. Agostinho Pinto Gouvêa e da Profa. Cristiana Buzelin Nunes, Belo Horizonte, MG.)

▶ **Índice proliferativo.** Tem boa correlação com sobrevida e período livre de doença. A determinação do índice proliferativo pode ser feita por avaliação da fase S por citometria de fluxo ou por métodos imuno-histoquímicos com marcadores moleculares, como o MIB-1/Ki-67. Recentemente, demonstrou-se a utilidade da determinação de MIB-1/Ki-67 em carcinomas positivos para receptores de estrogênio. Casos com índice maior que 10% mostram melhor resposta a inibidores da aromatase e podem ser elegíveis para quimioterapia.

▶ **Invasão linfática e sanguínea.** Estudos sobre o significado de invasão vascular mostram marcada variação na frequência com que se identifica esse achado, assim como no seu significado prognóstico. Tal fato deve-se às dificuldades de

se identificarem, com precisão, áreas de invasão linfática e/ou venosa apenas por métodos morfológicos. Retração de espaços ductais, frequentemente encontrados em carcinomas da mama, é uma das causas de interpretação errônea de invasão vascular. O uso de colorações histoquímicas ou imuno-histoquímicas parece não aumentar significativamente a capacidade de detecção de invasão vascular e não se justifica atualmente em termos de custo-benefício. Somente o uso de critérios morfológicos muito estritos parece aumentar a reprodutibilidade na identificação de invasão vascular; nesses casos, existe correlação entre invasão vascular e recidiva em tumores sem metástases axilares. Estudos do grupo de um dos autores deste capítulo mostram associação entre angioinvasão e outros marcadores de pior prognóstico.

▸ **Angiogênese e linfangiogênese.** A avaliação quantitativa de vasos neoformados por imuno-histoquímica parece ter correlação com o prognóstico e estar relacionada com a idade da paciente. Estudos em que se utilizam marcadores de neovasos, como CD105 (endoglina), fornecem melhores resultados do que aqueles que empregam marcadores endoteliais convencionais, como fator VIII, CD31 e CD34; no entanto, essa avalição não é feita de rotina. Há muita controvérsia na literatura acerca do valor clínico da mensuração de vasos linfáticos com o uso de marcadores como o D2-40.

▸ **Perfil de expressão gênica (cDNA *microarrays*).** Vários estudos mostram que o perfil de expressão gênica de carcinomas mamários permite a distinção de grupos com comportamento distinto. As diferenças no padrão de expressão gênica refletem diferenças na biologia desses tumores, representando provavelmente diferentes subtipos moleculares de doenças distintas, com comportamento diferente. Em um estudo de 295 tumores, identificou-se um grupo de 70 genes que estavam associados ao desenvolvimento de metástases e que permitiram a distribuição dos casos em dois grupos: de bom e de mau prognóstico. As diferenças foram estatisticamente significativas e independentes dos demais fatores de prognóstico, embora tenham valor apenas em carcinomas positivos para RE. Outros estudos mostram que a partir do perfil de expressão gênica é possível obter uma classificação molecular dos carcinomas mamários, a qual tem se mostrado mais relevante do que a classificação histológica em termos de previsão do prognóstico. Dessa forma, os carcinomas com padrão de expressão do tipo célula basal e do tipo *HER2/neu* têm pior prognóstico, enquanto os carcinomas de tipo luminal A têm melhor prognóstico. O subtipo luminal B tem prognóstico intermediário e pode representar uma classe de tumores positivos para receptores de estrogênio com pior prognóstico e que não responde adequadamente aos antiestrogênicos.

É importante considerar, no entanto, se tais diferenças de comportamento entre diferentes padrões de expressão gênica refletem mais um comportamento das células tumorais ou somente uma resposta diferente à terapia. É importante destacar também que a tecnologia de cDNA *microarray* ainda é bastante dispendiosa e requer material congelado dos tumores para maior acuidade técnica. Entretanto, a partir de informações obtidas por essa técnica, podem-se aplicar outros procedimentos mais simples em material de rotina.

Hoje, pode-se aplicar a classificação molecular na prática clínica utilizando a imuno-histoquímica: (1) tumores luminais A são caracterizados por positividade intensa para RE, baixo índice proliferativo e negatividade para *HER2/neu*; (2) os tumores luminais B apresentam positividade fraca/moderada para RE, elevado índice proliferativo e/ou positividade para o *HER2/neu*; (3) tumores que hiperexpressam *HER2/neu* são negativos para RE; (4) tumores com fenótipo basal mostram negatividade para RE e *HER2/neu* e positividade para marcadores basais, como ceratina 5, P-caderina, EGFR, vimentina e ceratina 14 (Figura 20.44). Há um grupo de carcinomas que não expressam nenhum desses marcadores e que são considerados indeterminados. Estes últimos, embora sejam triplo-negativos (negativos para RE, RP e *HER2/neu*), como os de fenótipo basal, têm prognóstico melhor.

Os *carcinomas com fenótipo basal* são os mais agressivos, com metastatização preferencial em pulmões e cérebro e ainda sem alvo terapêutico específico. Com frequência, os carcinomas de fenótipo basal apresentam alterações no gene *BRCA 1*. Algumas assinaturas gênicas baseadas em estudos de PCR-quantitativo (qRT-PCR) em amostras parafinadas têm valor prognóstico. O teste PAM50, baseado na analise de 50 genes, classifica os tumores em luminal A, luminal B, HER2 e do tipo basal. Outra assinatura, baseada na analise de 21 genes (Oncotype DX®) fornece um escore de recidiva capaz de prever o risco de recidiva a distância em 10 anos em doentes RE-positivos, sem metástases axilares e tratados com terapia hormonal adjuvante. Estas assinaturas também correlacionam-se com o benefício da quimioterapia em pacientes RE-positivos.

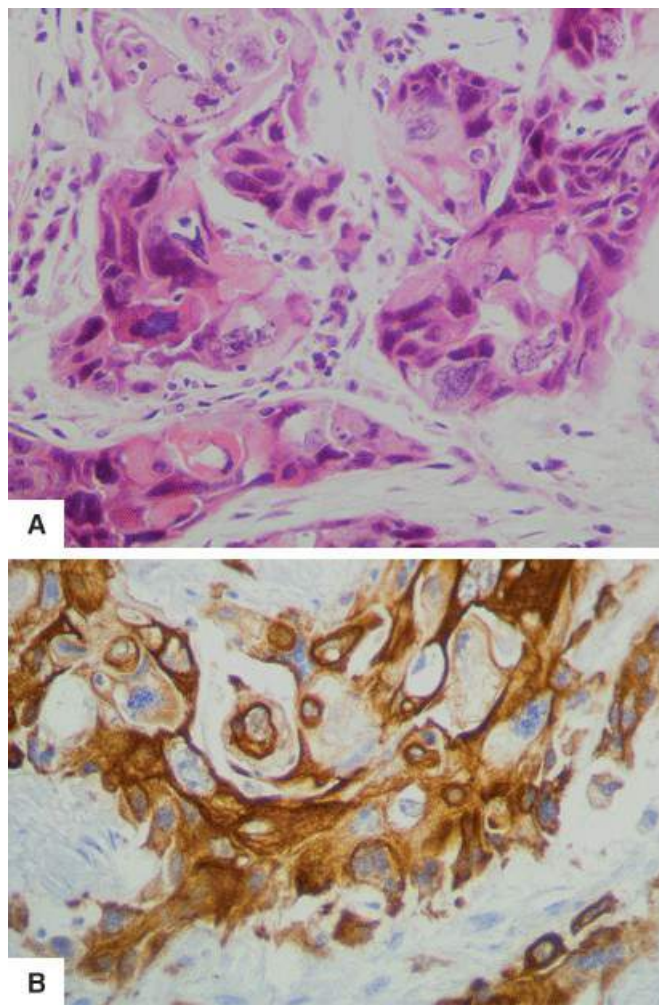



Figura 20.44 A. Carcinoma ductal invasor pouco diferenciado, negativo para receptores hormonais e *HER2/neu* (triplo negativo). **B.** Mesmo tumor mostrado em **A** positivo para ceratina 5, confirmando o fenótipo basal. (Cortesia da Profa. Marina De Brot Andrade, Belo Horizonte, MG.)

▸ **Genômica e sequenciamento de nova geração.** Assim como nos aspectos morfológico e de expressão proteica, o carcinoma da mama também é muito heterogêneo quanto ao genoma. Alterações genômicas associadas a lesões precursoras e carcinomas mostram certa consistência com vias associadas a lesões de baixo e de alto grau. No entanto, há poucas alterações genéticas associadas a tipos histológicos especiais, como a perda do gene *CDH1* (E-caderina) no carcinoma lobular ou translocações, como a t(12;15), no carcinoma secretor e a t(6;9) associada ao carcinoma adenoide cístico. Com o avanço do sequenciamento de nova geração, é possível caracterizar integralmente o genoma, o transcritoma e o epigenoma dos tumores. Inúmeras mutações, variações estruturais e alterações no número de cópia de genes confirmam a heterogeneidade genômica dos carcinomas mamários. Em carcinomas ductais, as mutações mais frequentes ocorrem nos genes *TP53*, *PTEN* e *PI3K*. A associação de alterações genômicas com padrões de expressão gênica permitem identificar 10 diferentes subgrupos de carcinoma da mama com prognósticos distintos.

▸ Outras neoplasias malignas

Sarcomas de tecidos moles e linfomas podem originar-se na mama. Em geral, têm os mesmos aspecto morfológico e comportamento dos tumores primitivos de outras sedes. Entre os sarcomas, destacam-se angiossarcomas e sarcomas do estroma, expressão genérica para uma neoplasia que parece originar-se no estroma mamário mas que não tem o componente epitelial do tumor *phyllodes*. Embora raros, angiossarcomas podem ser muito bem diferenciados. Toda proliferação vascular na mama deve ser considerada com muito cuidado, o que não significa não existirem nela tumores vasculares benignos; ao contrário, hemangiomas perilobulares são até relativamente comuns.

■ Neoplasias metastáticas

Os tumores primários que mais frequentemente dão metástases na mama são de pulmões, rins, estômago, melanomas cutâneos e carcinoides intestinais. Algumas vezes, a metástase mamária é a primeira manifestação de um desses cânceres. Mais comumente, no entanto, o comprometimento mamário aparece na fase de disseminação sistêmica, como ocorre em tumores do ovário, sarcomas, mesoteliomas e vários tipos de carcinomas.

▸ Patologia da mama masculina

Em homens, a mama é rudimentar e inativa, sendo constituída por tecido fibroadiposo com ductos mamários pouco desenvolvidos. Em princípio, todas as lesões encontradas na mama feminina podem acometer a mama masculina, embora sua

frequência seja muito menor.

Ginecomastia

Ginecomastia, que se caracteriza por aumento de volume da mama masculina, resulta de hipertrofia e hiperplasia dos componentes estromal e epitelial. A lesão pode ser uni ou bilateral, apresentando-se como área discoide e de consistência endurecida na região subareolar. Na maioria dos casos, é idiopática e detectada antes dos 25 anos; quando aparece em idade mais avançada, suas causas mais comuns são cirrose hepática, uso de medicamentos (digital, reserpina, clorpromazina etc.), tumores testiculares (produtores de gonadotrofina coriônica), tumores das suprarrenais e carcinoma do pulmão. Histologicamente, ginecomastia caracteriza-se por aumento do tecido fibroso e dos ductos mamários, os quais mostram hiperplasia epitelial. Metaplasia escamosa, formação de lóbulos e hiperplasia pseudoangiomatosa do estroma também são encontradas.

Carcinoma

Carcinoma da mama masculina representa apenas 1% de todos os carcinomas mamários. História familial, alterações hormonais, idade superior a 50 anos, exposição a radiações e obesidade são fatores de risco. Cerca de 4 a 14% dos casos estão relacionados com mutação no gene *BRCA 2*, e 3 a 8%, à síndrome de Klinefelter. Não há provas de relação causal com ginecomastia. Em geral, o tumor apresenta-se como nódulo em indivíduos idosos. Metástases axilares são comuns no momento do diagnóstico. Descarga mamilar e doença de Paget são formas relativamente comuns de apresentação clínica. Histologicamente, predomina o carcinoma ductal invasor, embora todos os tipos descritos para a mama feminina também possam ser encontrados em homens. Com frequência, o carcinoma da mama masculina é positivo para receptores de estrógeno. Carcinomas da próstata podem metastatizar na mama masculina e simular tumores primários. Como na mama feminina, metástases axilares, tamanho do tumor e grau histológico são os fatores prognósticos mais importantes.

■ Citologia aspirativa de lesões mamárias

Além do seu papel na conduta em inúmeras lesões mamárias, a citologia aspirativa tem importância também histórica: uma das primeiras descrições citológicas de células neoplásicas foi feita por Sir James Paget em 1853, ao descrever células raspadas de um carcinoma da mama. A partir daí o método ganhou importância crescente e, hoje, em muitos centros médicos a citologia aspirativa por agulha fina é passo obrigatório na investigação de nódulos mamários, juntamente com a investigação clínica e a mamografia. O alcance e o poder de resolução da citologia aspirativa ampliam-se consideravelmente quando a interpretação morfológica do esfregaço citológico é combinada com a história clínica e outros exames complementares. Como ocorre em muitas outras situações, o diagnóstico final sempre deve ser um trabalho de equipe. De preferência, a punção e o estudo das lâminas devem ser feitos pelo mesmo profissional, o que permite melhor qualidade do material aspirado. O sucesso do exame citológico depende de alguns passos prévios essenciais, como conhecimento da história clínica, indicação criteriosa e palpação precisa do nódulo a ser aspirado.

A técnica utilizada é a clássica descrita por Zajicek, com manete de punção tipo “Cameco” acoplado a seringa de 10 mL e agulhas de 25 × 6 mm. A fixação da amostra pode ser feita ao ar ou em álcool a 95%. As colorações utilizadas são as de Giemsa, Papanicolaou e hematoxilina e eosina. O material obtido por punção pode ser utilizado ainda para estudos complementares, como receptores hormonais, citometria e biologia molecular. Em muitos centros, a citologia aspirativa está incorporada aos procedimentos empregados na investigação de todo e qualquer nódulo palpável da mama; mesmo lesões não palpáveis podem ser estudadas por meio de punção estereotáxica. Suas principais vantagens são: (1) rapidez diagnóstica, com redução do tempo de internação hospitalar; (2) o tratamento cirúrgico pode ser planejado com a participação da paciente; (3) permite o diagnóstico de lesões benignas, aliviando a ansiedade da paciente e evitando cirurgias desnecessárias; (4) confirmado o diagnóstico de câncer, o estadiamento pode ser feito imediatamente; (5) permite investigar recidivas ou metástases em casos previamente diagnosticados como câncer; (6) confirmação de câncer inoperável; (7) cistos podem ser diagnosticados e tratados; (8) morbidade mínima ou ausente; (9) possibilita a obtenção de material para estudos complementares, como imuno-histoquímica, citometria e biologia molecular.

As principais indicações da citologia aspirativa com agulha fina são: (1) avaliação de nódulo mamário, clinicamente benigno ou maligno; (2) confirmação pré-operatória de lesão clinicamente suspeita; (3) confirmação de neoplasia maligna inoperável e localmente avançada; (4) verificação de recorrência ou metástases em pacientes com diagnóstico prévio de câncer; (5) investigação de cistos mamários simples ou complexos detectados em exames de imagem; (6) obtenção de células tumorais para análises especiais, como imuno-histoquímica, estudo de receptores hormonais, análise de DNA e cinética celular; (7) quando a *core biopsy* ou biópsia por agulha grossa não estiver disponível.

A citologia aspirativa não apresenta nenhuma contraindicação. Suas complicações na mama são raras e, na maioria das vezes, representadas por hematomas pequenos. Pneumotórax pode ocorrer em mamas de pequeno volume, em nódulos profundos ou em punção de lesões axilares. Estudos com grandes casuísticas não mostraram disseminação neoplásica no trajeto da agulha e nem influência no prognóstico da lesão.

Categorias diagnósticas

Como não é objetivo deste capítulo explorar em profundidade os critérios diagnósticos da citologia aspirativa da mama,

serão feitas apenas considerações genéricas de maior interesse prático. Há dois padrões diagnósticos básicos em citologia da mama: (1) padrão benigno, caracterizado por celularidade baixa ou moderada, agrupamentos coesos de células epiteliais e núcleos nus isolados; (2) padrão maligno, no qual encontram-se celularidade alta, células epiteliais atípicas, ausência de núcleos nus, redução da coesividade celular e células isoladas com citoplasma intacto. Além desses, a seguir estão descritos os achados citológicos das principais lesões e doenças mamárias.

▸ **Doenças inflamatórias.** O quadro citológico consiste essencialmente em células inflamatórias. Se associadas a células gigantes e de metaplasia escamosa, sugere abscesso subareolar recorrente; quando coexistem macrófagos xantomizados e células gigantes, é indicativo de necrose gordurosa.

▸ **Doença cística.** Caracterizada por agrupamentos de células com metaplasia apócrina e macrófagos. Após punção, os cistos costumam desaparecer; caso persistam, áreas sólidas pós-punção devem ser repuncionadas.

▸ **Lesão epitelial benigna proliferativa.** Apresenta celularidade variável, contendo agrupamentos de células epiteliais e mioepiteliais e núcleos nus, às vezes associados a células de metaplasia apócrina, macrófagos e fragmentos de estroma. Atipias nucleares são discretas; quando intensas, recomenda-se exérese da lesão.

▸ **Fibroadenoma.** Costuma apresentar celularidade abundante: agrupamentos epiteliais coesos e ramificados, com extremidades "em clava", células mioepiteliais, núcleos nus e fragmentos de estroma fibromixoide. Na presença de estroma com celularidade aumentada, deve-se pensar em tumor *phyllodes*.

▸ **Tumores papilíferos.** Os esfregaços são também hipercelulares e contêm agrupamentos papilíferos às vezes com eixo fibrovascular e atipias variadas; células mioepiteliais podem estar presentes (tumores benignos) ou ausentes (tumores malignos). Macrófagos podem ser encontrados. Feito o diagnóstico de lesão papilífera, é recomendável fazer sua exérese, pois ela pode corresponder a papilomatose, papiloma, carcinoma intraductal ou carcinoma papilífero.

▸ **Carcinomas.** São diagnosticados por celularidade abundante (exceto na variante fibrosa), atipias nucleares, nucléolo e células isoladas com citoplasma preservado (Figura 20.45); necrose pode estar presente. O diagnóstico das variantes pode ser suspeitado em algumas situações: fundo mucinoso (carcinoma coloide), numerosos linfócitos (carcinoma medular) e células isoladas com núcleos uniformes e pequenos, citoplasma indistinto e, às vezes, com vacúolos citoplasmáticos (carcinoma lobular).

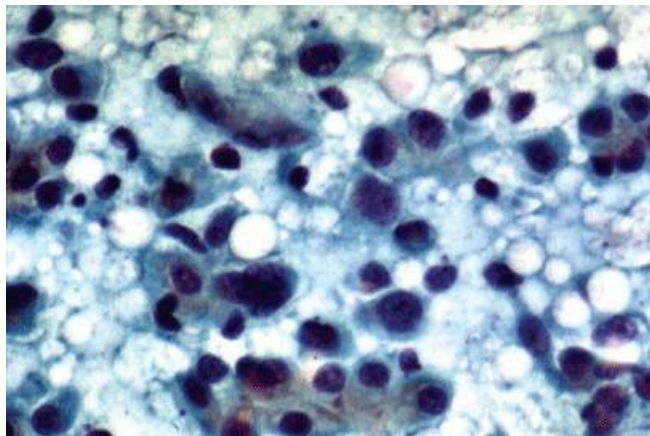



Figura 20.45 Citologia aspirativa de carcinoma mamário. Notar células atípicas, isoladas, com citoplasma evidente e núcleos volumosos, compatíveis com carcinoma.

Acuidade diagnóstica

Numerosos estudos de grandes séries comprovam a utilidade da citologia aspirativa para o diagnóstico de lesões palpáveis da mama. O emprego da citologia aspirativa em situações bem definidas tem proporcionado notável economia na investigação de nódulos mamários. Por essa lógica, a citologia aspirativa não deve ser encarada apenas como um passo prévio à biópsia; em muitos casos, é diagnóstica e orienta com segurança a conduta terapêutica. Sua combinação com a clínica e a mamografia é a melhor maneira de se avaliarem nódulos da mama. A citologia aspirativa é complementar à biópsia por agulha grossa (*core biopsy*), que tem indicações precisas como no caso de microcalcificações. A citologia aspirativa pode ser: (1) diagnóstica, quando permite resultado conclusivo e seguro; (2) orientadora, se apenas descreve os achados e orienta outros procedimentos, como repetir a punção, realizar estudos imuno-histoquímicos ou fazer biópsia; (3) não diagnóstica, caso se trate de material inadequado ou não representativo.

Um ponto importante na conduta do patologista é não avançar no diagnóstico citológico além do que é possível. Resultados falso-positivos na punção de mama variam entre 0,5 e 1,4% em diferentes séries. As principais causas são: (a) atipias em fibroadenomas, hiperplasias ductais e doença cística; (b) alterações lactacionais; (c) necrose da gordura. Já os falso-negativos variam de 2 a 18%. As principais causas de erro são: (a) falha na técnica de punção; (b) interpretação incorreta; (c) punção em área diferente daquela em que está a neoplasia; (d) carcinomas com intensa fibrose; (e) diluição das células tumorais em material líquido.

Papel do patologista na conduta de lesões mamárias

Como as informações mais consistentes sobre fatores prognósticos do câncer mamário continuam sendo aquelas fornecidas pelo exame anatomopatológico, torna-se absolutamente necessário que as peças cirúrgicas recebam tratamento adequado do patologista, que deve ter em mente que o exame macroscópico é passo fundamental na orientação terapêutica e no prognóstico das lesões.

Independentemente de a biópsia ter sido feita por massa palpável ou por anormalidade mamográfica, alguns procedimentos devem sempre ser utilizados. O ideal é que o espécime de ressecção seja enviado intacto ao patologista; se a peça for cortada ou enviada em dois ou mais fragmentos, a avaliação da margem pode não ser mais possível. Um bom exame anatomopatológico começa por uma descrição macroscópica cuidadosa. Inicialmente, a peça deve ser medida nas três dimensões e, se houver tumor palpável, este deve ser medido, como também devem ser assinaladas as distâncias do tumor à pele, à fáscia, aos músculos e às margens. Antes dos cortes, o espécime deve ser pintado para que possam ser avaliadas as margens de ressecção. Os espécimes recebidos pelo patologista pertencem a três categorias:

▸ **Espécimes ressecados com lesões palpáveis.** Após medir, pesar e pintar o espécime, o patologista deve seccioná-lo e, se a peça for menor que 3 cm, cortá-la longitudinalmente e incluí-la totalmente para exame histológico. Faz-se a descrição da lesão, mede-se a distância da margem mais próxima e retiram-se fragmentos para estudo histológico: do tumor, das margens e da mama normal. Quando não há uma lesão evidente, são retirados fragmentos de áreas fibrosas.

▸ **Espécimes ressecados por anormalidade mamográfica.** Sempre que possível, deve-se radiografar o espécime intacto. Embora microcalcificações possam ser facilmente detectáveis, aumentos de densidade podem passar despercebidos ao exame radiológico da peça, já que os achados nesta podem ser diferentes daqueles observados na paciente. É sempre útil comparar a radiografia da peça com a mamografia original. Quando possível, deve-se comprimir o espécime com duas placas de acrílico marcadas com uma grade perfurada, de modo a fazer um eixo X/Y e, assim, localizar a lesão com maior precisão. Deve-se examinar o espécime intacto e medi-lo nas três dimensões, pesar e pintar. Seccionar o espécime em fatias, a intervalos de 3 a 4 mm no plano equatorial. Radiografar o espécime cortado. Examinar a superfície de corte e retirar fragmentos de modo a se fazer um mapa de orientação da peça. Após descrever a lesão, retirar fragmentos conforme recomendação para lesões palpáveis. Se a alteração mamográfica forem microcalcificações, devem ser visualizadas ao exame histológico. Contudo, algumas vezes microcalcificações podem não aparecer ao exame rotineiro: (1) se forem formadas por oxalato de cálcio em vez de fosfato de cálcio, que são visíveis somente à luz polarizada; (2) se a profundidade do corte no bloco de parafina não tiver sido suficiente para sua amostragem; (3) calcificações extensas e grosseiras podem desprender-se durante o processamento. Deve-se lembrar que a prioridade em lesões pequenas é o diagnóstico histológico e que lesões menores que 1,0 cm não devem ser submetidas a exame de congelação.

▸ **Espécimes de mastectomia.** Nos últimos anos, a radicalidade das mastectomias tem diminuído consideravelmente, preservando-se os músculos peitorais. Por essa razão, é comum o patologista receber produto de mastectomia sem os músculos, o que dificulta a orientação da peça (a gordura axilar pode servir como guia de lateralidade). Recomenda-se posicionar o espécime como se estivesse por trás dele. Se o(s) músculo(s) estiver(em) presente(s), há possibilidade de dividir a gordura axilar em três níveis: I (inferior à margem inferior do pequeno peitoral), II (entre as margens inferior e superior do músculo) e III (superior à borda superior do músculo). Se a musculatura não estiver presente e não houver indicação específica do cirurgião, deve-se dividir a gordura em níveis inferior e superior. Os passos do exame macroscópico são os seguintes: (1) posicionar o espécime, medir e pesar; (2) separar os linfonodos axilares de acordo com a orientação citada. Fixação da gordura axilar por 10 a 12 h em fixador de Carnoy facilita a dissecção dos linfonodos por clarificar a gordura; todos os linfonodos identificados devem ser processados para exame histológico; (3) remover os músculos quando presentes e procurar os linfonodos interpeitorais. Retirar fragmentos do músculo na região mais próxima do tumor ou de área com anormalidade macroscópica; (4) pintar a margem profunda; (5) examinar pele, aréola e mamilo e descrever as alterações encontradas; (6) com tinta, passar uma linha vertical e outra horizontal sobre o mamilo, dividindo o espécime em quadrantes; (7) remover aréola e mamilo, cortá-los e submetê-los a exame histológico; (8) seccionar a mama longitudinalmente usando a linha vertical feita no mamilo, obtendo-se fatias de 2 a 3 cm de espessura. Localizar a área do tumor e medir suas dimensões, assim como as distâncias à pele, ao mamilo e à margem profunda. Retirar pelo menos três fragmentos para estudo histológico e congelar outros para estudos adicionais. Coletar pelo menos um fragmento da margem profunda, na região mais próxima do tumor, e de cada quadrante não comprometido macroscopicamente pela lesão.

O número de fragmentos a ser retirados de um espécime de ressecção mamária não pode ser dogmaticamente estabelecido. Vários estudos mostram que, quanto maior o número de fragmentos, maior é a probabilidade de se encontrarem lesões proliferativas atípicas e pequenos carcinomas ocultos. Em geral, espécimes com até 3 cm de dimensão devem ser totalmente incluídos; para espécimes maiores, deve-se retirar pelo menos um fragmento por centímetro referente à maior dimensão do espécime, com um máximo de 10.

Avaliação histológica

As informações fornecidas pelo estudo histopatológico têm de fato grande importância na conduta médica e no prognóstico das neoplasias da mama. Os principais elementos a serem avaliados são: (1) tipo histológico: carcinomas intraductais, tubulares, coloide, lobular e papilífero são variantes de bom prognóstico; (2) extensão do componente

intraductal: componente intraductal extenso é mais importante do que comprometimento da margem cirúrgica para se prever recidiva; (3) grau histológico; (4) invasão vascular; (5) outros parâmetros histológicos – carcinomas com intensa elastose, sem necrose e sem infiltrado inflamatório frequentemente são positivos para receptores de estrógenos; (6) margens cirúrgicas – tumor residual em casos submetidos a ressecção parcial é mais comum quando a margem microscópica é positiva (45 a 67%) do que quando é negativa (12 a 33%); entretanto, casos com margem positiva não implicam necessariamente tumor residual, assim como casos com margem negativa não afastam totalmente essa possibilidade.

Relatório anatomopatológico

Ao lado das descrições macro e microscópicas habituais, as informações essenciais devem ser apresentadas de forma sistematizada, simples e completa. Para essa finalidade, propõe-se o esquema do Quadro 20.10, com o objetivo de fornecer dados importantes e dar informações que permitam o estadiamento da doença.

Quadro 20.10 Relatório anatomopatológico do carcinoma da mama

1. Tamanho do tumor: __________________ cm

2. Tumor primário (T):

pTx ( )	pT0 ( )	pTis ( )	pT1:pT1a ( )	pT1b ( )	pT1c ( )
pT2 ( )	pT3 ( )	pT4:pT4a ( )	pT4b ( )	pT4c ( )	pT4d ( )

3. Envolvimento linfonodal (N):

Nx ( )	N0 ( )					
N1 ( )	N1a ( )	N1b ( )	N1bi ( )	N1bii ( )	N1biii ( )	N1biv ( )
N2 ( )	N3 ( )					

4. Tipo histológico:

( ) carcinoma ductal *in situ*: ( ) baixo grau ( ) grau intermediário ( ) alto grau

( ) carcinoma lobular *in situ*

( ) carcinoma infiltrante: ( ) ductal SOE ( ) lobular

( ) outros: ______________________________

5. Componente intraductal:

( ) ausente ( ) extenso ( ) não extenso ( ) não determinado

6. Grau histológico (Nottingham):

( ) I ( ) II ( ) III

7. Outros parâmetros histológicos (assinalar quando presentes):

( ) necrose ( ) infiltrado linfocítico ( ) elastose

( ) invasão de vasos linfáticos ( ) invasão de vasos sanguíneos

8. Margens cirúrgicas:

( ) livres ( ) comprometidas macroscopicamente

( ) comprometidas microscopicamente ( ) não avaliadas

9. Estudos especiais:

10. Estadiamento anatomopatológico:

NOTA EXPLICATIVA ACERCA DO T e N:

pTx: Tumor primário não avaliado?

pT0: Sem evidência de tumor primário?

pTis: Carcinoma *in situ*, incluindo doença de Paget sem tumor adjacente?

pT1: Tumor menor que 2,0 cm?

T1a: menor que 0,5 cm; T1b: entre 0,5 e 1,0; T1c: entre 1 e 2 cm? *T1a*: *T1a*: menor que 0,5 cm; T1b: entre 0,5 e 1,0; T1c: entre 1 e 2 cm? menor que 0,5 cm; T1b: entre 0,5 e 1,0; T1c: entre 1 e 2 cm?

pT2: Tumor entre 2,0 e 5,0 cm?

pT3: Tumor maior que 5,0 cm?

pT4: Tumor de qualquer dimensão com extensão direta à pele ou à parede torácica (não inclui músculo peitoral)?

T4a: extensão à parede torácica; *T4b*: edema, ulceração ou nódulos-satélites na pele; *T4c*: T4a + T4b; *T4d*: carcinoma inflamatório?

pNx: Linfonodos regionais não avaliados?

pN0: Ausência de metástases?

Observação: grupos de células tumorais isoladas (ITC) são definidos por grupos pequenos de células (até 0,2 mm), por células tumorais isoladas ou por grupo com menos de 200 células em corte histológico único. ITC podem ser detectadas por análise histopatológica de rotina ou por método imuno-histoquímicos (IHQ). Linfonodos contendo apenas ITC são excluídos da contagem de linfonodos totais positivos para a classificação N, mas são incluídos no número total de linfonodos avaliados

pN0 (i–): Linfonodos regionais histologicamente sem metástases, IHQ negativa

pN0 (i+): Grupos de células malignas com até 0,2 mm e com até 200 células (detectados por hematoxilina e eosina ou imuno-histoquímica, inclusive ITC)

pN0 (mol–): Linfonodo histologicamente sem metástase, negativo para achados moleculares (RT-PCR)

pN0 (mol+): Positivo para achados moleculares (RT-PCR), mas nenhuma metástase detectada por exame histológico ou imuno-histoquímica

pN1: São divididos em:

pN1mi: Micrometástases (maiores que 0,2 mm e/ou mais que 200 células, mas com até 2,0 mm)

pN1a: Metástases em 1 a 3 linfonodos axilares, no mínimo 1 metástase maior que 2,0 mm

pN2a: Metástases em 4 a 9 linfonodos axilares (no mínimo 1 depósito tumoral maior que 2,0 mm)

pN3a: Metástases em 10 ou mais linfonodos axilares (no mínimo 1 depósito tumoral maior que 2,0 mm)

▸ Leitura complementar

ALVARENGA, CA, PARAVIDINO, PI, ALVARENGA, M *et al*. Reappraisal of immunohistochemical profiling of special histological types of breast carcinomas: a study of 121 cases of eight different subtypes. *J Clin Pathol* 65:1066-71, 2012.

AMERICAN JOINT COMMITTEE ON CANCER: AJCC Cancer Staging Manual, ed. 7, New York, Springer, 2009.

BALABRAM, D, TURRA, CM, GOBBI, H. Survival of patients with operable breast cancer (Stages I-III) at a Brazilian

public hospital – a closer look intocause-specific mortality. *BMC Cancer, 13*:434, 2013.
BOMBONATI, A, SGROI, DC. The molecular pathology of breast cancer progression. *J Pathol, 223(2)*:307-17, 2011.
BUERGER, H, OTTERBACH, F, SIMON, R *et al*. Different genetic pathways in the evolution of invasive breast cancer are associated with distinct morphological subtypes. *J. Pathol*, *189*:521-6, 1999.
Cancer Genome Atlas Network: Comprehensive molecular portraits of human breast tumours. *Nature, 490* (7418):61-70, 2012.
DABBS, DJ, SCHNITT, SJ, GEYER, FC *et al*. Lobular neoplasia of the breast revisited with emphasis on the role of E-cadherin immunohistochemistry. *Am J Surg Pathol*, *37(7):*e1-11, 2013.
ELLIS, IO. Intraductal proliferative lesions of the breast: morphology, associated risk and molecular biology. *Mod Pathol*, 23 (Suppl 2):S1-7, 2010.
Instituto Nacional de Câncer. Coordenação e Prevenção e Vigilância. Estimativa 2014: Incidência de Câncer no Brasil. http://www.ginasthma.org/local/uploads/files/GINA_Report_2015_Aug11.pdf.
LAKHANI, SR, ELLIS, IO, SCHNITT, SJ *et al.* (Eds), WHO Classification of Tumours of the Breast. Lyon, IARC, 2012.
MATOS, I, DUFLOTH, R, ALVARENGA, M *et al*. p63, cytokeratin 5, and P-cadherin: three molecular markers to distinguish basal phenotype in breast carcinomas. *Virchows Arch*, 447: 688-694, 2005.
MORROW, M, SCHNITT, SJ, NORTON, L. Current management of lesions associated with an increased risk of breast cancer. *Nat Rev Clin Oncol, 12(4)*:227-238, 2015.
PEROU, CM, SORLIE, T, EISEN, MB *et al.* Molecular portraits of human breast tumours. *Nature, 406*:747-752, 2000.
RAKHA, E, REIS-FILHO, JS, BAEHNER, F *et al.* Breast cancer prognostic classification in the molecular era: the role of histological grade. *Breast Cancer Res,* 12: 207, 2010.
REIS-FILHO, JS, MILANEZI, F, STEELE, D *et al.* Metaplastic breast carcinomas are basal-like tumours. *Histopathology, 49*:10-21, 2006.
SIMPSON, PT, GALE, T, REIS-FILHO, JS *et al.* Columnar cell lesions of the breast: the missing link in breast cancer progression? A morphological and molecular analysis. *Am. J. Surg. Pathol*, *29*:734-46, 2005.
SIMPSON, PT, REIS-FILHO, JS, GALE, T, LAKHANI, S. Molecular evolution of breast cancer. *J. Pathol*, *205*:248-54, 2005.
STJEPANOVIC, N, BEDARD, P,L. Elucidating the genomic landscape of breast cancer: how will this affect treatment? *Pharmacogenomics, 16(6)*:569-72, 2015.
VAN DE VIJVER, MJ, He, YD, VAN'T VEER, LJ *et al.* A gene-expression signature as a predictor of survival in breast cancer. *New Engl J Med*, *347*:1999-2009, 2002.

21

Patologia da Placenta, do Feto e da Gravidez

Daniel Ribeiro Moreira ■ Ana Maria Arruda Lana

Neste capítulo, serão abordadas as condições patológicas que comprometem os produtos da concepção, durante a gravidez e o parto. Tais entidades compreendem uma grande variedade de condições, algumas (p. ex., malformações congênitas) descritas nos capítulos referentes aos diferentes sistemas. Outras serão mostradas de forma resumida, uma vez que sua descrição pormenorizada requer publicação especializada, como as contidas na Leitura complementar, no final do capítulo. Também não serão aqui descritos os processos que se iniciam no período pós-natal, sem relação direta com a gestação e o parto.

Aspectos da normalidade

A alta complexidade estrutural e as variações morfológicas que acontecem no decorrer da gestação impedem uma descrição pormenorizada da morfologia da placenta normal em um texto como este. Serão apresentados aqui apenas os aspectos mais relevantes da macroscopia e da microscopia; recomenda-se aos interessados no assunto textos especializados como os de Lewis & Perrin (1999), Benirshcke, Kauffman & Baergen (2006) e Fox & Sebire (2007). A Figura 21.1 resume esquematicamente a estrutura morfológica da placenta.

A placenta a termo tem, em geral, forma discoide; o peso varia em função de diversos fatores, como o momento da ligadura do cordão umbilical, sendo em torno de 430 a 650 g, tomado após a retirada do excesso de sangue, das membranas e do cordão umbilical.

O ponto de inserção do cordão é, na maioria das vezes, levemente excêntrico ou central, na superfície fetal, a qual é vermelho-escura, lisa e revestida pelas duas membranas – âmnio e córion –, que se refletem nas margens da placenta para formar as membranas ovulares. Na placenta normal, o *âmnio* é fino, liso e transparente, deixando ver os vasos coriônicos, ramos dos vasos umbilicais que partem do ponto de inserção do cordão (Figura 21.2). A superfície materna, que fica em contato com o leito de implantação no útero durante a gestação, tem coloração vermelho-vinhosa e é muitas vezes dividida em lobos ou cotilédones, separados por sulcos que se continuam em septos no parênquima viloso (Figura 21.3). A superfície de corte tem coloração vermelho-escura e textura esponjosa, podendo-se notar o desenho dos lóbulos fetais, áreas arredondadas sem demarcação completa, cujo centro frequentemente tem aspecto amolecido, mais rarefeito, correspondendo à região de maior afluxo de sangue materno.

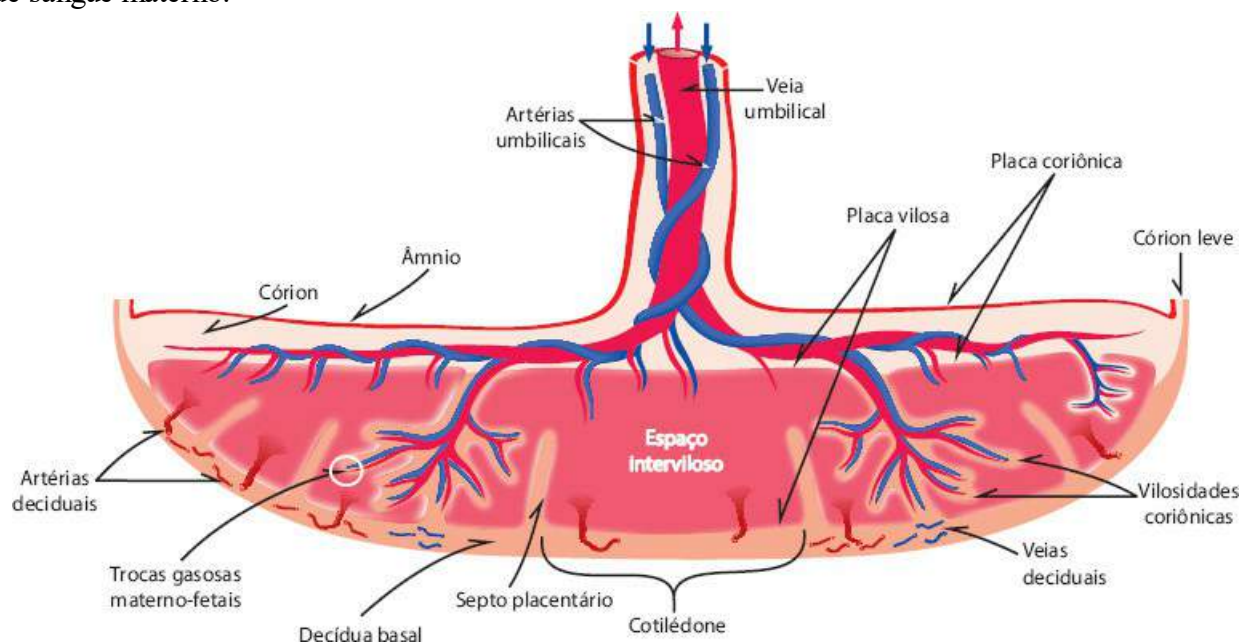



Figura 21.1 Representação esquemática da placenta.

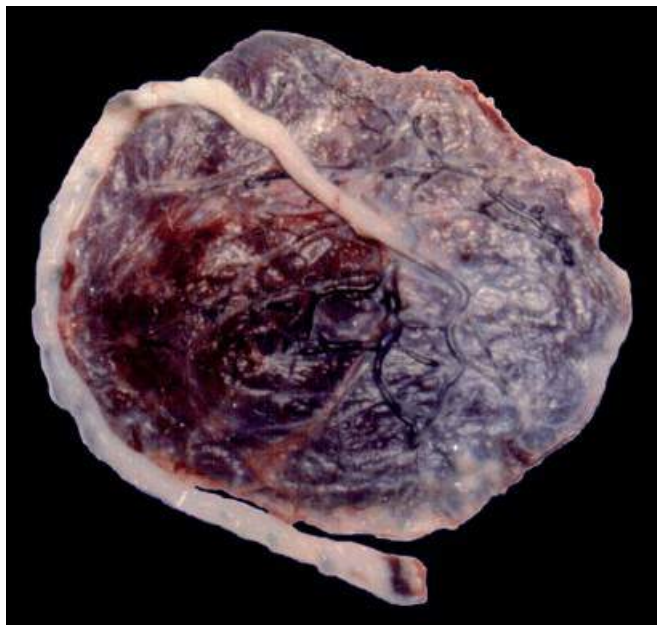



Figura 21.2 Placenta e cordão umbilical de gestação a termo. Aspecto macroscópico da face fetal, que está recoberta por âmnio fino, liso e transparente.

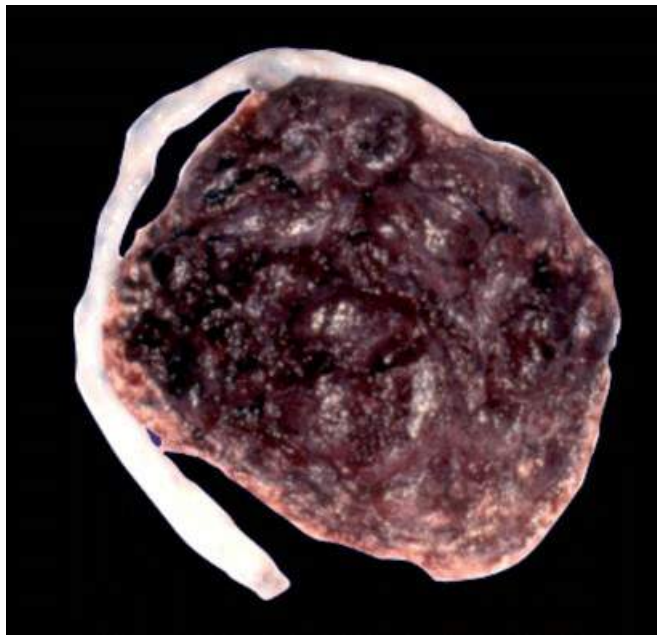



Figura 21.3 Placenta de gestação a termo. Superfície materna, com cotilédones bem delimitados, de coloração vermelho-escura.

O cordão umbilical, cujo comprimento médio é de cerca de 50 a 60 cm, contém normalmente duas artérias e uma veia, que correm ao longo da geleia ou gelatina de Wharton. Esta tem coloração brancacenta e está presente em quantidade que confere ao cordão um diâmetro em média de 1,0 cm.

A parte mais importante do parênquima placentário é a placa vilosa, constituída pelos vilos ou vilosidades coriônicas, ramificações arboriformes de troncos vilosos que partem do córion e que, por isso, são chamados em conjunto de *córion viloso* ou *frondoso*. O aspecto histológico e o grau de complexidade dos vilos modificam-se durante a gestação. Assim, no 1º trimestre são grandes, constituídos por estroma frouxo, contendo vasos de luz estreita em posição central e revestidos por duas camadas de trofoblasto: a interna, contínua, de citotrofoblasto; e a externa, o sinciciotrofoblasto. No estroma viloso estão presentes as células de Hofbauer, fagócitos de origem mesenquimal, presentes também no córion e no âmnio, positivos para os marcadores CD4, CD26 e CD1a e que expressam antígenos classe II de histocompatibilidade, o que indica sua possível atuação como célula apresentadora de antígenos.

Com o evoluir da gestação, formam-se vilos cada vez menores, com estroma mais escasso e mais denso, nos quais as células de Hofbauer são menos visíveis. Os capilares tornam-se periféricos, ao mesmo tempo que o revestimento trofoblástico se adelgaça em virtude da redução progressiva do número de células do citotrofoblasto. Na placenta a termo, as vilosidades terminais são pequenas (35 a 40 μm de diâmetro) e contêm capilares dilatados, próximos do sinciciotrofoblasto. Nas regiões em que este é delgado, formam-se as chamadas *membranas vasculossinciciais*, constituídas pela parede capilar e pelo citoplasma do sinciciotrofoblasto, as quais representam a barreira mínima de trocas entre o sangue fetal, presente dentro dos capilares, e o sangue materno, que circula no espaço interviloso; os núcleos do sinciciotrofoblasto deslocam-se para certos

pontos, onde formam agrupamentos chamados *nós sinciciais* (Figura 21.4).

As vilosidades coriônicas e os troncos vilosos são componentes fetais da placenta, assim como o âmnio e o córion, que formam a face fetal do órgão. Na superfície materna, encontra-se a decídua basal, formada por endométrio modificado (decidualizado) que contém duas camadas de fibrina, constituindo a única porção de origem materna. Na decídua, podem ser observadas as arteríolas espiraladas modificadas pela invasão trofoblástica prévia e que se abrem no espaço interviloso (ver adiante). As membranas fetais, que formam a bolsa que contém o feto, são também chamadas *córion leve* ou *liso*, em oposição ao córion frondoso ou viloso, por não apresentarem vilos, a não ser no primeiro trimestre gestacional, sofrendo posteriormente atrofia progressiva. As membranas fetais são formadas por âmnio, córion e a chamada decídua capsular, endométrio decidualizado que reveste as outras áreas da cavidade uterina e que adere às membranas fetais durante o crescimento do concepto.

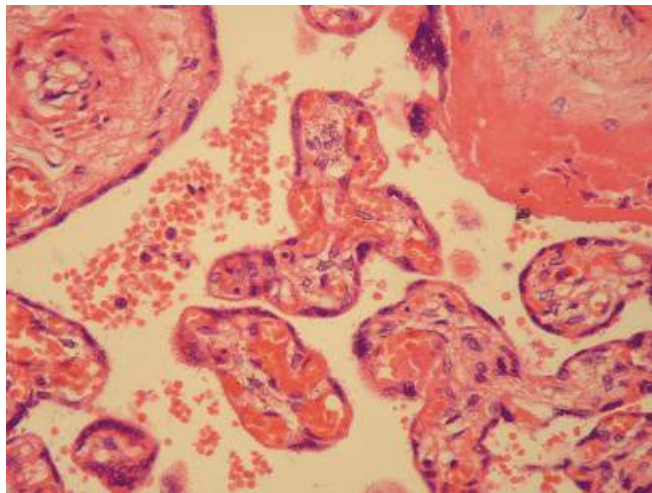



Figura 21.4 Vilosidades terminais de placenta a termo, normais. Capilares vilosos periféricos, com luz ampla e paredes finas, que formam, juntamente com o revestimento trofoblástico delgado, as membranas vasculossinciciais.

▸ Exame da placenta

A importância do exame anatomopatológico dos anexos fetais (placenta, com o cordão umbilical e as membranas) é reconhecida em todo o mundo há vários anos. Como órgão fetal, a placenta fica exposta às mesmas influências do ambiente intrauterino e a inúmeras agressões, de natureza diversa, que atingem o concepto. Conforme é consenso entre os estudiosos, o exame da placenta contribui de maneira importante para o diagnóstico de muitas doenças e para o esclarecimento de causas de morte intrauterina e no período neonatal.

Apesar de tão disponível, a placenta é um órgão ainda pouco enviado para exame anatomopatológico de rotina e, portanto, relativamente pouco examinado, exceto quando obtida por meio de curetagem uterina em casos de aborto precoce ou tardio. Tal realidade se deve a uma série de fatores, que vão desde a relativa desinformação (por parte de muitos obstetras e neonatologistas) acerca do conhecimento acumulado sobre os aspectos anatomopatológicos da placenta, até o custo do exame na clínica privada. A própria complexidade do órgão, que se modifica continuamente ao longo de um curto tempo de vida e que é posteriormente descartado, restringe o interesse por seu estudo mais aprofundado a um número relativamente limitado de patologistas especializados.

Na prática médica é inviável, ainda que desejável, que todas as placentas sejam examinadas. Recomenda-se, portanto, que a placenta seja encaminhada para exame anatomopatológico pelo menos nos casos de doença materna ou de intercorrências durante a gestação, morte fetal, em alguns casos de gemelaridade, na presença de sofrimento fetal, anomalias congênitas, doença no período neonatal precoce ou ainda quando parecer macroscopicamente anormal aos olhos do obstetra ou do neonatologista. O exame da placenta é, além disso, parte fundamental da necrópsia perinatal e do exame do aborto tardio, e costuma trazer subsídios valiosos para o esclarecimento do diagnóstico de doença materna ou fetal, da causa do aborto ou da morte intraútero, além de fornecer informações e dados estatísticos a serem somados aos já existentes.

Alterações do peso e da forma

O peso placentário mostra relação mais ou menos definida com o peso fetal. Placentas com peso reduzido estão presentes na doença hipertensiva materna e em outras condições que levam a retardo do crescimento intrauterino, estando associadas a aumento da natimortalidade ou a risco aumentado de déficit neurológico na infância.

Placenta volumosa e pesada é encontrada no diabetes materno. Quando, além disso, é pálida e tem edema, o feto é, em geral, hidrópico, como ocorre nos casos de isoimunização materno-fetal (Rh) ou de hidropisia não imunitária, por exemplo em infecções, especialmente a causada pelo parvovírus B19.

A forma da placenta, habitualmente discoide ou ovoide, varia de acordo com as condições encontradas no leito de implantação no útero ou com falha de reabsorção do córion leve. Assim, pode apresentar formas anormais que vão desde a presença de lobos acessórios ou alterações raras, como a chamada placenta membranácea, na qual não se forma o córion leve.

Alterações desse tipo são causas de hemorragia uterina, especialmente no pós-parto.

Anomalias de inserção

O blastocisto humano implanta-se normalmente no segmento superior do útero, sendo ainda pouco conhecidos os fatores que controlam o local da nidação. Anomalias de implantação são frequentes e podem ser causa de interrupção da gravidez e de morte fetal (p. ex., gravidez ectópica) ou de complicações, como hemorragias (p. ex., placenta prévia). As principais formas de inserção anômala da placenta estão descritas a seguir.

Gravidez ectópica

O termo ectópica refere-se à gravidez que se desenvolve fora da sua localização normal, ou seja, a cavidade uterina. Sua incidência vem crescendo nos últimos anos, provavelmente associada à utilização de técnicas de reprodução assistida. Na grande maioria dos casos (98%), ocorre na tuba uterina, principalmente nos terços médio e distal; mais raramente, desenvolve-se nas fímbrias ou na porção intersticial (intrauterina) da tuba. Ainda mais raras são a gravidez abdominal, a ovariana ou a do canal cervical.

Os fatores etiológicos mais apontados são os que causam retardo na passagem do ovo pela tuba: (a) componente mecânico, como processos inflamatórios ou cirurgias prévias (salpingoptripsia); (b) condições que aumentam a receptividade tubária, como endometriose; (c) distúrbios funcionais; (d) fatores relacionados com a própria motilidade do ovo.

Na gravidez ectópica, a placenta é acreta, ou seja, implantada em leito desprovido de decídua (ver adiante). A ruptura da tuba, principal complicação nessa localização, ocorre quando o trofoblasto se infiltra na parede tubária até a serosa. A principal consequência é hemorragia, que pode resultar em quadro de abdome agudo e choque, constituindo emergência cirúrgica das mais graves e importante causa de morte materna.

Placenta prévia

Placenta prévia refere-se à placenta de implantação baixa, sobre o óstio interno do canal cervical, e "prévia" em relação à apresentação fetal; é a principal causa de hemorragia no terceiro trimestre de gestação. Placenta prévia ocorre em cerca de 0,5 a 1% das gestações que atingem o terceiro trimestre e associa-se a multiparidade, idade materna avançada, abortos prévios e gravidez múltipla. De acordo com sua posição em relação ao óstio, é dividida em: (a) central ou total, quando recobre inteiramente o óstio interno; (b) lateral ou marginal, quando a margem da placenta situa-se próximo ao óstio, sem ocluí-lo; (c) parcial, quando oclui parte do óstio. O primeiro tipo representa a forma mais grave e requer diagnóstico precoce.

Placenta acreta

Placenta acreta consiste na ausência de parte ou de toda a decídua basal, ficando as vilosidades coriônicas aderidas diretamente ao miométrio, o que impede a separação e a eliminação natural da placenta após a expulsão do feto. Ao que tudo indica, é devida a falha na transformação decidual por endométrio deficiente. Placenta acreta ocorre também quando o ovo se implanta em locais onde não há endométrio para formar decídua (p. ex., no segmento inferior do útero, na endocérvice ou fora da cavidade uterina), sendo, portanto, achado constante na gravidez tubária e abdominal e frequente na placenta prévia. Placenta acreta é classificada em três tipos, de acordo com o grau de penetração dos vilos na parede uterina: (a) acreta (vera), quando as vilosidades invadem superficialmente o miométrio; (b) increta, quando penetram mais profundamente; (c) percreta, quando atravessam toda a parede do útero, o que resulta muitas vezes em ruptura do mesmo.

Condições predisponentes mais comuns são: cesarianas e curetagens uterinas prévias, implantação cornual, cicatrizes uterinas, leiomiomas e multiparidade. As principais consequências resultam da retenção da placenta inteira, sendo necessária remoção manual ou histerectomia; quando a área de acretismo é pequena e apenas uma porção da placenta fica retida, forma-se o chamado *pólipo placentário*, causa de hemorragia no período puerperal tardio.

Descolamento prematuro da placenta

Consiste na separação parcial da placenta antes do trabalho de parto. Associa-se frequentemente a pré-eclâmpsia e a hipertensão arterial durante a gravidez, embora possa ocorrer também em mulheres normotensas, em casos de traumatismo e em usuárias de drogas (*crack*). As consequências principais são hemorragia vaginal e hematoma retroplacentário (Figura 21.5). Este aparece como coágulo de volume variável, aderente à superfície materna; os mais antigos, quando removidos, deixam área de depressão, com infarto viloso adjacente.

▸ A placenta nas doenças maternas

As principais doenças maternas que afetam a placenta e, em consequência, o feto estão relacionadas com distúrbios no fluxo sanguíneo materno, de natureza qualitativa ou quantitativa. No primeiro tipo incluem-se: (a) anemia materna; (b) hipóxia (por doenças cardiorrespiratórias, altitude elevada); (c) alterações metabólicas (desnutrição, doença renal, diabetes e outras doenças endócrinas). Os distúrbios de ordem quantitativa ocorrem em um grupo de condições que se enquadram no conceito de *doença vascular uteroplacentária* e compreendem: (a) hipertensão essencial; (b) pré-eclâmpsia/eclâmpsia; (c) diabetes melito; (d) imunopatias, representadas por doenças como o lúpus eritematoso ou a síndrome de anticorpos antifosfolipídeos. Todas essas são entidades prevalentes e de grande importância clínica, estando associadas a mortalidade materna e perinatal, como é o caso da pré-eclâmpsia/eclâmpsia. Do mesmo modo, *infecções maternas* representam condições frequentes que afetam o concepto e causam lesões placentárias de gravidade e extensão variáveis.

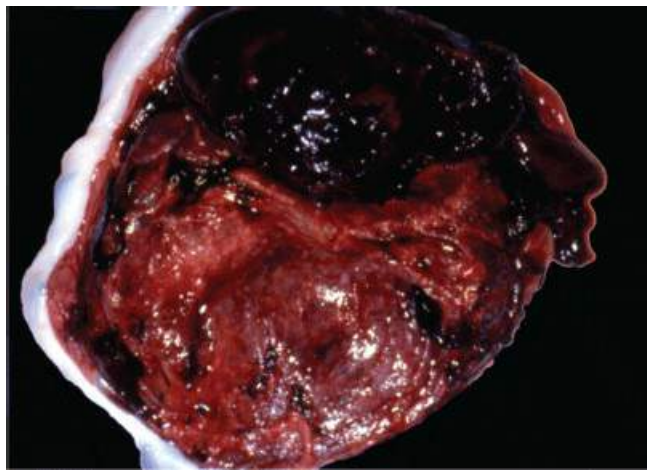



Figura 21.5 Hematoma retroplacentário volumoso ocupando extensa área de depressão na superfície materna (*porção superior da foto*), em caso de descolamento prematuro da placenta.

Os efeitos da doença vascular uteroplacentária e suas repercussões sobre o feto dependem da extensão das lesões e da reserva funcional da placenta. Infartos, por exemplo, comprometem o feto apenas quando são muito extensos e/ou numerosos e quando o parênquima restante apresenta alterações hipóxicas acentuadas. Descolamento prematuro da placenta e hematoma retroplacentário constituem emergência séria, pois são causa de sofrimento fetal agudo e de complicações maternas. Nos casos de doença vascular grave, as consequências mais importantes são retardo do crescimento fetal, hipóxia intrauterina e morte perinatal. Os fetos que sobrevivem à hipóxia podem desenvolver sequelas sérias, sobretudo neurológicas (p. ex., paralisia cerebral). As principais doenças desse grupo estão descritas adiante.

Pré-eclâmpsia/eclâmpsia

Pré-eclâmpsia e *eclâmpsia*, que constituem a complicação obstétrica mais estudada e de maior interesse, são as principais responsáveis por taxas elevadas de mortalidade perinatal e materna no Brasil, com incidência de aproximadamente 4% das gestações que ultrapassam o primeiro trimestre. Na maioria dos casos, a pré-eclâmpsia ocorre em primigestas e manifesta-se após 20 semanas de gravidez. Trata-se de doença da gravidez e não simplesmente uma outra forma de hipertensão arterial. Na doença ocorrem, de forma sistêmica, disfunção endotelial, vasoconstrição, hipercoagulabilidade sanguínea e aumento da permeabilidade vascular, acompanhados de hipoperfusão de vários órgãos, inclusive a unidade fetoplacentária. Clinicamente, a *pré-eclâmpsia* manifesta-se com hipertensão arterial e proteinúria de intensidade e duração variáveis, geralmente no segundo trimestre. Edema, no passado um de seus critérios diagnósticos, é hoje considerado pouco específico de pré-eclâmpsia, uma vez que ocorre com demasiada frequência em gestações normais. Apesar disso, edema é sinal praticamente constante na doença, podendo ser acentuado e deformante. Nas formas mais graves da doença, ocorrem alterações hepáticas e manifestações ligadas ao sistema nervoso central, como cefaleia e distúrbios visuais. Quando a esses sintomas se somam convulsões, tem-se a *eclâmpsia.* Em cerca de 10% dos casos, coexiste a *síndrome HELLP* (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*), em que surgem anemia hemolítica, elevação sérica de enzimas hepáticas e trombocitopenia.

Patogênese

A pré-eclâmpsia é uma doença sistêmica da gravidez cuja origem está na placenta. Aliás, a única possibilidade de cura da doença é a remoção da placenta, o que reforça o papel desta na sua patogênese. Tudo indica que o quadro deve-se a anormalidades no processo normal de modificação das artérias espiraladas pelas células do trofoblasto. Em uma gestação normal, as arteríolas espiraladas, ramos da artéria uterina que deságuam no espaço interviloso, sofrem processo de remodelação promovido pela invasão de células trofoblásticas no leito placentário, as quais penetram nos vasos, substituem as células endoteliais normais e promovem destruição das fibras elásticas e musculares. Essas alterações, de natureza adaptativa, reduzem a contração dos vasos em resposta a estímulos nervosos ou humorais e transformam uma circulação originalmente de baixo fluxo e alta resistência em uma de alto fluxo e baixa resistência, garantindo perfusão mais abundante e regular no espaço interviloso. A invasão trofoblástica no leito placentário ocorre em "ondas" que se formam precocemente na gestação, iniciando-se na porção decidual das arteríolas; por volta da 15ª semana de gestação, uma segunda onda atinge o miométrio, próximo da interface miométrio-decidual do leito placentário; no final da gravidez, mais de 90% dos vasos do leito encontram-se remodelados. Os fatores que regulam esse processo são complexos e envolvem as células trofobláticas, que liberam proteases e outros fatores que interagem com a matriz extracelular da decídua, por meio de integrinas.

Na pré-eclâmpsia, ocorre falha na modificação da porção miometrial das artérias espiraladas induzidas pelo trofoblasto, o que mantém a constituição não gestacional delas; com isso, persistem o calibre e a resistência de artérias não gravídicas. Deficiência na adaptação vascular do leito placentário foi originalmente descrita na pré-eclâmpsia, embora não seja exclusiva desta, podendo ocorrer também em outras formas de hipertensão arterial na gravidez e mesmo em outras condições. Na pré-eclâmpsia, é classicamente aceito que a deficiência ocorre principalmente na interface miométrio-decidual, ou seja, associada

à segunda onda de invasão trofoblástica. Obstáculos à invasão do trofoblasto podem estar ligados a determinadas interações entre decídua e trofoblasto. Células deciduais expressam moléculas KIR (*killer immunoglobulin receptors*), que ativam as células trofoblásticas a se tornarem mais invasivas. Mães cujas células deciduais expressam KIR minimamente ativantes e cujo trofoblasto expressa o antígeno HLA-C2 estão mais sujeitas a desenvolver pré-eclâmpsia; tal combinação parece reduzir a penetração do trofoblasto no miométrio e as mudanças nas artérias deciduais.

Por mecanismos ainda pouco conhecidos, as artérias não modificadas acabam por sofrer redução da luz, necrose fibrinoide da parede e acúmulo de células espumosas, constituindo a lesão denominada *aterose aguda*, um dos achados morfológicos da pré-eclâmpsia. Tal lesão, no entanto, também pode ser encontrada no grupo das doenças conhecidas em conjunto como *doença vascular uteroplacentária*. A consequência dessa lesão vascular é a isquemia da placa vilosa, que causa infartos placentários e leva a hipóxia fetal intrauterina ou mesmo morte fetal. A aterose aguda é uma lesão característica, porém não específica da pré-eclâmpsia.

Na doença vascular uteroplacentária, a aterose aguda pode resultar de: (a) doença vascular prévia (hipertensão essencial, lúpus eritematoso, síndrome do anticorpo antifosfolipídeo e diabetes); (b) deficiência na remodelação vascular pelo trofoblasto (pré-eclâmpsia e eclâmpsia); (c) estresse oxidativo. O mecanismo pelo qual uma falha na remodelação vascular pelo trofoblasto leva a aterose aguda parece ter fundo imunitário, uma vez que depósitos intramurais de imunoglobulinas e complemento (C3) nas artérias espiraladas são descritos na pré-eclâmpsia. Lesões vasculares semelhantes são também encontradas no lúpus eritematoso, na presença de anticorpos maternos antifosfolipídeos (anticardiolipina, anticoagulante lúpico) e em casos de retardo do crescimento fetal.

Outra possibilidade patogenética é desequilíbrio entre fatores angiogênicos e antiangiogênicos, com predomínio dos últimos. Os fatores angiogênicos (sobretudo o fator de crescimento do endotélio vascular [VEGF], fator de crescimento placentário [PlGF] e fator de crescimento transformante β [TGF-β]) são essenciais para o desenvolvimento e a integridade dos vasos placentários. O principal receptor do VEGF é o Flt1; o do TGF-β, a endoglina. Formas solúveis desses receptores (sFlt1 e sEng, respectivamente) são sintetizadas pelo trofoblasto no início da gestação. Se se ligam ao VEGF e ao TGF-β na circulação, sFlt1 e sEng impedem que estes fatores de crescimento se liguem aos seus receptores celulares; com isso, não há estímulo angiogênico adequado. Desse modo, portanto, sFlt1 e sEng comportam-se como fatores antiangiogênicos. Defeitos na angiogênese resultam em invasão inadequada do trofoblasto e, portanto, hipoperfusão da placenta. Parece que, em resposta a hipóxia placentária, na pré-eclâmpsia existe elevação de sFlt1 e de sEng durante toda a gravidez, o que pode contribuir para disfunção endotelial, redução da invasão trofoblástica e defeito na vascularização placentária. Ao lado disso, elevação de sFlt1 e sEng também se correlaciona com redução na síntese de óxido nítrico (NO) pelo endotélio (o TGF-β induz a síntese de NO). O NO é vasodilatador e reduz a resistência vascular periférica na gestação.

Dentro dessas considerações, a pré-eclâmpsia é entendida como uma doença sistêmica em que a interação anormal entre o trofoblasto e o endotélio das artérias espiraladas estimula a liberação, pela placenta, de substâncias diversas, cujo efeito principal e predominante é *vasoconstrição*, que atinge diversos órgãos e eleva a resistência vascular periférica e a pressão arterial, promovendo hipoperfusão tecidual generalizada. Além desses, alterações no sistema renina-angiotensina-aldosterona, estresse oxidativo (radicais livres), resposta inflamatória, distúrbios imunitários e suscetibilidade genética também parecem ter papel patogenético. Há indícios ainda de que ocorre aumento na sensibilidade a vasopressores endógenos, como o hormônio antidiurético, adrenalina, noradrenalina e, principalmente, angiotensina II (possivelmente pela formação de autoanticorpos que se ligam e ativam o receptor da angiotensina). Hipoperfusão renal provoca diminuição na taxa de filtração glomerular, proteinúria e retenção de sódio e água. Além disso, vasoespasmo promove lesão endotelial e favorece trombose, com consumo de plaquetas e fibrinogênio. Possivelmente pela redução na síntese de prostaciclina (PGI_2, vasodilatadora e antitrombótica) pelo endotélio por inibição do VEGF e TGF-β, também surge estado de hipercoagulabilidade. Nos casos mais graves, ocorre *coagulação intravascular disseminada (CID)*, com hemorragias espontâneas e lesões em vários órgãos (rins, fígado, sistema nervoso central). A *microangiopatia trombótica* provoca hemólise, elevação de enzimas hepáticas e insuficiência renal aguda. Tal quadro, de enorme gravidade, constitui a *síndrome HELLP*, que pode se sobrepor à pré-eclâmpsia. Nesse contexto, lesão/disfunção endotelial causada por fatores antiangiogêncios, inflamação, alterações imunitárias e hipóxia são o denominador comum.

Do que foi comentado, fica claro que distúrbio na invasão trofoblástica parece ser crítico na patogênese da pré-eclâmpsia; desse distúrbio resulta isquemia/hipóxia placentária, que tem papel destacado no processo. Alguns dos conhecimentos acumulados sobre a patogênese da pré-eclâmpsia encontram-se esquematizados na Figura 21.6.

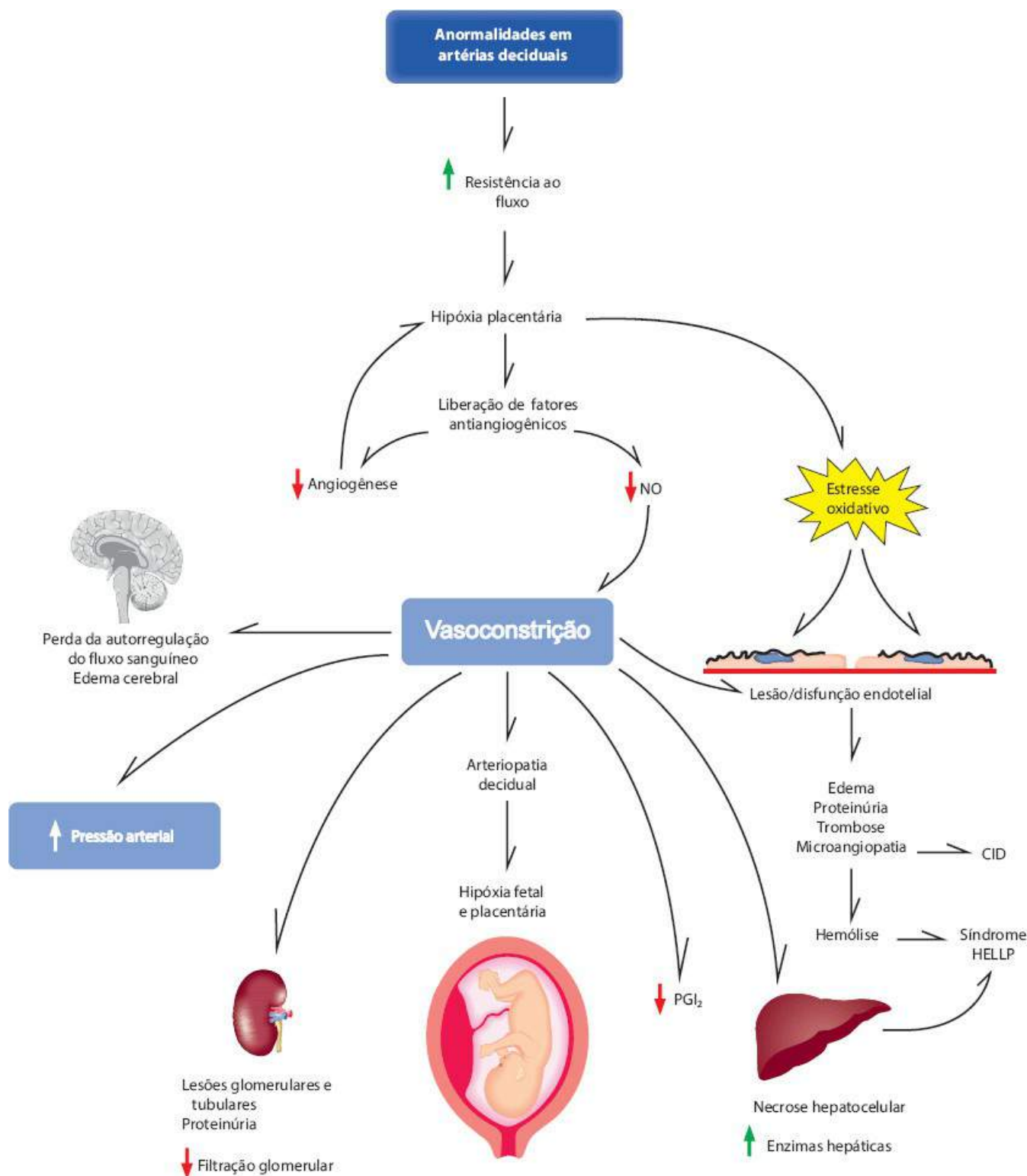



Figura 21.6 Possíveis mecanismos patogenéticos envolvidos na pré-eclâmpsia/eclâmpsia. A alteração básica parece ser anormalidade nas modificações nas artérias deciduais provocadas pelo trofoblasto. Sem a devida invasão trofoblástica da parede arterial, não há relaxamento vascular, e o fluxo sanguíneo na placenta fica reduzido. Parece que, em estados de hipóxia, a placenta libera moléculas solúveis de Flt1 e de endoglina, que impedem, respectivamente, a ação de VEGF e TGF-β, estes promotores da angiogênese (o TGF-β estimula também a síntese de NO, que é vasodilatador). Como resultado, surge vasoconstrição, que resulta em transtornos no sistema nervoso central, no fígado, nos rins e na própria unidade feto-placentária, além de aumentar a pressão arterial e lesar o endotélio dos vasos. Lesão endotelial leva a: (a) aumento da permeabilidade vascular, com edema e proteinúria; (b) microangiopatia, que favorece a formação de microtrombos e hemólise, que podem resultar em coagulação intravascular disseminada (CID) e síndrome HELLP (*hemolysis, elevated liver enzymes, low platelets*); (c) redução na síntese de PGI_2, o que agrava a vacoconstrição.

Aterose aguda, também denominada arteriopatia decidual e descrita inicialmente na pré-eclâmpsia, inicia-se com a

deposição de lipídeos nas células da média e da íntima das pequenas artérias musculares; com o passar do tempo, ocorre necrose dessas células e liberação de gorduras; macrófagos intimais fagocitam esses lipídeos e adquirem aspecto espumoso típico (Figura 21.7). Associam-se necrose fibrinoide da parede, trombose e, às vezes, infiltrado inflamatório mononuclear perivascular. Infarto placentário é a lesão mais comumente encontrada na pré-eclâmpsia, mas ocorre também em outras condições que levam a obstrução dos vasos uteroplacentários. Macroscopicamente, infartos são mais bem observados na superfície de corte como áreas bem delimitadas, basais ou compreendendo toda a espessura do órgão, de consistência firme e sem o aspecto esponjoso característico da placa vilosa (Figura 21.8). Quando recentes, têm coloração vermelho-escura, podendo passar despercebidos; infartos antigos são branco-amarelados.

Ao microscópio, notam-se necrose de coagulação das vilosidades e deposição de fibrina. Diferentemente dos de outros órgãos, os infartos placentários não induzem reação inflamatória evidente nem cicatrização. Lesões das vilosidades coriônicas, de natureza hipóxica, são secundárias a isquemia. As vilosidades tornam-se deformadas e com diâmetro reduzido. Os capilares são estreitados e há redução das membranas vasculossinciciais, com aumento do conteúdo de colágeno do estroma e do número de nós sinciciais (alterações de Tenney-Parker). Podem ser vistos ainda espessamento da membrana basal trofoblástica e proliferação do citotrofoblasto; hematoma retroplacentário é possível com-plicação.

Em muitos órgãos maternos, surgem lesões de hipoperfusão. Fígado e suprarrenais mostram áreas de necrose e hemorragia. No coração, encontram-se áreas de necrose subendocárdica. Nos rins, surge sobretudo a chamada endoteliose, caracterizada por edema e vacuolização das células endoteliais e redução dos espaços pericapilares; além desses, notam-se também depósitos subendoteliais de fibrina. No cérebro, são vistos microtrombos, edema e focos de hemorragia.

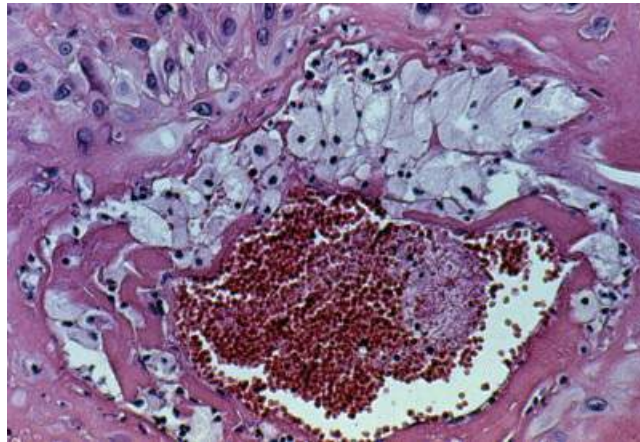



Figura 21.7 Aterose aguda decidual. Numerosos macrófagos espumosos na íntima e na média de artéria uteroplacentária em caso de pré-eclâmpsia.

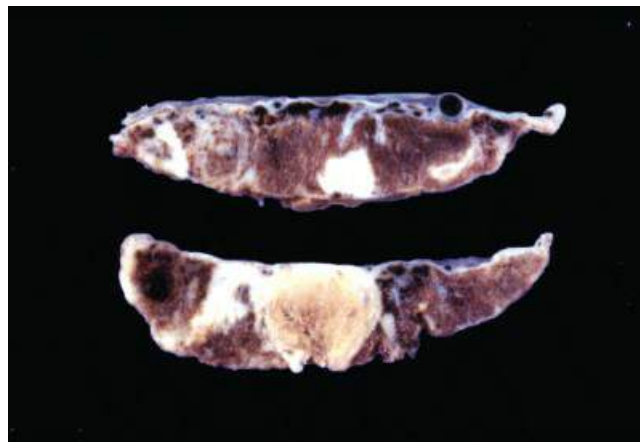



Figura 21.8 Infartos placentários antigos (*brancos*) na superfície de corte da placenta. Gestante com hipertensão arterial crônica.

Diabetes melito

Qualquer forma clínica de diabetes melito pode ocorrer durante a gestação (ver Capítulo 29), com repercussões variáveis sobre o concepto. A forma que se inicia ou é diagnosticada na gravidez (diabetes gestacional) e que pode persistir após o parto compreende: (1) diabetes desenvolvido no 2º ou 3º trimestre gestacional; (2) diabetes tipo 1 e tipo 2 incipientes ou que se desenvolvem no último trimestre; (3) tolerância diminuída à glicose não diagnosticada antes da gravidez. Diabetes melito é causa de aborto, prematuridade, macrossomia fetal e anomalias congênitas. Quando a doença é bem controlada durante a gestação, a placenta pode ter aspecto normal. No diabetes mal controlado, costuma ser volumosa, mais pesada e espessa; o cordão umbilical possui geleia abundante e é bem mais comum a ocorrência de artéria umbilical única (ver

adiante). Ao microscópio, chamam atenção a relativa imaturidade e edema dos vilos, espessamento da membrana basal trofoblástica e associação com alterações vasculares da circulação fetal, entre elas trombose.

O feto, comumente macrossômico e com visceromegalias, responde à hiperglicemia com hiperplasia das ilhotas de Langerhans e hiperinsulinismo, com consequências que incluem hipoxemia crônica, policitemia, hipoglicemia neonatal, tendência a desenvolver trombose (especialmente da veia renal) e doença das membranas hialinas (ver Capítulo 14). Entre as anomalias congênitas que mais frequentemente constituem a embriopatia diabética, encontram-se malformações cardíacas, renais, do sistema nervoso central, fenda palatina e defeitos de membros, além da condição conhecida como regressão ou displasia caudal (defeitos na coluna sacral, redução de membros, malformações do trato urinário etc.). No diabetes acompanhado de nefropatia, é comum a coexistência de doença vascular uteroplacentária com retardo do crescimento fetal, placenta pequena e infartos placentários.

Neoplasias malignas

Neoplasias malignas maternas não raramente acometem a placenta e complicam a gravidez. Metástases para o feto, no entanto, não são comuns. As neoplasias sólidas que mais frequentemente se disseminam para a placenta são melanoma, carcinoma da mama e tumores malignos do trato digestivo. O melanoma é o único câncer no qual já foram demonstradas metástases no feto.

Figura 21.9 Metástases placentárias de carcinoma gástrico. Superfície de corte com nódulos brancacentos disseminados na placa vilosa, os quais correspondem microscopicamente a agrupamentos de células neoplásicas no espaço interviloso.

Na placenta, êmbolos de células tumorais, de tamanho e número variáveis, em geral ficam confinados ao espaço interviloso ou, mais raramente, se infiltram no estroma das vilosidades; podem ser visíveis macroscopicamente como pequenos nódulos brancacentos na superfície de corte (Figura 21.9).

As neoplasias primárias da placenta serão abordadas adiante (ver Doença trofoblástica gestacional).

▸ Alterações das membranas

▸ **Anomalias de inserção.** Placenta extracorial caracteriza-se por anormalidade na inserção das membranas fora das margens placentárias. Existem dois tipos: (1) placenta circunvalada, em que o córion leve se insere no disco placentário, a certa distância do cordão, e forma um anel fibroso que reduz a área do córion frondoso, ficando tecido viloso descoberto na periferia; (2) placenta circumarginada, na qual não se forma anel na inserção e as margens são recobertas por quantidade variável de fibrina. Há formas parciais de cada tipo, e os dois tipos podem associar-se na mesma placenta. A placenta circunvalada é mais rara, sendo significativamente mais frequente em associação com hemorragia anteparto e prematuridade.

▸ **Modificações da coloração.** Diversas condições podem modificar a coloração vermelho-escura ou azulada da face fetal da placenta normal. Nas infecções amnióticas, ela se torna esbranquiçada ou amarelada; nas doenças hemolíticas, ocorre impregnação pelo pigmento verde-amarelado de bilirrubina; em todas as condições que se acompanham de sofrimento fetal intrauterino, há impregnação por mecônio (fezes fetais), eliminado *in utero* em consequência do aumento do peristaltismo intestinal e do relaxamento do esfíncter anal. No sofrimento fetal agudo, a coloração do âmnio é verde-escura (mecônio recente), passando para verde-oliva ou acastanhada quando a impregnação é antiga. Microscopicamente, o pigmento meconial é identificado no interior de macrófagos do âmnio e do córion, podendo ocorrer hiperplasia do epitélio amniótico e lesões regressivas nas células musculares lisas dos vasos umbilicais e coriônicos.

▸ **Âmnio nodoso.** Consiste em nódulos pequenos (1 a 2 mm de diâmetro, ou menores), constituídos por células epiteliais fetais descamadas e vérnix caseoso, em geral numerosos evisíveis na superfície do âmnio placentário e das membranas (Figura 21.10). Ocorre geralmente em associação com oligoidrâmnio (redução do volume do líquido amniótico), quando a concentração de escamas córneas fetais está aumentada e os movimentos do feto, comprimido na cavidade amniótica, causam atrito na superfície e focos de erosão do âmnio, onde as escamas se depositam. Âmnio nodoso está presente classicamente na agenesia renal, mas também em malformações do sistema urinário acompanhadas de diminuição ou ausência da produção ou eliminação de urina fetal, como é o caso de rins císticos, de válvula da uretra posterior e de outras uropatias obstrutivas.

▸ **Bridas amnióticas.** São aderências entre o âmnio e partes fetais e associam-se com certa frequência a defeitos fetais

em membros, craniofaciais ou viscerais, sendo mais encontradas em abortos. Ao que parece, ocorrem por ruptura do âmnio, resultando na formação de faixas que, circundando partes fetais originalmente bem formadas, levam à sua constrição e até amputação (reabsorção). Outras anomalias associadas às bridas amnióticas incluem fenda labial e palatina, defeitos oculares, encefalocele e gastrosquise (defeito de fechamento da parede abdominal, com exteriorização de vísceras).

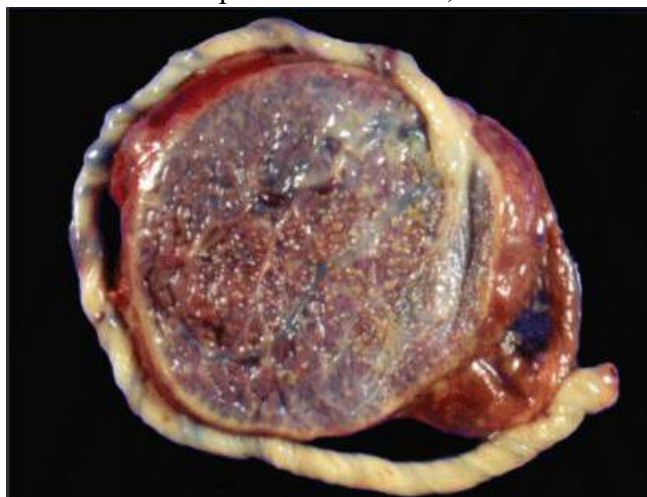



Figura 21.10 Âmnio nodoso. Na superfície fetal, notam-se múltiplos nódulos confluentes, fazendo saliência no âmnio. Neonato com agenesia renal bilateral.

Alterações do cordão umbilical

Inserção anômala. Em cerca de 1% das placentas, o cordão umbilical insere-se fora do disco placentário, nas membranas fetais, constituindo a chamada *inserção velamentosa*. Nesse caso, os vasos umbilicais percorrem trajeto de extensão variável nas membranas antes de penetrarem na placa coriônica. Esse tipo de inserção é mais frequente em gestações gemelares, havendo também correlação com malformações fetais e artéria umbilical única. Além disso, associa-se a maiores morbidade e mortalidade perinatais, uma vez que os vasos podem ser comprimidos ou até rompidos durante o trabalho de parto, constituindo complicação rara, mas de enorme gravidade, a chamada *vasa previa* (Figura 21.11).

Comprimento anormal. Ao nascimento, o tamanho do cordão umbilical varia consideravelmente, havendo evidências de que sua extensão máxima se forma até 28 semanas de gestação. Nas gestações a termo, o comprimento médio do cordão é de cerca de 50 a 60 cm. Há relatos de cordões diminutos, em geral acompanhados de malformações graves, e de outros com até 300 cm. Cordões curtos são encontrados em associação com defeitos da parede abdominal e com outras anomalias congênitas. Quando muito longos, tendem a formar circulares em torno de partes fetais, bem como nós verdadeiros, nos quais coexistem frequentemente trombose e/ou hemorragia; também predispõem a prolapso do cordão no canal do parto. Tais ocorrências podem levar a asfixia fetal, resultando em morte ou em sequelas neurológicas.

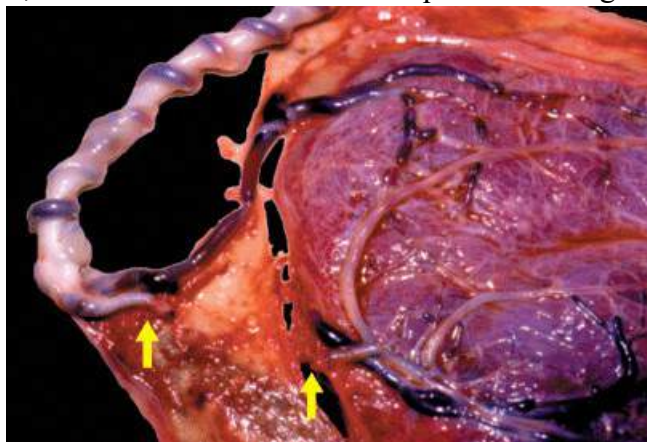



Figura 21.11 Inserção velamentosa do cordão, com ruptura de *vasa previa* (*setas*), em caso de morte fetal durante o parto.

Torção excessiva e constrição. O cordão normal é leve a moderadamente espiralado, na maioria das vezes no sentido horário, em consequência do crescimento mais rápido dos vasos em relação à síntese da geleia de Wharton que lhes serve de suporte. Torção excessiva e zonas de constrição ocorrem provavelmente por deficiência na formação da geleia, sendo mais encontradas em abortos ou em fetos macerados. O ponto de constrição é encontrado geralmente na extremidade fetal do cordão. Torção e constrição do cordão são vistas também quando o cordão circunda partes fetais, o que indica que podem ser secundárias a eventos intrauterinos (Figura 21.12).

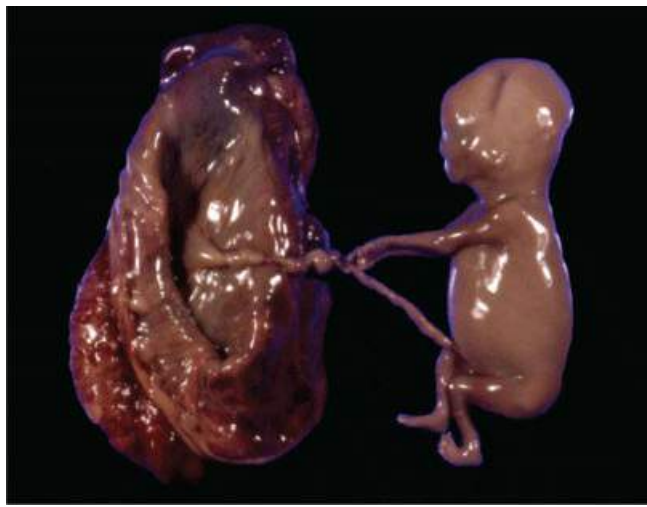



Figura 21.12 Circular de cordão umbilical em torno de extremidades fetais. Torção acentuada e áreas de constrição do segmento placentário do cordão. Feto de 13 semanas, macerado.

▸ **Artéria umbilical única.** Uma das anomalias congênitas mais comuns na espécie humana é ausência de uma das artérias umbilicais. Tal alteração ocorre em cerca de 1% dos nascimentos e, apesar de encontrada em fetos e placentas normais, associa-se muitas vezes a anomalias placentárias (placenta circunvalada, inserção velamentosa do cordão) ou a malformações fetais. Essas anomalias são, em geral, grosseiras e muitas vezes estão relacionadas com alterações cromossômicas. Artéria umbilical única é também mais comum em gestações gemelares (8,8%) e mostra incidência aumentada (3 a 5%) nos recém-nascidos de mães diabéticas, especialmente nas gestações complicadas por acidose. Não há ainda muita certeza quanto à sua patogênese. Admite-se que possa resultar de agenesia (ausência de formação) ou, talvez mais frequentemente, de atrofia de uma das artérias. Recomenda-se que sejam examinados vários cortes do cordão umbilical para se confirmarem a existência e a natureza da lesão. Artéria umbilical única pode ser diagnosticada por ultrassonografia fetal. Quando não acompanhada de outras alterações, não causa transtornos no período neonatal.

▸ Infecções intrauterinas

Infecções intrauterinas, tópico importante na patologia placentária por sua frequência e sua potencial gravidade, são causadas por agentes variados que atingem o concepto por vias diversas (Figura 21.13). Mais comumente, as infecções se dão por via ascendente (através do canal endocervical) ou por via hematogênica (através do sangue materno). Mais raramente, são adquiridas como complicação de procedimentos propedêuticos ou terapêuticos, como amniocentese, biópsia de vilosidades coriônicas, transfusão intrauterina e coleta percutânea de sangue do cordão umbilical (cordocentese).

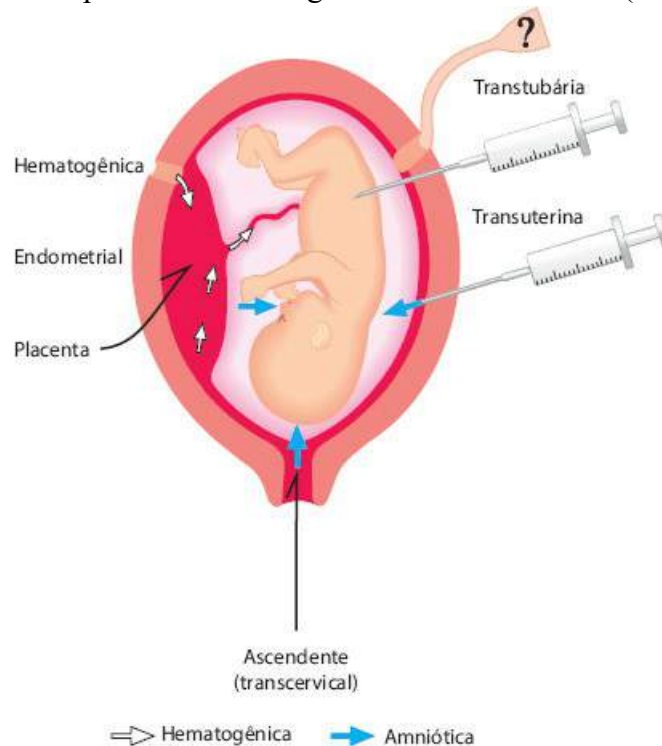



Figura 21.13 Vias de infecção intrauterina.

Infecções ascendentes

Infecções ascendentes são comuns e quase sempre estão associadas a ruptura precoce das membranas, parto prematuro e aborto espontâneo no segundo trimestre de gestação. A infecção pode ser tanto a causa como resultar da ruptura precoce das

membranas e de parto prematuro, pela produção e liberação de prostaglandinas no âmnio infectado, o que leva a contrações uterinas.

Os agentes etiológicos predominantes são bactérias, especialmente *Escherichia coli* e estreptococos; também são responsabilizados estafilococos, bacteroides, *Proteus mirabilis*, *Listeria monocytogenes, Fusobacterium* sp., *Clostridium* sp., *Mycoplasma hominis*, *Gardnerella vaginalis*, *Chlamydia trachomatis* e *Campylobacter (Vibrio) fetus*. Infecções por fungos são raras; a mais conhecida é causada por *Candida albicans*.

A expressão morfológica principal das infecções placentárias é inflamação aguda das membranas (córion e âmnio), ou seja, corioamnionite. Macroscopicamente, esta caracteriza-se por opacificação e espessamento das membranas da superfície fetal do disco placentário e do córion leve, cuja intensidade varia com a gravidade do processo (Figura 21.14 A). Nos casos típicos, a placenta tem odor fétido e apresenta exsudato purulento sob oâmnio.

Microscopicamente, o exsudato é constituído predominantemente por neutrófilos, que, no início, infiltram-se na fibrina subcoriônica a partir do sangue materno e posteriormente no conjuntivo do córion e no mesoderma amniótico, onde se dispõe em faixa (Figura 21.14 B). Na fase seguinte, leucócitos fetais também participam no processo inflamatório, os quais migram dos vasos do córion e se infiltram em sua parede (córion e âmnio). Em infecções graves, podem-se observar necrose do âmnio e trombose dos vasos fetais. Em geral, o exsudato inflamatório limita-se ao córion e âmnio, não se estendendo aos troncos vilosos e às vilosidades, exceto nas infecções por Listeria e por *Campylobacter*, nas quais se encontram inflamação aguda das vilosidades e formação de abscessos.

Os microrganismos não são habitualmente encontrados nos cortes histológicos, mas pode-se pesquisá-los por meio de esfregaço do âmnio com exame direto ou cultura. A infecção por Listeria representa exceção, pois as bactérias são visíveis em colônias intracelulares no epitélio amniótico (Figura 21.15). Em alguns casos de corioamnionite, o cordão umbilical é também frequentemente atingido, observando-se inflamação aguda na parede dos vasos (flebite ou arterite umbilical), a qual pode ser percebida à macroscopia como espessamento da parede dos vasos, como acontece, mais raramente, em infecções hematogênicas, como a sífilis.

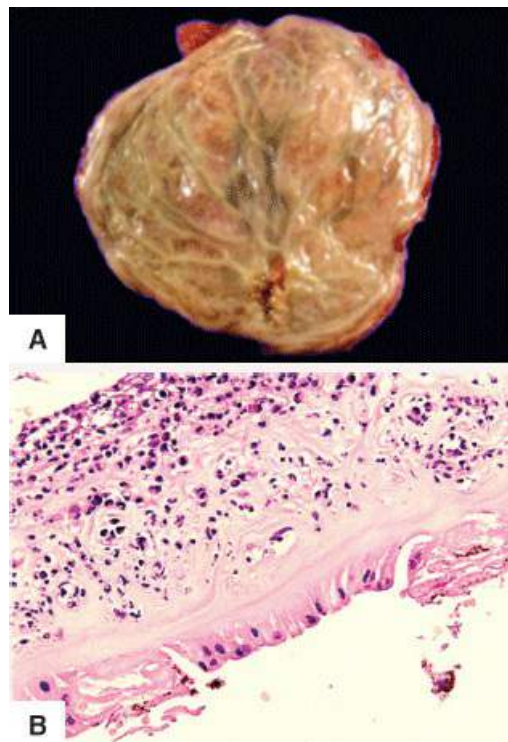



Figura 21.14 A. Corioamnionite aguda. Aspecto macroscópico da placenta, que apresenta superfície fetal opaca e amarelo-esverdeada. **B.** Aspecto microscópico, mostrando denso infiltrado de neutrófilos no córion.

Na infecção por *Candida albicans*, a inflamação aguda das membranas e do cordão aparece macroscopicamente como áreas nodulares esbranquiçadas na superfície do âmnio (Figura 21.16), que correspondem microscopicamente a necrose e inflamação aguda, onde se encontram hifas e esporos do fungo.

Infecção do saco amniótico é ocorrência comum, tendo sido encontrada em até 25% de 1.000 nascimentos consecutivos; pode resultar em sepse fetal por invasão dos microrganismos através dos orifícios naturais, causando pneumonia neonatal e infecções do trato gastrointestinal e do ouvido médio. Na mãe, pode causar bacteriemia e infecções pélvicas, cuja principal complicação é choque séptico.

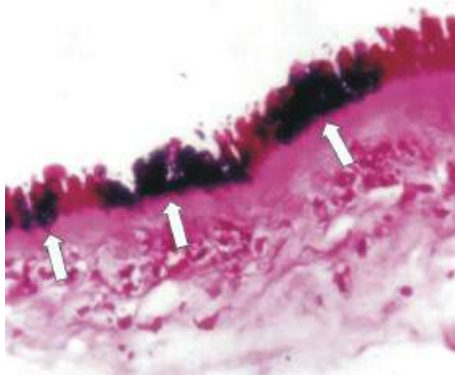



Figura 21.15 Infecção por *Listeria monocytogenes*. Numerosas bactérias Gram-positivas no epitélio amniótico (*setas*).

Figura 21.16 Corioamnionite por *Candida* sp.; veem-se os característicos nódulos de exsudato brancacento na superfície fetal e do cordão umbilical.

Infecções hematogênicas

São transmitidas por meio do sangue materno e têm como principal característica morfológica a vilosite, ou seja, inflamação das vilosidades coriônicas, de extensão e intensidade variáveis. É importante ressaltar que a simples presença de vilosite nem sempre indica infecção intrauterina, pois pode ser encontrada na ausência desta (*vilosites de etiologia indeterminada*). Em certas infecções, a inflamação pode ser muito discreta ou mesmo ausente. Da mesma forma, o aspecto macroscópico é variável, encontrando-se desde placentas hidrópicas, com palidez e friabilidade dos cotilédones, até placentas de aspecto macroscópico normal.

De modo geral, as infecções hematogênicas são causa de aborto, prematuridade, retardo do crescimento intrauterino, morbidade e mortalidade no período neonatal; às vezes, manifestam-se na vida pós-natal. Podem resultar também em lesões graves do sistema nervoso central e, em certos casos, em malformações de diferentes órgãos. Os agentes etiológicos são variados e incluem vírus, bactérias, protozoários e, raramente, fungos e helmintos.

Infecções por vírus

▸ **Citomegalovírus.** A infecção hematogênica mais comum da placenta é aquela causada pelo citomegalovírus (doença de inclusão citomegálica), o qual atinge o feto em 30 a 40% das mães com infecção primária; menos frequentemente, infecta o concepto na vigência de reinfecção materna. Estima-se que, nos EUA, 3.000 a 4.000 recém-nascidos por ano mostrem manifestações clínicas da doença. Além disso, grande número de crianças apresenta manifestações somente alguns anos mais tarde, como retardamento mental, surdez e cegueira. Embora a via de infecção mais frequente seja a hematogênica, pode ocorrer contaminação no canal do parto, uma vez que o vírus coloniza o colo uterino.

A alteração característica são células contendo a inclusão nuclear típica, mais facilmente identificável nos tecidos fetais (Figura 21.17). Na placenta, são marcantes infiltrado inflamatório linfoplasmocitário nas vilosidades, além de necrose, trombose de vasos fetais e fibrose do estroma viloso. O vírus pode ser detectado em cortes histológicos por meio de imuno-histoquímica ou de hibridação *in situ*. No feto, lesões do sistema nervoso central são constantes, com necrose e focos de mineralização, principalmente na zona periventricular, resultando em microcefalia, microgiria, lisencefalia, porencefalia e encefalomalácia.

▸ **Rubéola.** A infecção congênita pelo vírus da rubéola, extensamente estudada no passado, é hoje menos comum graças aos programas de vacinação. As lesões placentárias incluem necrose e infiltrado inflamatório mononuclear nas vilosidades e na decídua, bem como esclerose vilosa; lesões do endotélio vascular são achado frequente. Quando a infecção é precoce, resulta em anomalias de diversos órgãos, sendo clássica a tríade malformação cardíaca, catarata e surdez. Entretanto, mesmo quando adquirida em fases mais avançadas da gestação, é causa de lesões inflamatórias e degenerativas no feto, especialmente no sistema nervoso central, no fígado e nos pulmões. Entre os defeitos cardíacos mais comuns, encontram-se persistência do canal arterial, defeitos septais (CIV, CIA) e malformações de vasos.

▸ **Herpes.** A infecção neonatal pelo *Herpes simplex* acontece mais comumente durante a passagem do feto pelo canal do

parto, em casos de infecções recorrentes do trato genital materno pelo vírus tipo 2. Pode, entretanto, ser transmitida ocasionalmente pela via transplacentária, sendo mais grave para o feto quando a infecção materna é primária. Quando isso ocorre, a disseminação se dá habitualmente pela via ascendente, caso em que a placenta mostra corioamnionite necrosante, vesículas e infiltrado plasmocitário denso, podendo-se encontrar as inclusões típicas. Nas formas graves da doença fetal, além das lesões cutâneas características ocorre necrose em focos disseminados em vários órgãos.

▶ **HIV.** A transmissão do HIV para o feto ocorre com frequência, havendo registros de prematuridade e de mortalidade neonatal. Não está claro, no entanto, se ocorre por via transplacentária ou por contato com o sangue maternoinfectado. As lesões placentárias são discretas e inespecíficas. O vírus pode ser demonstrado nas vilosidades coriônicas por imuno-histoquímica ou hibridação *in situ*.

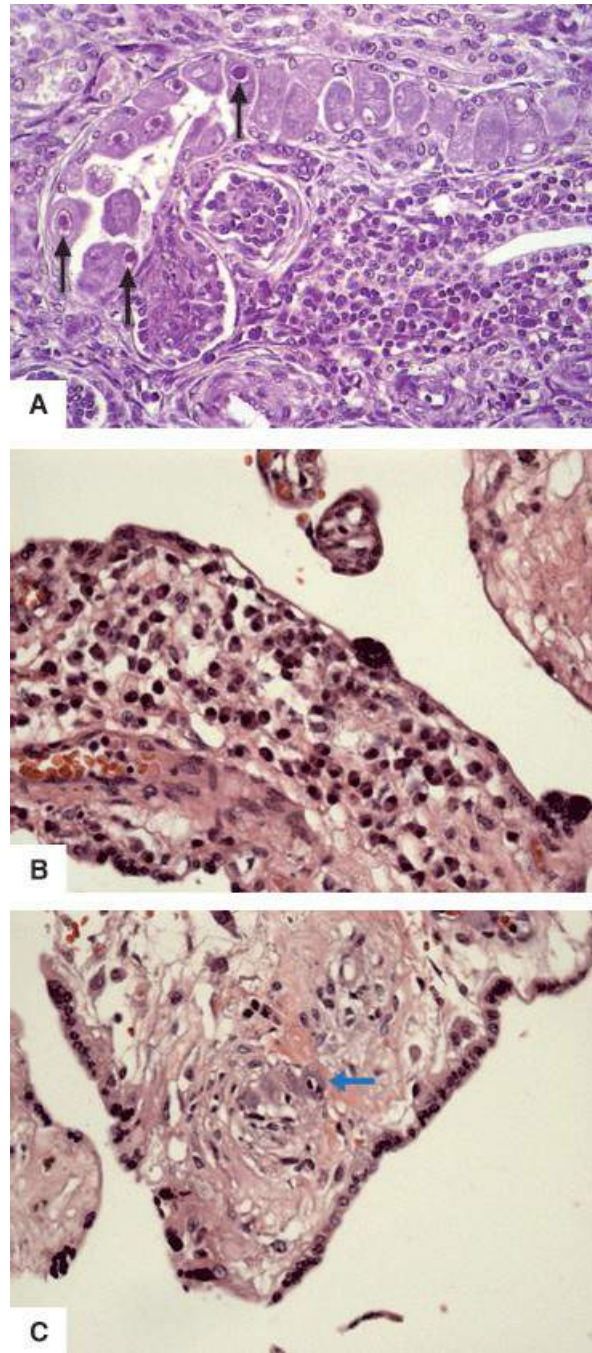



Figura 21.17 A. Túbulo renal de feto contendo células volumosas e com inclusões nucleares típicas (*setas*) da infecção pelo citomegalovírus. **B.** Vilosite crônica com infiltrado inflamatório rico em plasmócitos. **C.** Célula estromal do vilo com inclusão nuclear típica (*seta*) da infecção pelo citomegalovírus.

▶ **Parvovírus.** O parvovírus B19 é considerado atualmente causa importante de anemia fetal, com consequentes hipoxemia, insuficiência cardíaca e hidropisia fetoplacentária (ver adiante); seu efeito citopático pode ser observado em precursores eritroides fetais (Figura 21.18).

▶ **Outras viroses.**a Outras viroses que menos comumente atingem o feto por via transplacentária são: (a) varicela, varíola e vacínia (antes da sua erradicação), que são causa de aborto e de lesões necróticas e granulomatosas na placenta; (b) caxumba, que se manifesta como lesões necróticas graves das vilosidades, havendo indícios de que pode causar malformações fetais; (c) enteroviroses, em especial pelos vírus ECHO e Coxsackie; (d) hepatite, principalmente pelo vírus B, ainda pouco

estudada.

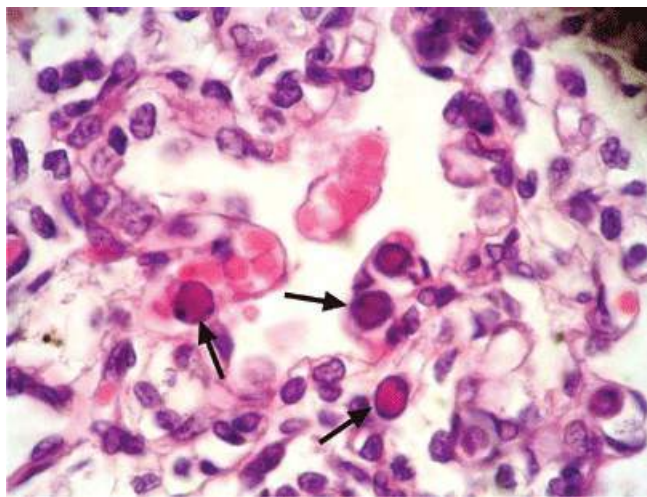



Figura 21.18 Capilares alveolares fetais em cuja luz podem ser vistos precursores de hemácias contendo inclusões nucleares anfofílicas e de aspecto vítreo (*setas*), características da infecção pelo parvovírus B19.

Infecções por bactérias

▶ **Listeriose.** Além da via ascendente, a infecção por *Listeria monocytogenes* se transmite ao feto também pela via hematogênica. Na listeriose, a placenta mostra corioamnionite e, de forma mais característica, focos de necrose vilosa formando pequenos abscessos que podem ser vistos macroscopicamente e nos quais podem ser demonstrados os microrganismos Gram-positivos. No feto com doença grave, microabscessos estão presentes em vários órgãos, especialmente nos pulmões, sendo também frequente comprometimento das meninges.

▶ **Sífilis.** Ao contrário da antiga ideia de que o *Treponema pallidum* não atravessaria a barreira placentária antes da 20ª semana de gestação, hoje se aceita que o microrganismo pode atingir o concepto em todas as fases da gestação e em qualquer dos estágios da doença materna. A sífilis congênita origina-se de disseminação hematogênica das espiroquetas entre os estágios primário e terciário da infecção materna, ocorrendo preferencialmente no segundo ou no terceiro trimestre de gravidez.

Quando a transmissão se dá no segundo trimestre, muitas vezes resulta em feto morto macerado ou hidrópico. Os nascidos vivos apresentam o quadro clínico clássico de hepatoesplenomegalia, rinite hemorrágica, fissura labial, lesões cutâneas variadas e icterícia. Quando a infecção se transmite no terceiro trimestre (a chamada sífilis tardia), lesões cutâneas e obstrução nasal manifestam-se após o primeiro mês de vida.

Na sífilis, a placenta é geralmente volumosa, pesada e pálida. Microscopicamente, observam-se vilosidades alargadas e de aspecto imaturo, infiltrado inflamatório linfoplasmocitário no estroma, em torno dos vasos e na decídua, além de proliferação conjuntiva e lesões no endotélio capilar, podendo haver funiculite necrosante. Nos órgãos fetais, são típicos infiltrado linfoplasmocitário ao redor dos vasos, fibrose discreta no interstício pulmonar (pneumonia alba), nos espaços portais e no parênquima hepático, além de lesões ósseas (alterações metafisárias, inflamação e fibrose do periósteo; ver Capítulo 27), bem características à radiografia. A demonstração das espiroquetas na placenta nem sempre é fácil, especialmente se a gestante tiver sido tratada. No feto, são mais comumente encontrados no fígado, podendo ser vistos mesmo em macerados.

Infecções por protozoários

▶ **Toxoplasmose.** É a mais comum das infecções causadas por protozoários nos países desenvolvidos. Transmissão congênita (3.300 casos por ano nos EUA) do *Toxoplasma gondii* ocorre na vigência de infecção primária da mãe durante a gravidez. A infecção causa perda fetal, especialmente quando se dá na fase precoce da gestação. Quando infectado em época mais avançada, o recém-nascido apresenta a forma séptica, com lesões cutâneas, icterícia, hepatoesplenomegalia, convulsões e, por vezes, hidropisia. Há acometimento visceral múltiplo, em especial do sistema nervoso central, sob a forma de encefalite grave e suas consequências – hidrocefalia, hidranencefalia, calcificações e microcefalia (ver também Capítulo 26). Coriorretinite, uveíte, microftalmia e lesões do nervo óptico estão presentes na maioria dos casos.

Cistos do *T. gondii* são encontrados em vários tecidos fetais, em geral sem sinais de inflamação, a não ser quando se rompem e liberam os taquizoítos (Figura 21.19). São vistos em número variável na placenta, especialmente no âmnio e no córion, mas às vezes sua identificação é difícil. As lesões placentárias podem variar de acordo com a época da infecção. Em geral, encontra-se vilosite linfoplasmocitária, com necrose; outras vezes, esclerose do estroma viloso. Lesões dos vasos fetais, inclusive trombose, são também encontradas, bem como infiltrado plasmocitário na decídua.

▶ **Doença de Chagas.** A forma congênita da doença de Chagas (ver também Capítulo 34) não é muito frequente, mesmo no Brasil e nos países da América Latina, onde a doença é endêmica. No entanto, existem grandes variações regionais e entre países. Na Bolívia, por exemplo, em locais onde a prevalência da infecção materna chega a 54%, é relatada incidência de 18,5% entre os recém-nascidos com peso inferior a 2.500 g. No Brasil, a frequência é bem menor, e a maioria dos casos é

descrita na Bahia (10% dos recém-nascidos de mães chagásicas e com peso inferior a 2.000 g), sendo também observada em Goiás, Distrito Federal, Minas Gerais e outros estados. É provável que as variações regionais estejam associadas a diferenças no comportamento biológico do parasito (p. ex., cepa do *T. cruzi*, tropismo pela placenta, grau de patogenicidade) ou a fatores ligados ao hospedeiro.

A transmissão congênita se dá na vigência de parasitemia, em geral durante a fase crônica da doença materna, em suas formas cardíaca, digestiva ou indeterminada, não sendo raro que a gestante desconheça ter a doença. Mais raramente, érelatada na fase aguda, quando a parasitemia é mais intensa. O *Trypanosoma cruzi* penetra no trofoblasto e alcança as vilosidades coriônicas, onde é fagocitado pelas células de Hofbauer do estroma, transformando-se em amastigotas. Estas são liberadas em forma de tripomastigotas, que, após parasitar a parede e o endotélio dos vasos vilosos, caem na circulação fetal.

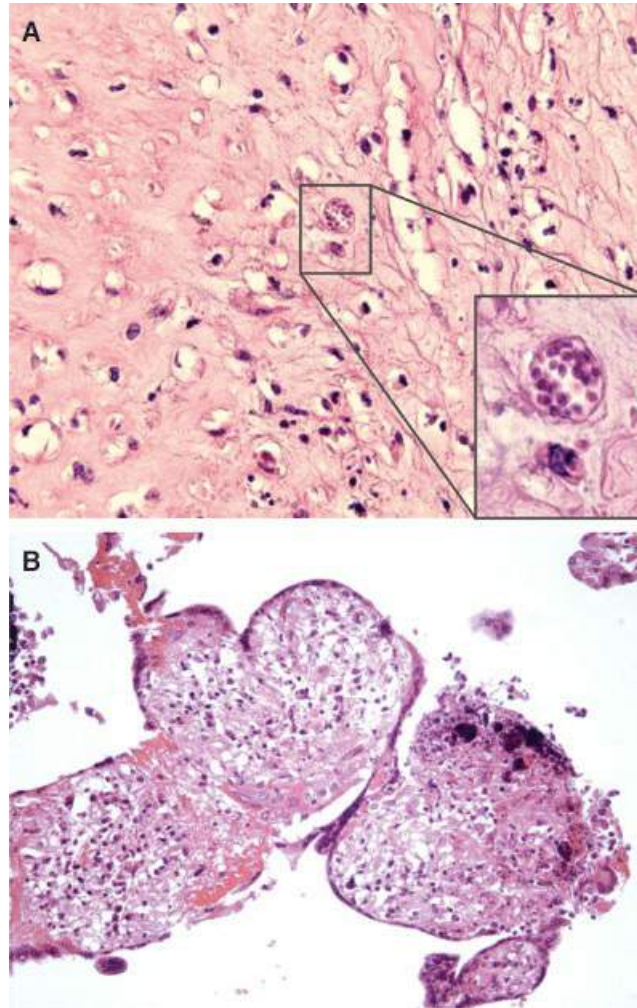



Figura 21.19 A. Cisto de *Toxoplasma gondii* no córion. Infiltrado inflamatório mononuclear associado (coexistência de formas livres do parasito). No detalhe, cisto de *Toxoplasma gondii* em aumento de 100 ×. **B.** Vilosite na infecção por *T. gondii*, com necrose do trofoblasto e infiltrado inflamatório de mononucleares.

Em geral, a placenta é intensamente comprometida, com parasitismo acentuado nas vilosidades, nas membranas e no cordão umbilical (Figura 21.20). Parasitos em vilosidades, no entanto, já foram observados em casos sem transmissão fetal. A vilosite é do tipo necrótica, com exsudato mononuclear ou às vezes do tipo granulomatoso. É comum a existência de intervilosite – acúmulo de células inflamatórias e fibrina no espaço interviloso, agrupando vilosidades inflamadas e parasitadas.

O recém-nascido apresenta quadro infeccioso grave, com comprometimento sobretudo cardíaco, digestivo, nervoso, pulmonar e cutâneo (inclusive chagomas). O quadro anatomopatológico da infecção congênita assemelha-se, em parte, ao observado na fase aguda da doença adquirida. A infecção do feto resulta comumente em óbito intrauterino ou neonatal. Quando a infecção é menos grave, os recém-nascidos, que podem ser prematuros ou a termo, com peso adequado ou pequenos para a idade gestacional, podem ser assintomáticos e apresentar sintomas apenas tardiamente. Se o tratamento for instituído precocemente, obtém-se cura parasitológica e sorológica (há relato de até 13 anos de acompanhamento).

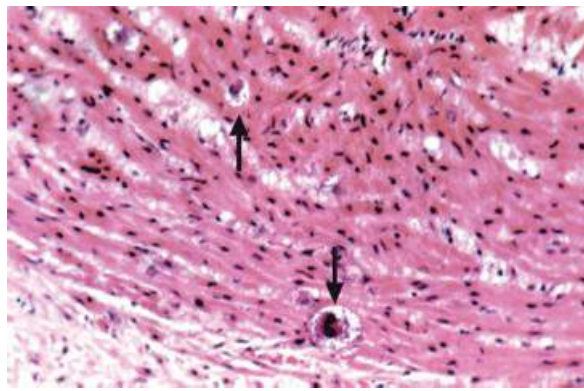



Figura 21.20 Ninhos de amastigotas do *Trypanosoma cruzi* na parede da veia umbilical (*setas*), notando-se modificação nuclear evidente das células parasitadas, encontrada na forma congênita da infecção.

▸ **Malária.** É causa rara de doença perinatal, a qual ocorre quando a infecção primária aguda se dá nas últimas semanas de gestação. O agente mais comum é o *Plasmodium falciparum*. Os parasitos podem ser encontrados em tecidos fetais e no sangue do cordão umbilical, no qual também pode ser dosada IgM específica. A placenta mostra lesões discretas, sendo mais evidente a presença de grande número de monócitos no espaço interviloso, pigmento malárico e hemácias maternas parasitadas.

▸ Aborto

Conceitua-se como aborto *a perda do concepto antes de sua viabilidade, isto é, antes de ser capaz de sobreviver fora do ambiente intrauterino*. A Organização Mundial da Saúde, em 1977, denominou aborto espontâneo a "expulsão ou extração de embrião ou feto pesando 500 g ou menos", sendo este o peso considerado mínimo para viabilidade àquela época (o que corresponde a 20 a 22 semanas de gestação). Ao longo das duas últimas décadas, no entanto, o conceito de "viabilidade" vem sendo reavaliado, em função do aumento da sobrevida de fetos muito imaturos, graças aos avanços da terapêutica fetal e neonatal.

O aborto espontâneo é comum, porém sua frequência exata é difícil de ser determinada, por causa do grande número de perdas sem diagnóstico clínico, uma vez que a maioria dos conceptos se perde antes da 8ª semana. Estudos prospectivos indicam que aborto espontâneo ocorre em cerca de 22% das gestações detectadas pela dosagem de gonadotrofina coriônica humana.

Embora na prática ainda se use referir-se aos abortos conforme o trimestre (1º ou 2º trimestres), as perdas gestacionais antes da viabilidade são divididas de acordo com as duas grandes fases do desenvolvimento, ou seja: (a) abortos precoces, os que ocorrem no período embrionário – portanto, da fertilização até o final da 8ª semana, quando se finaliza o desenvolvimento estrutural dos órgãos; (b) abortos tardios, aqueles que acontecem no período fetal pré-viável, que vai do início da 9ª até a 18ª semana de desenvolvimento ou 20ª semana gestacional (ou pós-menstrual).

A etiologia do aborto espontâneo está relacionada com dois fatores: (a) genéticos, importantes nos abortos precoces; (b) ambientais, resultado de eventos anormais na implantação, na morfogênese e no desenvolvimento de conceptos normais, em geral mais relacionados com perdas tardias. As condições mais associadas a aborto são:

- **Alterações cromossômicas.** Predominam em abortos precoces, nos quais são identificadas em mais da metade dos casos. As mais comuns são: trissomias (27%), sendo a mais frequente a do cromossomo 16; poliploidias, tri e tetraploidia (10%); monossomia do X, ou fenótipo de Turner (9%); rearranjos estruturais (2%). Nos abortos tardios, a prevalência de cromossomopatias é bem inferior (menos de 10%), predominando a monossomia do X
- **Infecções.** São causa importante de perdas fetais tardias (quase um terço tem corioamnionite) e estão presentes também em abortos precoces provocados por métodos invasivos. Nos fetos pré-viáveis, infecções levam a morte fetal, disrupções, retardo do crescimento e expulsão prematura, por diferentes mecanismos. Embora infecção ascendente seja comum, infecções hematogênicas, por vírus e outros agentes, também podem causar aborto
- **Doenças ou condições maternas.** Frequentemente afetam a viabilidade do concepto. Exemplos de condições que mais provavelmente levam a perdas gestacionais são alteração rápida na homeostase, como febre e choque hipovolêmico, deficiência da fase lútea (presente em abortos recorrentes), doença vascular uteroplacentária (perdas tardias), anomalias uterinas, incompetência istmocervical, leiomiomas submucosos, desnutrição materna e uso de drogas
- **Fatores imunitários.** São ainda pouco conhecidos. Homozigosidade para genes do complexo de histocompatibilidade principal (HLA) tem sido considerada o principal fator relacionado com inibição da imunidade mediada por células e que, portanto, representa proteção contra a reação enxerto *versus* hospedeiro. Além disso, tal condição é responsabilizada por deficiência na resposta vascular materna à placentação, semelhante à que ocorre na pré-eclâmpsia. Perda fetal ocorre como complicação de anticorpos antifosfolipídeos.

Variam amplamente segundo a fase da gestação, a causa e o modo como se deu a eliminação do concepto. O espécime pode ser completo (embrião ou feto + saco gestacional ou placenta), ou incompleto, representado apenas por fragmentos de decídua. Os abortos com anomalias cromossômicas apresentam aspectos que podem, em alguns casos, ser sugestivos dessa etiologia. O espécime completo é constituído por ovo intacto ou roto, vazio ou contendo embrião normal, grosseiramente malformado ou com malformações localizadas (Figura 21.21).

Na placenta, os achados relevantes são trombose subcoriônica, em geral volumosa, que faz protrusão na superfície fetal (a chamada "mola" de Breus), vista com certa frequência em abortos retidos e em alguns casos de anomalias cromossômicas. Edema viloso (aborto hidrópico), hipotrofia e avascularização dos vilos são comuns nos espécimes com involução precoce do embrião. Na triploidia e em algumas trissomias, a placenta apresenta vilosidades coriônicas geralmente hidrópicas, com contornos irregulares, por vezes de aspecto "serrilhado" (Figura 21.22), lembrando as alterações encontradas na mola hidatiforme parcial (ver adiante). Adicionalmente, por causa de alterações na morfologia vilosa, podem surgir pseudoinclusões trofoblásticas estromais. Os fetos triploides mostram, como fenótipo característico, retardo do crescimento, membros finos, sindactilia entre o terceiro e o quarto quirodáctilos e anomalias do sistema nervoso central. Na monossomia do X (fenótipo de Turner), o feto apresenta linfedema generalizado, derrames cavitários e o chamado higroma cístico cervical (Figura 21.23), além de anomalias cardíacas, predominando hipoplasia do arco aórtico ou coarctação da aorta.

Figura 21.21 Aborto precoce, completo. Saco gestacional com embrião cilíndrico. Notar vesículas ópticas e ausência de brotos dos membros.

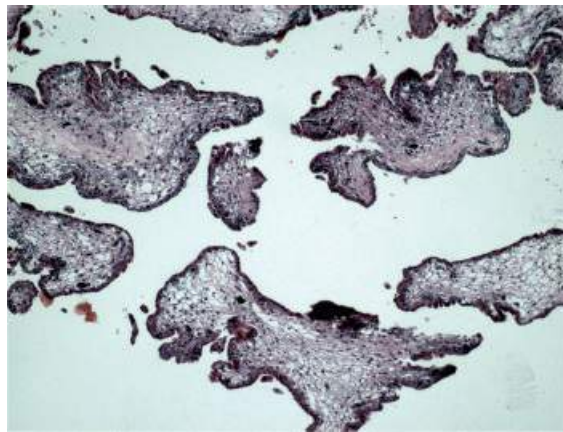



Figura 21.22 Placenta de segundo trimestre com vilosidades coriônicas apresentando edema e contornos irregulares, alterações encontradas principalmente em triploidias e em algumas trissomias. O feto apresentava fenótipo de Turner, sem confirmação por cariótipo.

Figura 21.23 Fenótipo de Turner (monossomia do X). Feto hidrópico, com higroma cístico cervical volumoso, edema generalizado e pulmões hipoplásicos (*setas verdes*) em consequência de derrame pleural bilateral (notar cavidade pleural ampla e vazia, *setas azuis*).

▶ Doença trofoblástica gestacional

Sob esta denominação encontra-se um grupo de condições inter-relacionadas, embora constituam entidades independentes e de diferentes origens, que têm características clínicas e anatomopatológicas em comum. Entre as características clínicas, sobressai o achado de níveis sanguíneos elevados de gonadotrofina coriônica humana (β-hCG), hormônio produzido pelo sinciciotrofoblasto. Na classificação histopatológica da Organização Mundial da Saúde (1992), mostrada em forma resumida no Quadro 21.1, incluem-se duas doenças resultantes de erros de fertilização (mola hidatiforme completa e mola parcial) e duas neoplasias (coriocarcinoma e tumor do sítio placentário).

Quadro 21.1 Classificação da doença trofoblástica gestacional (OMS, 1992)
Mola hidatiforme
Mola hidatiforme completa
Mola hidatiforme parcial
Mola invasiva
Coriocarcinoma
Tumor trofoblástico do sítio placentário
Outras

Mola hidatiforme completa

A mola hidatiforme completa (MHC) resulta de erro da fertilização em que um óvulo "vazio", desprovido de genoma (perdido durante a meiose), é fecundado por um espermatozoide haploide 23 X que duplica subsequentemente o seu conjunto de cromossomos. Em 20 a 25% dos casos, a fertilização pode ser dispérmica (óvulo fecundado por dois espermatozoides), resultando em molas com cariótipo 46 XX ou, mais raramente, 46 XY. A ocorrência de fertilização por um espermatozoide diploide permanece como possibilidade teórica. Assim, a mola completa é um produto da concepção de constituição androgenética ou diândrica, ou seja, possui cromossomos derivados apenas do lado paterno. O embrião regride precocemente e a placenta sofre transformação progressiva, difusa e característica, na qual as vilosidades coriônicas mostram: (a) edema do estroma, com acúmulo de líquido e formação de vesículas; (b) desaparecimento dos vasos sanguíneos; (c) proliferação trofoblástica apolar, de grau variável, com atipias nucleares acentuadas.

A MHC é a condição mais frequente no grupo da doença trofoblástica gestacional, mostrando grande variação na incidência de acordo com a região geográfica. Nos EUA, incide em 1 entre 1.500 e 2.000 gestações. É bem conhecida também a frequência elevada em mulheres asiáticas, o que fala a favor de fatores raciais e genéticos. A idade materna também é fator de risco, sendo a mola mais frequente nos extremos da vida reprodutiva, ou seja, antes dos 20 e após os 35 a 40 anos.

Macroscopicamente, quando plenamente desenvolvida a MHC tem o aspecto clássico de "cacho de uva", massa composta de vesículas de parede delicada e conteúdo líquido claro, ligadas entre si por troncos vilosos delgados (Figura 21.24 A); nessa massa não se identificam embrião ou feto, cordão umbilical ou membranas. O exame microscópico mostra proliferação trofoblástica de intensidade variável em vilos edemaciados e avasculares ou contendo poucos vasos sanguíneos. O intenso edema do estroma forma cavitações centrais (cisternas) nos vilos (Figura 21.24 B), transformando-os nas vesículas vistas à macroscopia. O edema se forma basicamente em virtude da ausência de vascularização e, portanto, de drenagem do conteúdo líquido do estroma. Em fase mais precoce (6 a 8 semanas de gestação), as alterações são menos acentuadas, com edema menos evidente, estroma abundante e de aspecto mixoide, com fibroblastos evidentes, vasos delgados e figuras de cariorrexe; a proliferação trofoblástica (Figura 21.24 C) é incipiente. Neste caso, a mola hidatiforme deve ser distinguida do aborto não molar hidrópico e da mola parcial. Atualmente, tem-se empregado a pesquisa do antígeno p57 (imuno-histoquímica) para a distinção em casos duvidosos. Como o p57 necessita tanto do genoma materno quanto do paterno, não se observa sua marcação na MHC; na mola hidatiforme parcial (ver adiante) e no aborto hidrópico não molar, existe marcação em células do estroma viloso e do citotrofoblasto.

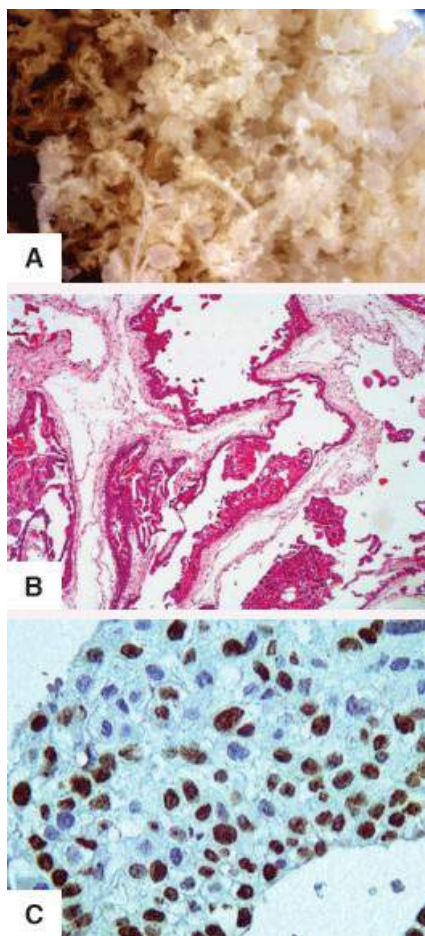



Figura 21.24 Mola hidatiforme completa. **A.** Numerosas vesículas ligadas a finas hastes (troncos vilosos), conferindo à massa aspecto de cacho de uva. **B.** Aspecto microscópico, com vilosidades avasculares e hidrópicas (cisternas), revestidas por trofoblasto proliferado. **C.** Imuno-histoquímica para Ki-67, para avaliar proliferação celular. Núcleos de citotrofoblasto marcados positivamente (corados em castanho-escuro).

O quadro clínico caracteriza-se por hemorragia vaginal, distensão anormal do útero e, não raramente, eliminação de vesículas. Hiperêmese, ovários policísticos e pré-eclâmpsia, associados a níveis elevados de β-hCG, também podem fazer parte do quadro clínico. A ultrassonografia é importante no diagnóstico, assim como a dosagem periódica do β-hCG, cujos níveis tendem a cair dentro de algumas semanas após a evacuação do conteúdo uterino.

A principal complicação da MHC é a malignização para coriocarcinoma, embora a mortalidade tenha se reduzido, graças aos protocolos de acompanhamento e tratamento atualmente empregado em todo o mundo. Outra complicação é a penetração de tecido molar na parede uterina e na corrente sanguínea, através da qual atinge vários órgãos, especialmente os pulmões. Esse fenômeno ocorre de maneira espontânea ou durante o esvaziamento uterino e é causa de hipertensão pulmonar e edema, podendo levar ao óbito; também associa-se a coagulação intravascular disseminada. A contribuição do patologista na avaliação do prognóstico é limitada. No passado, o grau de proliferação trofoblástica foi valorizado como parâmetro de avaliação, mas não é mais utilizado. Não existem testes imuno-histoquímicos ou moleculares inteiramente confiáveis para finalidade prognóstica.

Mola hidatiforme parcial

Mola hidatiforme parcial (MHP) surge nos casos de triploidia, que resulta de erro de fertilização por mecanismos diferentes: dispermia (fertilização de um óvulo por dois espermatozoides), o mais comum; fertilização de um óvulo haploide por um espermatozoide diploide; fertilização de um óvulo diploide por um espermatozoide haploide. Nos dois primeiros casos, ocorre *diandria* (predomínio do genoma paterno) e, no terceiro, *diginia* (predomínio do genoma materno). Na MHP a placenta é volumosa e apresenta vesículas de parede fina e conteúdo claro, semelhantes às observadas na mola hidatiforme completa. A mola parcial pode ser distinguida morfologicamente da mola completa pelos seguintes elementos: (a) embrião ou feto geralmente presente, com anomalias diversas e alguns aspectos característicos, como membros finos e sindactilia entre o terceiro e o quarto quirodáctilos; (b) placenta com vesículas, embora não tão evidentes como na mola completa, de distribuição focal ou difusa; (c) vilos com hidropisia variável, de contornos irregulares, com vasos e frequentes pseudoinclusões trofoblásticas estromais; (d) alguns vilos aparentemente normais; (e) proliferação trofoblástica mais discreta e sem atipias.

É importante distinguir a mola hidatiforme completa da mola hidatiforme parcial. Apesar de, na prática, tal distinção nem sempre ser possível sem a realização do cariótipo ou imuno-histoquímica, o aperfeiçoamento das técnicas de estudos cromossômicos possibilita, na maioria das vezes, diferenciação entre os dois processos, além de mostrar que pode haver correlação entre o perfil cromossômico e o prognóstico da MHC. Além da existência de feto anormal e dos aspectos morfológicos citados, o elemento que pode distinguir a MHC da MHP é o cariótipo. Em geral, a MHP é triploide – 69 XXY ou 69 XXX, com predomínio do componente paterno (triploidia diândrica); na grande maioria dos casos, a MHC é diploide, quase sempre 46 XX, e ocasionalmente 46 XY.

Mola invasora

É lesão com alto poder invasivo, formada por vilosidades de tipo molar e trofoblasto infiltrante, sendo considerada o equivalente molar da placenta increta; tende a invadir profundamente a parede uterina e pode causar hemorragia grave e até perfuração do órgão. Menos frequentemente, infiltra-se no peritônio e no ligamento largo ou envia células para os pulmões. Suspeita-se do diagnóstico quando persistem hemorragia e aumento do volume uterino e dos níveis séricos de gonadotrofina coriônica após curetagem de mola hidatiforme. Como seu potencial maligno é relativamente baixo, em geral a terapêutica é conservadora. O diagnóstico histológico é confirmado pela presença de trofoblasto proliferado e de vilosidades coriônicas na intimidade do miométrio, elementos que a distinguem do coriocarcinoma (neste não se encontram vilos) e de outras formas de doença trofoblástica residual.

Tumor trofoblástico do leito placentário

Trata-se de forma rara de doença trofoblástica gestacional, descrita em 1976 e originada do chamado trofoblasto intermediário, no leito de implantação da placenta. A lesão forma massa polipoide ou infiltrativa no miométrio mas não deve ser confundida com coriocarcinoma; surge mais comumente após gravidez normal a termo, podendo manifestar-se anos após a gestação e ter comportamento agressivo. Histologicamente, a lesão é constituída por células trofoblásticas de aspecto pleomórfico, com positividade imuno-histoquímica mais forte para o h-PL (hormônio lactogênio placentário humano), ceratina e fosfatase alcalina placentária (PLAP) do que para β-hCG.

Coriocarcinoma

É a neoplasia maligna constituída pela proliferação de sincício e citotrofoblasto que se origina em mola hidatiforme, aborto, gravidez normal ou ectópica, respectivamente em 50%,25%, 22,5% e 2,5% dos casos, segundo estudo clássico feito nos EUA. Da mesma forma que na MHC, sua incidência mostra variações geográficas significativas.

Caracteristicamente, apresenta-se como tumor sólido, infiltrante ou polipoide, friável, necro-hemorrágico, com grande tendência a invasão vascular. À microscopia, é típico o dimorfismo celular (histologia bifásica), ou seja, a presença constante de cito e de sinciciotrofoblasto, com pleomorfismo e figuras atípicas de mitose (Figura 21.25). De forma característica e ao contrário da mola hidatiforme e da mola invasora, não se encontram vilosidades coriônicas. As células invadem o miométrio, vasos sanguíneos e linfáticos e, eventualmente, estruturas adjacentes.

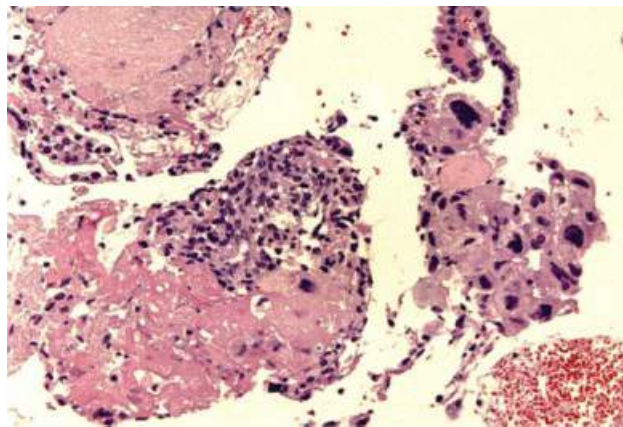



Figura 21.25 Coriocarcinoma. Dimorfismo celular, com elementos do sinciciotrofoblasto (aspecto pleomórfico) e de citotrofoblasto, em meio a fibrina.

O coriocarcinoma manifesta-se por hemorragia vaginal poucos dias ou semanas após a expulsão do concepto. As gonadotrofinas coriônicas encontram-se elevadas, em níveis habitualmente maiores do que na mola hidatiforme. O prognóstico é reservado, podendo variar de acordo com a duração da doença e a extensão do acometimento. Metástases disseminadas são características do coriocarcinoma e podem estar presentes mesmo nos tumores pequenos. As metástases têm a mesma aparência macroscópica e podem sofrer regressão após a remoção do tumor primário. Ocorrem nos pulmões (80%), na vagina (30%), na pelve (20%), no cérebro (10%) e no fígado (10%). Às vezes, o tumor primário não é detectado, e a doença é diagnosticada por suas metástases. Metástases hepáticas ou no cérebro, alto índice mitótico e grau de pleomorfismo celular são indicadores de mau prognóstico.

▸ Hidropisia fetal

Edema localizado ou generalizado é manifestação de um grande número de doenças, de natureza diversa, que acometem o feto. Quando o edema é generalizado, em geral acompanhado de derrames cavitários (pleural, pericárdico, ascite), fala-se em hidropisia fetal, quadro que se associa a numerosas condições, heterogêneas, e com as quais nem sempre há relação causal clara. As principais entidades acompanhadas de hidropisia fetal estão descritas a seguir.

Doença hemolítica do recém-nascido

Também denominada eritroblastose fetal, a doença hemolítica do recém-nascido (DHRN) é entidade causada pela transferência ao feto de anticorpos maternos contra antígenos das hemácias fetais, na maioria das vezes contra os do grupo Rh(D) (isoimunização Rh). A agressão imunitária resulta em hemólise seguida da produção exagerada e liberação prematura de precursores imaturos das hemácias (eritroblastos). Uma das consequências marcantes do processo é a hidropisia fetal (Figura 21.26), resultado da insuficiência cardíaca que se segue à anemia e à baixa oxigenação do sangue fetal.

Figura 21.26 Isoimunização pelo fator Rh. Feto hidrópico e deformado por edema intenso.

Além do edema generalizado, o feto apresenta palidez, hepatoesplenomegalia e cardiomegalia. O exame histológico

revela focos de eritropoese em diversos órgãos e tecidos. A placenta também se torna hidrópica, sendo caracteristicamente volumosa, pesada (pode pesar mais de 1.000 g) e pálida (Figura 21.27). Os achados microscópicos mais evidentes são imaturidade das vilosidades (volumosas, com persistência do citotrofoblasto), edema do estroma viloso e hemácias imaturas na luz dos vasos fetais.

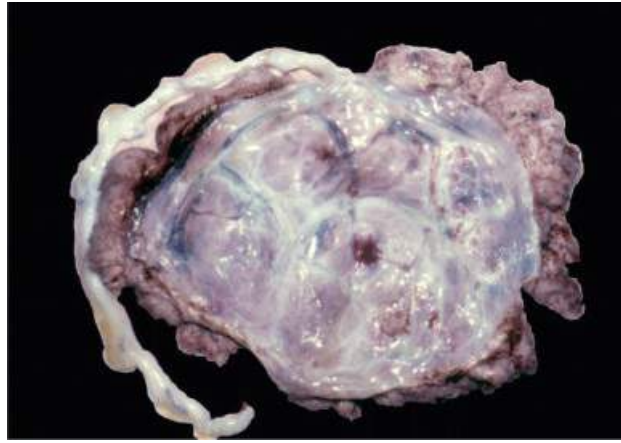



Figura 21.27 Placenta volumosa e edemaciada, em caso de hidropisia fetal imunitária. Os cotilédones são pálidos e fazem saliência nas margens.

A hidropisia fetal na isoimunização materno-fetal pode ser tratada antes do nascimento por meio de transfusão sanguínea intrauterina. Na forma não hidrópica da DHRN, predomina o quadro de icterícia com níveis elevados de bilirrubina não conjugada, ficando também a placenta impregnada pelo pigmento bilirrubínico.

Nos últimos anos, houve acentuado declínio na incidência da doença devido às práticas profiláticas realizadas de rotina durante o acompanhamento pré-natal; hoje, hidropisia fetal não imunitária é mais prevalente.

Hidropisia fetal não imunitária

Além da DHRN, um grande número de condições pode acompanhar-se de hidropisia fetal, muitas delas como resultado de falência cardíaca fetal, outras por mecanismos ainda pouco explicados. Alguns exemplos: (a) distúrbios hematológicos (β-talassemia, deficiência de glicose-6-fosfato desidrogenase); (b) hemorragias fetoplacentárias e de órgãos fetais; (c) doenças cardíacas (malformações, miocardite) e arritmias cardíacas fetais; (d) anomalias intratorácicas (malformação adenomatoide do pulmão, hérnia diafragmática); (e) tumores congênitos; (f) síndrome nefrótica congênita; (g) doenças metabólicas (mucopolissacaridoses); (h) infecções congênitas (sífilis, toxoplasmose, viroses).

Em várias dessas condições, em especial na hidropisia secundária a anemia fetal, o aspecto morfológico da placenta pode ser em tudo semelhante ao observado na eritroblastose fetal. Na infecção pelo parvovírus B19, além das alterações já descritas podem ser identificadas inclusões virais acidófilas e com aspecto de vidro fosco que ocupam grande parte do núcleo das hemácias fetais imaturas (ver Figura 21.18).

▸ Morte perinatal

Morte perinatal (do feto na fase que precede o parto ou durante o mesmo, ou do recém-nascido no período neonatal precoce) ainda constitui problema importante, mesmo em países desenvolvidos. Em recém-nascidos bem formados, são duas as principais condições responsáveis pelo óbito nesse período ou pelas sequelas naqueles que sobrevivem: (a) hipóxia ou asfixia perinatal; (b) traumatismos do parto ou tocotraumatismos, condições que frequentemente estão interligadas.

Hipóxia perinatal

Decorre de condições diversas acompanhadas de baixo fluxo sanguíneo fetal e/ou placentário, de forma aguda ou crônica, que resulta em feto natimorto ou em recém-nascido deprimido, com angústia respiratória ou apneia. A hipóxia pode dever-se a fatores obstétricos (da própria dinâmica do trabalho de parto), maternos (doenças relacionadas com a gravidez; fármacos, como anestésicos) ou placentários (descolamento prematuro, prolapso do cordão).

Dependem, em parte, da causa da hipóxia. O feto pode ser macrossômico ou pequeno para a idade gestacional. É frequente o achado de hemorragias cutâneas petequiais. Mecônio na pele fetal ou na superfície fetal da placenta resulta de peristaltismo intestinal exacerbado e relaxamento do esfíncter anal, antes ou durante o parto. Hemorragias focais viscerais constituem aspecto característico, sendo vistas principalmente nos pulmões, no timo, no coração, no fígado (como hematomas subcapsulares), no encéfalo e nas suprarrenais; hemorragia pulmonar maciça pode representar manifestação de coagulopatia de consumo ou condição análoga ao pulmão do choque do adulto. Um dos achados mais marcantes nos pulmões é aspiração de líquido amniótico e mecônio, a qual se segue à hipóxia anteparto quando o feto realiza movimentos respiratórios rápidos e profundos, ainda dentro do útero.

À microscopia, bronquíolos e alvéolos apresentam-se preenchidos por escamas córneas da epiderme fetal e macrófagos contendo pigmento meconial. De grande importância são as lesões cerebrais, que podem variar, conforme o tipo de hipóxia e o tempo de sobrevida, de alterações inespecíficas (congestão, edema) até necrose neuronal. As áreas mais sensíveis à hipóxia são tálamo, mesencéfalo, ponte e núcleo denteado, onde lesões necro-hemorrágicas podem instalar-se precocemente. É característica a leucomalácia periventricular (ver Capítulo 26), encontrada especialmente em prematuros. Lesões antigas podem aparecer como áreas císticas ou focos de calcificação.

▸ Tocotraumatismos

Embora a frequência de tocotraumatismos, ou traumatismos do parto, tenha declinado consideravelmente nas últimas décadas, graças aos avanços nas técnicas cirúrgico-obstétricas, suas consequências principais (morte perinatal ou sequelas graves) fazem com que devam ser sempre investigados de rotina durante a necrópsia de recém-nascidos. Além disso, como em geral o quadro clínico dominante é de hipóxia perinatal, o reconhecimento clínico do trauma muitas vezes é tardio ou não é feito, ocorrendo apenas no exame *post-mortem*.

Traumatismos cranianos

Atualmente, os traumatismos cranianos são os que mais resultam em danos para o recém-nascido, podendo estes ser mínimos ou de enorme gravidade. Em geral, ocorrem em neonatos a termo ou próximos do termo e são representados por hemorragia extracraniana, fraturas ósseas e hemorragia subdural. *Hemorragia extracraniana*, de escassa importância clínica, tem como melhor exemplo o céfalo-hematoma, coleção sanguínea subperióstea delimitada pelas bordas ósseas, mais comum nos ossos parietais.

Fraturas ósseas, geralmente lineares e parietais, são vistas em casos de extração difícil, com fórceps cefálico; podem não ter maior significado, a não ser pela associação com hemorragias ou lesão do parênquima subjacente. Já a osteodiástase occipital (separação das junções cartilaginosas entre as porções escamosa e laterais do osso occipital) pode ser muito grave por causar lesão da dura-máter e dos seios occipitais, com hemorragia na fossa posterior e laceração do cerebelo. Ocorre em geral durante manobras de extração da cabeça na apresentação de nádegas.

Hemorragia subdural representa a forma clássica de tocotraumatismo craniano e decorre da ruptura de veias que ligam a rede venosa cerebral aos seios da dura-máter, as quais são desprovidas de suporte anatômico. À necrópsia, encontram-se sangue fluido ou coágulos sobre um ou ambos os hemisférios cerebrais, podendo acompanhar-se de hemorragia subaracnoide; as veias rompidas não são facilmente evidenciáveis. Lacerações da foice do cérebro e do tentório também podem estar presentes. Hemorragia na fossa posterior ocorre ainda por ruptura traumática das veias cerebelares superiores ou da veia de Galeno, em geral como resultado de compressão fronto-occipital ou distorção oblíqua da cabeça fetal.

Outros traumatismos

Hemorragias viscerais e de tecidos moles são frequentes e podem ser extensas, mas raramente são responsáveis pelo óbito. Fraturas de ossos longos e lesões de nervos periféricos comumente se associam a outros traumatismos e podem ser percebidas ao exame clínico. Lesões da coluna vertebral, mais comuns no passado, são consequentes à extração de nádegas e prevenidas atualmente por cesariana. Sua complicação mais frequente é a transecção medular, principalmente na porção inferior da medula cervical.

■ Hepatopatias na gravidez

As doenças hepáticas que se manifestam durante a gestação podem ser específicas da gravidez ou não ter relação com ela; temporalmente, podem desenvolver-se durante o curso da gravidez ou precedê-la. Entre as hepatopatias específicas da gestação destacam-se a *colestase intra-hepática gestacional* e a *esteatose aguda da gravidez*; entre as não relacionadas com a gravidez têm-se as *hepatites virais* e as *hepatites medicamentosas. Insuficiência hepática aguda* durante a gravidez, muito grave, pode decorrer de hepatopatias específicas da gestação (com destaque para a esteatose aguda da gravidez e as complicações hepáticas da pré-eclâmpsia/síndrome HELLP), ou de qualquer outra hepatopatia, preexistente ou que surge durante o período gestacional, como hepatites virais ou medicamentosas (p. ex., intoxicação por paracetamol).

Colestase intra-hepática gestacional

Doença pouco comum (0,7 a 5% das gestações), tem patogênese complexa e está associada a fatores genéticos, endócrinos e ambientais. Mutações no gene *ABCB11* (que codifica o principal transportador de sais biliares) podem causar colestase intra-hepática que se desenvolve somente durante a gestação, sendo as portadoras assintomáticas fora do período gestacional. Níveis hormonais elevados parecem ser importantes, uma vez que a doença tem frequência maior em gestações múltiplas. Hepatite C e baixa ingestão de selênio também estão implicadas. O principal sintoma é prurido, mas pode haver associação com colelitíase, que, quando presente, não explica a colestase, a não ser em caso de impactação de cálculo. As principais complicações da doença, entretanto, repercutem no feto, por exposição à toxicidade dos ácidos biliares, entre elas parto prematuro, hipóxia intrauterina e morte fetal por arritmias cardíacas.

Esteatose aguda da gravidez

Trata-se de doença rara, com incidência de 1 em 7.000 a 16.000 gestações, porém potencialmente fatal, com taxa de

mortalidade materna de até 12,5%. É mais comum em primigestas e em gestações múltiplas (gemelares). A patogênese é pouco conhecida, mas parece derivar de defeito que interfere na oxidação de ácidos graxos, processo que requer a atividade de enzimas mitocondriais, principalmente a 3-hidroxiacil-coenzima A desidrogenase, que faz parte de um complexo de enzimas conhecido como *proteína mitocondrial trifuncional* (PMT).

A doença manifesta-se quando o feto herda a mutação de ambos os progenitores (o feto é homozigoto para o defeito). Durante a gestação, o fígado da gestante é obrigado a metabolizar, além dos ácidos graxos maternos, também aqueles oriundos da unidade fetoplacentária. Com a sobrecarga, surge hepatotoxicidade pelos metabólitos 3-hidroxiacil de cadeia longa, que resulta em esteatose, necrose hepatocelular e alterações das provas de função hepática, com elevação sérica de aminotransferases, bilirrubina total e desidrogenase lática (LDH).

A complicação mais temida é insuficiência hepática aguda. O diagnóstico pode ser realizado por tomografia computadorizada, que é útil na demonstração do acúmulo de gordura hepática; entretanto, confirmação exige biópsia hepática, método eficaz mas pouco prático, devido à possibilidade de coexistência de coagulopatia ou necessidade de indução imediata do trabalho de parto. Recorrência não é comum.

Insuficiência hepática aguda na gravidez

Insuficiência hepática aguda é uma emergência clínica pouco comum na gravidez, porém associada a elevada morbimortalidade feto-materna, com evolução rápida para encefalopatia hepática. O quadro pode ser provocado por doenças associadas à gestação ou por outros processos patológicos. As principais causas incluem esteatose aguda da gravidez, pré-eclâmpsia, síndrome HELLP, hepatites virais (prognóstico particularmente reservado na infecção pelo vírus E), intoxicação por paracetamol, doenças autoimunes e neoplasias malignas. Clinicamente, há elevação sérica de aminotransferases, γ-glutamiltranspeptidase e bilirrubina total, além de hipoalbuminemia, aumento do tempo de protrombina, acidose e síndrome hepatorrenal. O prognóstico é ruim; a sobrevida global, com tratamento e independentemente da causa, é de 10 a 40%.

▸ Leitura complementar

BAUMWELL, S, KARUMANCHI, SA. Pre-Eclampsia: Clinical Manifestations and Molecular Mechanisms. *Nephron Clin Pract 106*:72-81, 2007.

BENIRSHCKE, K, KAUFMANN, P, BAERGEN, RN. *Pathology of the Human Placenta*. 5. ed. New York, Springer-Verlag, 2006.

BITTENCOURT, AL. *Infecções Congênitas Transplacentárias*. Rio de Janeiro, Revinter, 1995.

BITTENCOURT, AL, GARCIA, AGP. Pathogenesis and pathology of hematogenous infections of the fetus and newborn. *Pediat Pathol Molecular Med 21*:353-399, 2001.

CORRÊA, MD *et al.* (eds.) *Noções Práticas de Obstetrícia*. Belo Horizonte, COOPMED Editora Médica, 2004.

CREASY, RK *et al. Creasy & Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice,* 6. ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2009.

FOX, H, SEBIRE, N. *Pathology of the Placenta (Major Problems in Pathology),* 3. ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2007.

GARCIA, AGP, LANA, AMA. A placenta nas infecções congênitas. *In*: Tonelli, E & Freire, L (eds.) *Doenças Infecciosas na Infância e Adolescência*. Rio de Janeiro, Medsi, 2000:2169-91.

GILBERT-BARNESS, E. *Potter's Pathology of the Fetus and Infant*. St. Louis, Mosby, 1997.

KALOUSEK, DK, FITCH, N, PARADICE, BA. *Pathology of the Human Embryo and Previable Fetus: an Atlas*. New York, Springer-Verlag, 1990.

KEELING, JW. *Fetal and Neonatal Pathology*. London, Springer-Verlag,1993.

LANA, AMA. Anomalias da placenta, do cordão e das membranas. *In*: Corrêa, MD *et al*. (eds.) *Noções Práticas de Obstetrícia*. Belo Horizonte, COOPMED Editora Médica, 2004, 291-304.

LEWIS, SH & PERRIN, E. *Pathology of the Placenta*. 2. ed. New York, Churchill Livingstone, 1999.

MAYNARD, S, EPSTEIN, FH, KARUMANCHI, SA. Preeclampsia and angiogenic imbalance. *Annual Rev Med*, *59*:61-78, 2008.

McCONNEL TG *et al.* Diagnosis and subclassification of hydatidiform moles using p57 immunohistochemistry and molecular genotyping: validation and prospective analysis in routine and consultation practice settings with development of an algorithmic approach. *Am J Surg Pathol, 33(6)*:805-17, 2009.

NESSMANN, C & LARROCHE, JC. *Atlas de Pathologie Placentaire*. Paris, Masson, 2001.

SCHMIDT, M *et al*. *Altered angiogenesis in preeclampsia: evaluation of a new test system for measuring placental growth factor. Clin Chem Lab Med, 45(11)*: 1504-1510, 2007.

SHAHIN K *et al.* Histology and Cytogenetic Study of Chorionic Villus Tissue in First Trimester Abortion. *Int J Pharm Bio Sci, 4(4)*: (B) 775-783, 2013.

SILVERBERG, S & KURMAN, R. Classification and pathology of gestational trophoblastic disease. *In*: *Atlas of Tumor Pathology – Tumors of the Uterine Corpus and Gestational Trophoblastic Disease*. Washington, DC, Armed Forces Institute of Pathology, 1992.

VENKATESHA, S *et al*. Soluble endoglin contributes to the pathogenesis of preeclampsia. *Nature Me*d, *12*(6), 2006.

YOUNG, BC, LEVINE, RJ, KARUMANCHI, SA. Pathogenesis of preeclampsia. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis, 5*:173-92, 2010.

WIGGLESWORTH, JS & SINGER, DB. *Textbook of Fetal and Perinatal Pathology*. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1991.

22

Esôfago | Estômago | Intestinos

Alfredo José Afonso Barbosa ■ Maria Aparecida Marchesan Rodrigues

Esôfago

O esôfago é um tubo muscular responsável pela condução dos alimentos desde a faringe até o estômago. Em adultos, o órgão mede cerca de 25 cm a partir do músculo cricofaríngeo, na altura da sexta vértebra cervical, até a junção com o estômago. Na região esofagogástrica, existem o esfíncter esofágico inferior, a *crura diafragmática* (ligamentos fibromusculares entre as vértebras lombares e o tendão central do diafragma) e o ligamento frenoesofágico. O esôfago é dividido em três regiões: superior ou cervical, média ou torácica e inferior, esta última constituída pelas porções supradiafragmática e infradiafragmática, esta incluindo a junção esofagogástrica. Nas regiões cervical e próximo da junção esofagogástrica, existem os esfíncteres superior e inferior. A porção torácica do esôfago relaciona-se anatomicamente com a traqueia, o pericárdio e o brônquio esquerdo; em um plano anterior, estão os grandes vasos da base do coração. A porção abdominal, abaixo do hiato diafragmático, tem 3 a 6 cm de extensão, sendo a sua face anterior recoberta pelo peritônio. A drenagem linfática é feita para linfonodos ao longo do seu trajeto. Os principais grupos são linfonodos cervicais e paratraqueais (esôfago superior), hilomediastinais, paraesofágicos e para-aórticos (região torácica), paracárdicos, da pequena curvatura do estômago e celíacos (esôfago distal, Figura 22.1).

Histologicamente, o órgão é formado por quatro camadas: mucosa, submucosa, muscular e adventícia. A mucosa é revestida por epitélio estratificado pavimentoso não ceratinizado, que se apoia em lâmina própria formada por tecido conjuntivo frouxo, rico em vasos e que emite papilas que penetram até cerca de um terço da espessura do epitélio (Figura 22.2). Na base da mucosa, existe delicada faixa de tecido muscular liso entremeado por fibras elásticas (muscular da mucosa). A submucosa é constituída por tecido conjuntivo rico em fibras (colágenas e elásticas) e vasos (plexo venoso submucoso); existe ainda o plexo nervoso submucoso (de Meissner), constituído por rica rede de nervos interligada com gânglios nervosos. Esses gânglios são mais visíveis em colorações especiais, como azul de toluidina e Giemsa ou, mais especificamente, por reação imuno-histoquímica com marcadores para células nervosas, como enolase específica de neurônio. A muscular, que é o principal componente da parede do órgão e responsável pela função motora, é dividida em duas camadas de feixes musculares, mais distintas à medida que se aproxima da parte distal do órgão, denominadas muscular interna (circular) e muscular externa (longitudinal). Na porção superior do esôfago, a camada muscular é constituída predominantemente por músculo estriado esquelético, que progressivamente é substituído por fibras musculares lisas, tornando-se estas as únicas a partir da metade inferior do órgão. Na camada muscular, existe o plexo nervoso mientérico (de Auerbach), também constituído por rede de filetes e gânglios nervosos. Os gânglios nervosos mientéricos são essenciais para os movimentos peristálticos. Na região distal do órgão, existe o esfíncter inferior, que não é um verdadeiro esfíncter muscular anatômico, mas um esfíncter fisiológico de difícil delimitação anatômica. A adventícia é formada por tecido conjuntivo rico em nervos e vasos sanguíneos (artérias e o plexo venoso adventicial).

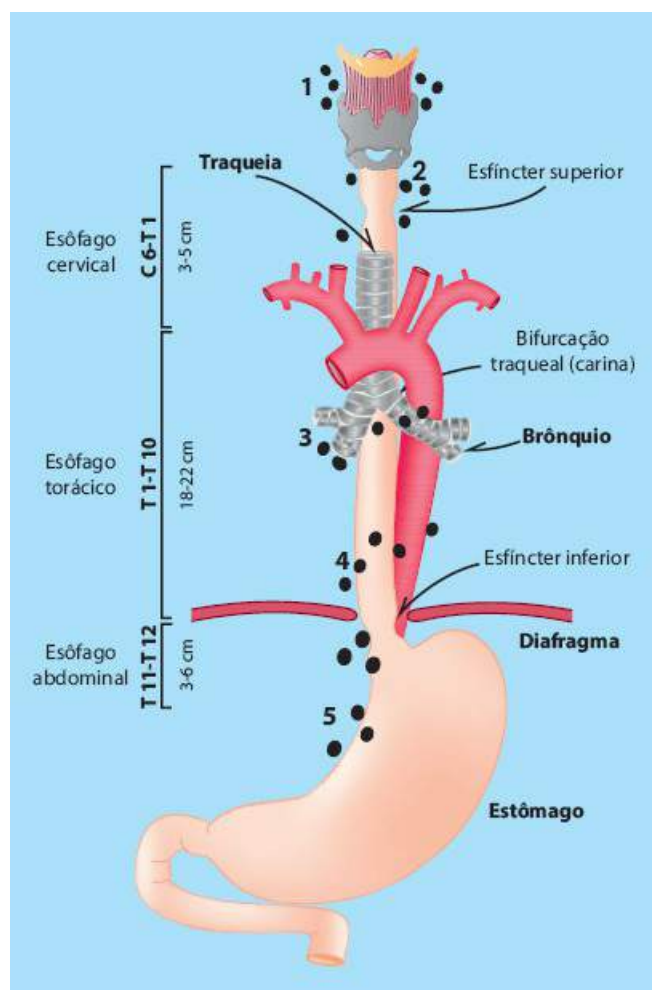



Figura 22.1 Esôfago e suas relações topográficas. Os números indicam os principais grupos de linfonodos de drenagem do esôfago. *1*. cervicais; *2*. paratraqueais; *3*. hilomediastinais; *4*. paraesofágicos e para-aórticos; *5*. da pequena curvatura do estômago.

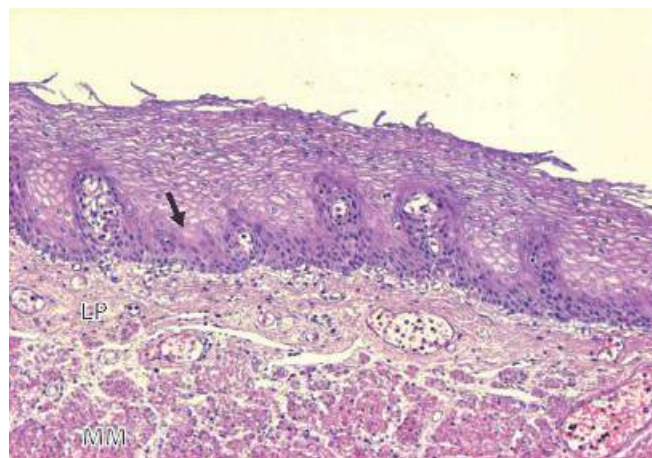



Figura 22.2 Mucosa esofágica constituída por epitélio escamoso, lâmina própria (LP) e feixes da muscular da mucosa (MM). Notar epitélio de revestimento com camada basal (seta) e diferenciação escamosa. A lâmina própria contém tecido conjuntivo frouxo rico em pequenos vasos.

Anomalias congênitas

Apesar de raras (1:1.000 recém-nascidos), as anomalias congênitas do esôfago são importantes porque: (a) os tipos mais frequentes são graves; (b) apresentam sintomas precoces (disfagia, vômitos após alimentação, regurgitação, sialorreia, emagrecimento e, em certos casos, dificuldade respiratória, tosse e infecções pulmonares); (c) algumas são passíveis de correção cirúrgica; (d) em cerca de 50% dos casos, associam-se a outras malformações (cardíacas, urinárias, intestinais, anorretais etc.) e em aproximadamente 30% ocorrem em prematuros. As principais anomalias estão descritas a seguir.

▸ **Atresia.** É a anomalia congênita mais importante do esôfago, representa mais de 80% das malformações do órgão e resulta da falta de septação normal do intestino anterior em esôfago e traqueia. A lesão ocorre preferencialmente na altura da carina e pode ser de dois tipos: (1) atresia pura, sem fístula esofagotraqueal; (2) atresia com fístula esofagotraqueal (Figura 22.3).

Atresia pura, sem fístula esofagotraqueal (tipo A), representa 9% das atresias do esôfago e, em metade dos casos,

associa-se a outras malformações. A porção cefálica do esôfago termina em fundo cego e une-se ao estômago através de um fino segmento fibroso, sem luz.

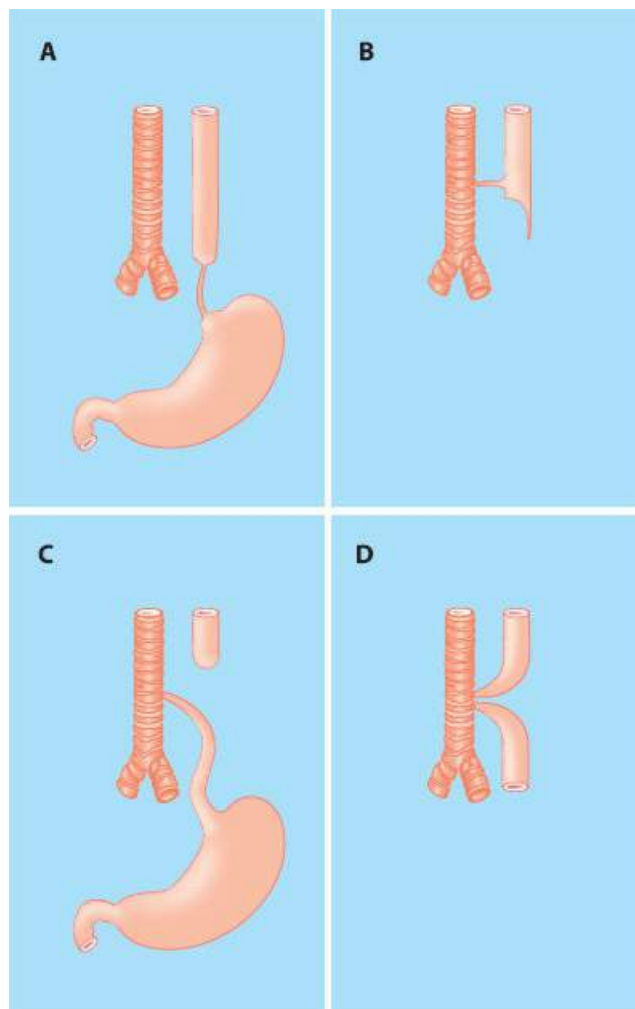



Figura 22.3 Tipos de atresia do esôfago. **A.** Atresia pura, sem fístula esofagotraqueal. A porção terminal do esôfago termina em fundo cego e une-se ao estômago por cordão fibroso, sem luz. **B.** Atresia do esôfago com fístula esofagotraqueal na porção proximal. **C.** Atresia do esôfago com fístula esofagotraqueal na porção distal do esôfago. **D.** Atresia do esôfago com fístula esofagotraqueal nas porções proximal e distal.

Atresia com fístula esofagotraqueal (tipos B, C e D) ocorre em 1:3.000 nascimentos, dos quais 30% são prematuros e 50% estão associados a outros defeitos congênitos. A anomalia constitui um dos elementos da *síndrome de Vater* (atresia do esôfago com fístula esofagotraqueal, anomalia vertebral, malformação anal e displasia do rádio, às vezes associadas a anomalias renal e vascular). No tipo B (< 1%), a fístula se forma na porção proximal, acima da atresia; em consequência, surgem regurgitação, tosse, cianose, pneumonias (lesão química e abscessos) e atelectasia pulmonar. No tipo C, o mais frequente (85 a 90% dos casos), a porção proximal do esôfago termina em fundo cego, enquanto a porção distal se comunica com a traqueia ou com o ramo direito do brônquio principal (em geral, 0,5 cm acima da bifurcação); portanto, a fístula ocorre além da atresia (Figura 22.4). O tipo D (< 1%) consiste em atresia com fístula nas porções proximal e distal.

A fisiopatologia da fístula esofagotraqueal relaciona-se sobretudo com refluxo do conteúdo gástrico para a traqueia e pulmões, podendo causar lesão química, atelectasia pulmonar e cianose. Ao lado disso, o ar inspirado passa para o estômago e os intestinos, podendo causar distensão abdominal. Outra manifestação comum é poli-hidrâmnio materno, por dificuldade na circulação do líquido amniótico. O tratamento da lesão é cirúrgico, sendo o prognóstico bom na ausência de outras anomalias ou de complicações pulmonares.

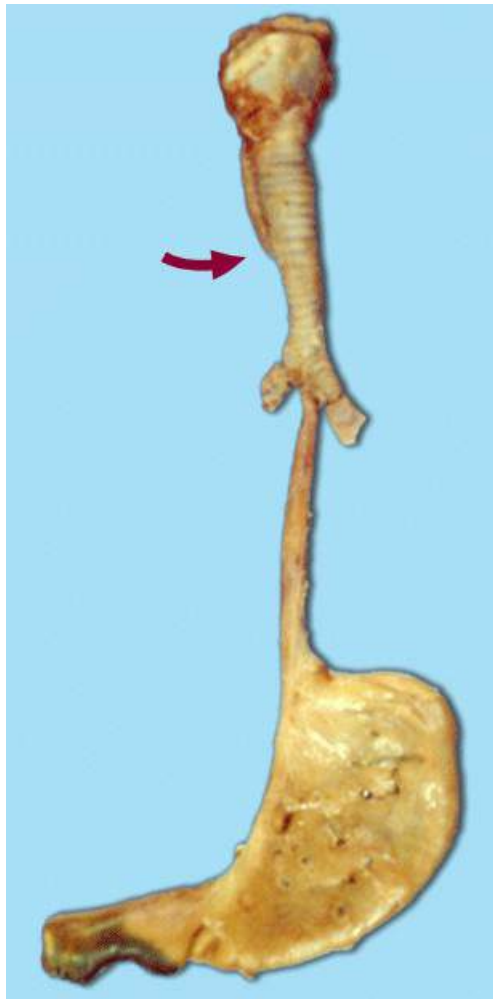



Figura 22.4 Atresia do esôfago com fístula esofagotraqueal na porção distal (tipo C). A porção proximal do esôfago termina em fundo cego (*seta*). A porção distal está ligada à bifurcação da traqueia.

Fístula esofagotraqueal sem atresia do esôfago (fístula em H) é rara. O esôfago e a traqueia são normais, mas ligam-se entre si por um trato fistuloso. A sintomatologia é semelhante à da atresia com fístula. Quando pequena, pode passar despercebida em crianças e manifestar-se somente em adultos. Estenose congênita, formada pela projeção de delgada membrana perfurada ou pela implantação da parede traqueobrônquica no esôfago, é rara.

▸ **Heterotopia.** A mais comum consiste na presença de mucosa gástrica no terço distal do esôfago, encontrada em cerca de 4% dos exames endoscópicos do órgão. A lesão apresenta-se como área oval, plana, rosa ou vermelha, com limites precisos, de poucos milímetros ou ocupando toda a circunferência do órgão, com características de mucosa gástrica. Às vezes, pode ulcerar. Em geral, a heterotopia é assintomática, mas pode produzir disfagia. A mucosa gástrica é do tipo fúndico-cárdica, com glândulas mucosas misturadas a glândulas fúndicas. Em certos casos, ocorre inflamação intensa com proliferação reativa e distorção da arquitetura glandular, simulando neoplasia. Há casos de adenocarcinoma do esôfago associado a mucosa gástrica heterotópica. Menos frequente é a heterotopia pancreática ou de mucosa intestinal.

▸ **Divertículos.** São dilatações circunscritas da parede esofágica, congênitas ou adquiridas, que se comunicam com a luz do órgão. As sedes principais são: (1) logo abaixo do esfíncter esofágico superior, na porção mediana e posterior da hipofaringe (*divertículo de Zenker* ou *faringoesofágico*). É o mais comum e mais frequente em idosos. A lesão parece dever-se a fraqueza da camada muscular entre as fibras oblíquas do músculo constritor inferior e a horizontal do músculo cricofaríngeo, e se forma por mecanismo de impulsão em consequência de aumento da pressão intraluminal por hérnia de hiato, acalasia, espasmos, dobras etc.; pode resultar também de incoordenação motora da musculatura. O divertículo de Zenker tem forma sacular ou de garrafa, mede em geral poucos centímetros, apresenta o corpo voltado para baixo e é evidenciável à radiografia. As manifestações variam com o tamanho da lesão e complicações (regurgitação, disfagia, aspiração pulmonar, sensação de corpo estranho, sialorreia, sussurro e "cacarejo de galinha" etc.); (2) porção média do esôfago, próximo do hilo pulmonar (*divertículo de Rokinski* ou *epibrônquico*). Trata-se de divertículo verdadeiro, geralmente pequeno (1 a 1,5 cm), arredondado e assintomático, exceto quando há complicações. A lesão surge em crianças e adultos, especialmente na porção anterior e lateral. Trata-se de divertículo por tração, provocada por aderências periesofágicas por processos inflamatórios, principalmente tuberculose de linfonodos do hilo pulmonar; (3) próximo da junção esofagogástrica, geralmente do lado direito (divertículo epifrênico). É raro. As principais complicações dos divertículos são obstrução, inflamação e perfuração, com fístula esofagobrônquica, mediastinite e hemorragia. O prognóstico é bom, a menos que ocorra doença pulmonar crônica por aspiração.

Diverticulose intramural consiste em numerosos e pequenos divertículos (1 a 3 mm de diâmetro) em forma de frascos, mais numerosos no terço proximal, revestidos por epitélio escamoso. Sua origem é incerta, podendo resultar de alterações motoras do órgão. Algumas vezes, associam-se a infecção por *Candida albicans* ou estenose do terço proximal do esôfago. Tais divertículos podem representar apenas ductos de glândulas submucosas dilatadas.

Hérnia de hiato

Consiste na passagem de parte do conteúdo abdominal para a cavidade torácica através do hiato diafragmático. Na maioria dos casos, a porção herniada não fica permanentemente acima do diafragma, o que reforça a ideia de que a hérnia é entidade definida mais dos pontos de vista endoscópico e radiológico do que do anatômico. Além disso, o relaxamento do órgão após a morte dificulta o seu reconhecimento à necrópsia. A frequência da lesão, que é mais comum em mulheres, aumenta com a idade (85% ocorrem após os 45 anos).

Há quatro tipos de hérnia de hiato: (a) tipo I, ou *esôfago curto*, que traciona o estômago para a cavidade torácica; (b) tipo II, hérnia *paraesofágica* ou por *rolamento*, em que o esôfago permanece em posição normal, mas parte do fundo gástrico e, às vezes, do omento penetra no tórax (a porção distal do esôfago mantém-se abaixo do diafragma). Esse tipo de hérnia pode provocar dor semelhante à da isquemia do miocárdio. Quando volumosa, pode ocorrer encarceramento, às vezes letal; (c) tipo III, hérnia *esofagogástrica* ou por *deslizamento*, que é a mais comum (Figura 22.5). A porção subdiafragmática do esôfago e parte do estômago entram no tórax; (d) tipo IV, no qual, além do estômago, ocorre herniação de outros órgãos (baço, intestinos).

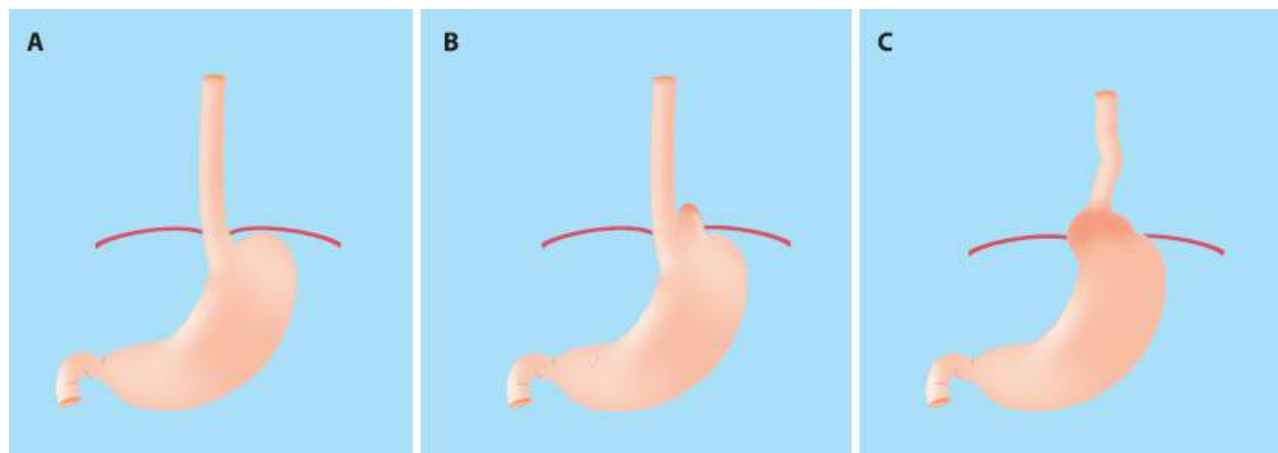



Figura 22.5 Tipos de hérnia de hiato. **A.** Normal. **B.** Hérnia paraesofágica (por rolamento). **C.** Hérnia por deslizamento.

A etiopatogênese das hérnias tipos II e III relaciona-se com dois fatores: um primário, representado por enfraquecimento dos músculos em torno do hiato diafragmático, mais comum depois de 40 anos de idade ou associado a doenças crônicas; outro, secundário, relacionado com condições que aumentam a pressão intra-abdominal, como obesidade, tosse, vômitos, gravidez, ascite, cifoescoliose etc., capazes de empurrar parte do conteúdo abdominal em direção ao tórax. A hérnia tipo I resulta de defeito congênito ou de lesões que causam encurtamento do órgão, como certas esofagites crônicas ou câncer do esôfago.

As hérnias de hiato podem ser sintomáticas ou não. As primeiras manifestações são as de esofagite de refluxo, que é sua complicação mais frequente. Esofagite agrava os episódios de regurgitação, pirose e dor. Embora disfagia não seja queixa frequente, pode manifestar-se nos casos mais graves. Quando fica fixada permanentemente acima do diafragma, a hérnia pode facilitar o agravamento do refluxo acidopéptico e predispor à formação de úlcera péptica na porção herniada. Hemorragia, discreta ou acentuada, causa anemia ou hematêmese. Doença pulmonar crônica decorrente de regurgitação e aspiração noturna é complicação comum. A associação de hérnia de hiato, diverticulose do cólon e calculose da vesícula biliar é conhecida como *tríade de Saint*.

Hérnia diafragmática

Pode ser congênita ou traumática. A primeira, rara, apresenta-se sob três tipos: (1) hérnia pleuroperitoneal, que se forma através do forame de Bochdalek. A hérnia é posterior e do lado esquerdo do diafragma e contém alça intestinal, cujo encarceramento causa obstrução intestinal; pode conter ainda omento, estômago, baço, fígado e pâncreas. A lesão causa dor, dispneia, manifestações cardiovasculares e acidose metabólica; (2) hérnia retroesternal, através do forame de Morgagni. Em geral é pequena, anterior e assintomática, mas pode resultar em desconforto epigástrico, dispepsia ou manifestações de obstrução intestinal; (3) hérnia da cúpula diafragmática. É mais comum à esquerda e resulta de defeito na formação do septo transverso e das membranas pleuroperitoneais.

Quando adquirida, a hérnia diafragmática resulta de traumatismo toracoabdominal. A incidência tem aumentado em virtude do crescente aumento de acidentes em geral, especialmente os de trânsito. A lesão ocorre mais à esquerda, pois à direita o diafragma é protegido pelo fígado. Quando o diafragma se rompe, qualquer víscera abdominal pode penetrar na cavidade torácica.

Varizes

Varizes esofágicas são dilatações circunscritas e permanentes das veias esofágicas principalmente dos plexos venosos submucoso e adventicial periesofágico, quase sempre adquiridas e secundárias a hipertensão portal. Por essa razão, são mais comuns nos terços distal e médio do esôfago, cujas veias se comunicam com a veia gástrica esquerda, a qual contribui para formar a veia porta. Nos estados de hipertensão portal, o fluxo pelo sistema portal intra-hepático fica comprometido e parte do sangue reflui para as chamadas *vias hepatofugas*, entre estas a veia gástrica esquerda, que tem anastomoses na parede do fundo e do corpo gástricos com ramos das veias esofágicas inferiores. Essas delicadas anastomoses podem não funcionar normalmente, mas, em casos de hipertensão portal, tornam-se dilatadas (varicosas) e permitem a passagem de parte do sangue normalmente destinado aos ramos portais para as veias esofágicas inferiores, tornando-se evidentes ao exame endoscópico.

No Brasil, as causas mais comuns de varizes do esôfago são doenças fibrosantes do fígado que dificultam a circulação portal intra-hepática, sobretudo a cirrose hepática e a forma hepatoesplênica da esquistossomose *mansoni*. Menos frequentemente, essas varizes surgem em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva, trombose da veia hepática (síndrome de Budd-Chiari), trombose da veia porta e compressão da veia porta por tumores.

Em cadáveres, as varizes são pouco visíveis, pois as veias tendem a colabar-se após a morte. Varizes aparecem como dilatações, saliências, tortuosidades e irregularidades das veias submucosas ou periesofágicas (Figura 22.6). Como as veias ficam superficializadas, a mucosa fica azulada, delgada e predisposta a degenerações e necrose, que contribuem para ulcerações; quando rotas, as varizes geralmente encontram-se trombosadas.

Os mecanismos que provocam hemorragia são vários. Em primeiro lugar, os vasos ingurgitados e mais próximos da mucosa adelgaçada estão sujeitos a traumatismos e ruptura por alimentos sólidos e ásperos. Além disso, os pequenos vasos na lâmina própria estão também congestos e são os que mais facilmente se rompem na luz do esôfago. Muitas vezes, existem pequenas ulcerações superficiais do epitélio de revestimento, que geralmente se encontra atrófico. Esses pequenos sangramentos podem ser repetidos e geralmente passam despercebidos por não provocarem sinais ou sintomas, uma vez que pequenos coágulos podem tamponar esses pontos hemorrágicos e haver regeneração do epitélio. Algumas vezes, a perda de sangue é responsável por anemia crônica, clinicamente de causa obscura. Em muitos casos, a hemorragia é acentuada, causa hematêmese e pode levar o paciente à morte. Outros fatores que contribuem para a hemorragia são: elevação súbita da pressão venosa portal, erosão péptica ou ulceração da mucosa por refluxo do conteúdo gástrico (as varizes parecem alterar o funcionamento do esfíncter esofagogástrico), que causa afloramento das varizes e sua ruptura por ação direta das secreções digestivas ou pela maior exposição das veias a traumatismo alimentar. É possível, ainda, que a hemorragia ocorra por diapedese, sem lesão anatômica dos vasos. Em cirróticos, trombocitopenia e hipoprotrombinemia, que alteram a hemostasia, contribuem para sangramento de maior gravidade.

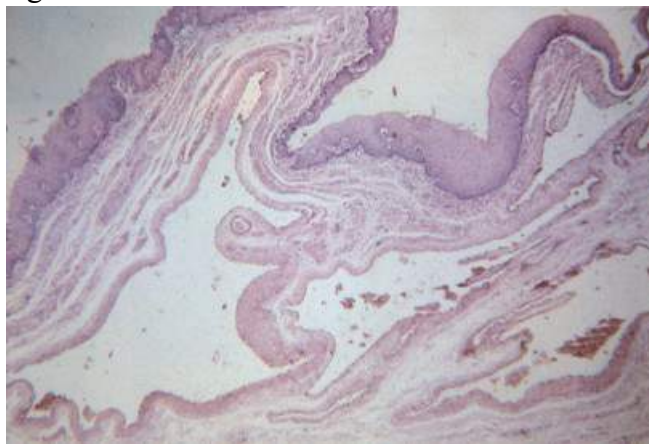



Figura 22.6 Varizes dos plexos submucosos do esôfago. Veias dilatadas e tortuosas abaixo do epitélio.

■ Inflamações

Esofagites podem ser causadas por agentes físicos e químicos, ter origem infecciosa ou resultar da extensão de doenças sistêmicas. Esofagites infecciosas podem ser causadas por bactérias, vírus e fungos. As demais esofagites fazem parte de doenças crônicas, têm evolução geralmente insidiosa, nem sempre são sintomáticas e manifestam-se na fase tardia da doença.

Esofagites agudas

Esofagite aguda pode ser causada por bactérias (estafilococos, estreptococos, salmonelas etc.), vírus (*influenza*, herpes, citomegalovírus etc.), fungos (*Candida*, *Aspergillus* etc.), alimentos quentes ou irritantes, substâncias cáusticas e traumatismos (sondas). A inflamação pode ser circunscrita ou difusa e adquire os aspectos catarral, fibrinoso, purulento e/ou ulcerativo.

▸ **Esofagite por cândida.** Candidíase esofágica é infecção importante na prática médica, embora possa ser assintomática e reconhecida somente à necrópsia. A infecção é comum por causa do número crescente de indivíduos imunocomprometidos por: (1) quimioterapia para neoplasias malignas; (2) uso de imunossupresores em receptores de transplante; (3) doenças que comprometem o sistema imunitário, como a AIDS. Esofagite por *Candida* ocorre também em pacientes diabéticos ou após tratamento com antibióticos, que facilitam a proliferação de fungos saprófitas. Cerca de 75% dos pacientes com candidíase oral e 25% dos casos de infecção viral (citomegalovírus, herpes) acompanham-se de esofagite por *Candida*. Quando

sintomática, a esofagite manifesta-se por disfagia, odinofagia (às vezes intensa), dor com irradiação para as costas e hemorragias. Em certos casos, é muito difícil distingui-la da esofagite de refluxo ou herpética.

As lesões ocorrem especialmente nos terços médio e distal do esôfago. A mucosa torna-se elevada, nodulosa, com placas ou pseudomembranas brancacentas bem características à endoscopia (Figura 22.7 A) ou com pequenas ulcerações circundadas por halo hiperêmico. Microscopicamente, o infiltrado inflamatório fica misturado a material necrótico e restos epiteliais descamados. Nestes casos, torna-se difícil a identificação dos esporos e das hifas. Com a coloração pelo PAS em cortes histológicos ou em esfregaços celulares, o diagnóstico pode ser confirmado com facilidade (Figura 22.7 B).

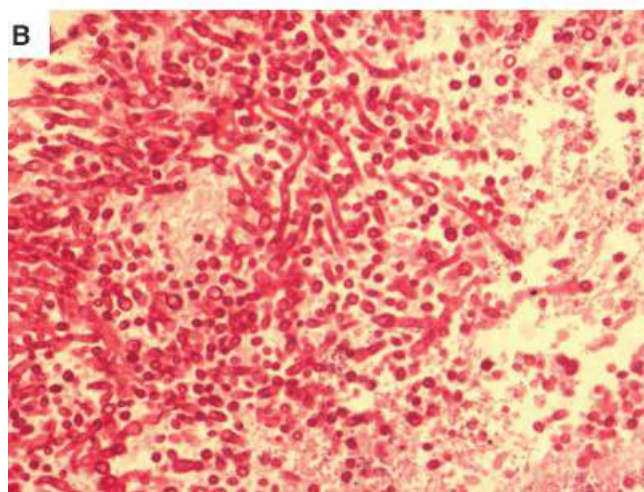



Figura 22.7 Esofagite por *Candida*. **A.** Placas branco-acinzentadas sobre a mucosa esofágica. **B.** Corte histológico mostrando pseudo-hifas septadas e esporos de *C. albicans* com membranas coradas fortemente pelo PAS.

▶ **Esofagite herpética.** Causada pelo vírus *Herpes simplex* e transmitida por contato direto, ocorre principalmente em indivíduos com neoplasias malignas, especialmente linfomas e leucemias, em pacientes com doenças crônicas ou em receptores de transplante de órgãos. Quando bem desenvolvidas, as lesões são semelhantes às encontradas na candidíase. Na fase inicial, formam-se pequenas vesículas e ulcerações que podem se coalescer com a progressão da doença. Microscopicamente, além de ulcerações podem ser encontrados: (1) inclusões nucleares, eosinofílicas (inclusão tipo A de Cowdry) nas células epiteliais; (2) agregados de grandes células mononucleadas (CD68+) com núcleos convolutos, adjacentes ao epitélio inflamado; (3) células multinucleadas (ver Figura 33.5). A doença manifesta-se por odinofagia, dor retrosternal, febre, disfagia e, às vezes, hemorragia e dores articulares. Em indivíduos com sistema imunitário normal, a infecção evolui para cura espontânea em três a cinco dias.

▶ **Esofagite por citomegalovírus.** Acometimento esofágico pelo citomegalovírus (CMV) reflete geralmente doença viral sistêmica que afeta indivíduos imunossuprimidos. A infecção causa ulcerações superficiais na mucosa que podem estender-se à cavidade oral, tornando a deglutição dolorosa. Microscopicamente, em geral encontram-se células volumosas (epiteliais, endoteliais e outras) com inclusões nucleares características (em "olho de coruja" – ver Figura 21.17). Em pacientes com AIDS, podem surgir lesões ulceradas semelhantes às provocadas pelo CMV, admitindo-se que, na ausência de sinais de outros agentes, como herpes, CMV e fungos, as lesões podem resultar da atuação do HIV.

▸ **Esofagite eosinofílica.** Esofagite eosinofílica caracteriza-se por infiltração de eosinófilos na mucosa do esôfago; por isso, o componente histológico é essencial no diagnóstico. No entanto, muitos estudiosos defendem que o diagnóstico deva apoiar-se também no quadro clínico (as manifestações variam bastante, desde sinais e sintomas discretos até disfagia). As causas da inflamação não são conhecidas; alguns estudos mostram que a doença é mais comum em adultos jovens do gênero masculino com história de asma, impactação alimentar e disfagia.

As lesões podem comprometer o terço distal ou a porção proximal do órgão. Em alguns casos, infiltração eosinofílica ocorre também em outros locais, como estômago e/ou cólon; quando presente próximo à junção esofagogástrica, principalmente em crianças, impõem-se o diagnóstico diferencial com doença de refluxo gastroesofágico (ver adiante). Nesta, o número de eosinófilos é menor do que na esofagite eosinofílica. Para aumentar a precisão do diagnóstico, recomendam-se biópsias também da mucosa dos terços médio e proximal do esôfago, menos sujeitos a lesões pelo refluxo gastroesofágico. Para o diagnóstico, são necessários pelo menos 15 ou mais eosinófilos por campo de grande aumento (Figura 22.8). À endoscopia, encontram-se anéis, placas brancacentas e fendas lineares na mucosa ou estreitamento da luz.

▸ **Esofagite corrosiva.** Substâncias corrosivas, em geral álcalis fortes ou detergentes usados para limpeza, são as causas mais comuns de lesões químicas no esôfago, que ocorrem sobretudo em crianças abaixo de cinco anos, por ingestão acidental, ou em adultos, com propósito suicida. Menos frequentemente, lesão corrosiva do esôfago é causada pela ingestão de ácidos fortes. Os agentes corrosivos mais comuns são: soda cáustica, fenol, lisol, cresol, permanganato de potássio e ácidos sulfúrico, clorídrico, acético ou nítrico.

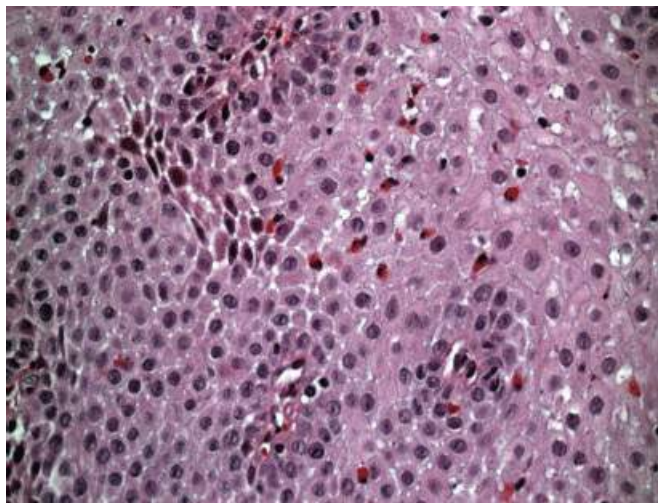



Figura 22.8 Esofagite eosinofílica. Numerosos eosinófilos na intimidade do epitélio escamoso.

A mucosa esofágica é menos resistente aos álcalis do que aos ácidos, pois estes provocam necrose por coagulação, que forma uma camada protetora que dificulta a penetração mais profunda do agente corrosivo na parede; bases causam necrose coliquativa dos tecidos, que progride em extensão e em profundidade. Além disso, por serem mais viscosos, os álcalis caminham mais lentamente pelo esôfago, produzindo lesões mais extensas e profundas. Contudo, tanto ácidos como bases, dependendo da sua natureza, da quantidade, da concentração e do tempo de exposição, podem produzir lesões graves, às vezes mortais. Em ratos, 10 segundos após contato com NaOH a 3,8% há necrose da mucosa e da submucosa; na concentração de 22,5%, ocorre corrosão de toda a parede do esôfago.

As lesões provocadas pela soda cáustica, que é o protótipo dos agentes corrosivos, evoluem em três fases: (1) necrose por liquefação associada a intensa reação inflamatória, trombose, hemorragia e invasão bacteriana. Essa fase dura até o quarto dia; (2) eliminação do epitélio necrosado e formação de úlcera, entre o terceiro e o quinto dias; (3) a partir da segunda semana, inicia-se a formação de tecido de granulação. Por volta da terceira semana, cessa a inflamação e inicia-se a reepitelização. A partir desse momento, há duas possibilidades: cura com restituição da integridade (nas lesões pequenas) ou cicatrização e estenose (nos casos graves). Estenose esofágica é a sequela mais grave e importante da esofagite cáustica. Lesões corrosivas semelhantes podem ocorrer também na orofaringe e no estômago.

Esofagites crônicas

Além das causas já comentadas, esofagites crônicas podem ser provocadas por estase alimentar (estenose ou compressão do esôfago, megaesôfago etc.). As alterações principais são infiltrado inflamatório de mononucleares, hiperplasia do epitélio e graus variados de fibrose na parede. Esofagites crônicas específicas (tuberculose, sífilis etc.) são raras. Na doença de Crohn, as lesões são semelhantes às do intestino e podem provocar estenose ou fístulas.

Doença do refluxo gastroesofágico

Doença do refluxo gastroesofágico (DRGE) caracteriza-se por refluxo anormal do conteúdo gástrico para o interior do esôfago. Em condições normais, podem ocorrer aberturas periódicas do esfíncter esofágico inferior com refluxo de pequenas quantidades de conteúdo gástrico que, entretanto, não têm repercussão clínica. Aumento na periodicidade de refluxo ou maior sensibilidade da mucosa esofágica aos diferentes componentes (bile, sucos gástrico, entérico e pancreático) do líquido

refluído podem resultar em sintomatologia ou em lesões, estas principalmente na mucosa do terço distal. Em alguns pacientes, a DRGE pode afetar também as mucosas do terço proximal do esôfago, da faringe e da cavidade bucal, neste caso, associando-se a cáries dentárias e outras lesões, além de manifestações extradigestivas, geralmente pulmonares (pigarro, tosse crônica, asma, bronquite crônica etc.) e otorrinolaringológicas (rouquidão, laringite crônica).

A DRGE, que acomete indivíduos de ambos os gêneros, de qualquer idade, classe econômica ou grupo étnico, é condição muito prevalente na prática médica e provavelmente está presente na maioria dos indivíduos com queimação retroesternal persistente. A incidência aumenta consideravelmente acima dos 40 anos de idade, sendo que mais de 50% dos pacientes estão na faixa de 45 a 64 anos. Com base em dados endoscópicos e histopatológicos, estima-se que 5% da população adulta tenham DRGE.

A patogênese do refluxo está ligada a alteração nas barreiras anatômicas e funcionais na junção esofagogástrica, cujos responsáveis principais são o esfíncter inferior do esôfago (EIE) e a musculatura estriada da crura diafragmática. Sem essa espécie de válvula, refluxo do conteúdo gástrico para o esôfago seria constante, porque a pressão intra-abdominal é maior do que a intratorácica. O EIE constitui a principal barreira contra o refluxo gastroesofágico. Embora possa variar muito de um indivíduo para outro (1 a 40 mmHg acima da região fúndica), a pressão nesse esfíncter tende a manter-se razoavelmente constante na mesma pessoa. Praticamente ausente até a primeira semana de vida (explicando o maior refluxo nessa fase), essa pressão logo depois atinge níveis idênticos aos de adultos. A pressão no esfíncter varia sob diversas condições, como estresse mecânico, ação hormonal, influências farmacológicas e, provavelmente, fatores emocionais.

Em condições normais, apesar de a pressão intragástrica ser maior do que a intraesofágica, refluxo é de pequena intensidade e não causa consequências importantes. Nos pacientes com DRGE, o refluxo é mais frequente e pode ocorrer várias vezes em um curto período de tempo. Com base em estudos experimentais, é possível que mediadores não colinérgicos e não adrenérgicos liberados pela inervação intramural do esfíncter inferior do esôfago e inibidores da atividade muscular local, como o VIP *(vasoactive intestinal peptide)* e óxido nítrico, possam atuar com maior frequência ou maior intensidade nos indivíduos com DRGE, resultando em excesso de relaxamentos transitórios da musculatura desse esfíncter.

Outros elementos também ajudam a manter a barreira antirrefluxo: (1) pinçamento e deslocamento do esôfago para baixo e para a direita pela contração do diafragma, tornando mais agudo o ângulo de sua entrada do estômago; (2) ângulo agudo (ângulo de His) de entrada do esôfago no estômago. Em crianças, esse ângulo é praticamente ausente, e o esôfago tende a formar uma linha reta com o estômago; essa é uma das razões da maior frequência de refluxo em crianças. Qualquer aumento da pressão intragástrica tende a inflar o estômago, a deslocá-lo para cima e para a direita e a comprimir a extremidade distal do esôfago; pode ainda deslocar a mucosa gástrica contra a abertura do esôfago, criando um mecanismo de válvula; (3) ligamento frenoesofágico, que, por meio de suas fibras elásticas, ajuda a manter a junção esofagogástrica em posição normal; (4) artéria gástrica esquerda, que auxilia a fixação do estômago na sua posição normal; (5) posição ereta e gravidade, mantendo o conteúdo gástrico coletado no antro, diminuindo a possibilidade de refluxo.

A DRGE ocorre sobretudo em condições que aumentam a pressão intra-abdominal e/ou interferem nos mecanismos normais antirrefluxo. As causas principais são: (1) hérnia de hiato, porque o EIE fica deslocado da sua posição normal intra-abdominal para o interior do tórax, não podendo mais ser protegido pela crura diafragmática; (2) obesidade; (3) gravidez; (4) alcoolismo; (5) tabagismo. Em muitos pacientes, porém, não se encontra um fator causal.

Mesmo quando há refluxo gastroesofágico, alguns fatores tendem a reduzir os danos por diminuirem o tempo de contato do conteúdo gástrico com o esôfago. Lesão química no esôfago só ocorre quando o conteúdo ácido não é rapidamente removido por: (1) gravidade e peristaltismo, que empurram o material refluído para o estômago. Redução do peristaltismo, por exemplo na doença de Chagas ou em hérnias de hiato, facilita a DRGE. Aumento do volume gástrico provocado por redução do esvaziamento do estômago também pode contribuir para agravar o refluxo; (2) neutralização do ácido pelos íons bicarbonato da saliva e da secreção das glândulas da submucosa. O pH do conteúdo gástrico permanece entre 3 e 4 no esôfago e não explica o início da agressão à mucosa, mas parece contribuir para a sua perpetuação; (3) a mucosa esofágica é relativamente resistente à acidez; no entanto, os mecanismos de defesa do órgão podem alterar-se após ingestão de álcool e de anti-inflamatórios não esteroides, aumentando o risco de lesões nas áreas expostas ao refluxo ácido.

A DRGE pode apresentar-se apenas como entidade clínica, sem lesões morfológicas. O contrário também é verdadeiro, ou seja, alguns indivíduos podem ser assintomáticos ou oligossintomáticos e apresentar lesões à endoscopia e ao exame histopatológico. As duas principais consequências são esofagite de refluxo e esôfago de Barrett.

Esofagite de refluxo

Esofagite de refluxo é uma das principais consequências da DRGE. Exame endoscópico é o método mais utilizado para avaliação das lesões provocadas pelo refluxo gastroesofágico, com a vantagem adicional de permitir a retirada de fragmentos para exame histológico. Os aspectos endoscópicos da esofagite de refluxo são bem mais conhecidos pelos endoscopistas, que examinam grande número de pacientes com queixas de pirose, o principal sintoma dessa condição patológica.

Os achados endoscópicos e histológicos sugerem a seguinte sequência etiopatogenética: por ação do suco gástrico, haveria aumento da perda (descamação) e consequente aumento da regeneração epitelial, esta demonstrada por hiperplasia da camada basal. Se há equilíbrio entre descamação e produção celular, o epitélio permanece morfologicamente sem alterações,

podendo ser “normal” ao exame histológico. Essa fase dura tempo variável, independentemente de o paciente apresentar sintomatologia ou não. Como a agressão acidopéptica é um processo contínuo, pode ocorrer desequilíbrio entre perda e regeneração celular, podendo ocorrer atrofia progressiva do epitélio escamoso e aumento relativo das papilas conjuntivas, que se aproximam da superfície da mucosa; tudo isso facilita o contato do suco gástrico com a lâmina própria e estimula quimiorreceptores e fibras nervosas. Em sequência, podem ocorrer erosões e ulceração da mucosa, esta com quadro de úlcera péptica, podendo ser superficial e, menos frequentemente, até a muscular própria. Em consequência das úlceras, alguns pacientes desenvolvem fibrose e estreitamento do órgão.

A mucosa esofágica pode ser normal ou apresentar hiperemia, edema e erosões. Erosões na mucosa são mais comuns e servem de base morfológica para a classificação endoscópica: grau A, uma ou mais pequenas erosões (< 5 mm); grau B, uma ou mais erosões (> 5 mm), não convergentes; grau C, erosões convergentes (contínuas), mas envolvendo menos de 75% da circunferência do órgão; grau D, erosões ocupando pelo menos 75% da circunferência do órgão (Figura 22.9). Menos frequentemente, existe úlcera péptica, que em geral é grande (> 1 cm), ovalada e com bordas discretamente elevadas e bem definidas. Como a doença é quase sempre persistente, podem coexistir lesões crônicas, como fibrose, cicatrizes ou sulcos que deformam a mucosa. Em casos extremos, pode haver fibrose circunferencial, estenose do órgão e sua fixação aos tecidos vizinhos.

Nem sempre existe correspondência entre as alterações clínicas, endoscópicas e histológicas. Pacientes com manifestações típicas da doença podem apresentar alterações histológicas mínimas ou mesmo mucosa normal. Por outro lado, lesões endoscopicamente floridas (p. ex., erosões) apresentam lesões histológicas de intensidade variável, às vezes discretas. Os achados microscópicos mais importantes são infiltrado de neutrófilos, linfócitos e, sobretudo, eosinófilos na lâmina própria e na intimidade do epitélio. O epitélio escamoso mostra hiperplasia da camada basal, provavelmente como resultado do *turnover* celular aumentado. As papilas da lâmina própria tornam-se mais longas, aproximando-se da luz do órgão. As papilas são ricas em pequenos vasos e terminações nervosas, podendo esta alteração explicar a maior sensibilidade dos pacientes ao refluxo ácido do estômago. Em alguns casos, surge o esôfago de Barrett (ver adiante).

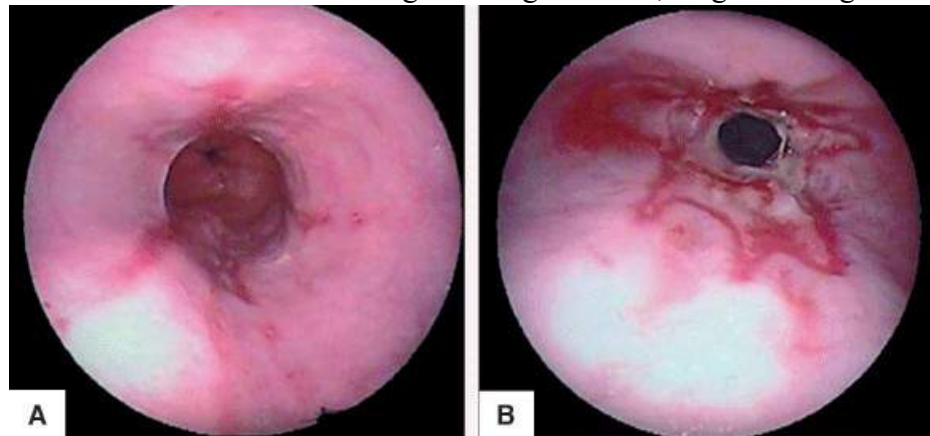



Figura 22.9 Esofagite de refluxo. Aspecto endoscópico da região distal do esôfago, junto à junção esofagogástrica. **A.** Pequenas erosões na mucosa, menores que 5 mm (esofagite de refluxo grau A). **B.** Grandes erosões convergentes da mucosa, que ocupam mais de 75% da circunferência do órgão (esofagite de refluxo grau D). (Cortesia da Profa. Luciana D. Moretzsohn, Belo Horizonte-MG.)

As manifestações clínicas mais importantes são queimação epigástrica e retroesternal, aliviada por antiácidos, dor epigástrica, eructação, regurgitação (principalmente noturna), odinofagia, disfagia para alimentos sólidos, hemorragia e salivação abundante. Tais manifestações aparecem sobretudo após ingestão de álcool ou alimentação, especialmente com alimentos condimentados, produtos cítricos, gorduras e chocolate.

Esôfago de Barrett

Esôfago de Barrett (EB) consiste na *substituição do epitélio estratificado escamoso normal do terço distal do esôfago por epitélio colunar metaplásico do tipo intestinal*. A lesão, que é mais comum em homens e acima dos 50 anos, em geral associa-se a esofagite de refluxo de longa duração, podendo ser encontrada em até 20% desses pacientes. A principal hipótese patogenética baseia-se em alterações na diferenciação de células-tronco da camada basal do epitélio escamoso do esôfago distal, que originam glândulas intestinais metaplásicas. Envolvimento do epitélio da cárdia e da junção esofagogástrica na gênese do processo tem sido também considerado. Na base de tudo isso, acredita-se que o refluxo gastroesofágico seja o gatilho responsável pelo aparecimento e desenvolvimento das lesões que ocorrem no esôfago e que favorecem o aparecimento da metaplasia colunar. Reforçando essa tese, estudos epidemiológicos mostram que os pacientes com início mais precoce dos sintomas de esofagite de refluxo desenvolvem esôfago de Barret mais frequentemente.

A importância maior do EB reside nas suas complicações: (1) úlcera péptica, muitas vezes profunda e cuja evolução pode ser semelhante à da úlcera péptica gástrica, com fibrose da parede e estenose da luz do órgão. Refluxo de secreção duodenal (inclusive bile e secreção pancreática) parece ter papel relevante na ulceração e na estenose; (2) risco de malignização. É de consenso geral que o esôfago de Barrett apresenta com frequência displasia do epitélio colunar metaplásico, lesão precursora do adenocarcinoma do esôfago. As lesões displásicas nem sempre são sintomáticas e, quando descobertas, já podem estar associadas ao adenocarcinoma infiltrante da submucosa. Estima-se que a associação esôfago de Barrett – adenocarcinoma represente 5 a 10% de todos os carcinomas do esôfago. Na transformação maligna do epitélio metaplásico do EB, as displasias têm papel de destaque. Por esse motivo, o exame de biópsias endoscópicas deve ser cuidadoso no sentido de se afirmar ou descartar a presença de displasia nas amostras. Para maior uniformidade na avaliação, tem sido adotada a classificação histopatológica de Viena: (1) amostras negativas para displasia; (2) amostras com lesões indefinidas para displasia; (3) amostras com lesões positivas para displasia; (4) amostras positivas para carcinoma intramucoso. Diversos protocolos de acompanhamento e intervenção em pacientes com EB têm sido propostos, não havendo ainda consenso geral quanto à periodicidade dos exames endoscópicos, ao número e à localização das biópsias. Todavia, o diagnóstico de displasia de alto grau requer retirada da lesão por cirurgia ou mucosectomia.

O diagnóstico endoscópico de EB baseia-se no encontro de mucosa com aspecto aveludado e de cor salmão ou rosa-claro que forma pequenas projeções digitiformes ou linguetas acima da junção esofagogástrica. O EB é classificado nos tipos: (1) *segmento longo*, quando excede 3 cm acima da JEG (Figura 22.10); (2) *segmento curto,* quando é menor que 3 cm. Lesões muito pequenas na JEG são denominadas *segmento ultracurto*.

Histologicamente, o achado característico são áreas de metaplasia intestinal em substituição ao epitélio escamoso. Como as glândulas metaplásicas nem sempre são bem diferenciadas ou são escassas nas pequenas amostras de biópsias endoscópicas, muitos patologistas consideram importante o achado de células caliciformes para confirmação do diagnóstico histopatológico. O epitélio metaplásico, de aspecto viloso, é representado por metaplasia intestinal incompleta, cujo fenótipo é misto (intestinal e gástrico): são encontradas células caliciformes positivas para MUC2 (marcador de mucina intestinal), células mucossecretoras positivas para MUC5AC (marcador de mucina gástrica) e células que secretam mucina ácida, geralmente sulfatada; epitélio de vilosidades intestinais, com borda em escova (vilina positiva), raramente é observado. A lesão pode ser constituída somente por metaplasia intestinal ou conter glândulas mucossecretoras de padrão gástrico (Figura 22.11). O epitélio metaplásico pode apresentar displasia de baixo ou alto grau, de acordo com a intensidade das atipias celulares e arquiteturais, como proliferação desordenada, pseudoestratificação do epitélio, justaposição de glândulas, hipercromasia nuclear, perda de células caliciformes e nucléolos (Figura 22.12).

Figura 22.10 Esôfago de Barrett longo. Aspecto endoscópico da região distal do esôfago mostrando extensa área de cor salmão, típica de epitélio colunar que se projeta por mais de 3 cm proximalmente à junção esofagogástrica, em substituição ao epitélio escamoso normal. (Cortesia da Profa. Luciana D. Moretzsohn, Belo Horizonte-MG.)

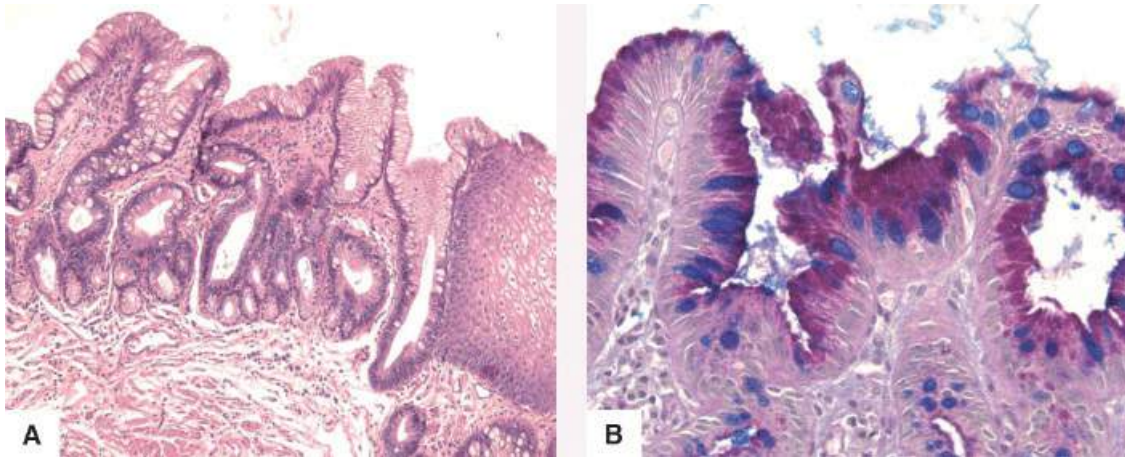



Figura 22.11 A. Esôfago de Barrett. Mucosa escamosa do esôfago substituída em parte por epitélio metaplásico intestinal, contendo numerosas células caliciformes; na base da lesão há glândulas mucossecretoras de padrão gástrico e epitélio escamoso, à direita na figura. **B.** Detalhe, evidenciando as características da metaplasia intestinal: células caliciformes coradas em azul (azul de alciano) e células mucossecretoras de padrão gástrico (mucinas neutras) coradas de cor magenta (PAS-positivas).

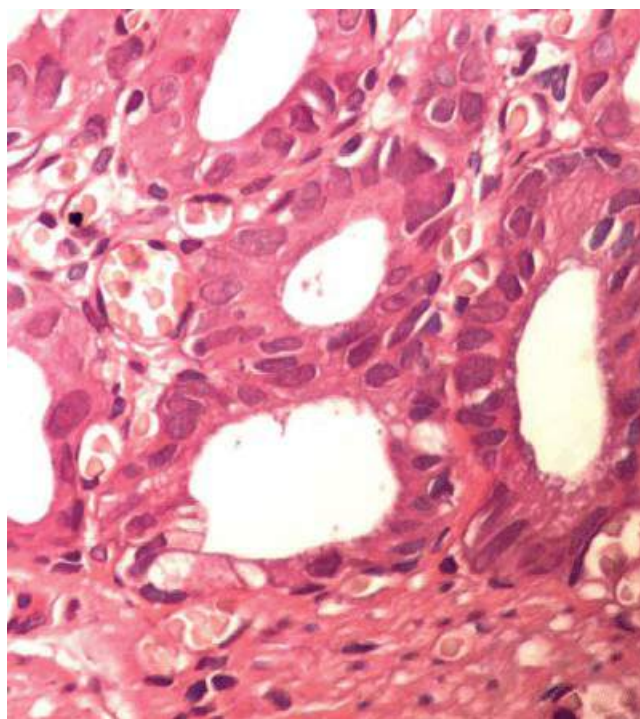



Figura 22.12 Esôfago de Barrett com displasia. Túbulos glandulares com alterações arquiteturais e atipias citológicas.

Esclerose sistêmica

Comprometimento esofágico na esclerose sistêmica (esclerodermia) acompanha-se de lesões no restante do trato digestivo e em outros órgãos; manifestações esofágicas da doença são mais importantes quando há comprometimento visceral. Como nos intestinos, as lesões do esôfago caracterizam-se por fibrose na mucosa e na submucosa e, sucessivamente, conjuntivização e hipotrofia da musculatura lisa. Essas lesões explicam as manifestações principais da doença: disfagia, provocada por distúrbios da motilidade (aperistalse), e esofagite de refluxo, causada por redução do tônus do esfíncter inferior do esôfago. Os vasos sanguíneos tornam-se comprimidos pela fibrose, resultando em lesões tróficas do epitélio representadas por hipotrofia e ulcerações, às vezes extensas.

Síndrome de Plummer-Vinson

A síndrome de Plummer-Vinson caracteriza-se por hipotrofia da faringe e inflamação esfoliativa da porção superior do esôfago, acompanhadas de anemia ferropriva e disfagia alta, especialmente noturna, com remissões e exacerbações, influenciadas por fadiga ou emoções. A afecção ocorre sobretudo em mulheres (90%), entre 40 e 45 anos, especialmente em países nórdicos (Suécia, Inglaterra, Escócia). Acredita-se na existência de fatores genéticos.

As lesões consistem em hipotrofia da mucosa do esôfago e da faringe, aumento do volume e vacuolização das células escamosas, hipotrofia da musculatura estriada da porção proximal do esôfago e substituição das fibras musculares por colágeno; há também hipotrofia da mucosa da língua e da orofaringe. As lesões hipotróficas parecem resultar de inflamação crônica.

A patogênese da doença parece ligada a anemia ferropriva (elemento essencial da síndrome), que quase sempre precede

a disfagia e desaparece após tratamento com ferro. Hipotireoidismo, que em 50% dos casos se associa à síndrome, é também considerado fator causal. Em muitos casos, encontram-se ainda acloridria, deficiência de vitamina B_{12} e gastrite atrófica. Cerca de 50% dos pacientes desenvolvem carcinoma do esôfago ou da hipofaringe.

Perfuração

Perfuração espontânea (síndrome de Boerhaave) por aumento brusco da pressão esofágica, embora rara, é a mais grave das rupturas do tubo digestivo, pois leva à morte em 100% dos casos quando não tratada precocemente. A lesão é mais frequente em homens e ocorre, em geral, na parede lateral esquerda, logo acima do diafragma e sobretudo após alimentação copiosa ou ingestão exagerada de bebidas alcoólicas. Menos frequentemente, surge após tosse violenta ou vômitos repetidos que forçam a passagem do conteúdo gástrico para o esôfago de maneira brusca. Mais comum, no entanto, é perfuração do esôfago secundária a outras doenças (úlceras, neoplasias, esofagites graves) ou em consequência de ferimentos por arma de fogo, faca ou acidentes automobilísticos. Raramente, a perfuração ocorre como complicação de procedimentos endoscópicos rotineiros; menos raramente, acontece em casos de cirurgias endoscópicas (mucosectomia, dissecção da submucosa) ou de procedimentos endoscópicos para dilatação do esôfago. Perfuração por instrumentos é mais comum no estreitamento cricofaríngeo, que se mantém fechado devido à contração tônica do músculo inferior da faringe.

Síndrome de Mallory-Weiss

Síndrome de Mallory-Weiss é representada por lacerações lineares e longitudinais, de até 4 cm de extensão (em média 1,5 cm) e 2 a 3 mm de largura, na maioria das vezes na mucosa da junção esofagogástrica. Embora mais frequente em alcoólatras, após uso de ácido acetilsalicílico ou em pacientes com hérnia de hiato, a doença surge também após vômitos ou esforços de qualquer natureza. Para muitos estudiosos, o álcool é o elemento iniciador da síndrome, por desencadear vômitos, os quais seriam os responsáveis pelas lacerações.

A manifestação mais importante é hematêmese (85% dos pacientes), nos casos clássicos precedida de vômitos ou esforços (a afecção é causa de 10 a 15% das hemorragias digestivas altas). O diagnóstico é confirmado por endoscopia. Embora a hemorragia possa cessar espontaneamente ou por tratamento clínico, 10 a 20% dos casos exigem intervenção cirúrgica. A lesão tende para cura ou cicatrização em 48 a 72 h.

Membranas e anéis

Membranas e anéis são projeções da mucosa esofágica em direção à luz capazes de provocar estreitamentos circunscritos encontrados em exames radiográficos. A etiologia é desconhecida. A maioria surge em adultos ou idosos, sugerindo tratar-se de lesão adquirida.

As membranas, revestidas por epitélio escamoso, surgem principalmente na porção anterior do terço proximal do esôfago em indivíduos assintomáticos ou, mais frequentemente, em pacientes com a síndrome de Plummer-Vinson, podendo provocar disfagia intermitente para alimentos sólidos.

Os anéis, localizados na porção terminal do esôfago, são constituídos por espessamento de tecido muscular liso, circunscrito, revestido por epitélio escamoso na superfície proximal e por epitélio gástrico na distal, formando estrutura semelhante a um diafragma. Embora sugerida como lesão congênita, trata-se de complicação de refluxo gastroesofágico. Em geral, a lesão produz constrição ampla e disfagia intermitente, tardia, que resulta da combinação de dois fatores: fraqueza das ondas peristálticas e impacto de alimentos sólidos de maior volume na zona estreitada. Às vezes, a obstrução provocada por alimentos é súbita e total.

■ Neoplasias benignas

Tumores esofágicos benignos são raros, sendo leiomioma e papiloma escamoso os menos raros. Em geral, tais tumores têm crescimento intramural ou intraluminal e somente pequeno número apresenta crescimento extramural. O *leiomioma* é mais comum entre a terceira e a quinta décadas, sem predomínio por gênero, estando 80% localizado no terço médio e inferior do órgão. O tumor origina-se sobretudo na camada muscular interna e pode ser múltiplo. Frequentemente, é assintomático; quando volumoso, pode provocar disfagia. No esôfago, outros tumores mesenquimais são raros. O *papiloma escamoso*, geralmente solitário e pequeno, é lesão polipoide constituída por delicado eixo conjuntivo revestido por epitélio escamoso. A maioria ocorre na região distal do órgão e não recidiva quando removida. O tumor é mais comum em homens do que em mulheres (1,8:1), com idade média de 50 anos. O aspecto morfológico e o encontro de DNA de HPV em alguns casos levantam a possibilidade de que a lesão pode ser decorrente da infecção por esse vírus.

■ Neoplasias malignas

As neoplasias malignas no esôfago são muito mais comuns do que as benignas. Como a maioria dos pacientes permanece assintomática por longo tempo, em geral as lesões são diagnosticadas tardiamente. No entanto, graças aos avanços nos equipamentos de endoscopia digestiva, à maior frequência com que esses exames vêm sendo feitos em pacientes com queixas dispépticas e ao melhor conhecimento dos endoscopistas, o diagnóstico precoce desses tumores, em serviços especializados, tem sido possível em maior número de pacientes. Mesmo assim, a maioria dos casos continua sendo descoberta após o aparecimento de complicações da doença, com estenose da luz e disfagia, além de sua disseminação. Por essa razão, a mortalidade por carcinoma do esôfago continua elevada, mesmo com os recursos terapêuticos hoje disponíveis. Nos EUA,

10% dos tumores malignos do trato digestivo originam-se no esôfago; na quase totalidade dos casos, trata-se de carcinoma de células escamosas ou de adenocarcinoma.

No Brasil, como na maioria dos países ocidentais, o câncer do esôfago está entre as 10 neoplasias malignas mais frequentes no gênero masculino. O Instituto Nacional do Câncer (INCA) estima que em 2014 ocorreria no Brasil 10.780 casos, sendo 8.010 em homens e 2.770 em mulheres. Excetuando-se o câncer da pele, esses números indicam que o câncer do esôfago no Brasil é o sexto tumor maligno mais frequente em homens e o 15º mais frequente em mulheres. Tais previsões implicam em riscos de 0,9 a 18,9 casos novos para cada 100.000 homens e 0,3 a 6,8 casos novos para cada 100.000 mulheres, dependendo da região: as maiores cifras ocorrem nas regiões Sul e Sudeste, enquanto as menores estão na região Norte do Brasil. Tais diferenças em diferentes regiões do país não são um dado peculiar do Brasil, pois ocorrem também em outras partes do mundo, havendo regiões de alta e de baixa incidência, muitas vezes relativamente próximas umas das outras. As variações geográficas indicam que os fatores etiológicos do câncer esofágico devem ser diferentes daqueles dos tumores do estômago e do cólon. A incidência do câncer esofágico é alta no Irã, na África do Sul, no norte da China e na Rússia (10 a 25 vezes maior do que nos EUA), em certas regiões da Itália e entre os Bantu. O tumor é mais frequente em homens do que em mulheres (4:1), mas, no Irã, ocorre o inverso. Na maioria dos casos, o câncer esofágico, que é quatro vezes mais comum em negros, é diagnosticado após 50 anos, sendo raro em crianças.

Muitos fatores são apontados na etiologia, entre eles: (1) refluxo gastroesofágico e epitélio de Barrett, em adenocarcinomas; (2) baixo consumo de frutas e vegetais, com deficiência de vitaminas A, B e C; (3) nos países com alta incidência, muitas vezes os alimentos estão contaminados com *Aspergillus* ou contêm quantidade elevada de nitrosaminas ou seus precursores; (4) em muitos países da Europa e nos EUA, há relação entre o hábito de fumar e o consumo de álcool com a prevalência do câncer do esôfago. No Kênia, onde a neoplasia é muito prevalente, há suspeita da ação de acetaldeídos contidos no leite fermentado; (5) o hábito de ingerir alimentos muito quentes, particularmente chá; (6) são conhecidos casos familiares em até três gerações sucessivas. A associação de câncer do esôfago com doença celíaca ou com tilose (hiperceratose palmar e plantar) sugere a existência de fatores genéticos. Cerca de 95% dos pacientes com tilose desenvolvem câncer do esôfago por volta de 65 anos de idade. É também conhecida a relação de câncer do esôfago com a síndrome de Plummer-Vinson; (7) estreitamentos, megaesôfago e divertículos; (8) suspeita-se que certos tipos do vírus do papiloma humano (HPV) tenham papel na carcinogênese esofágica.

Análises citométricas, citogenéticas e imuno-histoquímicas de carcinomas de células escamosas e de adenocarcinomas do esôfago distal e da cárdia, a maioria originada no esôfago de Barrett, mostram: (1) anomalias cromossômicas representadas por rearranjos múltiplos e complexos, principalmente nos cromossomos 1p, 3q e 22p, em especial nos dois últimos; alterações numéricas, como perda dos cromossomos 4, 18, 21 e Y, esta última em 31% dos tumores em homens; são também frequentes ganhos e perdas nos cromossomos 14 e 20; (2) mutações no gene *TP53*, que podem ser precoces no desenvolvimento da neoplasia. Anormalidades na p53 são vistas à imuno-histoquímica em biópsias de esôfago de Barrett (23%), em áreas adjacentes do tumor e em adenocarcinomas (83%); (3) amplificação do gene da ciclina D1 em esôfago de Barrett, adenocarcinoma e carcinoma de células escamosas; (4) baixa expressão de p16 (inibidor de CDK), por perda alélica ou hipermetilação no gene.

Carcinoma de células escamosas

Em muitos países, o carcinoma de células escamosas é ainda o tipo mais comum de câncer do esôfago, embora nas últimas décadas a incidência de adenocarcinoma tenha aumentado mais rapidamente. No Brasil, em 60 a 70% dos casos o tumor localiza-se nas regiões distal e média do esôfago. Mais comum em homens (4 a 6:1), o tumor aparece especialmente depois de 55 anos de idade. Tais cifras, no entanto, variam em diferentes países ou regiões, estando passando por profundas modificações, principalmente nos países ocidentais. Nos EUA, a incidência de carcinoma de células escamosas do terço distal do esôfago foi ultrapassada pelo aumento na frequência de adenocarcinoma. Na América Central, levantamento recente mostrou que o carcinoma de células escamosas é mais comum no gênero masculino e muito mais frequente do que o adenocarcinoma (relação 2:1); além disso, quase metade dos tumores (47%) localiza-se na região proximal do esôfago. Carcinoma do terço superior é cerca de 10 vezes mais comum em mulheres, principalmente entre 40 e 50 anos e em portadoras da síndrome de Plummer-Vinson.

No início, a lesão apresenta-se como discreta elevação da mucosa, irregular, às vezes ulcerada, que corresponde a displasia (Figura 22.13 A) ou a carcinoma inicial do esôfago, o qual pode corresponder a *carcinoma in situ* ou a *carcinoma minimamente invasivo*. Este infiltra-se apenas na lâmina própria (carcinoma intramucoso) ou na mucosa e na submucosa; tais lesões têm sido diagnosticadas com frequência cada vez maior pelos endoscopistas. No *carcinoma avançado*, o tumor tem os seguintes aspectos: (1) *ulcerado*, formado por lesão de bordas elevadas, irregulares e endurecidas, com escavação central anfractuosa. Pode causar hemorragia e, raramente, perfuração (Figura 20.13 B); (2) *anular*, com crescimento predominantemente infiltrativo e em anel, ao longo da circunferência do órgão, provocando

disfagia progressiva; (3) *vegetante*, que cresce para a luz do órgão, em geral como massa sólida, lobulada e, às vezes, de aspecto nodular; (4) *infiltrante difuso*, com tendência de crescimento predominantemente infiltrativo na parede do órgão, menos localizado do que o tipo anular. Nos casos avançados, o crescimento infiltrativo confere aspecto de tubo rígido a grandes segmentos do esôfago e provoca deformidades no órgão.

O aspecto histológico do tumor é de carcinoma de células escamosas ou carcinoma epidermoide, geralmente bem ou moderadamente diferenciado (Figura 22.13 C). Às vezes, a neoplasia contém estruturas glandulares atípicas; quando em grande número, o tumor é denominado *carcinoma adenoescamoso*. Na região limítrofe com a mucosa normal ou em áreas separadas da neoplasia, podem ser encontradas áreas de displasia ou de carcinoma *in situ*.

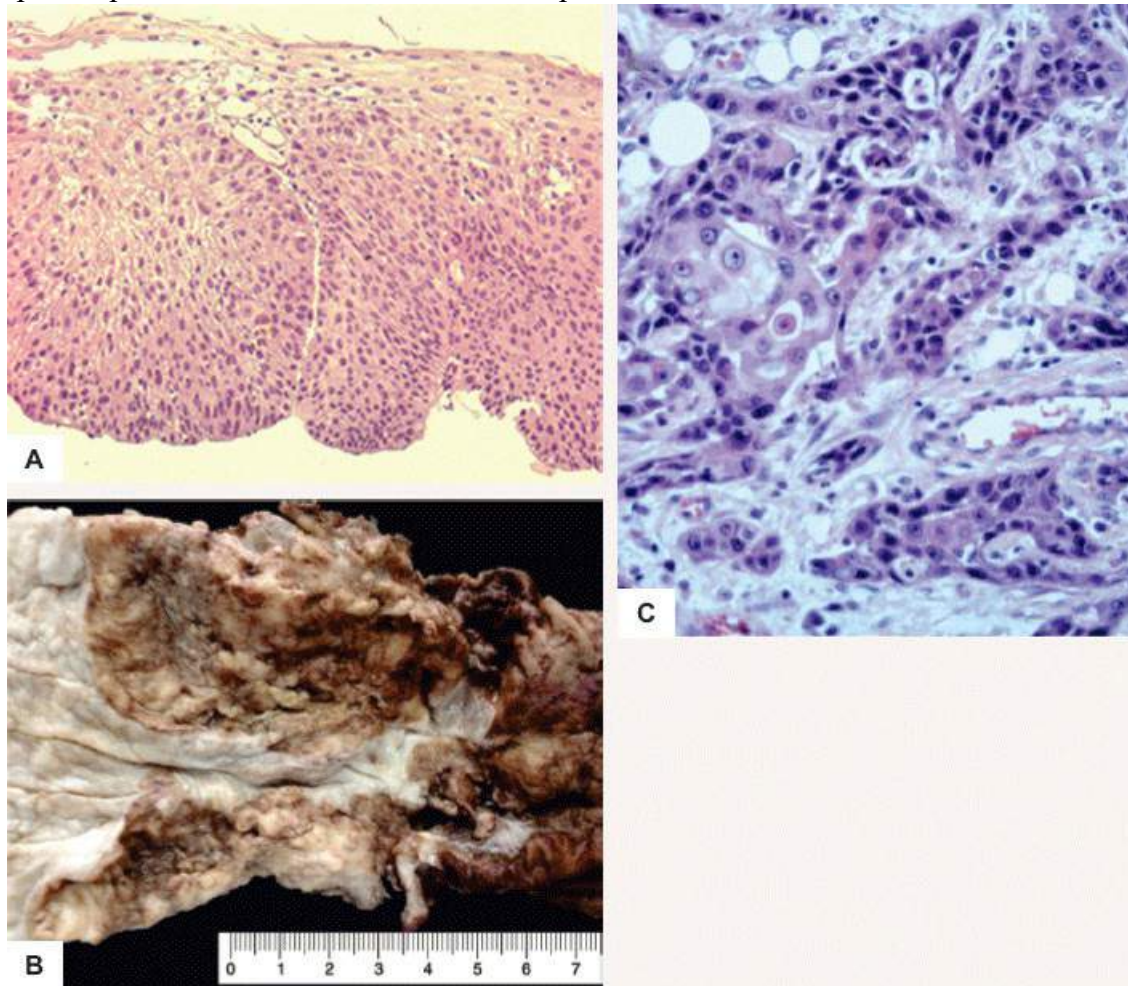



Figura 22.13 **A.** Displasia do epitélio escamoso do esôfago apresentando evidente alteração da diferenciação escamosa (comparar com a Figura 22.2). **B.** Carcinoma de células escamosas infiltrante e ulcerado no terço inferior do esôfago. **C.** Aspecto histológico do tumor mostrado em **B**, que é formado por massas de células escamosas com ceratinização.

Adenocarcinoma

Os adenocarcinomas localizados no terço distal do esôfago, na junção esofagogástrica e na cárdia são, em conjunto, o grupo de neoplasias malignas humanas em que houve o maior aumento na taxa de incidência nas últimas décadas em países desenvolvidos. Nos EUA o adenocarcinoma é, hoje, o tipo mais comum de câncer do esôfago. Como o adenocarcinoma tem aspectos demográficos semelhantes aos do carcinoma de células escamosas (predomínio em homens brancos e acima de 65 anos de idade), acredita-se que tenha alguns fatores de risco em comum este. Esôfago de Barrett associado a esofagite de refluxo é a principal condição de risco para adenocarcinoma do esôfago. Nesses casos, encontram-se, no mesmo paciente, epitélio de Barrett, displasia e adenocarcinoma, indicando a sequência evolutiva da lesão. Pacientes com esôfago de Barrett têm risco muito maior de desenvolver adenocarcinoma de esôfago do que a população em geral; apesar do risco elevado, a maioria dos pacientes com esôfago de Barrett não morre por câncer esofágico. Entre outros fatores de risco, incluem-se tabagismo e obesidade. Em grande número de adenocarcinomas do esôfago, contudo, não se identifica qualquer lesão precursora nem os pacientes têm história pregressa de doença de refluxo gastroesofágico.

Adenocarcinoma do esôfago é predominantemente ulcerado ou infiltrativo e em geral encontra-se em estágio avançado no momento do diagnóstico. A lesão tem tamanho variado e invade todas as camadas do órgão e, algumas

vezes, com extensão ao estômago (Figura 20.14 A). Quando se origina no esôfago de Barrett, o tumor é geralmente multicêntrico, formando nódulos múltiplos. Adenocarcinoma ou carcinoma da junção esofagogástrica pode ter três modos de crescimento: intraesofágico, intragástrico ou juncional. Quando muito avançado, é difícil afirmar se o tumor originou-se no esôfago ou no estômago. Histologicamente, o adenocarcinoma é formado por glândulas atípicas (bem ou moderadamente diferenciado), às vezes constituídas por células polarizadas e mucossecretoras (Figura 22.14 B); raramente, o tumor tem células do tipo *anel de sinete*.

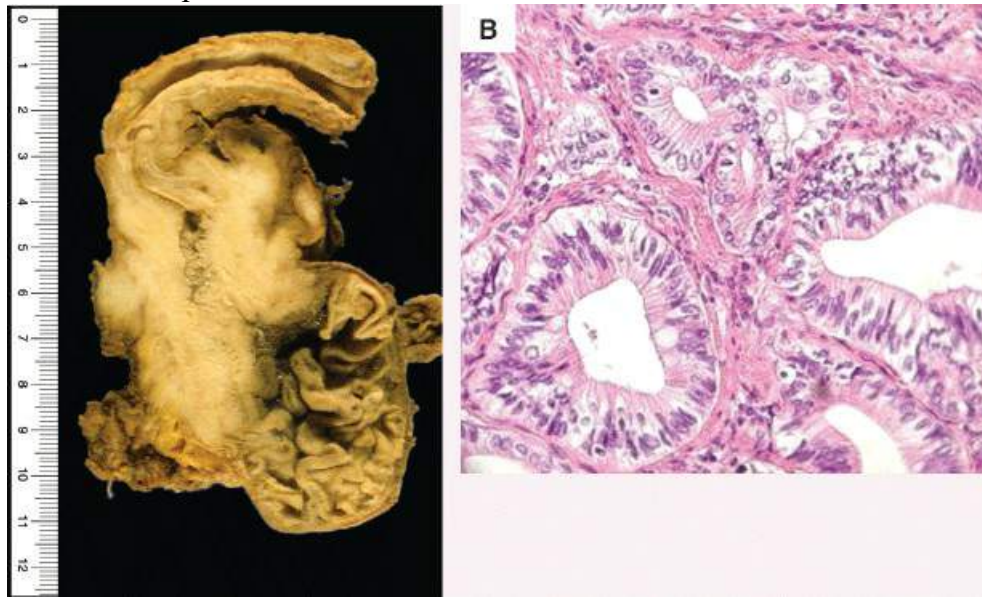



Figura 22.14 A. Adenocarcinoma em esôfago de Barrett invadindo o fundo gástrico. **B.** Aspecto histológico do tumor mostrado em **A**, que é constituído por glândulas atípicas revestidas por células mucossecretoras.

Aspectos clínicos | Evolução | Prognóstico

Em grande número de pacientes, o câncer do esôfago tem evolução silenciosa, sem manifestações clínicas por muito tempo; quando diagnosticado, geralmente apresenta-se em fase avançada. As manifestações clínicas principais são dor, disfagia progressiva, vômitos, hemorragia digestiva e perda de peso.

Por crescerem ao longo dos linfáticos da mucosa, os carcinomas ou adenocarcinomas podem propagar-se para outras áreas do esôfago e aí formar colônias secundárias. Por contiguidade, o tumor atinge traqueia, brônquios principais (pode formar fístula esofagotraqueal ou esofagobrônquica), parênquima pulmonar e mediastino. As metástases mais frequentes são para os linfonodos do mediastino (50 a 80% dos casos) e abdominais. Os tumores do terço superior tendem a dar metástases em linfonodos cervicais; os do terço médio, nos traqueobrônquicos; os do terço inferior, nas cadeias gástrica e celíaca. Metástases viscerais ocorrem principalmente no fígado, nos pulmões e nas suprarrenais.

A propedêutica do câncer do esôfago inclui, além do exame clínico, exames de imagem, endoscopia e biópsia. Quando o tumor é diagnosticado na fase inicial, a possibilidade de cura por meio de cirurgia endoscópica (mucosectomia ou disseção da submucosa) é alta. A neoplasia de pior prognóstico é o carcinoma de células escamosas avançado, que implica sobrevida média de um ano após o diagnóstico. O prognóstico é melhor em mulheres, nos tumores diferenciados e quando há fibrose e infiltrado inflamatório; é reservado nos tumores indiferenciados, quando há necrose ou se existe invasão de vasos sanguíneos ou linfáticos.

Estômago

Em um indivíduo adulto, o estômago tem capacidade de cerca de 1.200 a 1.500 mL. O órgão tem uma borda convexa (curvatura maior) e uma côncava (curvatura menor) e é dividido em três regiões: (1) fundo, na parte superior, tem a forma de cúpula e projeta-se para cima da junção esofagogástrica, localizando-se bem próximo ao diafragma; (2) corpo, que constitui a maior parte do órgão e se estende até a poucos centímetros do piloro, onde se afunila e volta-se para a esquerda; (3) antro, que representa o terço distal do estômago, terminando no esfíncter pilórico, que é o segmento tubular mais distal do órgão (Figura 22.15). O estômago recebe sangue das artérias gástrica esquerda, que se origina do tronco celíaco, e gástrica direita, ramo da artéria hepática. As veias gástricas drenam direta ou indiretamente para o sistema portal. Um rico plexo de vasos linfáticos na mucosa, submucosa e subserosa do estômago drena a linfa para os linfonodos regionais.

A parede do estômago é constituída por quatro camadas: *mucosa*, *submucosa*, *muscular* e *serosa*. A camada mucosa é formada por glândulas tubulares ramificadas, mergulhadas em delicado tecido conjuntivo rico em pequenos vasos sanguíneos e linfáticos (*lâmina própria*). As glândulas da mucosa apresentam diferenças morfológicas e funcionais de acordo com a região em que se localizam. A *mucosa cárdica*, contígua à junção esofagogástrica, tem pequena dimensão e é constituída por glândulas mucosas semelhantes às do antro gástrico, intercaladas por glândulas oxínticas e glândulas mistas. A proporção

relativa entre esses diferentes tipos de glândulas varia de indivíduo para indivíduo; em alguns, as glândulas mucosas estão ausentes; em outros, existem quase exclusivamente glândulas oxínticas, o que tem levado alguns estudiosos a colocar em dúvida a existência da mucosa cárdica como estrutura normal do estômago. A *mucosa oxíntica*, que inclui as mucosas do corpo e do fundo gástricos, apresenta fovéolas curtas e contém glândulas com as seguintes células: (a) células parietais, que secretam ácido clorídrico e fator intrínseco, glicoproteína necessária para a absorção intestinal da vitamina B_{12}; (b) células principais (zimogênicas), secretoras de pepsinogêneo. A mucosa oxíntica tem escassa quantidade de lâmina própria e apresenta região foveolar bastante estreita, representando menos de 15% da espessura total da mucosa. A *mucosa antral* mostra região foveolar espessa que se aprofunda até metade da espessura da mucosa, é constituída por túbulos revestidos por células mucossecretoras e pode conter células parietais e principais esparsas. Toda a mucosa gástrica, da cárdia até a junção gastroduodenal, é revestida por epitélio cilíndrico simples secretor de mucinas neutras ou discretamente ácidas, facilmente visualizadas em colorações para glicoproteínas, sendo a coloração pelo PAS uma das mais utilizadas. Esse mesmo tipo de muco é secretado pelas glândulas da mucosa antral.

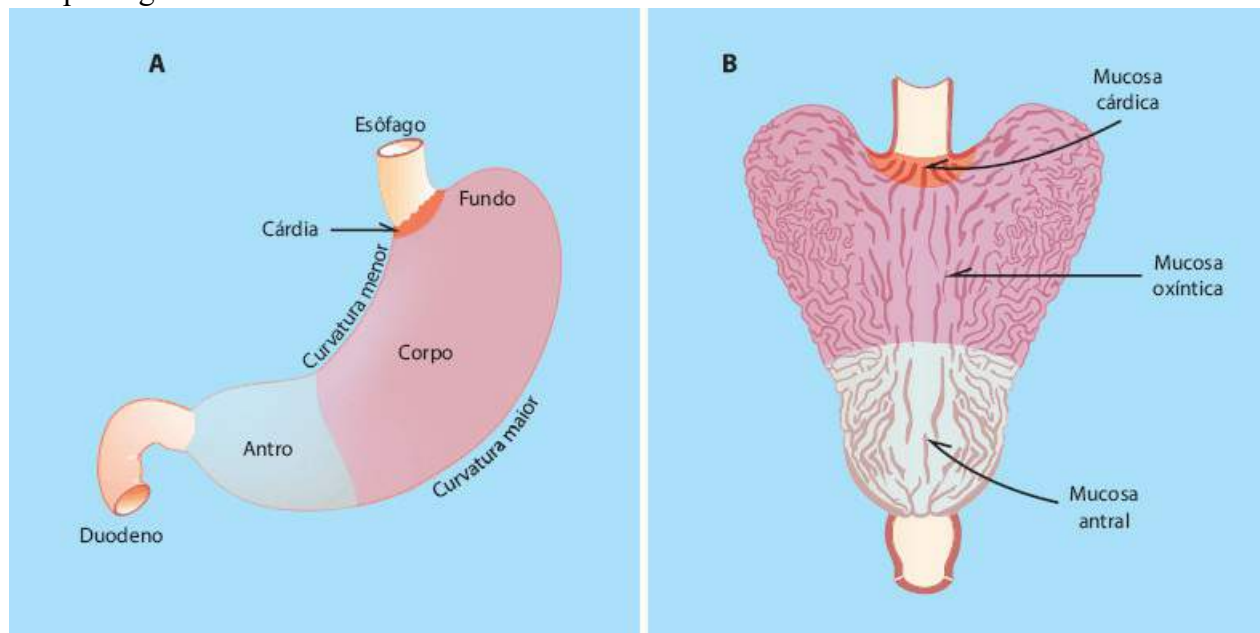



Figura 22.15 Aspectos anatômicos do estômago fechado (**A**) e aberto (**B**) pela curvatura maior. Regiões cárdia, corpo e antro e as curvaturas maior e menor (no órgão fechado). No estômago aberto, estão a distribuição e a extensão dos três tipos de mucosa gástrica: cárdica, oxíntica (fúndica) e antral.

Tanto no antro quanto no corpo, a mucosa gástrica é rica em células endócrinas, também chamadas *células neuroendócrinas*, que existem ao longo de todo o tubo digestivo e compõem o sistema APUD (ver Capítulo 29). Localizadas nos túbulos glandulares, as células neuroendócrinas são visualizadas por colorações pela prata (tais células são argentafins ou argirófilas) ou reação imuno-histoquímica com anticorpos contra os diferentes peptídeos que secretam ou contra marcadores neuroendócrinos, como cromogranina ou enolase específica de neurônio. Além do seu papel na síntese de substâncias importantes na fisiologia gastrointestinal, as células APUD têm interesse porque podem originar tumores carcinoides ou tumores neuroendócrinos (ver Capítulo 29).

Na mucosa oxíntica humana, como também na da maioria dos mamíferos, a célula ECL (*enterochromaffin-like*) é a mais abundante e característica dessa região. Célula ECL secreta e armazena histamina e outros peptídeos hormonais, estes ainda não muito bem conhecidos. A histamina é o principal responsável pela estimulação das células parietais; células ECL e células parietais apresentam estreitas relações topográficas. Na mucosa oxíntica, existem também células produtoras de serotonina (*células enterocromafins* ou *EC*), células produtoras de somatostatina (células D) e certo número de outras células endócrinas ainda não classificadas e mais bem identificadas à microscopia eletrônica. Entre as últimas, encontram-se células produtoras de grelina, um peptídeo de 28 aminoácidos relacionado com o apetite e com o balanço energético (ver Capítulo 13).

A mucosa antral possui três tipos de células endócrinas: células G (produtoras de gastrina), células D (produtoras de somatostatina) e células EC (produtoras de serotonina). A gastrina, que é o principal hormônio produzido nessa região, é potente estimulador da secreção de ácido. Admite-se que a somatostatina tenha efeito inibidor parácrino sobre as células G. Ainda não se conhece o papel da serotonina na fisiologia gástrica.

Como a mucosa gástrica fica potencialmente exposta a agressões químicas (o suco gástrico contém enzimas e pH muito baixo), o risco de lesão é considerável. Em condições normais, vários mecanismos protetores atuam em conjunto, de modo que lesões surgem somente quando as agressões superam a capacidade de defesa. Os principais *mecanismos protetores* são: (1) camada de muco que recobre a superfície epitelial; (2) camada de células epiteliais, que se comporta como barreira física à penetração de ácido e enzimas na lâmina própria; (3) fluxo sanguíneo, que disponibiliza O_2 e nutrientes para manter a

integridade das células, além de remover ácido que eventualmente penetra na mucosa. Redução do fluxo sanguíneo favorece a retrodifusão de íons H^+ para a mucosa; (4) prostaglandinas, que estimulam a produção de muco e bicarbonato, ativam o fluxo sanguíneo, promovem a regeneração epitelial e reduzem a secreção de ácido.

Estenose hipertrófica do piloro

A lesão apresenta-se sob duas formas: *infantil* (congênita) e do *adulto* (adquirida). A forma infantil, mais comum em caucasianos, ocorre em 0,1 a 0,4% dos recém-nascidos e é quatro a cinco vezes mais frequente no gênero masculino. A doença tem caráter familial e provavelmente é transmitida por herança recessiva.

O piloro mostra espessamento de cerca de 3 cm de extensão, de consistência firme, que termina abruptamente na primeira porção do duodeno. O espessamento é devido a hipertrofia e hiperplasia da musculatura, podendo a camada muscular atingir 1 cm de espessura. Coexistem edema e infiltrado inflamatório e, segundo alguns, lesões dos plexos nervosos intramurais, como degeneração ou imaturidade neuronal. Em consequência, a luz do canal pilórico torna-se estreita, causando obstrução e dilatação gástrica.

A doença manifesta-se entre a terceira e a quinta semana após o nascimento, com vômitos em jato, distúrbios eletrolíticos e perda de peso ou defasagem no ritmo de ganho de peso. Logo após a alimentação, percebe-se o peristaltismo gástrico de luta, em forma de ondas que vão da esquerda para a direita. Em 95% dos casos, pode-se palpar a parede pilórica como um tumor duro, cilíndrico, comparável a uma salsicha ou a uma azeitona.

A patogênese da doença é obscura. Alguns a interpretam como resultado de proliferação das fibras musculares, talvez de natureza tumoral, tipo leiomioma. Outros defendem a teoria neurogênica, que se baseia no achado de lesões degenerativas, imaturidade e diminuição do número de neurônios dos plexos mioentérico e submucoso.

A forma do adulto é rara. O quadro morfológico é semelhante ao da forma infantil. A lesão pode ser agravada pela associação com úlcera péptica calosa do piloro, câncer ou espasmo muscular prolongado.

Alterações adquiridas do tamanho e da forma

Estômago em ampulheta aparece em casos de úlcera péptica que, ao cicatrizar-se, causa retração e desvio da parede da pequena curvatura. O estômago passa a ter duas cavidades, separadas por estreitamento central, como ampulheta. *Volvo* ou *vólvulo*, raro, consiste na torção do estômago em torno de um de seus eixos. A forma mais frequente é a rotação em torno de um eixo que liga os pontos médios das curvaturas maior e menor. Às vezes, a rotação é lateral, em torno do seu eixo longitudinal. Relaxamento ou malformações dos ligamentos gástricos predispõem a vólvulo. Clinicamente, o vólvulo agudo é diagnosticado pela tríade: (1) incapacidade de vomitar, apesar do esforço; (2) dor epigástrica; (3) impossibilidade de passagem de sonda nasogástrica. Há ainda casos de vólvulo crônico, com sintomas mínimos.

▸ Gastrites e gastropatias

O termo **gastrite** significa, literalmente, reação inflamatória na parede do estômago. Quando primária, a inflamação limita-se à mucosa; quando associada a doenças inflamatórias sistêmicas, infecciosas ou não, o processo pode estender-se às demais camadas do órgão (p. ex., doença de Crohn). Quando usada sem outras especificações, gastrite refere-se a processo inflamatório primário da mucosa gástrica. Na linguagem comum, porém, o termo gastrite costuma ser usado de modo amplo para indicar estados clínicos acompanhados de queimação ou dor epigástrica e desconforto abdominal, sintomas esses nem sempre associados a inflamação na mucosa gástrica ou outro tipo de lesão anatômica. Na prática médica, esses casos devem ser rotulados de forma mais correta como *dispepsia funcional*, que constitui uma entidade clínica; gastrite é uma condição histopatológica sem quadro clínico específico e, em grande número de indivíduos, assintomática. Neste capítulo, o termo gastrite será empregado sempre para indicar processo inflamatório na mucosa gástrica.

O termo **gastropatia** é usado para designar afecções gástricas de evolução aguda ou crônica sem componente inflamatório evidente, representado por fenômenos degenerativos e regenerativos do epitélio, secundárias a agressões químicas. Os agentes podem ter origem tanto exógena, como bebidas alcoólicas e medicamentos, quanto endógena, como refluxo de sais biliares. De início, as observações sobre esse grupo de lesões foram feitas em pacientes gastrectomizados, a partir de estudos endoscópico e histológico da mucosa gástrica de boca anastomótica em contato com refluxo biliar; algum tempo depois, tais lesões foram descritas também em estômagos intactos, passando a ser chamadas *gastrite de refluxo*. Mais tarde, outros estudos mostraram que lesões semelhantes podem ser provocadas por outros agentes (anti-inflamatórios não esteroides, álcool etc.).

As gastropatias podem ser agudas, quando predominam lesões degenerativas, ou crônicas, quando prevalecem alterações regenerativas. As gastropatias crônicas associadas a agressão química são ainda pouco conhecidas; neste capítulo, serão referidas como *gastropatia reativa*. Do mesmo modo que as gastrites, gastropatia nem sempre resulta em sinais e sintomas clínicos.

Gastropatia aguda

As gastropatias agudas são frequentes na prática médica, embora possam ser assintomáticas e passar despercebidas clinicamente. Muitas vezes, têm início súbito com dor epigástrica, náuseas, vômitos e, em alguns casos, hemorragia digestiva, em geral de pequena intensidade, mas em outros suficiente para provocar hematêmese ou melena. Tais lesões acontecem

quando certas agressões superam a capacidade de defesa da mucosa. As causas principais são: (1) anti-inflamatórios não esteroides (AINE), incluindo aspirina, por inibirem as ciclo-oxigenases 1 e 2 (COX-1 e 2), necessárias para a síntese de prostaglandinas; (2) isquemia por qualquer causa, ainda que transitória, constitui importante fator precipitante de lesões agudas gastroduodenais; (3) o álcool provoca dissolução do muco, do componente lipoproteico da membrana celular e dos complexos unitivos das células epiteliais. Quando a agressão é mais intensa, pode haver liberação exagerada de histamina por mastócitos da lâmina própria, principalmente na mucosa oxíntica, causando vasodilatação, aumento da permeabilidade capilar, hiperemia, edema, erosão e hemorragia; (4) agressão adicional pelo ácido na luz gástrica pode agravar essas lesões; tratamento para aumentar o pH intragástrico pode ter efeito benéfico na evolução dessas lesões. Em meio ácido, ocorre ativação do pepsinogênio, que também pode provocar lesões agudas.

O conjunto de lesões geradas por tais agressões é denominado *lesões agudas da mucosa gastroduodenal*. Quando a hemorragia é o aspecto mais importante clinicamente, o quadro é chamado de *gastrite hemorrágica, duodenite hemorrágica* ou *úlceras gastroduodenais agudas*. Erosões ou úlceras agudas caracterizam-se por pequenas soluções de continuidade da mucosa, superficiais, lineares, arredondadas ou irregulares, em geral múltiplas, não ultrapassando a muscular da mucosa (Figura 22.16). Tais lesões ocorrem em qualquer região do estômago e, menos frequentemente, no duodeno. Cessada a causa, as lesões podem regredir e haver restituição da mucosa. Além de agressões químicas, erosões e úlceras agudas podem surgir também em estados de estresse, como sepse, choque, traumatismos graves, inclusive grandes cirurgias, queimaduras extensas (úlceras de Curling), hipertensão intracraniana (úlceras de Cushing), traumatismos cranioencefálicos, infecções sistêmicas graves e uremia. Lesões cerebrais podem resultar em aumento da secreção ácida, por estímulo vagal. Nos estados de choque, a vasoconstrição esplâncnica pode reduzir a perfusão da mucosa gástrica.

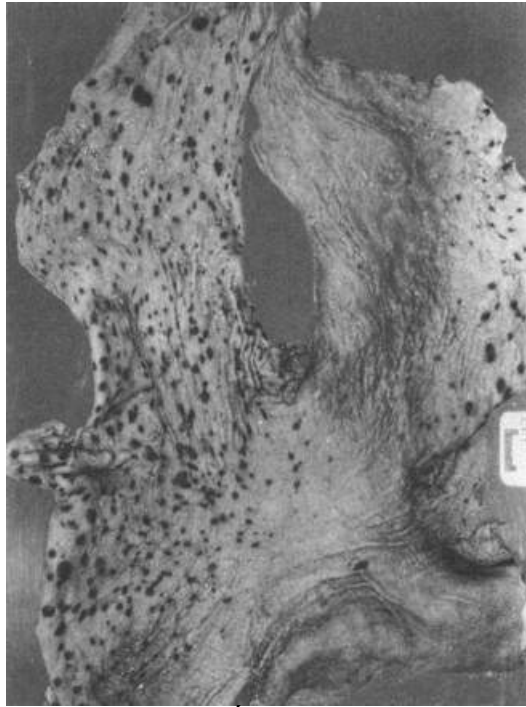



Figura 22.16 Lesões agudas da mucosa gastroduodenal. Úlceras agudas múltiplas, superficiais e de fundo hemorrágico, sobretudo na região do corpo gástrico. (Cortesia do Prof. Eduardo Paulino Jr., Belo Horizonte-MG.)

Gastropatia reativa

Gastropatia reativa constitui um grupo de lesões causadas por agressão persistente por substâncias químicas (p. ex., álcool), AINE e refluxo biliar. Como em muitos indivíduos o contato de um agente agressor com a mucosa é repetitivo ou constante, lesões agudas podem evoluir para lesões crônicas. A sucessão de lesões repetitivas, degenerativas e regenerativas culmina em predomínio de fenômenos reparativos na mucosa. Como constituem uma resposta comum a diferentes agentes agressivos, as lesões não permitem o diagnóstico etiológico, aplicando-se a expressão *gastropatia reativa* para indicar a natureza do processo. As principais lesões reativas são hiperplasia do epitélio (tortuosidade e alongamento das fovéolas), aumento da vascularização, edema e células musculares lisas no tecido conjuntivo da lâmina própria (Figura 22.17). Dependendo da atividade da doença, podem coexistir lesões agudas, como focos de necrose fibrinoide, que resultam em erosões no epitélio e hemorragias petequiais. Como definido, o componente inflamatório é discreto ou ausente. Como na gastropatia aguda hemorrágica, o aparecimento de erosões agudas sobre lesões crônicas recebe denominações endoscópicas impróprias, como *gastrite erosiva* ou *gastrite aguda hemorrágica*. Superposição de infecção pelo *Helicobacter pylori* pode modificar o aspecto histológico das lesões crônicas, que se tornam mascaradas pelo infiltrado inflamatório.

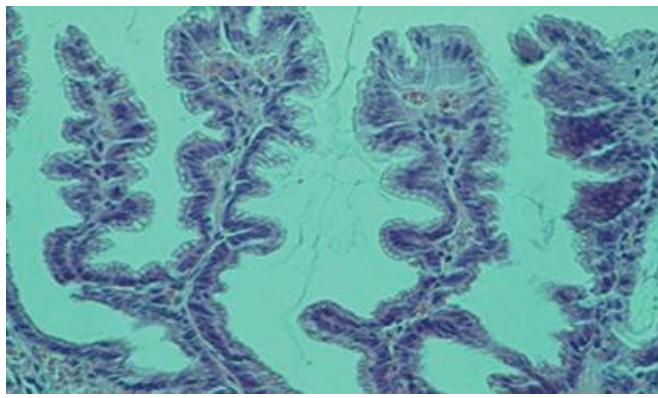



Figura 22.17 Gastropatia reativa em estômago operado. Hiperplasia acentuada do epitélio foveolar formando projeções para a luz sustentadas por pedículo conjuntivovascular.

Gastropatia hipertrófica

Gastropatia hipertrófica engloba um conjunto de condições patológicas cujo denominador comum é o aumento do pregueamento da mucosa. A lesão resulta sobretudo de hiperplasia do epitélio foveolar ou secretor, que forma pregas gigantes ou estruturas polipoides. Portanto e embora denominada “hipertrófica”, a lesão é de natureza essencialmente hiperplásica. Há três tipos de lesões.

A *doença de Ménétrier* é mais encontrada no gênero masculino, entre 40 e 60 anos de idade. De causa desconhecida, manifesta-se por anorexia, náuseas, vômitos, hematêmese, diarreia, hipocloridria e anemia ferropriva; algumas vezes, é assintomática e descoberta acidentalmente. O estômago apresenta espessamento acentuado da parede, em especial da mucosa, que chega a ter mais de 1 cm de espessura; a mucosa torna-se aveludada, com pregueamento exagerado, às vezes com aspecto cerebriforme. Microscopicamente, encontra-se hiperplasia do epitélio foveolar associada a dilatação cística das glândulas, que podem localizar-se inclusive na submucosa. A hiperplasia ocorre predominantemente no corpo e no fundo gástricos, havendo até mesmo hipotrofia das glândulas oxínticas e hipocloridria. A muscular da mucosa pode ser irregular e descontínua; células musculares lisas podem proliferar no estroma do epitélio hiperplásico. Infiltrado inflamatório é inconstante. Ocorre ainda secreção excessiva de muco, às vezes com perda de proteínas; nesses casos, pode haver hipoalbuminemia, constituindo a *gastroenteropatia perdedora de proteínas*. Para alguns estudiosos, a doença de Ménétrièr é condição pré-cancerosa.

A *gastropatia hipertrófica-hipersecretória* constitui uma variante da doença de Ménétrièr, diferindo desta pela ocorrência de hiperplasia das glândulas oxínticas – como consequência, os pacientes apresentam níveis normais ou elevados de secreção ácida.

A *gastropatia hiperplásica* caracteriza-se por hiperplasia difusa das glândulas oxínticas em consequência de hipergastrinemia. A forma mais característica é a associada a gastrinoma (geralmente de ilhotas pancreáticas), altos níveis de gastrinemia, hipersecreção ácida e úlceras pépticas gastroduodenais (complexo anatomoclínico conhecido como *síndrome de Zollinger-Ellison* (ver Apudomas, Capítulo 29). Pacientes com úlcera péptica duodenal ou da região pré-pilórica costumam apresentar hiperplasia da mucosa oxíntica e hipersecreção ácida, também associadas a hipergastrinemia, esta mais evidente após estímulo com secretagogos. Tanto no primeiro como no segundo caso, a hiperplasia glandular deve-se a estímulo pela gastrina, considerada agente trófico para a mucosa oxíntica.

■ Gastrites agudas

O diagnóstico de gastrite aguda é pouco frequente na prática e feito, quase sempre, com base em observações anatomoclínicas. Embora agressão aguda possa dever-se a diversos fatores, causas infecciosas são as que merecem algumas considerações. Apesar de a bactéria *H. pylori* ser a principal causa de gastrite crônica, gastrite aguda causada por esse microrganismo geralmente não é diagnosticada em virtude das discretas repercussões clínicas que apresenta. Mesmo pouco diagnosticada, gastrite aguda por *H. pylori* tem sido documentada por diversos autores. Além de edema e degeneração do epitélio, encontram-se intenso e difuso infiltrado inflamatório predominantemente de neutrófilos na lâmina própria, muitas vezes com infiltração no epitélio glandular e foveolar, formando os chamados *microabscessos de cripta*. Este quadro é muito semelhante ao encontrado em pacientes com gastrite crônica com acentuada atividade inflamatória. Portanto, o diagnóstico de gastrite aguda depende da associação de achados histopatológicos com dados clínicos de doença gastrointestinal aguda. Nesses casos, a inflamação é mais intensa na mucosa antral, onde geralmente se inicia, podendo alcançar a mucosa do corpo e do fundo após alguns dias. Com o passar do tempo, o infiltrado torna-se linfoplasmocitário e aumenta progressivamente. Os casos de gastrite aguda por *H. pylori* tratados com antibióticos mostram regressão das lesões e cura clínica dos pacientes.

Outros agentes biológicos, sobretudo bactérias, podem associar-se a quadro clínico e histopatológico de gastrite aguda, como a bactéria espiralada *Helicobacter heilmannii* e algumas bactérias Gram-positivas, que podem colonizar a mucosa gástrica a partir de traumatismos, corpos estranhos e tumores ou infectar indivíduos predispostos.

■ Gastrites crônicas

Gastrite crônica (GC), a forma mais comum de inflamação gástrica, caracteriza-se por reação inflamatória na mucosa

com infiltrado de leucócitos mono e polimorfonucleares, em proporções e intensidade variáveis. O infiltrado pode ser difuso ou focal e acomete uma região inteira ou diferentes regiões da mucosa gástrica. Clínica e endoscopicamente, pode-se presumir sua existência, embora com elevado grau de discordância, por causa da baixa correlação entre sintomas clínicos, quadro endoscópico e achados histológicos. Por outro lado, como o processo inflamatório pode ser focal ou zonal, para se chegar ao diagnóstico é necessário que as biópsias sejam representativas das diversas regiões do estômago (pelo menos antro e corpo gástricos).

Existem diversas classificações de GC, algumas das quais consideram apenas características morfológicas e outras levam em conta aspectos etiopatogenéticos. As gastrites crônicas são classificadas segundo a topografia (antro e/ou corpo/fundo gástricos), as características morfológicas e a etiologia. Gastrite crônica é um processo dinâmico e, portanto, tipos diferentes de gastrite crônica podem refletir apenas um momento na evolução do quadro. As principais formas de GC são a provocada pelo *H. pylori* e a autoimune.

Os achados morfológicos principais das GC incluem: (1) *inflamação* – infiltrado inflamatório linfoplasmocitário na lâmina própria, com ou sem formação de folículos linfoides (ou apenas agregados); (2) *atividade* – presença de neutrófilos (PMN), que se localizam preferencialmente em torno dos colos glandulares e fovéolas (Figura 22.18 A), podendo formar microabscessos de cripta e atingir o epitélio de superfíce nos casos mais intensos; (3) *atrofia* – é a redução dos componentes da mucosa, que se torna delgada e mostra rarefação e afastamento das glândulas e alongamento/alargamento das fovéolas. Quando há atrofia, fala-se em gastrite crônica atrófica (GCA). Atrofia associa-se frequentemente a (4) *metaplasia intestinal* – substituição do epitélio gástrico por epitélio com características de epitélio intestinal (intestino delgado e/ou cólon), com ou sem manutenção das características do epitélio gástrico foveolar (Figura 22.18 B).

Alterações qualitativas podem estar presentes: (a) alterações epiteliais – o epitélio superficial/foveolar pode apresentar alterações *degenerativas* (vacuolização, necrose, descamação e perda da secreção de muco) por ação direta do agente etiológico, ativação local de leucócitos ou ação de radicais livres de O_2, ou *regenerativas* (aumento da proliferação celular, com alongamento dos colos glandulares e hiperplasia foveolar); (b) displasia (neoplasia intraepitelial) aparece em menos de 5% dos casos, ocorre preferencialmente no epitélio com metaplasia intestinal e pode ser de alto ou de baixo graus (ver adiante); (c) hiperemia e edema; (d) erosões; (e) folículos linfoides; (f) fibrose da lâmina própria e proliferação vascular; (g) metaplasia pseudoantral – associada a atrofia da mucosa oxíntica, resulta do predomínio da diferenciação de células mucossecretoras sobre as células parietais e principais, componentes habituais dessa região.

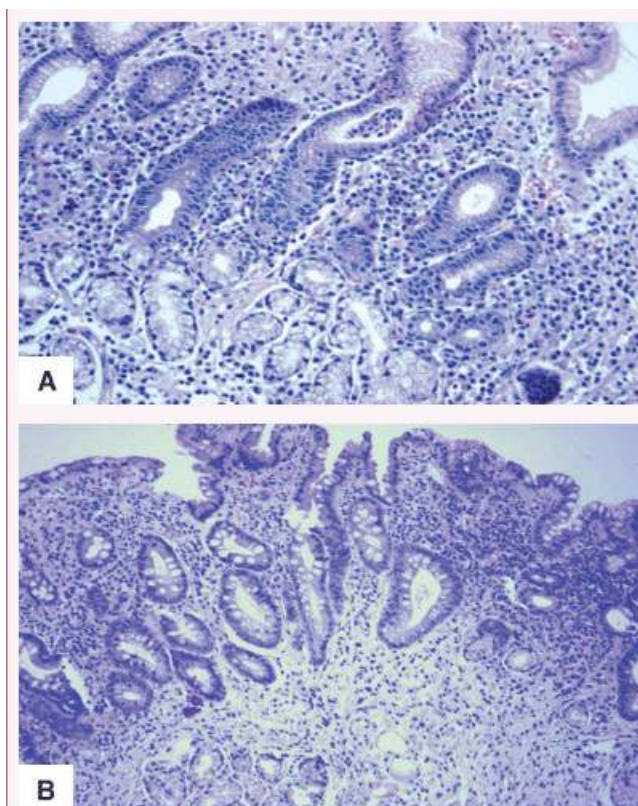



Figura 22.18 A. Gastrite crônica antral. Infiltrado inflamatório de mono e polimorfonucleares difuso na lâmina própria; as glândulas estão preservadas e não existe atrofia da mucosa. **B.** Gastrite crônica atrófica multifocal. Notar atrofia

glandular e metaplasia intestinal (células caliciformes) substituindo a mucosa original, a qual pode ser vista na base da figura.

Como a causa principal de GC é o *H. pylori*, é indispensável avaliar sua presença. A bactéria localiza-se na intimidade da camada de muco gástrico ou aderida à superfície do epitélio de revestimento, não penetrando na mucosa. Embora possa ser identificado em preparações rotineiras coradas pela HE, o *H.pylori* é mais bem reconhecido em colorações especiais, como as de carbolfucsina e Giemsa (Figura 22.19), que têm maior sensibilidade e são de fácil execução. O *H. heilmannii*, também uma bactéria espiralada, pode associar-se a GC, embora sua prevalência seja bem mais baixa (cerca de 1:300 casos).

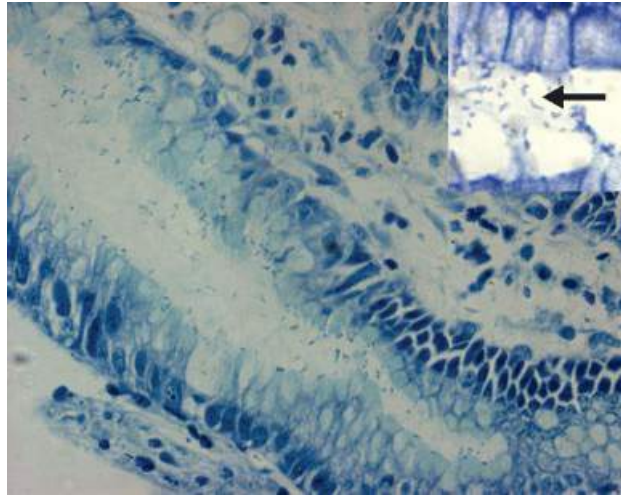



Figura 22.19 Gastrite crônica associada ao *H. pylori*. Numerosas bactérias curvas (*seta*) no interior de uma fovéola gástrica ou aderidas à superfície epitelial (coloração de Giemsa).

Gastrite crônica associada ao *H. pylori*

A infecção pelo *H. pylori* é a mais prevalente na espécie humana, apesar da redução de sua incidência nos países desenvolvidos nos últimos anos, devido à melhora das condições socioeconômicas. A infecção é adquirida geralmente na infância e associa-se a baixa condição socioeconômica; a grande maioria das pessoas permanece infectada por toda a vida. No Brasil, o *H. pylori* é responsável por cerca de 80% dos casos de GC. As lesões caracterizam-se por graus variáveis de inflamação, atividade (e formação de folículos linfoides – 50% dos casos), aumento da proliferação celular (que volta ao normal após erradicação do microrganismo), alterações degenerativas, edema, hiperemia e erosões. Após décadas de infecção, a mucosa gástrica apresenta hipotrofia de intensidade variada e surgem focos de metaplasia intestinal. Tais alterações correlacionam-se fortemente com a idade dos pacientes, indicando evolução do processo, embora sua intensidade e sua topografia dependam também da cepa infectante e das características do hospedeiro.

Indivíduos infectados por cepas virulentas, que expressam o gene *CagA* (marcador da ilha de patogenicidade *Cag*), têm inflamação mais intensa e com maior dano celular. Taiscepas aderem mais fortemente ao epitélio gástrico (o microrganismo não invade a mucosa) e desencadeiam liberação de grande quantidade de citocinas, sobretudo IL-8, IL-1β, e resposta inflamatória mais intensa. Além disso, a proteína CagA interfere no ciclo celular, estimulando a proliferação epitelial. Maior dano é encontrado também em indivíduos infectados com cepas que produzem a citotoxina VacA. De outro lado, o papel do hospedeiro também é fundamental na gênese da inflamação e no aparecimento de alterações funcionais. Alguns polimorfismos em genes que codificam certas citocinas pró-inflamatórias (p. ex., IL-1β, TNF-α) associam-se a maior grau de inflamação. Da interação de fatores do hospedeiro com os da bactéria podem surgir quadros de hiper, hipo ou normocloridria.

A GC associada ao *H. pylori* apresenta-se sob duas formas: (a) *antral* (predominantemente antral); (b) *antro e corpo*. Os fatores que determinam a evolução para uma ou outra forma não são conhecidos completamente, devendo depender de características tanto do hospedeiro como do microrganismo.

▸ **Gastrite antral.** A inflamação acomete difusamente todo o antro de forma mais intensa, podendo estender-se à mucosa do corpo distal, onde é sempre mais discreta. Podem coexistir atrofia e metaplasia intestinal, sempre focais. Gastrite antral associa-se com certa frequência a hipersecreção gástrica, o que favorece a formação de úlcera péptica duodenal: tríade *gastrite antral–H. pylori–úlcera duodenal*. Nesses casos, trata-se geralmente de infecção por cepas *CagA*-positivas, embora fatores do hospedeiro também devam estar relacionados com o desenvolvimento da úlcera (ver adiante).

▸ **Gastrite do antro e do corpo.** O processo é de igual intensidade ou predomina discretamente no antro ou no corpo; em geral, o antro e o corpo distal estão acometidos de modo mais difuso e intenso. Parte dos pacientes com esse tipo de gastrite evolui mais rapidamente para atrofia da mucosa gástrica com metaplasia intestinal, que se apresenta em focos múltiplos a partir da incisura angular, aumentam progressivamente, confluem e estendem-se distal e proximalmente (*gastrite crônica atrófica multifocal*). O processo inicia-se na porção média da pequena curvatura antral e progride para todo o antro e o corpo distal. Pacientes com esse padrão de GC estão infectados por cepas *CagA*-positivas e muitas vezes evoluem para atrofia da

mucosa, metaplasia intestinal e hipocloridria. Ao contrário daqueles com gastrite antral, que se associa a úlcera péptica duodenal, pacientes com GC do antro e corpo evoluem mais frequentemente para úlcera péptica gástrica ou para carcinoma gástrico (ver adiante).

Gastrite crônica autoimune

Mais frequente em mulheres, a GC autoimune tem prevalência muito variável entre os países. Até há pouco tempo, admitia-se tratar de entidade com incidência considerável apenas em alguns países, entre eles os da Escandinávia. Ainda hoje, prevalecem diferenças entre as diversas regiões do mundo. Tais diferenças sofrem influência, em parte, dos métodos diagnósticos ainda mal definidos ou imprecisos. Estudos recentes em pacientes do Estado de Minas Gerais indicam que, no Brasil, a prevalência da gastrite autoimune, ao contrário do que se supunha, é expressiva, representando de 7 a 8% de todos os casos de gastrite crônica em pacientes dispépticos e encaminhados a serviços de endoscopia digestiva. Na história natural, os pacientes apresentam longo período pré-clínico, assintomático, em que podem ser detectados somente marcadores imunitários (autoanticorpos), sendo incomum o seu diagnóstico precoce. Anticorpos anticélula parietal e antifator intrínseco são encontrados em 90% e 30 a 60%, respectivamente (a prevalência desses anticorpos séricos na população geral é de 3 a 10%). Mesmo quando já existe algum grau de atrofia da mucosa, ao exame endoscópico não se identifica lesão e deixa-se de retirar amostras para exame histopatológico, necessário para se confirmar a atrofia. Em estágio avançado, a doença associa-se a anemia perniciosa, por falta do fator intrínseco, por causa de autoanticorpos e pelo desaparecimento das células parietais; sem o fator intrínseco, não há absorção da vitamina B_{12}, o que tem vários efeitos no organismo, entre eles a anemia perniciosa. Como a atrofia gástrica é lenta, a anemia surge somente muitos anos depois, em geral após a sexta década. Com a deficiência de vitamina B_{12}, além de anemia podem surgir manifestações em outros sistemas (p. ex., neuropatias, ver Capítulos 25 e 26).

A mucosa do corpo e do fundo encontra-se atrófica: as pregas desaparecem ou são menos proeminentes. Ao microscópio, há infiltrado inflamatório de mononuclares na mucosa oxíntica, às vezes formando folículos linfoides. Com atrofia da mucosa, desaparecem as células parietais e principais (os pacientes desenvolvem hipocloridria). Existem também metaplasia pseudoantral e focos de metaplasia intestinal. Os pacientes têm maior tendência a desenvolver carcinoide gástrico, que se origina, na maioria dos casos, das células *enterochromafin-like* (ECL), normalmente presentes na mucosa oxíntica. Admite-se que a gastrina estimula a proliferação de células ECL. Em virtude da perda de células parietais na doença, a alcalinidade permanente na luz do estômago induz hipergastrinemia, que resulta em hiperplasia das células ECL. Essa hiperplasia, inicialmente linear e posteriormente em forma de micronódulos, é considerada precursora do carcinoide, ocorre frequentemente nesses indivíduos e pode ser identificada com facilidade por meio de colorações pela prata para células argirófilas (técnica de Grimelius), ou por meio de coloração imuno-histoquímica com a utilização de anticorpos para marcadores neuroendócrinos (p. ex., cromogranina, Figura 22.20).

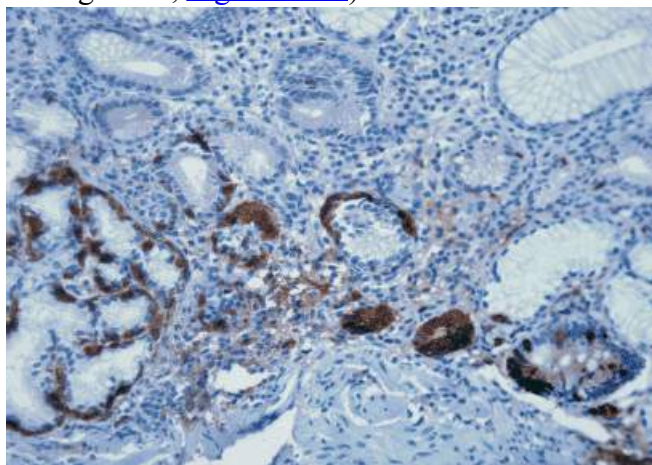



Figura 22.20 Gastrite crônica autoimune associada a anemia perniciosa. Atrofia da mucosa oxíntica, infiltrado inflamatório linfocitário na lâmina própria e hiperplasia linear e micronodular de células endócrinas, que estão coradas por imuno-histoquímica para cromogranina.

Tipos especiais de gastrite

Gastrite linfocítica caracteriza-se por aumento do número de linfócitos intraepiteliais (T CD8+) na mucosa antral e/ou oxíntica, mais frequentemente na última. Cerca de 90% dos indivíduos normais ou com outras formas de gastrite crônica apresentam pequeno número de linfócitos intraepiteliais (0 a 5 linfócitos/100 células epiteliais); para o diagnóstico de gastrite linfocítica, consideram-se pelo menos 25 a 30 linfócitos intraepiteliais/100 células epiteliais. A frequência de gastrite linfocítica em diversos países varia de 0,5 a 5% dos demais tipos de GC; no Brasil, corresponde a cerca de 0,5%. O *H. pylori* é encontrado em alguns casos. Cerca de um terço dos casos associa-se à doença celíaca.

Gastrite eosinofílica, possivelmente de natureza alérgica (p. ex., alergia ao leite de vaca), apresenta infiltração predominante de eosinófilos na mucosa e, com certa frequência, também na submucosa e na muscular. Algumas vezes, formam-se granulomas e surge vasculite, sugerindo quadro de gastrite alérgica. Em alguns indivíduos, a gastrite faz parte de um quadro

mais amplo denominado *gastroenteropatia eosinofílica*. Nos pacientes com gastrite eosinofílica, pode haver eosinofilia periférica.

Na *sarcoidose*, rara no estômago, surgem infiltrado inflamatório focal e granulomas epitelioides sem necrose, além de se formarem nódulos que se projetam na mucosa e ulceram. Na *doença de Crohn*, mais comum em jovens abaixo de 40 anos, o comprometimento gástrico, também raro, associa-se à forma intestinal, principalmente quando o duodeno está comprometido. No estômago, a doença prefere a região antral e pode produzir espessamento fibroso da parede e estenose. Na mucosa formam-se nódulos que ulceram. Os linfonodos regionais também estão acometidos. *Tuberculose* e *hanseníase* raramente acometem o estômago. Na *sífilis* secundária pode haver comprometimento gástrico; na fase tardia, as lesões são mais intensas, podendo resultar em estômago em ampulheta ou em cantil. *Monilíase* acontece em paciente imunossuprimidos.

Apesar de a expressão ser imprópria, *gastrite corrosiva*, causada pela ingestão de álcalis ou ácidos fortes, indica necrose da mucosa gástrica, que pode afetar também as camadas mais internas da parede. A gravidade das lesões depende das características da substância ingerida, como concentração do agente corrosivo, dose e tempo de contato com a mucosa. Lesões por álcalis são mais graves no esôfago, uma vez que no estômago esses são parcialmente inativados pelo conteúdo ácido. Macroscopicamente, a mucosa apresenta edema, hiperemia e, algumas vezes, ulcerações rasas. Ao microscópio, observam-se hiperemia, edema e infiltrado de neutrófilos; nos casos mais graves, surgem hemorragia e necrose (característica principal), podendo originar erosões ou úlceras agudas múltiplas na mucosa; quando provocada por ácidos fortes, as lesões são mais graves, formando-se trombos em pequenos vasos. Quando não causa morte, por choque ou por perfuração e peritonite, as lesões podem cicatrizar-se, resultando em estenose esofágica ou pilórica ou em atrofia gástrica.

▸ Úlcera péptica

Úlcera péptica (UP) consiste em lesão escavada da parede esofagogastroinestinal, resultante de digestão ácido-péptica. Em geral, a lesão ulcerada é única e de evolução crônica. Em cerca de 98% dos casos, UP origina-se no bulbo duodenal ou na mucosa gástrica. Sedes menos frequentes são terço inferior do esôfago, divertículo de Meckel com mucosa gástrica ectópica e borda intestinal de gastroenteroanastomose; na síndrome de Zollinger-Ellison, a lesão pode ser múltipla e originar-se nas demais regiões do duodeno e até mesmo no jejuno proximal.

Antes da descoberta da bactéria *H. pylori* e do tratamento antibacteriano, a úlcera péptica era muito frequente na população em geral, estimando-se que cerca de 5 a 10% dos adultos da maioria dos países ocidentais teriam ou viriam a ter UP em algum momento da vida. Após duas décadas da universalização do tratamento do *H. pylori*, a frequência da UP diminuiu sensivelmente, principalmente nos países ocidentais, cedendo lugar para a úlcera duodenal ou gástrica associadas ao uso de anti-inflamatórios não esteroides. Apesar disso, a úlcera péptica – gástrica ou duodenal – ainda é doença importante na população, em termos de incidência e morbidade. A úlcera duodenal, mais comum em homens do que em mulheres, continua sendo mais prevalente do que a gástrica. Em mulheres, após a menopausa, a UP torna-se mais comum.

■ Etiopatogênese

A UP resulta da digestão da mucosa pela secreção acidopéptica, que ocorre quando se rompe o equilíbrio entre as defesas da mucosa e a ação agressiva do suco gástrico. Em princípio, a ruptura do equilíbrio entre esses dois fatores ocorre em três condições: (a) queda das defesas locais; (b) aumento da agressão; (c) associação desses dois elementos.

Na maioria dos casos, a UD está relacionada com aumento da agressão à mucosa, enquanto a UG parece decorrer de queda na defesa da mucosa. Infecção por *H. pylori* é fator de risco comum aos dois tipos de UP, mais importante na UD (> 90% dos portadores de UD têm infecção) do que na UG. Como apenas 10 a 20% dos indivíduos infectados pelo *H. pylori* desenvolvem UP, outros fatores estão envolvidos e são diferentes nos indivíduos com UD e naqueles com UG. Do ponto de vista etiopatogenético, as duas entidades comportam-se como doenças de certo modo distintas, e por isso a etiopatogênese delas será discutida separadamente.

Úlcera duodenal

Há fortes evidências de que os pacientes com UD, quando estudados como grupo, apresentam níveis mais elevados de secreção gástrica de ácido e pepsinogênio do que indivíduos normais. Além de apresentarem secreção ácida basal em níveis mais altos do que os não ulcerosos, os indivíduos com UD produzem mais ácido, especialmente após estímulo com secretagogos. Como a quantidade de ácido secretado durante todo o dia é maior nos pacientes com UD, a mucosa duodenal fica em contato prolongado com níveis elevados de ácido. O mesmo parece ocorrer com a secreção de pepsinogênio, secretado pelas células principais. Portanto, a secreção gástrica aumentada de ácido e pepsinogênio e em contato prolongado com a mucosa duodenal constitui elemento importante na etiopatogênese da UD.

A maior capacidade de secreção ácida do estômago em pacientes com UD pode estar relacionada com: (1) maior número de células parietais; (2) maior sensibilidade das células parietais à gastrina. Sob ação de determinadas quantidades de gastrina, a mucosa gástrica de pacientes com UD secreta mais ácido do que a de indivíduos normais; portanto, a quantidade de gastrina para se atingir o efeito secretório máximo nos ulcerosos é menor; (3) hipergastrinemia. Gastrina é sintetizada pelas células G, que ficam situadas no terço superficial da mucosa, próximas à base das fovéolas; como possuem prolongamento do citoplasma apical até a luz glandular, tais células ficam em contato permanente com o conteúdo gástrico. As células G recebem

estímulos pelo ápice e liberam sua secreção pela base, de onde a gastrina alcança a microcirculação. Hipergastrinemia pode resultar de: (a) hiperplasia ou hiperfunção das células G; (b) transtornos nos mecanismos inibidores da síntese de gastrina. Em condições normais, redução do pH intragástrico estimula as células D a produzir somatostatina, a qual inibe a secreção ácida por meio da inibição das células G. Em indivíduos normais, quando o pH atinge 2,5, a liberação de gastrina fica praticamente abolida; nos ulcerosos duodenais, porém, ocorre apenas pequena inibição; (c) apudoma secretor de gastrina (gastrinoma), como acontece na síndrome de Zollinger-Ellison (ver sistema APUD, Capítulo 29); (d) infecção pelo *H. pylori*. Em 98% dos pacientes com UD, existe gastrite antral pela bactéria, especialmente por cepas mais patogênicas (*CagA*-positivas). Por sua atividade ureásica, o *H. pylori* provoca clivagem da ureia e, com isso, elevação do pH no microambiente da mucosa antral, o que estimula as células G a produzirem gastrina, resultando em hipergastrinemia. Há também evidências de que as células D estão diminuídas na mucosa antral de pacientes com infecção pelo *H. pylori*. Coerente com todos esses dados, a erradicação da bactéria com antibióticos reduz a produção de gastrina, aumenta a população de células D e favorece a cicatrização da úlcera.

Além do desequilíbrio nos mecanismos reguladores da síntese de ácido, pacientes com UD costumam ter esvaziamento gástrico mais rápido do que o normal, permitindo contato mais intenso da mucosa duodenal com a secreção ácida. Ao lado disso, pode haver metaplasia gástrica na mucosa duodenal dos pacientes com UD, em decorrência do contato mais prolongado do epitélio duodenal com a secreção ácida. Nos pacientes infectados pelo *H. pylori*, nos locais com metaplasia gástrica geralmente há colonização pela bactéria, causando duodenite. No duodeno, o *H. pylori* pode agredir diretamente a mucosa e causar ulceração inicial (como na úlcera gástrica, ver adiante), o que, somado à ação contínua da secreção acidopéptica no estômago, contribui para a origem e a perpetuação da UD.

Outros fatores também podem contribuir para a gênese da UD. *Anti-inflamatórios não esteroides* associam-se a maior risco de úlcera péptica por reduzirem a síntese de prostaglandinas, além de atuarem como agressores diretos. *Corticoides* em altas doses também reduzem a síntese de prostaglandinas, além de dificultarem a cicatrização da úlcera. *Fumo* favorece ulceração por provocar vasoconstrição (fluxo sanguíneo adequado é fator protetor). *Fatores genéticos* parecem ter influência no processo. UD é mais comum em indivíduos do grupo sanguíneo O; também é mais frequente em familiares próximos de ulcerosos do que na população em geral; gêmeos monozigóticos têm risco maior de desenvolver a doença do que os dizigóticos. Em membros de famílias de ulcerosos, foram detectados níveis séricos elevados de pepsinogênio I. Este caráter, considerado marcador subclínico de predisposição para UD, é transmitido por herança autossômica dominante.

Úlcera gástrica

A etiopatogênese da UG está ligada mais à redução das defesas da mucosa. A UG localiza-se preferencialmente na curvatura menor, na região da incisura angular, associada a diminuição na resistência da mucosa. UG pode ocorrer também em áreas mais distais do antro gástrico, na região limítrofe entre as mucosas antral e duodenal, constituindo a chamada *úlcera gástrica pré-pilórica*, que, clínica e patogeneticamente, comporta-se como a UD, pois depende de hiperacidez. Na discussão que se segue, será considerada a etiopatogênese da UG clássica (localizada na incisura angular).

O papel do *H. pylori* na gênese da UG é menor, mas mesmo assim importante. Associação da bactéria com UG é variável, sendo em alguns estudos aproximadamente igual à de pacientes dispépticos não ulcerosos. Todavia, atrofia do epitélio glandular e metaplasia intestinal nos estágios mais avançados de gastrite crônica podem explicar, em parte, a menor colonização bacteriana. Citotoxinas e produtos bacterianos, entre eles a própria atividade ureásica da bactéria, lipopolissacarídeos (endotoxina) e a citotoxina vacuolizante de 87 kD, codificada pelo gene *VacA*, são capazes de lesar o epitélio e de clivar polímeros glicolipoproteicos do muco gástrico. Além disso, na maioria dos casos de UG os pacientes estão infectados por cepas *CagA*-positivas, associadas a maior produção de citocinas, resposta inflamatória mais vigorosa e, portanto, maior grau de lesão epitelial. Assim, alterações no muco gástrico e lesões epiteliais provocadas diretamente pelo *H. pylori* parecem contribuir para quebra da barreira da mucosa, facilitando a retrodifusão de H^+ e, portanto, a digestão acidopéptica.

Além desses, outros fatores são também propostos: (a) agentes exógenos, principalmente anti-inflamatórios não esteroides (p. ex., ácido acetilsalicílico) e álcool; (b) redução local do fluxo sanguíneo na mucosa, como ocorre no tabagismo; (c) refluxo do conteúdo duodenal; o tônus pilórico dos pacientes com UG parece ser menor, facilitando a passagem de sais biliares e lisolecitina para a luz gástrica, os quais são agressores da mucosa.

Em síntese, pode-se dizer que tanto a UD como a UG têm etiopatogênese multifatorial, sendo alguns fatores ligados à constituição do indivíduo, e outros, a componentes ambientais. Da interação entre eles surge o desequilíbrio, representado por hipersecreção ácida (UD) ou por diminuição da resistência da mucosa (UG).

Em 90% dos casos, a úlcera péptica é única. Na maioria das vezes, apresenta-se como lesão arredondada ou ovalada, com maior diâmetro em torno de 0,5 a 2,0 cm. As bordas são regulares, pouco elevadas e cortadas a pique, tendendo a afunilar-se à medida que se aprofundam na parede do órgão. O fundo é geralmente limpo, mas pode

apresentar-se coberto por material necrótico brancacento, por tecido de granulação avermelhado ou por tecido fibroso. O fundo da úlcera pode estar na submucosa, na muscular, na serosa ou sobre a cápsula ou o parênquima de órgão ou estrutura vizinha (p. ex., pâncreas, fígado, omento). De acordo com a profundidade da lesão e a intensidade da reação conjuntiva, a úlcera péptica pode ser: (a) *superficial*, quando atinge até a submucosa; (b) *profunda*, a que compromete a muscular própria. Estes dois tipos são os mais comuns; (c) *perfurante*, se afeta todas as camadas da parede e abre-se na cavidade peritoneal; (d) *penetrante*, quando ultrapassa todas as camadas mas fica tamponada por órgãos vizinhos. *Úlcera calosa* é a que mostra proliferação exuberante de tecido conjuntivo fibroso nas bordas e no fundo. A neoformação conjuntiva protege contra a perfuração mas, ao mesmo tempo, pode provocar deformação ou estenose do órgão ou semiobstrução da luz. A UG costuma ser maior do que a UD. Nas lesões antigas, ocorre convergência das pregas gástricas de forma simétrica e regular até as bordas da úlcera (Figura 22.21).

Microscopicamente, na *úlcera péptica ativa* distinguem-se quatro camadas: (1) material necrótico, geralmente do tipo fibrinoide, presente no fundo da lesão. É o sinal morfológico da digestão acidopéptica; (2) infiltrado inflamatório com predomínio de neutrófilos, alguns misturados ao material necrótico, conferindo aspecto mais basófilo a essa camada; (3) tecido de granulação; (4) tecido fibroso cicatricial, variando de pouco a muito desenvolvido, como ocorre nas úlceras calosas. Nas *úlceras inativas*, a camada superficial de necrose é escassa ou ausente e, consequentemente, o exsudato de neutrófilos é discreto. No processo de cura, pode haver cicatrização completa da lesão e regeneração do epitélio. No estômago, a cicatriz é retraída e forma convergência das pregas da mucosa para o centro da úlcera (aspecto estrelado), podendo este local ser reconhecido muitos anos depois. No duodeno, onde em geral a úlcera é pequena, forma-se depressão de poucos milímetros.

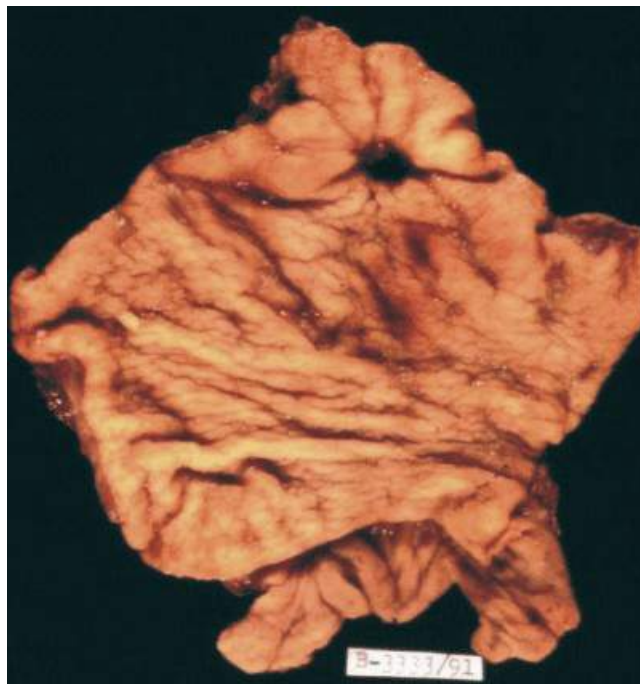



Figura 22.21 Antro gástrico com úlcera péptica de fundo hemorrágico. Notar convergência das pregas em direção à úlcera.

Aspectos clínicos | Consequências | Complicações

A manifestação clínica principal da UP é dor ou queimação epigástrica, que surge geralmente poucas horas após as refeições, é mais intensa à noite e melhora com alimentos ou antiácidos. Outras manifestações relacionam-se com as complicações descritas a seguir.

Hemorragia é a consequência mais comum da UP, podendo inclusive ser a primeira manifestação da doença. Manifesta-se de dois modos: (a) *hemorragia maciça*, com hematêmese ou melena, devidas a erosão de vasos de maior calibre e/ou deficiência dos mecanismos de coagulação. Dependendo da intensidade, pode levar a choque; (b) *pequenas hemorragias*, em consequência da destruição de pequenos vasos; podem passar despercebidas ou levar a anemia. A mortalidade por hemorragia é relativamente alta, sobretudo em pacientes idosos. *Perfuração* não é muito comum e parece ocorrer mais em úlceras da parede anterior do duodeno e da pequena curvatura do estômago. Ultrapassada a serosa, a lesão atinge a cavidade abdominal, de modo abrupto, causando peritonite circunscrita ou difusa, de natureza química ou bacteriana. Quando focal, a peritonite tem evolução mais lenta, formando *aderências*; quando difusa, pode resultar em choque. *Estenoses* e *deformações* são também importantes. A UP é responsável por cerca de 80 a 90% das obstruções do duodeno e 60 a 70% das gástricas, inclusive o estômago em ampulheta. *Malignização* da UD é muito rara. No estômago, cerca de 10% dos casos de câncer gástrico associam-se a úlcera péptica gástrica. Estudos realizados no Japão relatam câncer gástrico incipiente em 10 a 30% dos pacientes com UG. Deve-se considerar que a UP do estômago está quase invariavelmente associada a gastrite crônica com

graus variáveis de atrofia glandular e, com frequência, metaplasia intestinal. Portanto, o elo responsável pela associação "úlcera gástrica–câncer gástrico" pode ser a gastrite crônica atrófica subjacente, comum às duas doenças.

▸ Tumores

As neoplasias gástricas mais comuns são epiteliais. Adenocarcinoma é o tumor mais frequente e importante, correspondendo a cerca de 90 a 95% dos tumores malignos do estômago. Pólipos, diagnosticados geralmente à endoscopia de pacientes dispépticos, constituem na sua maioria lesões hiperplásicas da mucosa (pólipos hiperplásicos, pólipos de glândulas fúndicas), não constituindo, portanto, neoplasias. Menos frequentemente, surgem pólipos adenomatosos, mais importantes pelo potencial de transformação maligna. Os tumores não epiteliais mais comuns são linfomas. Tumores do estroma gastrointestinal (GIST) são neoplasias de natureza mesenquimal com risco de malignização variável, encontrados no estômago e no intestino delgado. As neoplasias endócrinas (apudomas) serão descritas no Capítulo 29.

■ Pólipos

No trato gastrointestinal, *pólipo* é lesão originada na mucosa e constituída pela proliferação de seus componentes. O pólipo faz protrusão na luz e pode ser séssil ou pediculado (Figura 22.22). Os pólipos gástricos são pouco comuns, geralmente não dão manifestações clínicas e são achados incidentais de endoscopias (4 a 5% dos exames) ou de peças de ressecção cirúrgica. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), os pólipos e poliposes gástricos são classificados como: (1) pólipos e poliposes hamartomatosos ou anomalias do desenvolvimento: (a) de glândulas fúndicas; (b) síndrome de Peutz-Jeghers; (c) juvenis; (d) doença de Crowden; (e) pâncreas ectópico e hamartomas adenomiomatosos; (f) de glândulas gástricas heterotópicas; (2) hiperplasia foveolar focal; (3) pólipos hiperplásicos: (a) esporádico; (b) lesões hiperplásicas em boca anastomótica; (c) associados a refluxo gastroesofágico; (4) síndrome de Cronkhite-Canada; (5) outros (não neoplásicos e não classificados); (6) adenomas. Pólipos gástricos podem ainda estar associados a síndromes poliposas de natureza neoplásica (p. ex., polipose familial do cólon). Cerca de 90% dos pólipos gástricos correspondem a lesões hiperplásicas, seguindo-se os adenomas (5 a 10%).

Pólipos hiperplásicos

Há três tipos de pólipos hiperplásicos: (1) esporádico. Na grande maioria dos casos, associa-se a outras lesões, geralmente gastrite crônica atrófica, em especial do tipo autoimune; (2) associado a anastomoses gastroentéricas. Em cerca de 10% das anastomoses, forma-se pólipo independentemente da doença que motivou a cirurgia; (3) relacionado com refluxo gastroesofágico e localizado na cárdia. O aspecto morfológico dos pólipos hiperplásicos é semelhante: são lesões pequenas e sésseis, únicas ou múltiplas (20 a 25% dos casos em algumas séries) (Figura 22.23), constituídas por fovéolas alongadas, tortuosas e distorcidas, às vezes ramificadas e dilatadas, formando cistos. As glândulas ficam restritas à base do pólipo, sendo normais ou cisticamente dilatadas, podendo haver metaplasia intestinal. A lâmina própria é congesta e edemaciada e apresenta infiltrado de mono e polimorfonucleares. Pólipos hiperplásicos não têm potencial de transformação maligna, embora um terço das lesões possa recidivar após polipectomia. Em cerca de 1 a 3% dos pólipos hiperplásicos, mais tarde os pacientes apresentam displasia ou carcinoma gástrico. Com base nesses dados, recomenda-se acompanhamento dos pacientes.

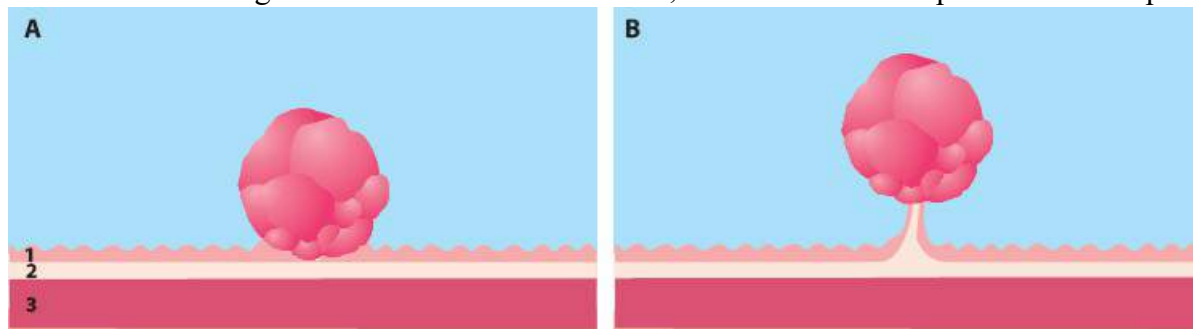



Figura 22.22 Pólipos séssil (**A**) e pediculado (**B**). 1 = mucosa; 2 = submucosa; 3 = muscular.

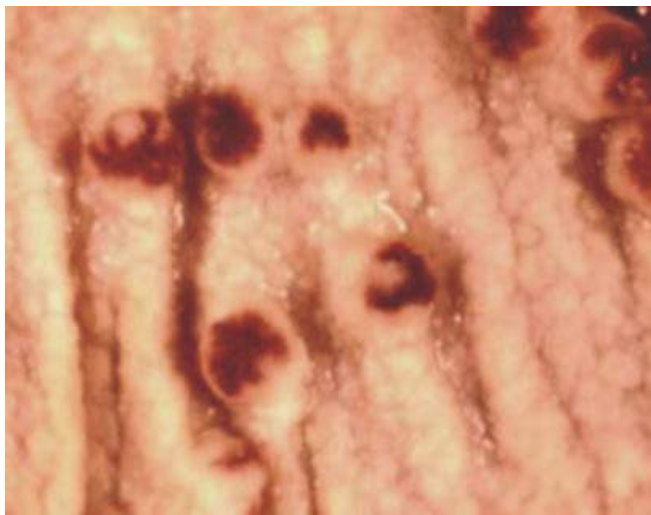



Figura 22.23 Pólipos hiperplásicos sésseis na mucosa do corpo gástrico.

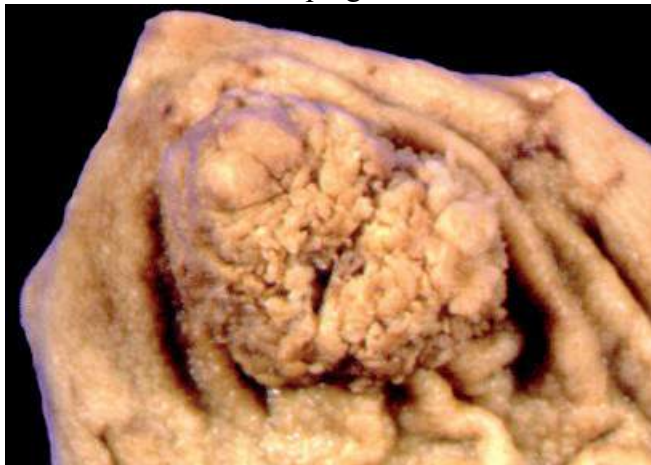



Figura 22.24 Adenoma tubuloviloso com transformação maligna. Superfície externa, onde se notam áreas nodulares na periferia e área central de aspecto viloso.

Adenoma (pólipo adenomatoso)

Adenoma gástrico é neoplasia benigna, circunscrita e formada por estruturas tubulares e vilosas revestidas por epitélio displásico. A lesão é mais frequente no antro, em mucosa com gastrite crônica atrófica e metaplasia intestinal, em geral do tipo não imune, comum em populações de alto risco para câncer gástrico. A lesão em geral é única, séssil ou com pequeno pedículo, podendo atingir 4 a 5 cm. Histologicamente, a metade superficial da lesão é constituída por epitélio displásico (displasia de baixo ou alto grau) que recobre túbulos ou eixos conjuntivos com aspecto viloso; na base existem cistos revestidos por epitélio mucossecretor não displásico (correspondendo provavelmente a glândulas dilatadas); na mucosa adjacente, com frequência há metaplasia intestinal. As lesões podem ser classificadas como *adenomas tubulares*, *vilosos* ou *tubulovilosos*, estes últimos quando o componente viloso ultrapassa 20% do volume da lesão.

Há poucos estudos sobre a história natural dos adenomas gástricos. Em diversas séries, são relatados focos de transformação maligna no momento do diagnóstico em até 75% dos casos, dependendo das dimensões da lesão (risco maior acima de 2 cm de diâmetro); focos de carcinoma na mucosa adjacente são vistos em até 30% dos casos. Por esse motivo e por serem constituídos por epitélio displásico, os adenomas gástricos são considerados condições pré-cancerosas (ver adiante). Por outro lado, apenas 5% dos carcinomas gástricos há sinais de sua origem a partir de um adenoma (Figura 22.24).

■ Adenocarcinoma

Adenocarcinoma gástrico (AG) é a neoplasia mais frequente e importante do estômago, representando mais de 90% dos tumores malignos do órgão. Completam a lista os tumores neuroendócrinos e os linfomas primários. Além desses e com frequência ainda menor, existem os tumores mesenquimais. Adenocarcinoma gástrico é um dos tumores malignos mais comuns no Brasil (21.500 casos novos estimados em 2010). Apesar do seu declínio em países desenvolvidos nas últimas décadas, o AG continua sendo um dos cânceres mais frequentes no mundo todo, podendo ser considerado um problema de saúde pública em muitos países em desenvolvimento, onde sua alta prevalência é elevada.

Aspectos epidemiológicos

Em termos mundiais, o AG é a segunda ou terceira causa mais frequente de óbito por câncer em ambos os gêneros, embora tenha havido certo declínio em sua incidência e mortalidade em muitos países nos últimos 30 anos. Existem grandes variações na sua incidência em diferentes países. As taxas de mortalidade por AG mais altas (20,9 a 69,7 óbitos/100.000 homens) são observadas em países do Leste asiático (Coreia, Japão, China), países do Leste europeu (Federação Russa,

Bielo-Rússia), Portugal e países latino-americanos (Chile, Costa Rica, Peru e Colômbia). Ao contrário, essas taxas são baixas na Europa ocidental, no Canadá, nos EUA, na Austrália e na maioria dos países africanos. Com exceção do Japão, a prevalência de CG é maior em populações de baixa condição socioeconômica. O Brasil encontra-se em uma faixa de risco médio a alto (20,6 óbitos/100.000). Na maioria dos pacientes, o tumor é diagnosticado após 55 a 60 anos de idade.

Em geral, o AG não tem bom prognóstico, porque na maioria das vezes é diagnosticado em fase avançada. Detecção precoce da neoplasia parece ser a responsável pela queda na taxa de mortalidade em alguns países, como Japão. No Brasil, também está ocorrendo redução nas taxas de incidência e mortalidade pelo tumor. Conforme dados do Instituto Nacional do Câncer (INCA), em 2006 houve 23.200 casos novos, enquanto em 2010 esse número caiu para 21.500. Para 2016, esperam-se 20.520 casos, 12.920 em homens e 7.600 em mulheres. A redução no número de casos novos nos últimos anos pode ser considerado um dado auspicioso, especialmente levando-se em conta o aumento constante da população. Em 2013, houve 14.182 mortes por câncer gástrico, 9.142 em homens e 5.040 em mulheres.

As causas do declínio na incidência e na mortalidade por AG nas últimas décadas estão relacionadas provavelmente com mudanças na exposição das populações dos países desenvolvidos a fatores de risco para a doença, em decorrência de melhora nas condições socioeconômicas. Mudança nos hábitos alimentares, facilidades para conservação de alimentos (refrigeração) e redução na taxa de infecção por *H. pylori* parecem ser os fatores principais.

Segundo a classificação proposta por Laurén há mais de 40 anos, existem duas formas de AG com aspectos epidemiológicos, patogenéticos e morfológicos distintos (Quadro 22.1). O adenocarcinoma do *tipo intestinal*, comum em populações de alto risco, acomete preferencialmente homens (1,8 a 2 H:1 M), com média de idade em torno de 60 anos, associa-se a gastrite crônica atrófica e metaplasia intestinal e é constituído por glândulas mais ou menos diferenciadas, com escassa secreção de muco. Nos países desenvolvidos, a queda na taxa de mortalidade por AG deveu-se a redução na incidência desse tipo de neoplasia. O adenocarcinoma do *tipo difuso* é mais frequente em populações de baixo risco, nas quais corresponde a cerca de 50% dos casos; acomete igualmente ambos os gêneros, em torno de 50 anos de idade, não tem relação com gastrite crônica atrófica nem com metaplasia intestinal, origina-se provavelmente em epitélio gástrico normal e é constituído por células isoladas com tendência a produzir e acumular muco intracelular. Sua prevalência não se alterou significativamente nas últimas décadas.

Em Minas Gerais, em análise de 289 casos, o AG tipo intestinal correspondeu a 62% dos casos, com relação H:M de 1,9 e idade média de 67 anos; o AG tipo difuso representou 21% dos casos, com relação H:M de 1,4 e idade média de 59 anos; os restantes 17% corresponderam a tipos mistos, de padrão histológico heterogêneo.

Quadro 22.1 Classificação de Laurén para o adenocarcinoma gástrico

	Tipo intestinal	Tipo difuso
Idade	Média, 55 anos (pico, 60 a 69 anos)	Média, 48 anos (pico, 50 a 59 anos)
Gênero	H:M = 1,8 a 2	H:M = 1,2
Mucosa gástrica	Gastrite crônica atrófica em 90%; metaplasia intestinal e displasias são muito frequentes	Gastrite crônica atrófica em 30%; metaplasia intestinal menos frequente; displasias são raras
Epidemiologia	Mais comum nas populações de alto risco; nas últimas décadas, queda da incidência nos países desenvolvidos	50% dos casos em populações de baixo risco; a incidência não se alterou nas últimas décadas
Estrutura geral	Glandular; massas sólidas	Células isoladas
Estrutura celular	Pleomorfismo, polarização e coesão celulares; secreção escassa de muco	Padrão uniforme, despolarização e pouca coesão celular; secreção abundante de muco intracelular
Crescimento	Expansivo (Borrmann I e II)	Infiltrativo (Borrmann III e IV)
Prognóstico	Mais favorável	Menos favorável

Etiopatogênese

O AG é uma doença multifatorial que resulta da interação de fatores ambientais e do indivíduo (Quadro 22.2). Os primeiros parecem ser os mais importantes e englobam infecção pelo *H. pylori* e componentes da dieta, que variam nas diferentes regiões geográficas. Os fatores relacionados com o hospedeiro são constitucionais (genéticos) e condições ou lesões pré-cancerosas, que por sua vez podem também estar relacionadas com fatores ambientais.

Fatores ambientais

▶ **Dieta.** A dieta tem importância porque alimentos e compostos potencialmente lesivos permanecem na luz do estômago em contato com a mucosa por tempo considerável. Dietas ricas em alimentos salgados, ou em alimentos e bebidas contendo compostos potencialmente mutagênicos, como nitratos (conservantes de alimentos e bebidas derivadas do malte), benzopireno e derivados (alimentos defumados) e tanino (vinho tinto), e/ou deficientes em compostos antioxidantes (vitaminas C e E), cuja fonte principal na dieta são frutas frescas e vegetais, estão associadas a maior risco. Sal excessivo é irritante para a mucosa gástrica e tem sido associado a gastrite crônica, que a longo prazo evolui com atrofia da mucosa e metaplasia intestinal. Gastrite crônica atrófica é considerada condição pré-cancerosa (ver adiante), sendo mais encontrada em populações de maior risco para AG. Atrofia gástrica resulta em hipo ou acloridria e consequente aumento do pH, possibilitando o crescimento de bactérias capazes de converter nitratos da dieta em nitritos, que, em combinação com aminas (provenientes da dieta), formam nitrosaminas. A transformação de nitratos em nitritos é inibida pelas vitaminas C e E, que são antioxidantes potentes; vitaminas são produzidas na mucosa gástrica (ácido ascórbico) ou ingeridas com os alimentos. Como resultado da produção aumentada de nitritos e nitrosaminas, da deficiência de antioxidantes ou da presença de outros compostos carcinogênicos na luz gástrica, podem surgir danos no DNA tanto na mucosa gástrica sem lesões como no epitélio com metaplasia intestinal.

Quadro 22.2 Fatores de risco para o adenocarcinoma gástrico
Fatores ambientais
Dieta
Nitritos derivados de nitratos e formação de nitrosaminas e nitrosamidas
Benzopireno, tanino
Alimentos salgados ou defumados
Deficiência de fatores antioxidantes (frutas frescas e vegetais)
Infecção pelo H. pylori
Adquirida na infância
Cepas virulentas (*CagA*-positivas)
Fatores do hospedeiro
Grupo sanguíneo A
Polimorfismos de citocinas
Fatores do hospedeiro ou resultantes da interação ambiente-hospedeiro
Condições pré-cancerosas
Gastrite crônica atrófica
Úlcera péptica gástrica
Adenomas gástricos
Gastrectomia parcial
Doença de Ménétrier
Lesões pré-cancerosas
Metaplasia intestinal tipo III
Displasias epiteliais

▶ **Infecção pelo *H.* pylori.** Estudos epidemiológicos indicam que a infecção pelo *H. pylori* associa-se a aumento do risco para AG, tanto do tipo intestinal como do difuso, e que a frequência da infecção é significativamente maior em pacientes com AG. A partir desses dados e do conhecimento da relação entre infecção e linfoma gástrico do tipo MALT (ver adiante), o *H. pylori* é classificado como carcinógeno tipo I pela OMS. Nas populações de alto risco para AG, a prevalência da infecção é muito elevada. Há evidências também de que fatores de virulência da bactéria (em especial cepas *CagA*-positivas) determinam respostas inflamatória e imunitária mais vigorosas do hospedeiro, com maior grau de lesão da mucosa e,

consequentemente, mais repercussões. A proteína CagA interfere no ciclo celular, modulando a proliferação celular epitelial; cepas que expressam o gene *CagA* são as mais comumente associadas ao AG (97%). Estudos de caso-controle realizados em Belo Horizonte, Minas Gerais, mostraram associação altamente significativa entre infecção pelo *H. pylori* e AG, tanto do tipo intestinal (93%) como do difuso (100%), e correlação entre a expressão do gene *CagA* e prevalência do AG; outros estudos do mesmo grupo demonstraram correlação entre infecção por amostras *CagA*-positivas e intensidade/atividade da inflamação, tanto em adultos como em crianças. Na gastrite associada a infecção, há aumento do índice de apoptose, em especial no colo das glândulas gástricas, o que pode contribuir para atrofia da mucosa e redução da secreção cloridropéptica. Nos últimos anos, o papel do hospedeiro na infecção pelo *H. pylori* tem sido mais estudado. Polimorfismos nos genes de citocinas influem na intensidade da resposta inflamatória e no microambiente gástrico; indivíduos que produzem citocinas com forte ação bloqueadora da secreção ácida evoluem mais rapidamente para gastrite crônica atrófica e têm risco aumentado para desenvolver AG. Como a infecção pelo *H. pylori* associa-se aos dois tipos de AG (intestinal e difuso), parece que o aparecimento de uma forma ou outra da neoplasia depende da evolução da gastrite (com ou sem atrofia e metaplasia intestinal) no momento em que outros fatores, individuais e do ambiente, atuam na mucosa.

Apesar de o conhecimento sobre a patogênese da infecção ter evoluído bastante, os mecanismos envolvidos na carcinogênese gástrica ainda são em grande parte desconhecidos. Acredita-se que a bactéria associa-se ao AG por meio de: (1) capacidade de promover proliferação celular; (2) atividade inflamatória, uma vez que neutrófilos liberam compostos nitrosos sabidamente mutagênicos; (3) indução de gastrite crônica atrófica. Proliferação celular é um componente essencial na carcinogênese, pois potencializa a ação de qualquer carcinógeno: quanto mais alta a taxa de multiplicação celular, maior a probabilidade de ocorrerem erros de replicação do DNA. O *H. pylori* induz proliferação celular na mucosa gástrica, seja diretamente, por ação de CagA ou produção de amônia, seja indiretamente, pelo dano celular. Metabólitos reativos do nitrogênio podem ter ação carcinogênica por meio de inflamação crônica. Tais metabólitos derivam da síntese do óxido nítrico (NO) pela enzima iNOS (sintase indutível do óxido nítrico) em vários tipos de células, inclusive neutrófilos e macrófagos. Como a infecção pelo *H. pylori* resulta em gastrite ativa (com infiltrado de neutrófilos), pode haver expressão aumentada de iNOS e produção persistente de NO. Na presença de radicais livres de O_2, também associados a inflamação, o NO forma compostos nitrosos potencialmente genotóxicos, como peroxinitritos e íon nitroso. Além disso, na gastrite associada ao *H. pylori* os neutrófilos concentram-se em torno dos colos glandulares, que são o compartimento proliferativo da mucosa. A formação de compostos nitrosos e de radicais livres de O_2 é inibida por antioxidantes.

Indivíduos infectados pelo *H. pylori* têm concentrações mais baixas de ácido ascórbico no suco gástrico do que os não infectados. Não se sabe ainda se as baixas taxas da vitamina nesses pacientes devem-se a menor produção ou a aumento da oxidação; a primeira hipótese é a mais plausível, porque a dimuição dos níveis de ácido ascórbico associa-se fortemente a intensidade da lesão epitelial da mucosa.

Condições e lesões pré-cancerosas

Condições pré-cancerosas são doenças em que o risco de surgir uma neoplasia é maior no seu portador do que na população em geral. *Lesões pré-cancerosas* são alterações morfológicas nas quais o risco de transformação maligna é maior do que no tecido normal onde o câncer se origina.

São consideradas condições pré-cancerosas para AG: (1) gastrite crônica atrófica multifocal, ou seja, do antro e do corpo, associada à bactéria *H. pylori*. Na gastrite do tipo autoimune o risco de evolução para AG é ainda controverso. Para alguns, o fato de ocorrer intensa atrofia da mucosa do corpo nessa entidade (com hipocloridria e aumento de bactérias capazes de gerar nitrosaminas) seria um sinal de predisposição ao AG como ocorre com a GC associada à bactéria *H. pylori*. Os indicadores histológicos de risco mais importantes são *metaplasia intestinal incompleta*, particularmente a do tipo III, e *displasia epitelial*, lesões muito associadas à GCA; na gastrite autoimune, podem existir adenomas que surgem na mucosa antral não atrófica. O denominador comum dessas condições é atrofia da mucosa gástrica, metaplasia intestinal e displasia; (2) úlcera péptica gástrica. Acredita-se que aumento da proliferação celular para o reparo da úlcera tenha papel no processo; além disso, é possível que a GCA, muitas vezes associada a UG, seja a doença com potencial de malignidade. A associação de UG e AG (precoce e avançado) é de 10%; (3) adenomas, nos quais transformação maligna ocorre em até 80% das lesões maiores que 2 cm; (4) gastrectomia parcial. Em pacientes operados por lesões benignas do estômago (em geral antrectomia por úlcera péptica), o risco de desenvolvimento de AG no coto gástrico é três a cinco vezes maior do que na população em geral, especialmente nas cirurgias do tipo Billroth II. Acredita-se que refluxo intestinal (alcalino e com sais biliares que podem formar compostos mutagênicos) e aumento na taxa de proliferação celular na mucosa do coto gástrico sejam fatores importantes; (5) doença de Ménétrier. Embora rara, há aumento do risco de AG.

As *lesões pré-cancerosas* gástricas são metaplasia intestinal e displasia (neoplasia intraepitelial).

▸ **Metaplasia intestinal (MI).** Consiste na substituição do epitélio gástrico por epitélio com fenótipo intestinal, associado ou não a fenótipo gástrico; quase sempre, a MI associa-se a AG do antro e do corpo com atrofia glandular. A MI parece representar adaptação da mucosa gástrica à agressão prolongada por diversos agentes (alimentos e infecção pelo *H. pylori*). O processo é heterogêneo quanto a diferenciação celular (secreção enzimática e de muco), expressão antigênica e aspectos morfológicos. De acordo com a diferenciação celular e o tipo de muco secretado, existem três padrões: (1) tipo I

(completo). As criptas são retas, regulares e revestidas por células absortivas maduras e por células caliciformes que secretam sialomucinas (Figura 22.25 A), com predomínio de derivados N-acilados e raramente sulfomucinas; na base das glândulas, são comuns células de Paneth; reproduz quase fielmente o epitélio do intestino delgado; (2) tipo II (incompleto). Há distorção arquitetural discreta e as criptas são irregulares e revestidas por células caliciformes que secretam sialomucinas e por células colunares mucossecretoras em vários estágios de diferenciação que produzem uma mistura de sialomucinas e mucinas neutras; raramente, há secreção de sulfomucinas (Figura 22.25 B). Algumas células apresentam borda em escova rudimentar; não há células de Paneth; (3) tipo III (incompleto). As glândulas apresentam maior distorção arquitetural do que no tipo II, e o epitélio pode apresentar atipias e perda da diferenciação (displasia de baixo grau); as células colunares secretam preferencialmente sulfomucinas (Figura 22.25 C) e podem apresentar borda em escova rudimentar; as células caliciformes contêm sialo e/ou sulfomucinas; não há células de Paneth. A MI do tipo incompleto é um epitélio híbrido com características gástricas e intestinais, não tendo equivalente em nenhum epitélio normal do trato gastrointestinal.

A MI do tipo I é a mais comum, não tem relação com maior risco de AG e aumenta de frequência com a idade. A MI do tipo II costuma estar associada ao tipo III; seu potencial de risco para AG é considerado baixo, mas diversos estudos mostram que 50% dos casos de AG do tipo intestinal (precoce ou avançado) apresentam MI do tipo II, isolada ou associada ao tipo III. A MI de tipo III é significativamente mais frequente em populações de alto risco para AG (24 a 41%) do que naquelas em que esse risco é baixo (10%); muitas vezes, está associada a displasias e aumento da frequência de câncer precoce. Nesse sentido, é considerada uma lesão pré-cancerosa.

▸ **Displasia (neoplasia intraepitelial).** Displasia é uma lesão plana caracterizada por atipias citológicas e arquiteturais e distúrbios da proliferação e diferenciação celulares que se origina, na maioria dos casos, em focos de MI, quase sempre do tipo incompleto. As *atipias celulares* caracterizam-se por pleomorfismo, hipercromasia e estratificação nucleares, aumento da relação núcleo/citoplasma, aumento da basofilia do citoplasma e perda da polaridade celular. *Diferenciação anormal* manifesta-se por redução, desaparecimento ou alteração na secreção de muco e perda ou redução do número de células caliciformes e absortivas (quando presentes na MI). Aumento da *proliferação celular* e *desorganização arquitetural* expressam-se por: (a) figuras de mitose, por vezes atípicas; (b) núcleos contendo macronucléolos; (c) irregularidades, projeções ou ramificações das criptas; (d) crescimento papilar, intraluminal e superficial do epitélio; (e) despolarização e justaposição glandulares.

A displasia é classificada como de baixo ou de alto grau de acordo com a intensidade das alterações descritas, que se estendem à superfície do epitélio e formam lesões predominantemente tubulares ou com aspecto viloso. Na *displasia de baixo grau*, as alterações citológicas e a perda da diferenciação celular são de pequena intensidade e caracterizam-se por aumento discreto da proliferação celular, hipercromasia e despolarização nucleares e núcleos contendo nucléolos, sem pseudoestratificação, com discreta redução da secreção de muco e sem alterações arquiteturais expressivas. A lesão acomete predominantemente o epitélio com MI; quando ocorre em epitélio não metaplásico, ocupa os colos glandulares e o epitélio foveolar/superficial. A *displasia de alto grau* é reconhecida mais facilmente. As alterações citológicas são intensas, encontrando-se pseudoestratificação, núcleos em toda a espessura do epitélio, hipercromasia nuclear, macronucléolos e mitoses (frequentemente atípicas); as alterações arquiteturais são muito pronunciadas, havendo justaposição glandular (Figura 22.26) e aspecto cribriforme. Em geral, tais lesões são encontradas na mucosa próxima de AG. Em alguns estudos, 40 a 60% dos casos de displasia de alto grau à biópsia já apresentam neoplasia invasora não contida na amostra retirada. As displasias podem ser removidas por mucosectomia durante endoscopia.

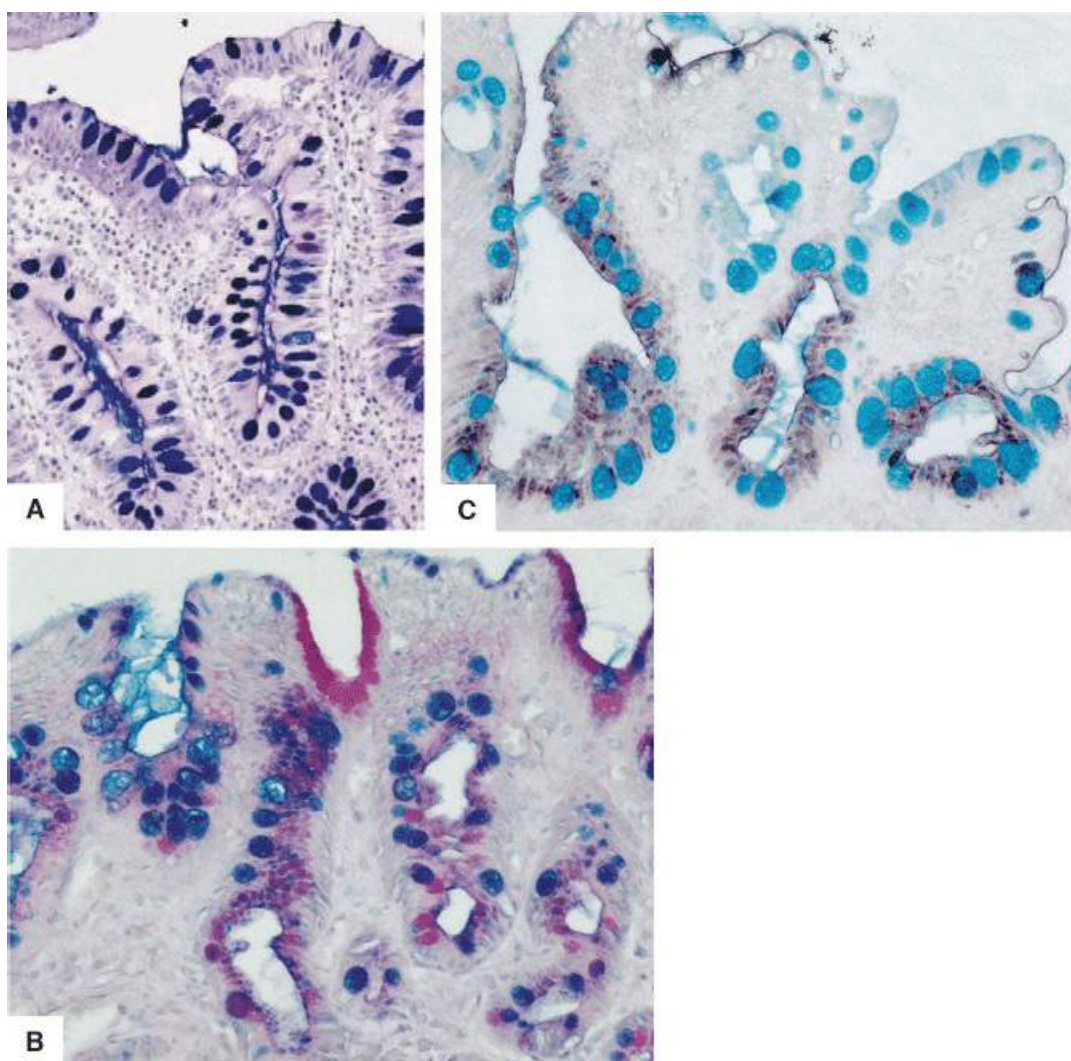



Figura 22.25 A. Metaplasia intestinal tipo I (completa) formada por criptas retas e regulares, revestidas por células absortivas (notar a borda em escova na superfície) e caliciformes coradas em azul (PAS – azul de alciano). **B.** Metaplasia intestinal tipo II (incompleta): notar o aspecto arborescente das fovéolas e epitélio com características híbridas, intestinal (células caliciformes e mucinas ácidas) e gástricas (células mucossecretoras contendo mucinas neutras (cor magenta pelo PAS). **C.** Metaplasia intestinal tipo III (incompleta) caracterizada por células não caliciformes que secretam mucinas sulfatadas (de cor marrom) ao lado de células caliciformes (em azul); notar que à direita há metaplasia tipo I.

Aspectos moleculares

Cerca de 8% dos AG têm componente familial; os restantes são esporádicos. No grupo dos tumores hereditários incluem-se: (1) *adenocarcinoma hereditário difuso*, descrito em famílias de maoris; (2) AG que surge no contexto da *HNPCC* e *poliposes adenomatosas gastrointestinais* ou em famílias com mutações germinativas nos genes *ATM5*, *TP53* e *BRCA2* (ver adiante, Tumores do cólon e do reto). Descrito em famílias de maoris em 1999, o adenocarcinoma gástrico hereditário difuso deve-se a mutações germinativas no gene da caderina E (*CDH1*), que codifica uma proteína envolvida no complexo de adesão celular. As mutações localizam-se em diversos pontos do gene (sem região preferencial) e resultam em proteínas truncadas, que reduzem a adesão celular. A síndrome manifesta-se a partir de 14 anos de idade e tem penetrância de 70%. Os tumores são frequentemente múltiplos, do tipo difuso e com padrão de células em anel de sinete.

Nos últimos anos, grande número de investigações foram desenvolvidas com o objetivo de esclarecer os mecanismos patogenéticos do câncer gástrico esporádico e de correlacionar a evolução e o prognóstico do AG com a expressão de oncogenes e genes supressores de tumor. Os dados disponíveis são controversos, mas, a exemplo do que se passa em outras sedes, sugerem o envolvimento de mutações em múltiplos oncogenes e genes supressores de tumor, além de instabilidade genética nas várias etapas do processo. Diversos estudos mostram perdas alélicas em locos relacionados com genes supressores de tumor, como *APC* (30 a 40%), *TP53* (60%, na maioria tumores avançados) e *DCC* (60%). Instabilidade de microssatélites (IMS), marcador de mutações nos genes de reparo do DNA, é descrita em até 45% dos AG. Perda de expressão das proteínas hMLH1 e hMSH, encontrada em tumores com IMS, parece dever-se preferencialmente à inativação dos genes por hipermetilação. Esses tumores são predominantemente do tipo intestinal, apresentam acentuadareação linfoide e têm melhor prognóstico. Outros alvos comumente mutados quando há IMS são os genes do receptor II do TGF-β, *BAX*, *IGFRII*, *hMSH3*, *hMSH6* e *E2F-4*. Mutações ou inativação no gene da caderina E têm sido descritas também em AG esporádicos dos tipos difuso e misto, estando relacionadas com pior prognóstico. Outras mutações incluem hiperexpressão e

amplificação dos genes *MET*, *EGF*, *TGF*-α, *IL-1A*, *PDGF*, *K-RAS* e amplificação dos genes c-*ERB*-2 e *K-SAM*. Reativação da telomerase é detectada com frequência nos estágios tardios do tumor e relaciona-se com pior prognóstico.

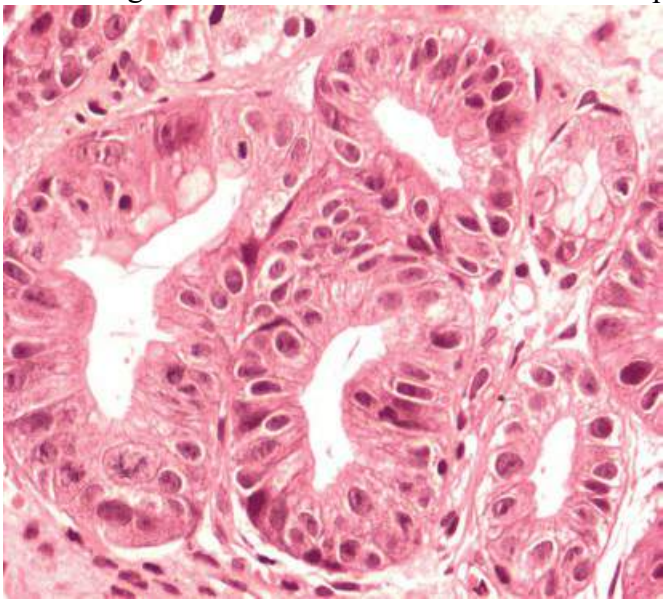



Figura 22.26 Displasia de alto grau caracterizada por glândulas justapostas, epitélio despolarizado, atipias citológicas, pseudoestratificação nuclear e ausência de secreção de muco, além de várias figuras de mitose.

Hipóteses patogenéticas

As hipóteses etiopatogenéticas do AG estão esquematizadas nas Figuras 22.27 e 22.28. No *AG do tipo intestinal*, admite-se que: (1) parte deles desenvolva-se em uma sequência de eventos que incluem as lesões pré-cancerosas, como MI e displasia em epitélio com MI; (2) certo número de casos origina-se na mucosa gástrica sem lesões prévias (neoplasia *de novo*) ou com displasia em epitélio gástrico não metaplásico. Esta possibilidade estaria de acordo com observações de diversos estudos de que um subgrupo dessas neoplasias apresenta sinais de diferenciação predominantemente intestinal, enquanto em outras é observada diferenciação predominantemente gástrica. O *AG do tipo difuso* é menos estudado por ser menos comum, mas supõe-se que se origine em epitélio gástrico sem lesões prévias e que fatores genéticos sejam importantes; questiona-se a possibilidade de surgir em lesões de natureza hiperplásica (Figura 22.28). A maioria dos AG do tipo difuso é constituída por células com padrão de diferenciação gástrica.

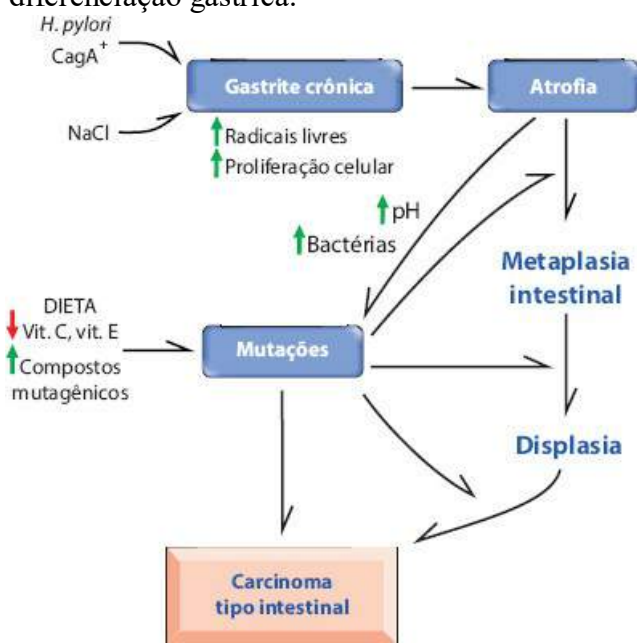



Figura 22.27 Hipótese etiopatogenética do adenocarcinoma gástrico associado a gastrite atrófica.

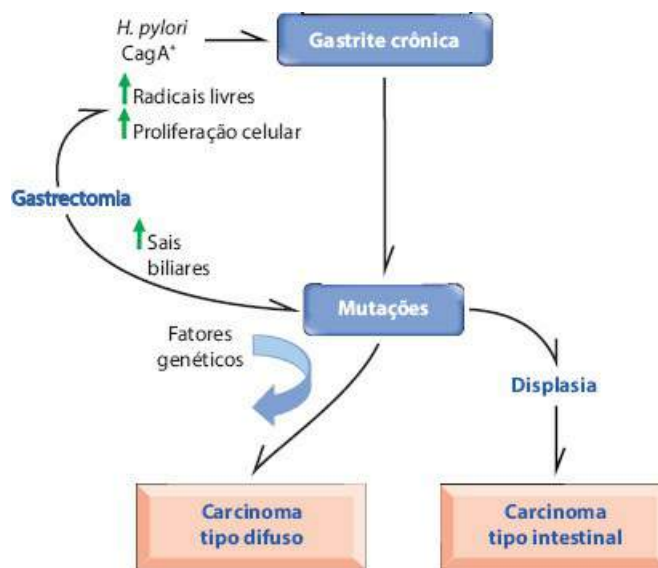



Figura 22.28 Hipótese etiopatogenética do adenocarcinoma gástrico que surge em mucosa gástrica sem gastrite atrófica.

Evolução | Prognóstico | Estadiamento

O AG é doença geralmente assintomática ou com manifestações inespecíficas, diagnosticada quase sempre na fase avançada, quando surgem perda de peso, anorexia, intolerância a carne, dor, anemia, hemorragia digestiva e vômitos.

Seja qual for o tipo histológico, a neoplasia se infiltra na parede gástrica e, à medida que se aprofunda, aumenta a probabilidade de metástases e reduz-se a sobrevida. No AG precoce intramucoso, a sobrevida de 5 anos é de 99%; para os tumores que atingem a submucosa, cai para 95%. A sobrevida de 5 anos para o câncer avançado com infiltração da camada muscular é de 50 a 70%, enquanto para os que alcançam a serosa é de 8 a 20%.

Nos países de alto risco, a maioria dos tumores localiza-se no antro (60% dos casos), de preferência na curvatura menor, podendo atingir o corpo quando muito grandes (20%); seguem-se as lesões originadas no corpo gástrico (10%) e, menos comumente, no fundo ou na cárdia (4%). Dados recentes em países desenvolvidos sugerem mudança na localização do AG, com aumento da frequência da neoplasia no terço proximal do estômago (fundo e cárdia); para alguns, essa mudança deve-se à queda na frequência de tumores do tipo intestinal, mais comuns no terço distal; por outro lado, o adenocarcinoma da cárdia e da junção esofagogástrica, cuja patogênese parece ser diferente, é a neoplasia humana que apresentou o maior crescimento em frequência nas últimas três décadas (cerca de 350%).

De acordo com a invasão da parede, o AG pode ser precoce ou avançado (Figura 22.29). O *AG precoce* está confinado à mucosa, ou à mucosa e submucosa; o *AG avançado* é aquele em que existe invasão da camada muscular, sendo a forma mais diagnosticada nos países ocidentais. Em Minas Gerais, o AG precoce corresponde a cerca de 12% dos casos. Com a introdução de métodos propedêuticos mais sensíveis, a prevalência de AG precoce vem aumentando nos últimos anos. No entanto, como habitualmente a neoplasia cresce de forma insidiosa, sem manifestações clínicas, só o rastreamento populacional em massa poderia reduzir a taxa de diagnóstico na fase avançada da doença.

Com base em achados endoscópicos e de peças cirúrgicas, existem três tipos macroscópicos de AG precoce (Figura 22.30): (a) tipo I (protruso), lesão de contorno elevado, podendo simular pólipo; (b) tipo II (superficial), com três subtipos – IIa, em que a mucosa é ligeiramente elevada, não se modificando com a insuflação de ar no estômago; IIb (plano), sem elevação nem depressão da superfície da lesão; IIc (deprimido), com discreta depressão na superfície do tumor; (c) tipo III (escavado), quando forma úlcera ou depressão mais profunda. Estes tipos podem combinar-se, dando aspectos mistos, como tipos IIc + III (Figura 22.31).

O AG avançado é classificado macroscopicamente segundo Borrmann (Figura 22.32) como: (a) tipo I – lesão vegetante ou polipoide, que cresce em direção à luz (Figura 22.33); (b) tipo II – lesão ulcerada, de bordas elevadas, com crescimento predominantemente expansivo (Figura 22.34); (c) tipo III – lesão ulceroinfiltrativa, com crescimento predominantemente na parede do órgão e limites macroscópicos imprecisos (Figura 22.35); (d) tipo IV – lesão infiltrativa, de limites imprecisos, que cresce difusamente na parede, espessando-a (Figura 22.36), e que, quando atinge grande extensão ou todo o órgão, é chamada *linite plástica* (estômago em cantil).

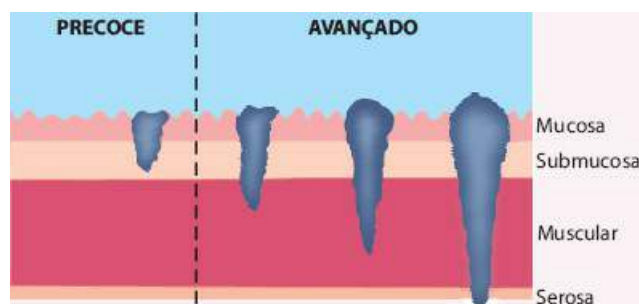



Figura 22.29 Representação esquemática do câncer gástrico precoce e avançado.

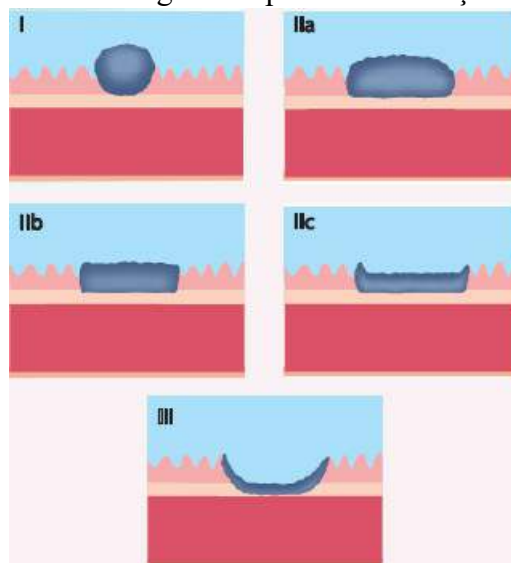



Figura 22.30 Aspectos macroscópicos do câncer gástrico precoce. I = protruso; IIa = superficial elevado; IIb = superficial plano; IIc = superficial deprimido; III = escavado.

Os achados microscópicos do AG são muito variados, sendo comuns aspectos diversos na mesma lesão. As células têm características dos vários tipos de epitélio gástrico (células mucopépticas e foveolares) e intestinal (células caliciformes e absortivas). Isso motivou um grande número de classificações, a maioria delas meramente morfológicas, sem correlação com aspectos epidemiológicos ou com o comportamento da lesão. Parece ser consenso entre os estudiosos que a classificação de Laurén, que combina aspectos epidemiológicos, histogenéticos, de comportamento biológico e padrões morfológicos, é a mais adequada. Além disso, recomenda-se que as neoplasias sejam classificadas segundo o sistema de estadiamento TNM, que tem comprovada correlação com o prognóstico. Outras classificações histológicas propostas recentemente, que parecem ter relação com o prognóstico, não foram ainda suficientemente testadas. As principais características da classificação de Laurén estão resumidas no Quadro 22.1.

O AG do tipo intestinal (Figura 22.37 A) é formado por células poligonais polarizadas, coesas, que formam glândulas, massas sólidas ou estruturas polarizadas, com escassa secreção de muco. Parte dessas neoplasias apresenta diferenciação predominantemente intestinal, enquanto no restante a diferenciação é predominantemente gástrica ou é gástrica e intestinal. Macroscopicamente, na maioria das vezes corresponde aos tipos I, II e III de Borrmann. O tipo difuso (Figura 22.37 B) é formado por células geralmente de padrão monomórfico, despolarizadas e pouco coesas, que crescem isoladamente ou formam pequenos cordões, às vezes com aspecto microglandular nas porções mais superficiais. As células armazenam secreção mucípara no citoplasma, apresentam diferenciação predominante do tipo gástrico e adquirem aspecto de *célula em anel de sinete*, em que o núcleo é rechaçado para a periferia em virtude do acúmulo intracelular de muco; com frequência, o tumor apresenta reação desmoplásica e corresponde, macroscopicamente, aos tipos III ou IV de Borrmann.

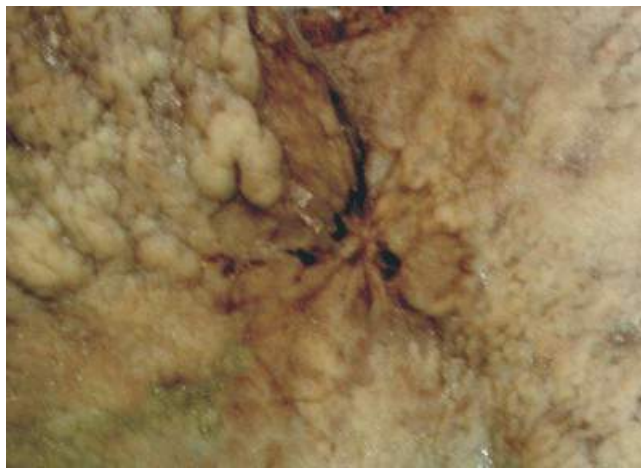



Figura 22.31 Aspecto macroscópico de carcinoma precoce tipo IIc + III localizado no antro, associado a gastrite crônica atrófica.

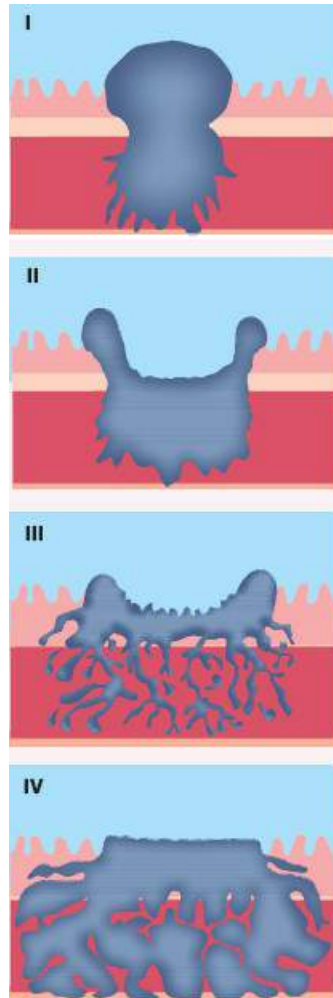



Figura 22.32 Representação esquemática do carcinoma gástrico avançado segundo a classificação de Borrmann. I = vegetante ou polipoide; II = ulcerado; III = ulceroinfiltrante; IV = infiltrante.

Figura 22.33 Carcinoma do antro gástrico, vegetante (tipo I de Borrmann), associado a gastrite crônica atrófica acentuada (notar ausência de pregas da mucosa em toda a peça).

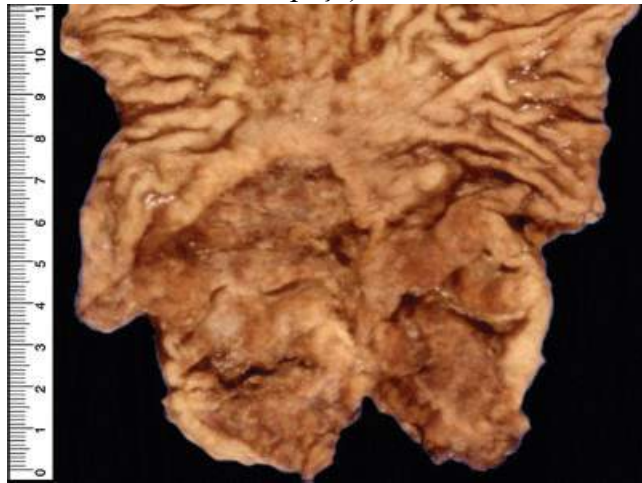



Figura 22.34 Carcinoma do antro gástrico, ulcerado, de bordas nítidas e elevadas (tipo II de Borrmann).

Figura 22.35 Carcinoma gástrico infiltrando-se no antro e no corpo, com área ulcerada de bordas irregulares (tipo III de Borrmann). A mucosa gástrica apresenta pregueamento preservado.

Figura 22.36 Carcinoma do antro e do corpo gástricos, infiltrativo, anular e estenosante (tipo IV de Borrmann).

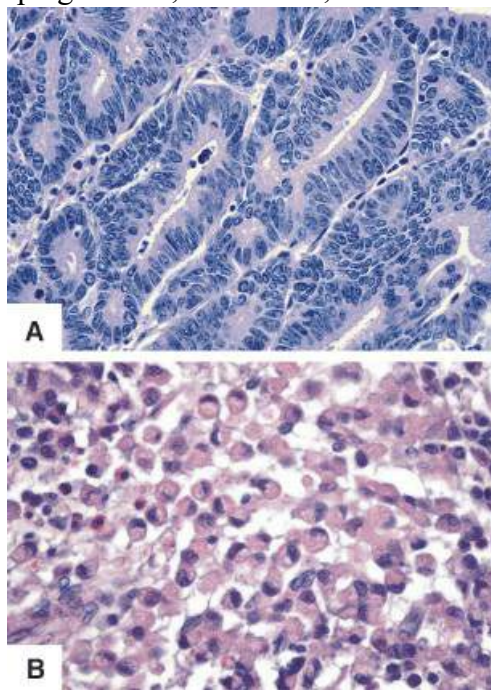



Figura 22.37 Aspectos histológicos do carcinoma gástrico. **A.** Tipo intestinal, formado por glândulas atípicas justapostas, com células polarizadas, sem secreção de muco e com núcleos acentuadamente hipercromáticos e pleomórficos. **B.** Tipo difuso, formado por células isoladas, de padrão monomórfico, contendo mucina (células em anel de sinete).

O AG invade as estruturas vizinhas por continuidade ou contiguidade, estendendo-se ao peritônio, duodeno, esôfago, omentos, pâncreas e cólon transverso. Por via *linfática*, o tumor chega aos linfonodos regionais e distantes; através do ducto torácico, atinge os linfonodos supraclaviculares esquerdos (*sinal de Troisier*). Disseminação hematogênica é comum e ocorre principalmente no fígado, nos pulmões e nos ossos (medula óssea). Por via *peritoneal*, pode dar metástases ovarianas, denominadas *tumor de Krukemberg*.

O estadiamento do AG é feito pelo sistema TNM (Quadros 22.3 e 22.4), que se baseia na combinação do grau de infiltração neoplásica na parede gástrica (T – Tumor), metástases em linfonodos (L) e metástases a distância (M). O estadiamento pelo sistema TNM é o único que guarda relação consistente com o prognóstico do AG em análise multivariada; marcadores histológicos (tipo difuso, tipo misto) e moleculares (caderina E, atividade de telomerase e expressão de carboidratos como sialil Lewis X) são considerados indicadores de mau prognóstico.

Quadro 22.3 Classificação pTNM do adenocarcinoma gástrico (patologia)
pT (tumor)
pTx – Tumor não avaliado
pT0 – Sem evidências de tumor
pTis – Carcinoma *in situ*
pT1a – Tumor restrito à mucosa

pT1b – Infiltração até a mucosa ou submucosa
pT2 – Infiltração até a muscular própria ou subserosa
pT3 – Infiltração da serosa sem invasão de estruturas adjacentes
pT4 – Infiltração de estruturas adjacentes
pN (linfonodos regionais)
pNx – Não é possível avaliar
pN0 – Ausência de metástases (em linfadenectomia regional contendo 15 ou mais linfonodos)
pN1 – Metástases em 1 a 6 linfonodos perigástricos
pN2 – Metástases em 7 a 15 linfonodos perigástricos
pN3 – Metástases em mais de 15 linfonodos perigástricos
pM (metástases a distância)
pMx – Não é possível avaliar
pM0 – Ausentes
pM1 – Presentes

Quadro 22.4 Estadiamento anatomopatológico (pTNM) do adenocarcinoma gástrico

Estádio 0 –	pTis(*) pN0 pM0
Estádio IA –	pT1 pN0 pM0
Estádio IB –	pT1 pN1 pM0 pT2 pN0 pM0
Estádio II –	pT1 pN2 pM0 pT2 pN1 pM0 pT3 pN0 pM0
Estádio IIIA –	pT2 pN2 pM0 pT3 pN1 pM0 pT4 pN0 pM0
Estádio IIIB –	pT3 pN2 pM0
Estádio IV –	pT4 pN1, pN2, pN3 pM0 pT1, pT2, pT3 pN3 pM0 qq pT qq pN pM1 (qq = qualquer)

*Para o significado dos termos, ver Quadro 22.3.

■ Tumores do estroma gastrointestinal

O estômago é a sede mais comum de tumores mesenquimais no trato digestivo, que podem ser divididos em dois grandes grupos: (1) tumores originados nas células intersticiais de Cajal, que controlam o peristaltismo gastrointestinal, denominados tumores do estroma gastrointestinal ou GIST (**g** astro**i** ntestinal **s**tromal **t**umors); (2) neoplasias idênticas aos tumores de tecidos moles, como lipomas, hemangiomas, leiomiomas, leiomiossarcomas, schwannomas, todos lesões pouco comuns ou raras. Os GIST são mais frequentes no estômago do que no intestino delgado. Trata-se de tumores com fenótipo peculiar,

caracterizado pela expressão da proteína c-KIT, demonstrável por imuno-histoquímica (CD117) em 95% dos casos, com expressão concomitante de CD34 (padrão de membrana) em 70 a 80% dos tumores. Os GIST apresentam mutações nos genes *c-KIT* em 80% e do receptor a do PDGF (*PDGFRa*) em 10% dos casos. As proteínas codificadas por esses genes são receptores membranosos com atividade cinase em tirosina. Mutações nesses genes resultam em proteínas que ativam vias sinalizadoras que induzem proliferação celular e inibição da apoptose. Pacientes com essas mutações respondem ao tratamento com inibidores de receptores com atividade cinase em tirocina.

No estômago, a neoplasia localiza-se preferencialmente no corpo e no fundo, pode atingir grandes dimensões (20 a 30 cm), origina-se na muscular da mucosa, muscular própria ou em estruturas da submucosa e cresce expansivamente como lesão bem delimitada e revestida por mucosa em geral ulcerada (Figura 22.38). Na superfície de corte, o tumor tem aspecto lobulado, cor rósea ou amarelada e consistência elástica ou macia, podendo haver áreas de hemorragia (nas lesões mais vascularizadas), necrose e transformação cística. Se a lesão é maligna, o aspecto macroscópico lembra sarcomas (Figura 22.39). O quadro histológico é variado, sendo subdividido nos padrões: (a) epitelioide, mais comum no estômago, constituído predominantemente por células globosas, com citoplasma claro; (b) fusocelular, mais frequente nos tumores do intestino delgado, com células de aspecto fasciculado ou neuroide; o estroma pode ser mixoide ou muito vascularizado. Em geral, os GIST têm densidade celular alta. À imuno-histoquímica, as células são positivas para c-KIT (CD 117) ou para CD 44 (padrão de membrana), podendo coexistir ambos os tipos celulares (Figura 22.40); a atividade mitótica é variável. As células tumorais podem ser positivas ainda para actina de músculo liso (30 a 40% dos casos) ou, mais raramente, para desmina (< 5%) ou proteína S-100 (< 5%). Tumores com aspecto de diferenciação de plexos nervosos, S-100 positivos, também denominados GANT (**g** astrointestinal **A**utonomic **n**erve **t**umors), são c-KIT positivos e classificados como GIST.

Figura 22.38 Tumor do estroma gastrointestinal (GIST), com baixo risco de malignização. Nódulo recoberto por mucosa com áreas de ulceração no corpo gástrico.

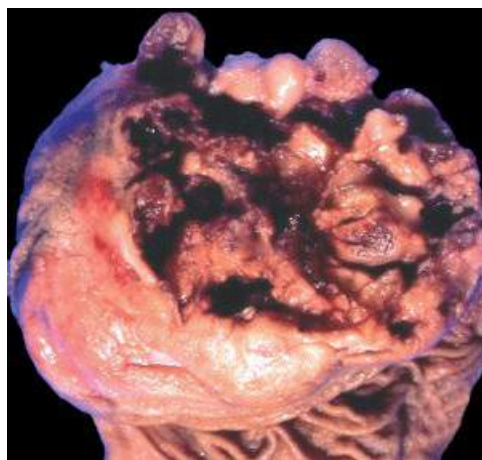



Figura 22.39 Tumor do estroma gastrointestinal (GIST) maligno. Lesão vegetante e ulcerada no corpo gástrico.

Para avaliar a evolução e o comportamento biológico, consideram-se as dimensões do tumor e o número de mitoses. O risco de malignização é dividido em: (a) risco muito baixo: tumores com até 2 cm de diâmetro e menos de 5 mitoses por 50 campos de grande aumento (cga); (b) risco baixo: 2 a 5 cm e < 5 mitoses/50 cga; (c) risco intermediário: < 5 cm e 6 a 10 mitoses/50 cga ou 5 a 10 cm e < 5 mitoses/50 cga; (d) alto risco: > 5 cm e > 5 mitoses/50 cga ou > 10 cm e qualquer índice mitótico ou qualquer tamanho e > 10 mitoses/50 cga. Metástases ocorrem no peritônio e no fígado. Recorrência e metástases

acontecem em geral em tumores mais volumosos (acima de 5 a 10 cm).

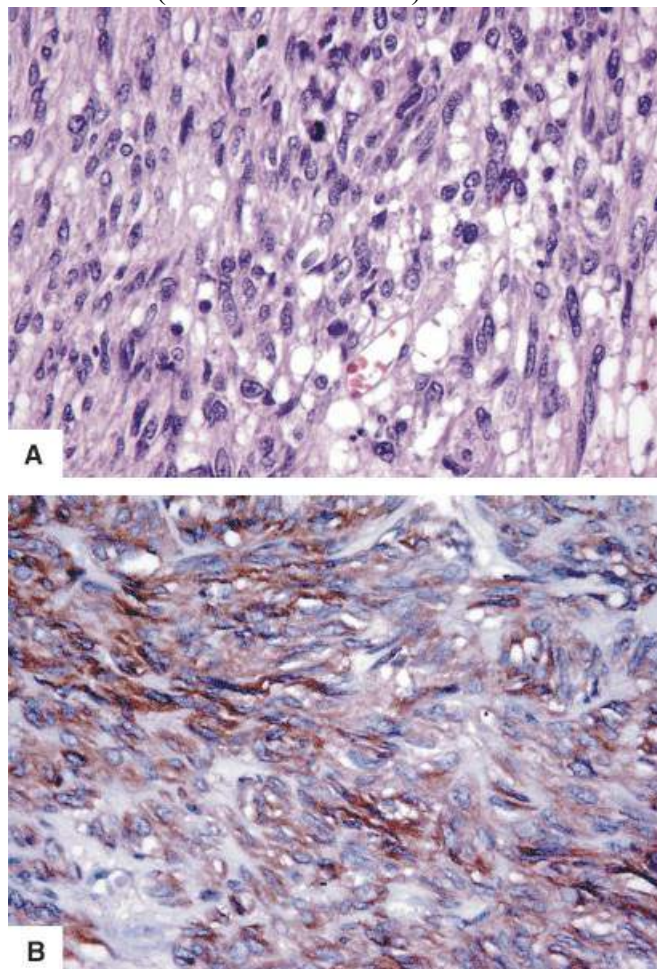



Figura 22.40 Tumor do estroma gastrointestinal (GIST). **A.** Lesão com alta densidade celular e padrão histológico fusocelular. **B.** Imunorreatividade para c-KIT da lesão mostrada em **A**.

■ Linfoma MALT

Linfoma MALT (maltoma) representa os linfomas que se originam no tecido linfoide associado a mucosas. No estômago, representa 2 a 5% dos tumores malignos; no trato digestivo, é o linfoma mais comum (70%). No estômago, a lesão manifesta-se predominantemente em indivíduos acima de 50 anos de idade, com pico na sétima década. Homens são mais acometidos, em uma relação de 1,5:1. As manifestações clínicas são inespecíficas; as mais frequentes são dor abdominal, perda de peso, náuseas, vômitos e anorexia. Em 20% dos casos, o tumor ulcera e causa hemorragia.

Macroscopicamente, em muitos casos a mucosa gástrica torna-se hipertrófica e surge espessamento irregular das pregas, que podem tornar-se evidentes ao exame radiográfico. Outras vezes, a lesão tem aspecto infiltrativo, com formação de úlceras irregulares, solitárias ou múltiplas, ou erosões superficiais. Em outros casos, o tumor apresenta-se como nódulos que deformam o pregueamento da mucosa e infiltram-se na parede, espessando-a, o que ocorre principalmente em linfomas de alto grau (Figura 22.41). Endoscopia digestiva alta com biópsias é o método mais apropriado para o diagnóstico.

Histologicamente, os linfomas MALT do estômago são divididos em dois tipos: (1) linfoma de baixo grau, em geral de evolução indolente e formado por pequenos linfócitos ou por células B monocitoides. Em condições fisiológicas, tais linfócitos encontram-se em torno dos folículos linfoides e dispersos entre os folículos. Quando surge o linfoma, as células ocupam a lâmina própria, infiltram-se nas glândulas gástricas e no epitélio foveolar e os destroem, originando o aspecto característico conhecido como *lesão linfoepitelial*. (Figura 22.42); (2) linfoma de alto grau, em geral mais agressivo e constituído predominantemente por grandes células. Ao microscópio, encontram-se focos confluentes de células blásticas (que lembram centroblastos e plasmoblastos), com diferentes graus de pleomorfismo celular e nuclear e figuras de mitose, que ficam intercaladas com folículos linfoides infiltrados por células neoplásicas que expressam a proteína BCL-2 e marcadores de linfócitos B (CD20). Monoclonalidade de cadeias κ ou λ de imunoglobulinas é marcador importante de linfoma MALT, sobretudo na falta de lesão linfoepitelial. A extensão do componente de alto grau (predominante ou focal) em linfoma de baixo grau é importante para a avaliação correta do comportamento biológico do

tumor, para a escolha do tratamento e para o prognóstico.

Figura 22.41 Linfoma gástrico de alto grau. Infiltração neoplásica do corpo e do fundo gástricos, formando nódulos.

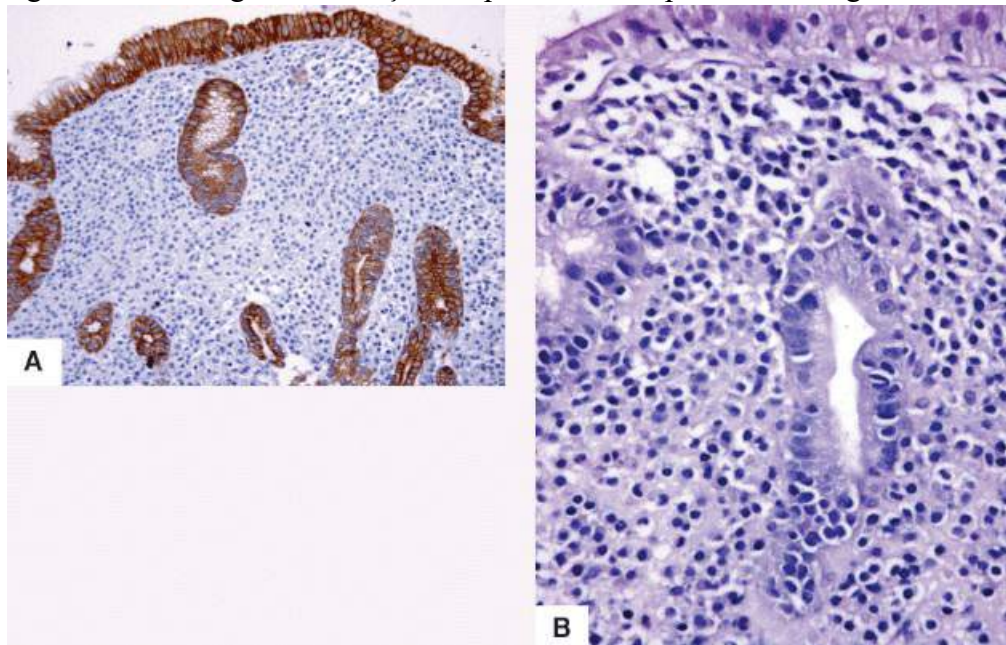



Figura 22.42 Linfoma gástrico MALT de baixo grau. Infiltração difusa da mucosa (**A**) por linfócitos B de padrão monocitoide entre as fovéolas gástricas (imuno-histoquímica para ceratina); há amputação glandular e invasão do epitélio (*abaixo, à direita*) determinando lesão linfoepitelial, mais bem evidenciada em **B.**

Patogênese

Na maioria dos pacientes, linfoma MALT no estômago associa-se a infecção por cepas virulentas do *H. pylori*. Em revisão recente, infecção pelo *H. pylori* esteve presente em 90% dos casos. Com a resposta imunitária induzida pela bactéria, surge expansão clonal das células do manto dos folículos linfoides. Na fase inicial, a proliferação linfoide é antígeno-dependente e, portanto, o tratamento com antibióticos para erradicação do microrganismo pode resultar no desaparecimento do tumor. Em cerca de 25% dos casos, surgem alterações genômicas, sobretudo a translocação t(11;18)(q21;q21). Com essa alteração, ocorre fusão dos genes *API2* (inibidor da apoptose), localizado no cromossomo 11, e *MLT* (mutado no linfoma MALT), mapeado no cromossomo 18. A proteína API2-MLT, resultante da fusão gênica, inibe a apoptose e estimula a proliferação de células linfoides, esta mediante ativação da via NFκB (fator de transcrição envolvido na proliferação de linfócitos B – ver Capítulo 5). Quando não existe translocação, a ativação do NFκB e a consequente proliferação de linfócitos B se dá por estimulação antigênica direta do *H. pylori*; erradicação da bactéria por antibióticos suprime a proliferação linfocitária. Quando existe a translocação, ocorre estimulação continuada do NFκB, independentemente da bactéria. Assim, em indivíduos sem a translocação, ativação do NFκB só ocorre por estimulação imunitária; por isso mesmo, quando a bactéria é eliminada pelo tratamento, pode haver regressão do tumor. Existindo a translocação, porém, a ativação da via proliferativa continua mesmo sem o estímulo antigênico, e o linfoma não mais responde à antibioticoterapia.

Intestinos

Anomalias congênitas

Anomalias congênitas intestinais, como atresia e estenose, apesar de raras, constituem as principais causas de obstrução intestinal no período neonatal. Atresia, mais frequente no duodeno, caracteriza-se por oclusão completa da luz intestinal; estenose corresponde a estreitamento de um segmento da parede intestinal, sem oclusão da luz.

Divertículo de Meckel

Divertículo de Meckel é a malformação congênita mais frequente e importante do intestino delgado. A lesão resulta da persistência do ducto onfalomesentérico, que conecta o intestino fetal ao cordão umbilical. O divertículo, que mede 0,5 a 6,0 cm (Figura 22.43), situa-se no íleo, na borda antimesentérica, a cerca de 80 cm da válvula ileocecal. Trata-se de divertículo verdadeiro, uma vez que é constituído por todas as camadas da parede intestinal. Muitas vezes assintomático, o divertículo é diagnosticado incidentalmente em laparotomias ou em necrópsias. Cerca de metade dos casos sintomáticos apresenta hemorragia digestiva associada a heterotopia de mucosa gástrica. Parênquima pancreático também pode estar presente no divertículo. As principais complicações são inflamação, úlcera péptica, perfuração e hemorragia relacionadas com a heterotopia de mucosa gástrica no divertículo.

Figura 22.43 Divertículo de Meckel. Segmento intestinal em fundo cego, situado na borda antimesentérica do intestino delgado.

Megacólon congênito (doença de Hirchsprung)

A doença de Hirschsprung, ou aganglionose congênita do cólon, é anomalia congênita caracterizada pela ausência de células ganglionares nos plexos nervosos que coordenam a motilidade intestinal. A doença é mais comum no gênero masculino (4:1) e cerca de 10% dos casos ocorrem em crianças com a síndrome de Down. O defeito, que resulta da interrupção da migração craniocaudal das células ganglionares do sistema nervoso entérico durante a embriogênese, compromete em geral o cólon distal e o reto. O segmento intestinal agangliônico torna-se espástico, levando a obstrução intestinal funcional e a dilatação proximal ao segmento afetado (Figura 22.44 A). A área dilatada (*mega*, do grego *megás* = maior), tem inervação preservada, enquanto a área espástica, contraída, não possui neurônios nos plexos nervosos submucoso e mioentérico. Encontra-se também espessamento das fibras não mielínicas, conferindo aspecto neuromatoso aos plexos nervosos (Figura 22.44 B). As fibras nervosas colinérgicas armazenam acetilcolinesterase, que pode ser identificada pela histoquímica no segmento agangliônico (Figura 22.44 C).

A patogênese da doença de Hirchsprung não é conhecida. Mutações no proto-oncogene *RET* são identificadas em 50% dos casos familiares e em 15% dos casos esporádicos. Esse proto-oncogene codifica uma glicoproteína de membrana que faz parte da família dos fatores neurotróficos derivados da glia, essenciais para a sobrevida e a migração das células ganglionares do sistema nervoso entérico durante a embriogênese. Na maioria dos casos, a aganglionose ocorre no reto e no cólon distal. A extensão da aganglionose varia desde muito curta até todo o intestino. Comprometimento de segmentos mais longos ocorre em cerca de 20% dos casos. Aganglionose colônica total é rara e em geral está associada às formas familiares da doença.

A doença manifesta-se no período neonatal com ausência de eliminação de mecônio, distensão abdominal e vômitos biliosos. A partir daí, evolui com constipação intestinal crônica. As principais complicações compreendem enterocolites associadas a estase fecal, que podem sofrer perfuração intestinal, peritonite, septicemia e distúrbios metabólicos. O diagnóstico é feito por biópsia da mucosa retal. Além da ausência de neurônios nos gânglios, a histoquímica demonstra acetilcolinesterase nas fibras nervosas colinérgicas da lâmina própria da mucosa e na muscular da mucosa, no segmento agangliônico (Figura 22.44 C).

Megacólon adquirido

No Brasil, megacólon adquirido ocorre tipicamente na doença de Chagas (Capítulo 34). A patogênese da lesão é a destruição dos neurônios dos plexos nervosos mioentéricos associada à infecção pelo *Trypanosoma cruzi* (Figura 22.45). Outras causas de megacólon adquirido são: (1) dilatação tóxica do cólon como complicação de colite ulcerativa idiopática; (2) dilatação funcional relacionada com distúrbios psicossomáticos.

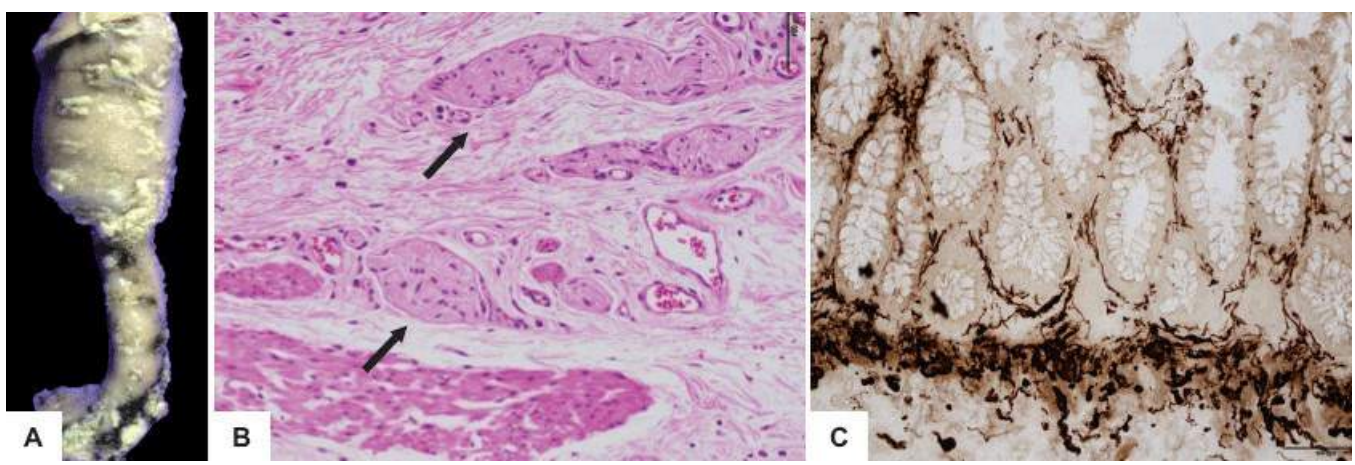



Figura 22.44 Megacólon congênito. **A.** Segmento intestinal agangliônico contraído (estreito), com dilatação a montante. (Cortesia do Prof. Marco Antônio Dias e do Prof. Moisés Salgado Pedrosa, Belo Horizonte, MG.) **B.** Ausência de células ganglionares nos plexos nervosos mioentéricos (*setas*). **C.** Acetilcolinesterase positiva nas fibras nervosas da mucosa.

Figura 22.45 Megacólon chagásico. Dilatação acentuada do retossigmoide.

■ Doença isquêmica intestinal

Apesar dos avanços propedêuticos, a doença isquêmica intestinal continua sendo condição patológica de altas morbidade e mortalidade. Mais frequente em indivíduos idosos, os quais geralmente têm aterosclerose grave e alterações do sistema cardiovascular, isquemia intestinal pode resultar de interrupção do fluxo sanguíneo arterial ou venoso ou de redução da perfusão tecidual, como ocorre em estados de choque, desidratação, falência cardíaca ou hipotensão arterial. As lesões intestinais por anóxia são peculiares e caracterizam-se por necrose de coagulação com inundação hemorrágica secundária a reperfusão, em virtude das ricas anastomoses entre os troncos vasculares intestinais. De acordo com a intensidade e a duração do comprometimento do fluxo sanguíneo, a lesão isquêmica pode ficar restrita à mucosa (infarto mucoso) ou estender-se a todas as camadas da parede intestinal (infarto transmural).

Infarto transmural

Infarto transmural, em que a necrose compromete toda a espessura da parede intestinal, resulta em geral de obstrução arterial por trombose ou embolia; oclusão arterial é responsável por cerca de 60% dos infartos intestinais. Na maioria dos casos, os trombos formam-se sobre placas ateromatosas junto à emergência da artéria mesentérica superior. Os êmbolos comprometem principalmente a artéria mesentérica superior porque sua emergência na aorta é oblíqua, e seu calibre é maior do que o da artéria mesentérica inferior. A principal fonte de êmbolos são trombos murais no coração, associados a infarto do miocárdio, miocardites, próteses valvares e endocardites. Vasculites sistêmicas (poliarterite nodosa, lúpus eritematoso, poliangiite com granulomas etc.) também podem comprometer os vasos mesentéricos e levar a oclusão arterial. Outras causas incluem baixa perfusão sanguínea associada à redução da luz vascular ou obstrução de veias mesentéricas. Trombose das veias mesentéricas, que é responsável por cerca de 10 a 20% dos casos, é mais comum na veia mesentérica superior e está relacionada com condições que favorecem a formação de trombos, como inflamação de órgãos que drenam para a veia porta (apendicite, pelviperitonite e diverticulite), insuficiência cardíaca congestiva, parto, cirurgias abdominais, neoplasias malignas e uso de anticoncepcionais orais. Os infartos intestinais podem resultar também de comprometimento mecânico do fluxo sanguíneo por invaginação intestinal, hérnias encarceradas ou torção do pedículo vascular, como ocorre no vólvulo do sigmoide. Em número considerável de pacientes, não se encontra oclusão vascular. Nesses casos, a isquemia resulta de baixa perfusão sanguínea associada a falência cardíaca, hipóxia ou choque em indivíduos com redução da luz vascular por aterosclerose das artérias mesentéricas. Em estados de choque prolongado, a vasoconstrição esplâncnica com desvio do sangue para manter a irrigação adequada dos órgãos vitais, como cérebro e coração, pode levar a isquemia intestinal.

Os infartos intestinais são hemorrágicos (vermelhos), independentemente da origem arterial ou venosa do comprometimento vascular, em razão de reperfusão da área isquêmica a partir de ramos colaterais (arcadas mesentéricas). Macroscopicamente, a mucosa é vermelho-escura e edemaciada, podendo haver sangue na luz intestinal. Nas oclusões arteriais, a demarcação das lesões é mais evidente; nas obstruções venosas, os limites da área isquêmica com a parede normal são pouco definidos. Os infartos transmurais ocorrem predominantemente no jejuno distal e no íleo. No intestino grosso, a sede preferencial é a flexura esplênica do cólon (região limítrofe de irrigação pelas artérias mesentérica superior e mesentérica inferior). A lesão, que pode ser identificada ao exame histológico a partir de 15 a 18 h após o início da isquemia, caracteriza-se por necrose de coagulação (isquêmica) associada a inundação hemorrágica. A resposta inflamatória é de intensidade variável. Colonização bacteriana, que se instala do primeiro ao quarto dias, pode provocar gangrena e perfuração da parede intestinal.

O infarto intestinal ocorre em indivíduos idosos e manifesta-se com dor abdominal de início súbito, periumbilical, acompanhada de taquicardia, hipotensão, náuseas, vômitos, diarreia sanguinolenta e, às vezes, choque. Os movimentos peristálticos diminuem ou desaparecem por destruição da musculatura lisa, fenômenos tóxicos ou íleo adinâmico. Quando há peritonite, a parede abdominal torna-se rígida. Tais manifestações, no entanto, são comuns a vários outros processos patológicos que se expressam com quadro clínico de abdome agudo, como úlcera perfurada, apendicite e peritonite, dificultando e retardando o diagnóstico clínico de isquemia intestinal. Por essa razão, a mortalidade é alta e, mesmo nos bons centros médicos, ocorre óbito em 40 a 70% dos casos. O prognóstico da lesão depende especialmente do seu reconhecimento precoce e do tratamento apropriado.

Infarto da mucosa

No infarto da mucosa, a necrose compromete somente a mucosa e a submucosa, poupando as camadas musculares e a serosa. A causa principal é baixa perfusão tecidual associada a estados de choque ou insuficiência cardíaca. Agentes ou condições vasoconstritoras, como adrenalina, digitálicos e toxemia, podem comprometer ou agravar a perfusão sanguínea.

As lesões são geralmente múltiplas, e as áreas comprometidas são vermelho-escuras, mas não há hemorragia na serosa. A mucosa encontra-se edemaciada e hemorrágica, podendo apresentar ulcerações (Figura 22.46). Microscopicamente, há necrose de coagulação e hemorragia na mucosa, que podem estender-se à submucosa. A necrose pode afetar somente o topo das vilosidades ou comprometer a região interna da parede muscular (infarto mural); no entanto, as camadas muscular e serosa ficam preservadas. Quando há infecção bacteriana secundária, a lesão pode assumir aspecto de inflamação pseudomembranosa, especialmente no cólon. Lesões isquêmicas que comprometem somente a mucosa, portanto, podem simular quadros de enterocolite.

Figura 22.46 Infarto hemorrágico da mucosa intestinal.

As manifestações clínicas dos infartos da mucosa são similares às do infarto transmural. Se as alterações circulatórias forem eliminadas, pode haver reparação das lesões. O prognóstico é melhor do que o do infarto transmural.

Isquemia intestinal crônica

Lesões vasculares isquêmicas de evolução prolongada podem ocorrer em indivíduos idosos com aterosclerose das artérias mesentéricas. As lesões são segmentares e situam-se geralmente na flexura esplênica do cólon. Isquemia crônica leva

a inflamação e ulceração da mucosa que podem simular enterocolites ou doença inflamatória intestinal. Cicatrização das lesões pode provocar estenose da luz intestinal. O quadro clínico é de *angina abdominal*, que se caracteriza por dor intermitente, de duração variada, em geral após as refeições.

Angiodisplasia

Angiodisplasia caracteriza-se por veias dilatadas e tortuosas situadas na submucosa do ceco e do cólon ascendente, quase sempre em indivíduos idosos. As lesões são geralmente múltiplas, e o grau de dilatação e tortuosidade dos vasos varia de caso para caso. Quando os vasos não são muito dilatados, as lesões podem passar despercebidas ao exame macroscópico. Histologicamente, os vasos são irregularmente dilatados e possuem paredes finas e fibras musculares pouco evidentes.

A patogênese da angiodisplasia é atribuída a fatores mecânicos relacionados com distensão e contração intermitentes da parede intestinal, que causam obstrução das veias que atravessam a camada muscular e dilatação progressiva das veias da submucosa. A preferência das lesões pelo ceco e pelo cólon ascendente tem explicação na lei de Laplace, segundo a qual a tensão na parede de um cilindro é proporcional à pressão luminal e ao seu diâmetro. Como o ceco é o segmento de maior calibre do intestino grosso, é nele que ocorre maior tensão sobre a parede intestinal.

A angiodisplasia é condição adquirida que ocorre em menos de 1% de adultos. Apesar de pouco frequente, é responsável por cerca de 20% dos casos de hemorragia intestinal baixa em indivíduos idosos. O sangramento em geral é pouco intenso e intermitente, mas pode ser agudo e maciço. O diagnóstico é feito por angiografia seletiva e colonoscopia.

Doença diverticular do cólon

Doença diverticular é condição patológica adquirida caracterizada por dilatações saculares (divertículos) da mucosa e da submucosa através das camadas musculares da parede intestinal. Os divertículos são múltiplos (*diverticulose*) e mais comuns no cólon esquerdo, especialmente no sigmoide. A doença afeta sobretudo indivíduos idosos.

A patogênese da doença diverticular está associada a dois fatores: fraqueza local da parede muscular e aumento da pressão intraluminal. Os locais de fraqueza correspondem aos pontos de inserção dos vasos mesentéricos na parede intestinal. Os divertículos são mais frequentes em idosos (menor resistência da parede) e formam-se na borda mesentérica, onde a menor resistência muscular contribui para herniação da mucosa. As causas de aumento da pressão intraluminal estão relacionadas com o padrão alimentar ocidental, pobre em fibras e vegetais. Em condições fisiológicas, as ondas peristálticas são estimuladas pelo volume fecal. Quando o conteúdo fecal é pequeno, ocorrem contrações segmentares, anômalas, que provocam grande aumento da pressão na luz e levam a herniação da mucosa nos pontos de fraqueza da parede intestinal. Estudos epidemiológicos mostram que a doença diverticular é mais prevalente em populações com baixo teor de fibras na alimentação.

Os divertículos são geralmente pequenos (0,5 a 1,0 cm), arredondados e múltiplos e comunicam-se com a luz intestinal através de um colo estreito (Figura 22.47). Localizam-se com maior frequência no sigmoide, ao longo da borda mesentérica; sua intimidade com os apêndices epiploicos pode dificultar a identificação macroscópica. Tais divertículos são falsos, pois são constituídos somente pela mucosa e submucosa, que evaginam através da parede muscular. A estase fecal pode levar a contaminação bacteriana e inflamação (*diverticulite*), que pode evoluir com perfuração intestinal, abscessos pericólicos, peritonite, fístulas e hemorragia. A reparação do processo inflamatório pode causar estenose da luz intestinal e simular câncer obstrutivo do cólon.

Figura 22.47 Doença diverticular do cólon. Cólon espástico com múltiplas herniações (divertículos) da mucosa.

A maioria dos pacientes com doença diverticular do cólon é assintomática, sendo os divertículos identificados por exames de imagem ou de peças cirúrgicas removidas por outras doenças, ou à necrópsia. Quando sintomáticos, as manifestações principais são as mesmas da diverticulite e suas complicações, ou seja, dor ou desconforto abdominais, diarreia intercalada com períodos de constipação intestinal, sangramento digestivo de intensidade variada e quadro de abdome agudo.

■ Obstrução intestinal

Obstrução intestinal consiste na interrupção do trânsito intestinal por obstáculos mecânicos ou distúrbios funcionais. *Obstrução mecânica* resulta de causas que atuam na luz (p. ex., tumor), na parede intestinal (p. ex., fibrose) ou fora dela

(compressão extrínseca) e têm como denominador comum redução da luz e da progressão do conteúdo intestinal. O local mais frequente de obstrução mecânica é o intestino delgado. *Obstrução funcional* pode ser: (a) adinâmica, ou íleo paralítico (parada da atividade neuromuscular); (b) dinâmica, ou íleo espástico (contração espasmódica da parede).

As principais causas de obstrução mecânica compreendem aderências, hérnias, tumores, intussuscepção e vólvulo, que são responsáveis por 80% dos casos. As causas variam de acordo com a idade e com o local da obstrução.

As manifestações clínicas dependem da causa, do local, do modo de instalação e do grau da obstrução. Os principais sinais e sintomas são dor e distensão abdominal, vômitos e parada de eliminação de gases e fezes, designados em conjunto *abdome agudo obstrutivo*.

Intussuscepção

Invaginação, ou intussuscepção (do latim *intus* = dentro, e *susceptione* = ação de receber), consiste na penetração de um segmento do intestino no interior do segmento imediatamente distal. O segmento que penetra é denominado *intussusceptum*; o segmento que recebe, *intussuscepiens*. Como a porção que penetra leva o mesentério correspondente, a compressão vascular frequentemente resulta em infarto do segmento invaginado. O local mais frequente de intussuscepção é a válvula ileocecal, com invaginação do íleo para o ceco. Intussuscepção ocorre principalmente na infância.

A patogênese da intussuscepção está relacionada com alterações no peristaltismo intestinal. Ondas peristálticas retrógradas do cólon que se encontram com ondas normais do íleo podem provocar invaginação. Em crianças, a grande quantidade de tecido linfoide na parede intestinal parece ser um fator de desequilíbrio para as contrações peristálticas. A invaginação pode ter início nas placas de Peyer, no íleo terminal, justificando sua maior frequência na região ileocecal em crianças.

Outro fator desencadeante é a existência de uma massa intraluminal que atua como ponto de tração da parte invaginada. Nesse caso, a intussuscepção desenvolve-se geralmente a partir de uma área intestinal previamente lesada, que constitui a cabeça do *intussusceptum*. Entre as causas mais frequentes incluem-se: (1) tumores, principalmente os pediculados; (2) hemorragia, que produz alterações circulatórias e tumefação da área envolvida; (3) traumatismos, com hemorragia e contração espasmódica de um segmento; (4) espasmo anóxico; (5) úlceras intestinais; (6) divertículos; (7) corpos estranhos.

Invaginação agônica pode ser encontrada em vários segmentos do intestino delgado em necrópsias de crianças. Diferencia-se da invaginação verdadeira pela ausência de alterações vasculares e inflamatórias e por tratar-se de invaginação ascendente, isto é, de alça distal para proximal.

Intussuscepção é a causa principal de obstrução intestinal na infância (85% dos casos). Clinicamente, manifesta-se por dor abdominal em cólica, por causa das ondas peristálticas anômalas, associada a eliminação de sangue e muco nas fezes.

Hérnias abdominais

Hérnias abdominais correspondem a deslocamentos de porções de vísceras intestinais para fora da cavidade peritoneal, em locais de menor resistência da parede abdominal; em geral, são defeitos congênitos em orifícios naturais, como hiato diafragmático, hiato do cordão espermático ou cicatriz umbilical. Raramente, as hérnias decorrem de enfraquecimento adquirido da parede abdominal por traumatismo, cirurgias ou inflamação. A estrutura herniada traciona o peritônio parietal, formando o *saco herniário*.

Os fatores predisponentes à formação de hérnias compreendem condições associadas a diminuição da resistência da parede abdominal: (1) anomalias congênitas, como falta de parte da parede abdominal ou do diafragma, responsáveis por hérnias que ocorrem em crianças; (2) enfraquecimento da musculatura abdominal, que aparece a partir dos 50 anos; (3) fatores hereditários, que explicam a ocorrência familial de hérnias. Os fatores desencadeantes são os que provocam aumento da pressão intra-abdominal, como esforço físico, gravidez, tosse, ascite e obesidade.

A pressão exercida pelo orifício de herniação no colo do saco herniário compromete a drenagem venosa da alça aprisionada, levando a aumento do volume local e a encarceramento da alça herniada. Comprometimento da drenagem venosa e do suprimento arterial causa estrangulamento e infarto do segmento herniado.

As hérnias mais comuns são as inguinais (80%). Podem ser: (a) direta; (b) indireta, em que o conteúdo abdominal passa através do anel inguinal e segue o trajeto do cordão espermático; (c) femoral. *Hérnia incisional*, que se forma ao longo das linhas de incisão ou de cicatriz cirúrgica, compreende cerca de 1% das hérnias abdominais; as causas mais comuns dessa hérnia são infecções na área cirúrgica, uso de drenos, hemostasia incompleta, deficiência de vitamina C, desnutrição, distensão abdominal e tosse. As hérnias são causa frequente de obstrução intestinal, sendo responsáveis por cerca de 50% das obstruções intestinais agudas.

Vólvulo (volvo)

Vólvulo consiste na torção de alça intestinal sobre si mesma, levando a obstrução da luz e compressão do pedículo vascular; com isso, o segmento torcido sofre infarto e gangrena. Ruptura e peritonite são complicações graves. Vólvulo é responsável por cerca de 10 a 15% das obstruções intestinais. No Brasil, é mais comum no sigmoide (90%), devido à associação com o megacólon chagásico, mas pode ocorrer também no ceco ou no íleo. Fatores predisponentes compreendem dilatação e alongamento (dólico) do cólon e do sigmoide, como ocorre no megacólon chagásico, ou mesentério anormalmente longo, incapaz de fixar o cólon e o sigmoide.

Em jovens, o vólvulo manifesta-se clinicamente com quadro de abdome agudo obstrutivo similar ao de outras obstruções em alça fechada. Em idosos, pode ter evolução protraída, de dias ou meses, simulando obstrução por câncer. Vólvulo pode ser complicação rara no final da gravidez.

Aderências

Aderências ou bridas são traves fibrosas que se desenvolvem entre as alças intestinais ou entre a parede abdominal e a região de cicatriz de cirurgia prévia, inflamação peritoneal ou endometriose. Aderências fibrosas podem estrangular alças intestinais e causar obstrução mecânica. Aderências são mais comuns em mulheres e se originam sobretudo de cirurgias abdominais, inflamação de órgãos pélvicos e endometriose.

Obstrução por estruturas sólidas

Compreende a obstrução da luz intestinal por fecaloma, bolo de áscaris ou bezoares. Obstrução por fecaloma, mais frequente no reto e no sigmoide (70%), é uma das principais complicações do megacólon chagásico. Obstrução por bolo de áscaris ocorre geralmente em crianças abaixo de seis anos e é responsável por cerca de 10% das obstruções intestinais na infância. Obstrução por vegetais mal digeridos é encontrada em pacientes com gastroenteroanastomose, geralmente no íleo terminal. Obstrução por cálculos biliares é parcial e ocorre preferencialmente no íleo em indivíduos idosos.

Mecônio

O conteúdo intestinal de recém-nascidos, chamado mecônio, é um material esverdeado, denso e mucoide constituído pela mistura de muco, células epiteliais descamadas, pigmentos biliares, colesterol, sabões e componentes do líquido amniótico. Em condições fisiológicas, o mecônio é eliminado espontaneamente no período neonatal. Obstrução intestinal por mecônio – *íleo meconial* – ocorre em recém-nascidos com fibrose cística (ver Capítulo 24), devido a alterações na composição físico-química do mecônio, que o tornam mais espesso e de difícil eliminação. A afecção manifesta-se na primeira semana de vida, com falta de eliminação de mecônio, distensão abdominal e vômitos esverdeados. As principais complicações são vólvulo, gangrena, perfuração e peritonite meconial. Nos casos discretos, a obstrução pode ser removida por enema; nas formas graves, é necessário tratamento cirúrgico.

▸ Inflamações

As inflamações intestinais compreendem enterites, colites e enterocolites. O termo *enterite* (do grego *énteron* = intestino) significa inflamação do intestino delgado; quando acompanhada de inflamação do cólon, denomina-se *enterocolite*. *Colite* indica inflamação do intestino grosso. *Gastroenterite* é um termo clínico que não indica necessariamente a coexistência de gastrite; na maioria das vezes, trata-se de enterite acompanhada de náuseas e vômitos.

Comparado ao intestino grosso, o intestino delgado contém poucos microrganismos, os quais são predominantemente bactérias Gram-positivas, aeróbios facultativos. No íleo terminal, encontram-se bactérias coliformes, como enterobactérias e bacterioides. Em condições fisiológicas, a microbiota intestinal tem funções importantes, como desconjugação de sais biliares, metabolização de proteínas e gorduras e produção de vitaminas. Quando há desequilíbrio na população bacteriana, podem ocorrer má absorção intestinal, hipovitaminoses K e D e anemia ferropriva, além de desequilíbrio eletrolítico. Em condições patológicas, a quantidade de bactérias pode aumentar, especialmente em indivíduos com gastrostomia, estase intestinal ou fístulas entre o intestino delgado e o grosso. Nesses casos, proliferam predominantemente bactérias anaeróbias do tipo fecal.

Enterocolites infecciosas ocorrem em todo o mundo, mas são particularmente importantes nos países menos desenvolvidos, como o Brasil, onde, juntamente com a desnutrição, constituem as principais causas de morbidade e mortalidade infantil. Infecções intestinais, que podem ser provocadas por bactérias, vírus ou protozoários (Quadro 22.5), são mais comuns na infância, embora possam ocorrer em qualquer faixa etária.

Clinicamente, as enterocolites manifestam-se com diarreia e induzem resposta inflamatória na mucosa intestinal similar para diferentes agentes etiológicos, razão pela qual a inflamação é geralmente inespecífica.

Quadro 22.5 Principais agentes etiológicos das diarreias infecciosas
Bactérias
Escherichia coli: enterotoxigênica, enteroinvasiva
Campylobacter jejuni
Shigella
Salmonella
Vibrio cholerae
Clostridium difficile
Clostridium perfringens

Protozoários
Entamoeba histolytica
Giardia lamblia
Cryptosporidium
Vírus
Rotavírus
Norovírus
Adenovírus

■ Enterocolites bacterianas

Bactérias induzem enterocolite e diarreia por diferentes mecanismos. Em certos casos, ocorre ingestão de toxinas preformadas em alimentos (*intoxicação alimentar*). Em outros, há invasão da mucosa e produção de toxinas (*infecção alimentar*). Grande número de microrganismos são responsáveis por esses quadros.

Intoxicação alimentar

Intoxicação alimentar ocorre pela ingestão de toxinas preformadas em alimentos conservados de modo inadequado. Os principais agentes são *Staphylococcus aureus, Vibrio* e *Clostridium perfringens.* Os sintomas desenvolvem-se algumas horas após a ingestão do alimento contaminado, e a recuperação ocorre em poucos dias, com a eliminação da toxina. A ingestão da neurotoxina produzida pelo *Clostridium botulinum* pode levar a quadro fatal de insuficiência respiratória, já que a toxina bloqueia a liberação de acetilcolina nas sinapses, levando a paralisia flácida da musculatura e morte.

Infecção alimentar

O *cólera* é uma doença infecciosa grave, transmitida por água ou alimentos contaminados pelo *Vibrio cholerae,* que foi responsável por grande número de mortes no século 19. Nas últimas décadas, houve outras epidemias de cólera em várias regiões do mundo, tendo se estendido à América do Sul. Com tratamento adequado, a mortalidade pela doença caiu substancialmente. A toxina do cólera liga-se a moléculas da membrana plasmática dos enterócitos e ativa proteínas G, as quais estimulam a enzima adenil ciclase a produzir AMP cíclico. Este induz secreção aquosa e de eletrólitos pelas células epiteliais da mucosa, ao mesmo tempo em que há bloqueio da absorção de água. Isto resulta em diarreia aquosa com grande perda de líquidos e eletrólitos que, se não tratada, pode levar a desidratação e óbito. O tratamento consiste em reposição de líquidos e eletrólitos.

E. coli enterotoxigênicas produzem toxinas que estimulam a secreção de fluidos pelas células epiteliais da mucosa intestinal e induzem diarreia aquosa similar à do cólera. Tais bactérias constituem a causa principal da chamada *diarreia dos viajantes*.

Shigella são o protótipo de microrganismos enteroinvasivos, pois são capazes de invadir as células epiteliais da mucosa e induzir resposta inflamatória, com necrose e ulceração da mucosa do intestino delgado e/ou do cólon. Por isso, a diarreia contém muco, sangue e células inflamatórias (pus), sendo designada *disenteria*. A infecção por bactérias do grupo *Shigella* (*S. disenteriae, S. flexneri, S. boydii* e *S. sonnei*) causa a *disenteria bacilar*, que se caracteriza por diarreia com sangue, muco e pus acompanhada de dor abdominal, febre e, nas formas graves, toxemia e hipotensão arterial. Disenteria bacilar é endêmica em áreas com higiene precária, em que a transmissão se faz por alimentos, água ou contato pessoal. As bactérias invadem a mucosa e provocam inflamação que se inicia no ceco e no cólon ascendente e estende-se ao íleo terminal. O exsudato é fibrinopurulento e forma pseudomembranas sobre a mucosa, que se destacam, deixando a mucosa subjacente ulcerada. Cepas enteroinvasivas de *E. coli* produzem diarreia clinicamente semelhante à disenteria bacilar.

O gênero *Salmonella* compreende várias espécies patogênicas com inúmeros sorótipos, que se expressam com quadro clínico variado, sendo os mais importantes: (a) febre tifoide, causada pela *S. typhi*; (b) febre entérica, ou paratifoide, provocada pela *S. paratyphi*; (c) septicemia salmonelósica, com inflamação purulenta em vários locais; (d) gastroenterite, por ingestão de água ou alimentos contaminados com *S. enteritidis;* (e) salmonelose septicêmica prolongada.

A *febre tifoide* (do grego *typhos* = estupor) é causada pela *S. typhi*, que é transmitida por água e alimentos contaminados. A infecção tem início no intestino delgado e evolui com disseminação sistêmica. Clinicamente, a doença manifesta-se com febre, cólicas abdominais e diarreia, às vezes alternada com constipação intestinal; em seguida, surge torpor. A doença evolui por cerca de quatro semanas. A *S. typhi* invade as células epiteliais da mucosa do intestino delgado e dissemina-se para os órgãos linfoides (placas de Peyer, linfonodos mesentéricos, baço) e para a circulação sistêmica. Na mucosa intestinal, há reação inflamatória com infiltrado rico em células mononucleadas e raros neutrófilos que evolui para necrose e ulceração, especialmente sobre as placas de Peyer. As úlceras são ovais, dispõem-se longitudinalmente, apresentam bordas elevadas e têm fundo granular com restos de material necrótico. Tais lesões podem evoluir com sangramento e perfuração intestinal,

complicações hoje pouco comuns.

Gastroenterite deve-se à ingestão de água ou alimentos contaminados (carnes, ovos, aves) com *S. enteritidis.* A infecção manifesta-se após curto período de incubação (horas ou dias) com náuseas, vômitos, diarreia, febre e prostração durante dois a quatro dias. Mais comum e mais grave em crianças, especialmente nas menores de cinco anos, a infecção ocorre no íleo, mas pode comprometer o intestino grosso.

A *salmonelose septicêmica prolongada*, provocada por vários tipos de salmonelas, associa-se geralmente a outra doença infecciosa, como a esquistossomose. Após período prodrômico, a doença tem início insidioso com febre, diarreia, emagrecimento, adenomegalia, lesões hemorrágicas e ascite. Clinicamente, o quadro assemelha-se ao da leishmaniose visceral.

Várias espécies de *Campylobacter* comprometem o intestino delgado e o cólon, nos quais causam inflamação, exsudato fibrinopurulento e úlceras, que podem simular colite ulcerativa. As manifestações clínicas, com dor abdominal, diarreia, náuseas e vômitos, aparecem dois a cinco dias após a ingestão de alimentos contaminados e duram cerca de cinco dias.

Colite pseudomembranosa

Colite pseudomembranosa é um tipo especial de inflamação na mucosa colônica que acomete indivíduos em tratamento com antibióticos. A patogênese das lesões envolve desequilíbrio da microbiota bacteriana intestinal pelos antibióticos, o que favorece o predomínio de microrganismos anaeróbios, como o *Clostridium difficile*; este produz citotoxinas que provocam as lesões epiteliais (perda de junções íntimas, alterações no citoesqueleto e apoptose).

Macroscopicamente, surgem áreas de necrose da mucosa, que fica recoberta por placas (pseudomembranas, Figura 22.48). Ao microscópio, encontra-se infiltrado purulento na lâmina própria. O exsudato pode fazer erupção na superfície da mucosa, formando a típica lesão em vulcão, muito característica da doença. O acúmulo do exsudato e de células destruídas na superfície forma as pseudomembranas.

A doença, que acomete indivíduos idosos e sem doença intestinal prévia, manifesta-se com quadro súbito de febre, dor abdominal e diarreia durante tratamento com antibióticos de amplo espectro. Trata-se de condição patológica grave que, se não tratada, pode levar o indivíduo à morte. O diagnóstico é confirmado pela identificação de toxinas do *C. difficile* nas fezes.

Figura 22.48 Colite pseudomembranosa. Placas de fibrina e restos de material necrótico (falsas membranas) sobre a mucosa.

Tuberculose

Apesar da relevância histórica da doença e das lesões em outros órgãos, comprometimento intestinal pela tuberculose é hoje incomum. Tuberculose intestinal pode ser primária ou secundária. A *tuberculose primária* resulta da ingestão de leite ou derivados contaminados pelo *M. tuberculosis* e em geral ocorre em crianças que ingerem leite cru ou sem processamento adequado; atualmente, essa forma é rara pelo controle do gado leiteiro e pela pasteurização do leite. As lesões são discretas e ocorrem principalmente no íleo. Os bacilos podem atingir os linfonodos mesentéricos e formar o complexo primário intestinal. A doença tem evolução favorável, e as lesões curam-se sem sequelas.

A *tuberculose secundária* associa-se a tuberculose pulmonar e resulta da deglutição de secreções contendo o bacilo. A doença é mais frequente em adultos, entre 20 e 40 anos. As lesões, que são múltiplas e acometem preferencialmente o íleo terminal e o ceco, iniciam nas placas de Peyer como pequenos nódulos (tubérculos) e disseminam-se para as camadas muscular e serosa. Os focos de inflamação granulomatosa confluem e levam a ulceração da mucosa. As úlceras são caracteristicamente transversais ao eixo longitudinal do intestino, podendo, às vezes, ocupar toda a circunferência da alça (Figura 22.49). Quando cicatrizam, podem provocar estenose intestinal; podem também causar aderências com outras alças intestinais, com o omento ou com a parede abdominal. Aderências e/ou estenose cicatricial das lesões constituem causas importantes de obstrução intestinal. Na forma hiperplásica, o espessamento da parede intestinal por comprometimento transmural pode simular a doença de Crohn (ver adiante).

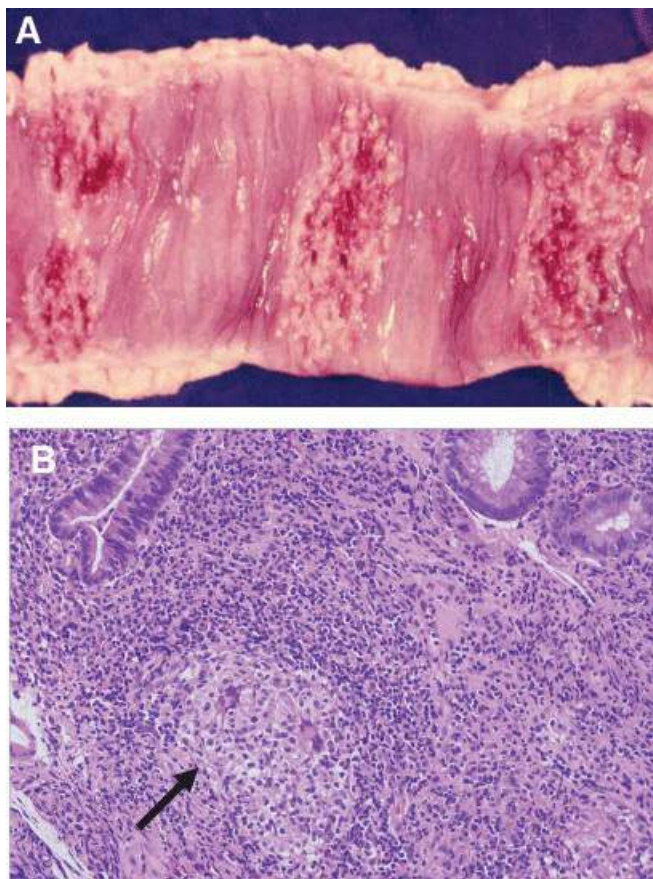



Figura 22.49 Tuberculose intestinal. **A.** Úlceras transversais na mucosa do intestino delgado. **B.** Granulomas epitelioides (seta) na lâmina própria da mucosa.

■ Enterocolites virais

Infecção por rotavírus é a causa mais comum de diarreia aguda em crianças abaixo de dois anos. O vírus, de RNA, dissemina-se por via orofecal, infecta e destrói as células epiteliais da mucosa do intestino delgado, causa hipotrofia das vilosidades e compromete a absorção intestinal. A diarreia é aquosa e dura três a cinco dias; as lesões são reversíveis.

Outros vírus entéricos responsáveis por surtos epidêmicos de gastroenterite incluem o adenovírus e o norovírus. Este vírus de RNA, da família *caliciviridae*, conhecido como vírus de Norwalk, é o segundo em frequência após o rotavírus como causa de diarreia grave em crianças. A transmissão ocorre geralmente por contato interpessoal. Após período curto de incubação, os indivíduos infectados desenvolvem náuseas, vômitos, diarreia aquosa e dor abdominal. As lesões da mucosa intestinal incluem vacuolização das células epiteliais, encurtamento das vilosidades, hiperplasia das criptas e infiltrado de mononucleares na lâmina própria da mucosa. Em indivíduos imunocompetentes, a doença é autolimitada. Prevê-se que após controle da infecção por rotavírus mediante vacinação, o norovírus será a causa mais comum de diarreia em todos os grupos etários no mundo.

Enterocolite necrosante

Enterocolite necrosante é entidade grave, com alta mortalidade, que ocorre em prematuros e recém-nascidos com baixo peso. A etiopatogênese é multifatorial, estando associada a isquemia, colonização da mucosa intestinal por agentes patogênicos, imaturidade funcional e fatores alimentares, como aleitamento artificial.

As lesões são mais comuns no íleo terminal, no ceco e no cólon ascendente e caracterizam-se por necrose e hemorragia da mucosa, com exsudação de neutrófilos, fibrina e muco; o material necrótico misturado com fibrina e muco forma pseudomembranas. As lesões evoluem rapidamente para perfuração intestinal, peritonite e septicemia. Se o paciente sobrevive, ocorrem regeneração epitelial, formação de tecido de granulação e fibrose.

A enterocolite necrosante é a emergência gastrointestinal mais comum no período neonatal. Manifesta-se nas duas primeiras semanas de vida com quadro de distensão abdominal, diarreia e hemorragia digestiva que evolui rapidamente para choque e óbito se não tratada.

■ Parasitoses intestinais

Amebíase

Amebíase é a infecção causada pela *Entamoeba histolytica,* que é a espécie mais comum e a que se associa a lesões mais graves. A amebíase ocorre em locais com condições precárias de higiene, por contaminação de água e alimentos ou por contato orofecal. A patogênese das lesões depende da produção de enzimas líticas (motivo da designação *histolítica*), que conferem ao parasito a capacidade de invadir a mucosa do cólon. A doença pode ser assintomática ou expressar-se com

quadro grave de diarreia mucossanguinolenta. Os parasitos podem disseminar-se para outros órgãos, sendo abscessos hepáticos as lesões extraintestinais mais frequentes.

As lesões iniciam-se na mucosa do ceco e do cólon ascendente e são provocadas pelos trofozoítos, que aderem às células epiteliais e liberam enzimas líticas, levando a apoptose e a digestão química da mucosa, com pouca reação inflamatória. As úlceras são características: apresentam colo estreito e base larga, assumindo aspecto de *casa de botão*; frequentemente, comunicam-se por túneis na submucosa. Os trofozoítos são encontrados nas bordas das úlceras ou no interior de vasos adjacentes às lesões. Os parasitos podem ser confundidos com macrófagos, visto que são estruturas com citoplasma amplo, vacuolado, frequentemente com hemácias no interior (Figura 22.50).

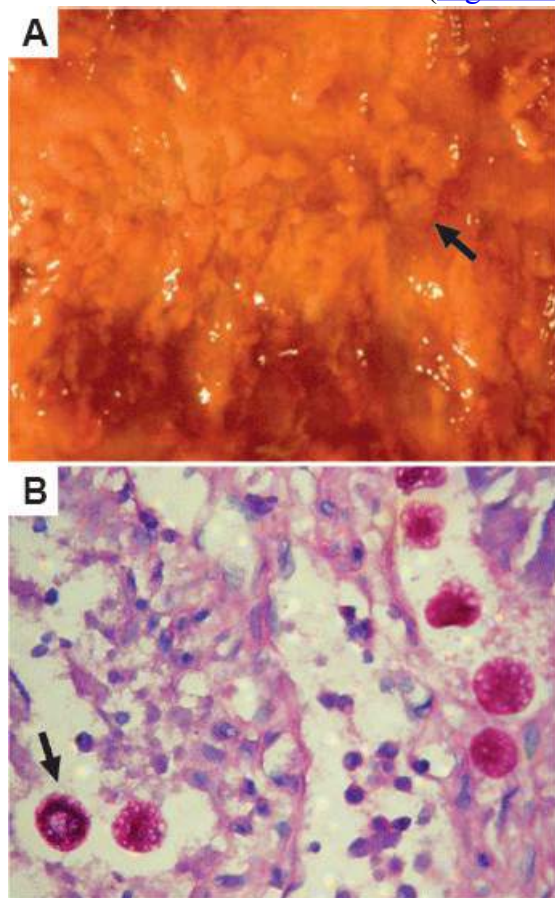



Figura 22.50 Colite amebiana. **A.** Úlceras em casa de botão (*seta*). **B.** Trofozoítos de *Entamoeba histolytica* (*seta*).

As complicações locais da colite amebiana compreendem desde hemorragia até perfuração da parede intestinal e peritonite, especialmente em crianças ou indivíduos imunossuprimidos. Lesões circunscritas por espessamento fibroso da parede intestinal, os *amebomas*, são complicações incomuns. As principais lesões em outros órgãos são abscessos hepáticos (ver Figura 23.54), que ocorrem em cerca de 10 a 15% dos casos, em especial nas formas intestinais assintomáticas. Pode haver ainda lesões pulmonares e no sistema nervoso central.

Giardíase

Giardíase é causada pela *Giardia lamblia*, um protozoário flagelado que coloniza o duodeno e o jejuno proximal. A infecção tem distribuição universal e é frequente no Brasil, principalmente em crianças. A incidência diminui após a puberdade, provavelmente devido a imunidade adquirida. A transmissão ocorre por ingestão de cistos do parasito na água ou em alimentos contaminados ou por contato direto com indivíduos infectados.

Os mecanismos de lesão pela *G. lamblia* e das manifestações clínicas são pouco conhecidos. Fatores patogenéticos relacionados com o parasito compreendem: (1) adesão dos trofozoítos à superfície epitelial através de um disco ou placa sugadora. Nas infecções maciças, o grande número de parasitos na superfície da mucosa pode comprometer a absorção de nutrientes; (2) agressão à borda em escova (microvilosidades) dos enterócitos, onde existem enzimas essenciais à digestão, como dissacaridases. Em alguns casos, ocorre redução das dissacaridases intestinais; (3) desconjugação de sais biliares pelo parasito. A falta de absorção de gorduras por distúrbios na sua emulsificação intestinal pode explicar a esteatorreia e a diarreia; (4) associação de outros microrganismos (bactérias, rotavírus, *Cryptosporidium*) com a *Giardia* no aparecimento da doença; (5) competição por nutrientes entre o hospedeiro e o parasito. Fatores do hospedeiro, como imunidade humoral mediada por IgA, são fundamentais na defesa do organismo. Deficiência de IgA secretora associa-se a giardíase persistente e

intensa.

O quadro morfológico é variável. A mucosa intestinal pode ser normal ou apresentar discreto infiltrado inflamatório com hipotrofia das vilosidades. Os trofozoítos são encontrados livres na luz intestinal ou aderidos à superfície epitelial (Figura 22.51). Folículos linfoides hiperplásicos e escassez de plasmócitos na lâmina própria são encontrados nos casos de deficiência de IgA. A maioria dos indivíduos parasitados é assintomática. As principais manifestações clínicas compreendem distensão abdominal, cólicas e diarreia com fezes amolecidas e claras. A duração do quadro clínico varia de dias a semanas. Nas formas graves, especialmente em indivíduos com deficiência imunitária, pode haver emagrecimento e esteatorreia associados a comprometimento da absorção intestinal.

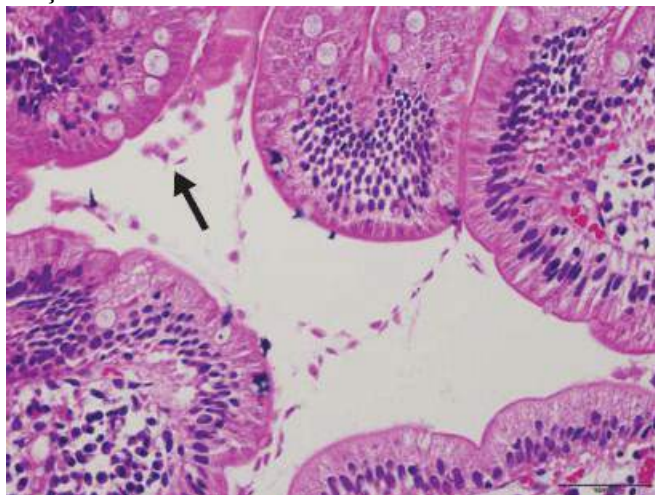



Figura 22.51 Giardíase.Trofozoítos de *Giardia lamblia* junto à superfície epitelial das vilosidades do jejuno (seta).

Criptosporidiose

Trata-se de uma das infecções intestinais mais comuns em crianças e que se tornou conhecida com a pandemia da AIDS, uma vez que nesses pacientes o parasito induz enterocolite grave e potencialmente fatal. O *Cryptosporidium* sp. é um protozoário identificado em humanos em 1976 em um paciente imunossuprimido com enterocolite aguda. A mucosa do íleo é o local de colonização do protozoário, que adere à superfície das células epiteliais mas não invade a mucosa (Figura 22.52). A infecção pode disseminar-se por todo o trato gastrointestinal, especialmente em indivíduos imunossuprimidos. O quadro clínico em imunocompetentes é de diarreia aquosa, de evolução autolimitada; em imunodeprimidos, a diarreia é prolongada e pode ser a primeira pista da doença de base, a AIDS.

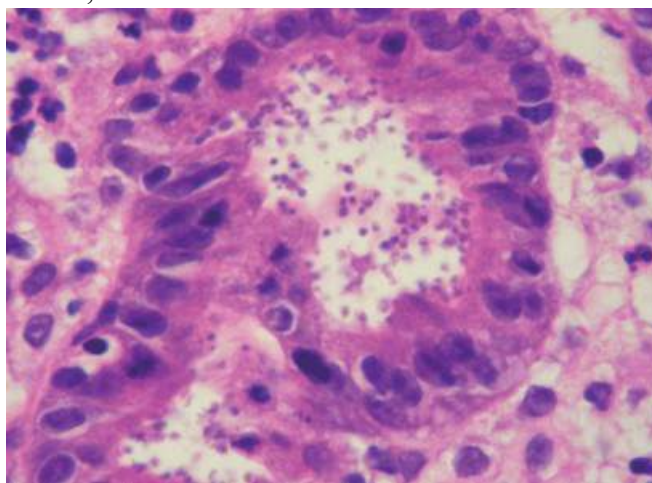



Figura 22.52 Criptosporidiose. Estruturas redondas e pequenas junto à superfície epitelial.

Estrongiloidíase

Estrongiloidíase é uma parasitose intestinal endêmica em países tropicais, como o Brasil, cuja importância é destacada pela alta frequência e pelo número crescente de casos fatais em indivíduos com imunossupressão. O *Strongyloides stercoralis* é um nematódeo intestinal, com *habitat* no duodeno e na primeira porção do jejuno. A maioria dos indivíduos infectados é assintomática. As manifestações compreendem dor abdominal, náuseas, vômitos e diarreia. Obstrução intestinal ou abdome agudo são manifestações raras e associadas a complicações, como perfuração da parede intestinal e peritonite. Quadro gastrointestinal grave ocorre na síndrome de hiperinfecção, que se caracteriza por invasão da mucosa por larvas filarioides (Figura 22.53). Autoinfecção por formas infestantes ocorre em estados de imunossupressão, como alcoolismo, desnutrição, tratamento com corticoides e outros imunossupressores, neoplasias malignas e AIDS. Nesses casos, as larvas invadem a mucosa intestinal e disseminam-se pelas vias linfática e hematogênica para órgãos a distância, como fígado, pulmões e cérebro. Hiperinfecção é geralmente acompanhada de bacteriemia por microrganismos entéricos, levando a septicemia.

Antilostomíases (necatoríase)

A infecção pelo *Ancylostoma duodenale* e pelo *Necator americanus* é endêmica em áreas tropicais com condições precárias de higiene. No Brasil, um estudo identificou ovos de ancilóstomo em 30% dos exames de fezes. Os vermes fixam-se à mucosa do intestino delgado por cápsulas bucais cortantes (necator) ou em forma de dentes (ancilóstoma), de onde sugam sangue e espoliam o hospedeiro, levando a anemia ferropriva. A infecção tem início com a penetração das larvas na pele, geralmente nos pés. Quando ocorre em indivíduos bem nutridos ou quando o número de parasitos é pequeno, a infecção é assintomática. Nas infecções maciças, ocorrem náuseas, vômitos, diarreia, anorexia, anemia, fraqueza e dor abdominal simulando apendicite. As lesões intestinais são inespecíficas. As formas crônicas, mais comuns, ocorrem principalmente em indivíduos desnutridos, que apresentam como alteração mais importante anemia microcítica e hipocrômica, acompanhada de fraqueza, sonolência, palidez cutaneomucosa e edema dos membros inferiores. Quando a anemia é prolongada e intensa, pode haver insuficiência cardíaca.

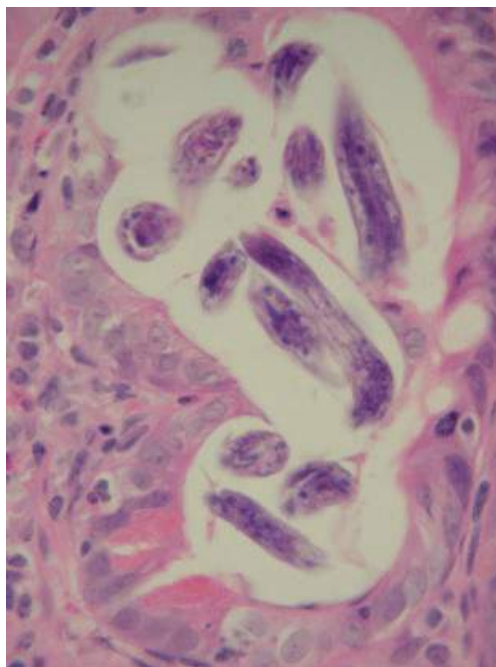



Figura 22.53 Estrongiloidíase. Larvas rabditoides de *Strongyloides stercoralis* na luz das glândulas.

Ascaridíase

A parasitose intestinal mais comum em seres humanos é a infecção por *Ascaris lumbricoides*. Associada a condições precárias de higiene, a ascaridíase ocorre em até 90% da população infantil de certas regiões do Brasil. A infecção inicia-se com a ingestão de ovos do parasito, que se rompem no intestino delgado e originam larvas que penetram na mucosa e disseminam-se por via linfo-hematogênica para os pulmões e o fígado. As larvas caem na luz dos alvéolos, migram para a traqueia, são deglutidas e chegam ao intestino delgado, onde amadurecem e vivem como vermes adultos, sem causar sintomas. As manifestações clínicas da infecção por *Ascaris lumbricoides* estão relacionadas com a migração das larvas para os pulmões ou com a suas complicações. Nos pulmões, a verminose manifesta-se com dispneia, tosse e febre. O quadro radiológico pode simular broncopneumonia ou tuberculose miliar. A complicação mais grave da ascaridíase é obstrução intestinal, que ocorre em infestações maciças em crianças. O local mais frequente de obstrução por bolo de áscaris é o íleo terminal ou a válvula ileocecal. A migração dos parasitos para o apêndice cecal leva a apendicite; para os ductos biliares ou pancreático, pode causar abscessos hepáticos e pancreatite.

Tricocefalose

Causada por *Trichuris trichiura* (*Tricocephalus trichiurus*), a tricocefalose é parasitose frequente no Brasil. A transmissão ocorre pela ingestão de ovos embrionados que liberam larvas no intestino delgado, onde permanecem por cerca de três meses. Em seguida, os vermes adultos migram para o ceco, apêndice e cólon, onde se fixam à mucosa por sua extremidade cefálica. O parasito tem baixo poder patogênico, e suas lesões são discretas. Encontram-se congestão, hemorragia e parasitos filiformes, brancacentos e aderidos à mucosa. As manifestações clínicas consistem em cefaleia, insônia, anorexia, dor abdominal e eosinofilia periférica. Nas infecções maciças, pode haver diarreia, vômitos, tenesmo, prolapso retal, anemia e perda de peso.

Enterobiose (oxiuríase)

A infecção pelo *Enterobius vermicularis* (*Oxiurus*) é mais comum em crianças e caracteriza-se por prurido anal intenso. O parasito tem vida curta (cerca de dois meses). A manutenção da infecção está relacionada com condições precárias de higiene, uma vez que a transmissão ocorre por via direta boca-ânus e contaminação de roupas.

Os ovos ingeridos eclodem no duodeno e originam larvas rabditoides. O verme adulto mede até 12 mm e tem como

habitat o ceco. As fêmeas migram para o ânus e a região perianal para postura dos ovos, que são embrionados e tornam-se infectantes após poucas horas. A migração dos parasitos para a região perianal leva a prurido intenso, que contribui para autoinfecção e difusão da parasitose. Em mulheres, a fêmea pode migrar para a uretra, bexiga, vagina, tubas uterinas e cavidade peritoneal. A migração de larvas (Figura 22.54) para o apêndice cecal pode causar apendicite. Devido a sua deposição na borda anal, os ovos raramente são encontrados nas fezes. Por isso, devem ser pesquisados com fita adesiva na região perianal (método de *swab* anal). Prurido anal é sinal importante no diagnóstico da oxiuríase.

No intestino, surge enterocolite e pequenas úlceras, que podem complicar-se com infecção secundária. Nas formas graves, formam-se granulomas com necrose em torno de ovos ou parasitos, com infiltrado de mononuclears e rico em eosinófilos. A pele da região perineal e anal apresenta dermatite eczematoide e infecção secundária à coceira.

Teníase

Infecção por *Taenia solium* ou *T. saginata* é adquirida pela ingestão, respectivamente, de carne de porco ou carne bovina cruas ou malcozidas contendo larvas encistadas. Estas são liberadas no intestino, onde se desenvolvem em verme adulto, que se fixa à parede intestinal por seu escólex. As tênias são vermes longos, têm metros de comprimento e, como são geralmente parasitos únicos, a doença é conhecida como *solitária*. Em geral, a tênia não causa sérios transtornos, embora possa provocar dor abdominal, diarreia e perda de peso. Raramente, pode causar obstrução intestinal.

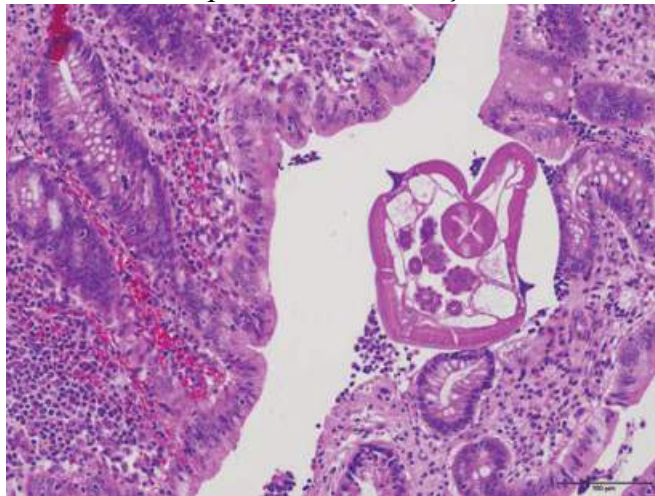



Figura 22.54 Larva de *Enterobius vermicularis* na superfície da mucosa intestinal.

A importância da infecção por *T. solium* (do porco) é que humanos podem ser hospedeiros definitivos ou intermediários. Neste último caso, a infecção pode ocorrer por três mecanismos: (1) autoinfecção interna, em que um proglote, que contém milhares de ovos, libera alguns ovos que vão para o estômago, onde liberam as larvas; (2) autoinfecção externa, quando crianças ou deficientes mentais, por coprofagia, levam proglotes à boca, permitindo sua deglutição e liberação de larvas no estômago; (3) heteroinfecção, na qual os ovos são ingeridos com água ou alimentos contaminados. Nessas três condições, as larvas penetram na parede do estômago e atingem a circulação sistêmica, resultando nas formas císticas da doença (cisticercose) em vários órgãos, sendo o cérebro (Capítulo 26) um dos locais mais importantes.

O *Diphylobothrium latum* (tênia do peixe) não existe no Brasil, exceto quando trazido por imigrantes. O parasito pode provocar anemia macrocítica/megaloblástica. A *Hymenolepis nana* habita o intestino delgado. Humanos são simultaneamente hospedeiros definitivos e intermediários. As formas císticas desenvolvem-se nas vilosidades intestinais, onde originam as formas adultas. Em geral, o parasito não provoca lesões importantes.

■ Síndrome de má absorção

Má absorção intestinal resulta da incapacidade do organismo de digerir, absorver e/ou transportar um ou mais nutrientes ingeridos. Em consequência, são eliminados nas fezes lipídeos, proteínas, hidratos de carbono, vitaminas e minerais juntamente com quantidade variada de água. Com isso, o paciente sofre carência dos elementos não absorvidos.

O processo de digestão, absorção e transporte dos alimentos é complexo e envolve várias etapas. No estômago, a digestão do bolo alimentar ocorre por ação da pepsina em pH ácido. As células parietais produzem o fator intrínseco, que se combina com a vitamina B_{12} e é indispensável para absorção desta no íleo. Em seguida, o bolo alimentar, transformado em quimo (polímeros de carboidratos, proteínas e lipídeos), é liberado no duodeno, onde se mistura ao suco pancreático e à bile. As enzimas pancreáticas (amilase, lipase e proteases) e a emulsificação das gorduras pela bile transformam os polímeros em moléculas menores (dissacarídeos, oligopeptídeos), sobre as quais atuam as dissacaridases e peptidases das microvilosidades dos enterócitos. O produto final da ação enzimática (monômeros de hidratos de carbono, aminoácidos, ácidos graxos livres, glicerol e monoglicerídeos) é absorvido pelas células intestinais. Na etapa seguinte, essas moléculas deixam o enterócito, são liberadas na circulação e distribuídas aos diferentes setores do organismo.

A síndrome de má absorção resulta do comprometimento em uma ou mais das seguintes funções digestivas: (1) deficiência de digestão dos nutrientes; (2) incapacidade de absorção pelas células intestinais; (3) distúrbios no transporte das

moléculas absorvidas. As principais causas de má absorção intestinal estão indicadas no Quadro 22.6.

Quadro 22.6 Principais causas de má absorção intestinal
Alterações da digestão intestinal
Deficiência de enzimas pancreáticas
Fibrose cística
Pancreatites
Deficiência de sais biliares
Cirrose hepática
Obstrução das vias biliares
Supercrescimento bacteriano
Alterações na captação, metabolismo e transporte pelos enterócitos
Alterações na borda em escova
Deficiência de dissacaridases
Alterações congênitas no transporte
Má absorção de glicose-galactose, vitamina B_{12}, aminoácidos dibásicos (cistinúria), aminoácidos neutros (doença de Hartnup), abetalipoproteinemia
Lesão de enterócitos
Doença celíaca
Intolerância ao leite de vaca
Alterações na absorção por lesões da parede intestinal
Doença de Crohn
Linfomas
Leucemias
Infecções
Virais
Bacterianas (gastroenterite, tuberculose)
Parasitárias
Doença de Whipple
Iatrogênicas
Gastrectomia
Ressecção intestinal

Fisiopatologia

A síndrome de má absorção manifesta-se clinicamente por dois grupos de sinais e sintomas: (1) diarreia e esteatorreia, por absorção deficiente do conteúdo intestinal; (2) síndromes carenciais, relacionadas com a falta de absorção de um ou mais componentes alimentares.

Diarreia resulta da absorção insuficiente de água, eletrólitos e nutrientes por três mecanismos, que atuam de modo isolado ou em conjunto: (1) redução da absorção intestinal de água e eletrólitos por lesões no intestino delgado e seu acúmulo excessivo no intestino grosso, em quantidade superior à capacidade de absorção; (2) ação osmótica dos nutrientes não absorvidos, particularmente hidratos de carbono; (3) absorção insuficiente de água e eletrólitos por lesões do intestino grosso (colite ulcerativa, ressecção do cólon etc.).

Esteatorreia resulta do comprometimento da absorção de gorduras no intestino delgado, quase sempre por deficiência da lipase pancreática. Deficiência de absorção de ferro leva a anemia hipocrômica; comprometimento da absorção de vitamina B_{12} e/ou de ácido fólico causa anemia macrocítica/megaloblástica. Deficiência de absorção de vitamina K compromete a síntese hepática de protrombina e de outros fatores da coagulação, causando hemorragias, especialmente gastrointestinais e genitourinárias, além de equimoses na pele. A falta de absorção de cálcio e vitamina D resulta em osteoporose, desmineralização óssea e predisposição a fraturas. Perda excessiva de albumina (como na doença de Crohn, na linfangiectasia intestinal e na obstrução dos linfáticos) ou má absorção de aminoácidos no intestino comprometem a síntese hepática de albumina, levando a queda da pressão oncótica do plasma e edema generalizado.

Além das manifestações descritas, os pacientes apresentam anorexia, emagrecimento, hipotrofia muscular e distensão abdominal. O diagnóstico depende do quadro clínico e de exames complementares, como testes de absorção intestinal e dosagem da gordura fecal. Biópsia da mucosa do intestino delgado é utilizada para definir o diagnóstico de várias doenças que se expressam clinicamente com má absorção intestinal, como doença celíaca, doença de Whipple, linfangiectasia intestinal, amiloidose e linfomas, além de identificar o agente etiológico de várias parasitoses intestinais.

Doença celíaca

Doença celíaca é enfermidade sistêmica que surge em indivíduos geneticamente suscetíveis por resposta imunitária a componentes do glúten. A doença caracteriza-se por: (a) hipotrofia das vilosidades intestinais que resulta em diminuição da superfície absortiva; (b) má absorção intestinal. Com a retirada do glúten da alimentação, desaparecem as manifestações clínicas e as lesões morfológicas da mucosa intestinal. A doença aparece geralmente na infância, é mais comum em caucasianos e em mulheres; pode também permanecer assintomática ou oligossintomática por longo tempo e só manifestar-se em jovens ou adultos. Intolerância ao glúten ocorre em cerca de 1% da população dos EUA e da Europa, sendo encontrada com frequência variável nas demais regiões do mundo.

Etiopatogênese

A doença celíaca é desencadeada pela fração alcool-solúvel do glúten (gliadina), que contém os principais componentes imunogênicos. Glúten é a fração proteica dos cereais, especialmente trigo, centeio, aveia e cevada. As lesões intestinais iniciam-se pelo reconhecimento de antígenos da gliadina, que estimulam a resposta imunitária, mediante expressão de IL-15 nos enterócitos. IL-15 promove ativação de linfócitos intraepiteliais (CD8+) citotóxicos que agridem os enterócitos e estimulam a expressão de MIC-A (molécula da classe I do MHC). Lesão de enterócitos favorece a penetração da gliadina na lâmina própria, onde sofre desamidação pela enzima transglutaminase, o que aumenta a imunogenicidade dos peptídeos gerados. Antígenos derivados da gliadina ligam-se a moléculas HLA DQ2 ou DQ8 e são apresentados a linfócitos T CD4+, que liberam citocinas (p. ex., IFN-γ), que induz resposta inflamatória e contribui para agravar as lesões teciduais. A maioria dos indivíduos com doença celíaca expressa antígenos de histocompatibilidade HLA DQ2 e HLA DQ8. Linfócitos B estimulados por linfócitos T transformam-se em plasmócitos produtores de anticorpos antigliadina, antiendomísio e antitransglutaminase, que são importantes no diagnóstico sorológico da doença. Polimorfismos nos genes que regulam a resposta imunitária e a liberação de citocinas participam na manutenção das lesões.

O espectro de lesões varia desde poucas alterações da mucosa até atrofia e desaparecimento das vilosidades. Os achados dominantes são hipotrofia e achatamento das vilosidades intestinais (Figura 22.55) e alongamento das criptas (hiperplasia), que podem ocupar toda a espessura da mucosa. Os enterócitos tornam-se cuboides e perdem a borda em escova. Achado importante é o aumento do número de linfócitos intraepiteliais (linfócitos T citotóxicos, CD8+), que é o principal marcador da doença; nas fases iniciais do processo, esse achado é sugestivo da doença, mesmo sem atrofia vilositária. O número de mitoses nas criptas aumenta. Na lâmina própria, há grande número de plasmócitos e linfócitos T CD4+. As lesões são mais acentuadas na segunda porção do duodeno e no jejuno proximal, que são os locais de maior exposição aos antígenos alimentares.

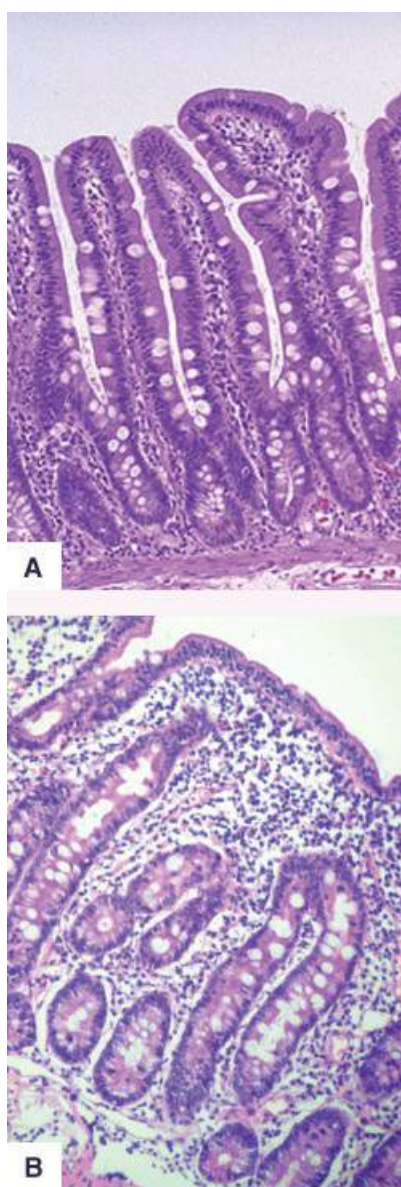



Figura 22.55 A. Padrão arquitetural viloso normal da mucosa do jejuno, mostrando enterócitos cilíndricos e com borda em escova evidente. **B.** Doença celíaca. Atrofia das vilosidades da mucosa do jejuno, infiltrado de mononucleares na lâmina própria e aumento de linfócitos intraepiteliais; os enterócitos tornam-se cuboides.

Aspectos clínicos

As principais manifestações clínicas em crianças são diarreia e esteatorreia associadas a má absorção de carboidratos, lipídeos e proteínas. Em consequência, surgem desnutrição, palidez cutânea, distensão abdominal e hipotrofia da musculatura glútea e dos membros. Em crianças maiores e adolescentes, pode haver retardo no crescimento (baixa estatura) e manifestações extraintestinais, como irritabilidade, vômitos, anorexia e constipação intestinal. Em adultos, as manifestações mais comuns são diarreia, dor ou desconforto abdominal, anemia (por deficiência de ferro e/ou ácido fólico), osteoporose, dermatite herpetiforme e emagrecimento.

O diagnóstico baseia-se no quadro clínico, na detecção de anticorpos e nos achados da biópsia intestinal. Os anticorpos de maior valor diagnóstico são os da classe IgA: antitransglutaminase, antigliadina e antiendomísio. As manifestações clínicas desaparecem alguns meses após a retirada do glúten da alimentação, embora algum grau de hipotrofia das vilosidades intestinais possa persistir apesar da melhora clínica. Indivíduos com doença celíaca apresentam maior risco para neoplasias malignas, como linfoma de células T enteropático e carcinomas do esôfago e do intestino delgado.

Espru tropical

O espru tropical acomete indivíduos que moram em ou viajam para regiões tropicais. A doença manifesta-se por má absorção de gorduras (esteatorreia), carboidratos e vitamina B_{12}. Sua etiologia é desconhecida, mas há indícios de que seja causada por microrganismos, particularmente cepas enterotoxigênicas de *E. coli*, visto que os pacientes melhoram após tratamento com antibióticos de amplo espectro.

As lesões intestinais consistem em encurtamento e alargamento das vilosidades, hiperplasia das criptas e infiltrado inflamatório na lâmina própria, com linfócitos, plasmócitos e eosinófilos. A presença de eosinófilos é elemento importante para distinguir o espru tropical da doença celíaca. Outras diferenças incluem: (1) o espru tropical responde ao tratamento com

ácido fólico, mas persiste após retirada do glúten; (2) a doença celíaca responde à retirada do glúten, mas não ao tratamento com ácido fólico; (3) na doença celíaca, a enterite predomina no intestino delgado proximal; (4) no espru, as lesões ocorrem ao longo de todo o intestino delgado.

Doença de Whipple

Trata-se de enfermidade infecciosa sistêmica infrequente que compromete principalmente o intestino delgado, o sistema nervoso central e as articulações. Clinicamente, manifesta-se sobretudo por má absorção intestinal e artralgia. Mais comum em homens após 40 anos, a doença é causada pelo actinomiceto Gram-positivo *Tropheryma whippelii*, que é identificado pelo método de PAS na lâmina própria da mucosa do intestino delgado como bastonetes e grânulos no interior de macrófagos. O achado morfológico característico é justamente grande número de macrófagos na lâmina própria da mucosa do intestino delgado contendo grânulos PAS-positivos no citoplasma. As vilosidades intestinais tornam-se alargadas e encurtadas pelo acúmulo de macrófagos na lâmina própria. Ao microscópio eletrônico, os grânulos são constituídos por bastonetes dentro e fora das células e por lisossomos repletos de microrganismos. Tais macrófagos são encontrados também nos linfonodos mesentéricos e nos demais locais afetados. A má absorção é atribuída também ao comprometimento da drenagem linfática intestinal. Além da diarreia e esteatorreia, as manifestações clínicas incluem artralgia migratória, febre, serosite, hiperpigmentação cutânea e linfonodomegalia. A doença apresenta boa resposta ao tratamento com antibióticos.

■ Doença inflamatória intestinal

Colite ulcerativa e doença de Crohn, ambas idiopáticas, compreendem as duas formas da *doença inflamatória intestinal*. Tanto a colite ulcerativa como a doença de Crohn apresentam características clínicas, patológicas, topográficas, endoscópicas e radiológicas peculiares. Além de diferenças quanto à distribuição e à morfologia das lesões, ambas diferem quanto à sensibilidade terapêutica, razão da importância de se distinguir cada uma das entidades. Colite ulcerativa e doença de Crohn manifestam-se com diarreia prolongada e recidivante que pode durar anos ou décadas.

A colite ulcerativa caracteriza-se por inflamação difusa e inespecífica da mucosa do reto e do cólon, motivo da designação *retocolite ulcerativa*. O comprometimento inflamatório é contínuo, superficial, restrito à mucosa e forma úlceras. A doença de Crohn pode comprometer qualquer porção do trato gastrointestinal, mas o local mais comum é o íleo terminal. Os dois principais aspectos morfológicos são: (a) comprometimento segmentar, frequentemente multifocal, conhecido como *lesões salteadas*; (b) inflamação transmural que se estende por todas as camadas da parede intestinal, resultando em fissuras, fístulas e abscessos. Granulomas epitelioides, sem necrose caseosa, são identificados em cerca de 35% dos casos. Cicatrização das lesões inflamatórias resulta em estreitamento da luz intestinal, que se manifesta clinicamente com obstrução intestinal.

Manifestações extraintestinais, particularmente poliartrite migratória, são mais frequentes na colite ulcerativa do que na doença de Crohn. Diarreia intensa e distúrbios eletrolíticos são complicações graves, potencialmente fatais, em especial na colite ulcerativa. A principal complicação de longa duração é aumento do risco para câncer nos pacientes com colite ulcerativa.

O diagnóstico histopatológico de ambas as doenças baseia-se no exame de biópsias endoscópicas e de peças de ressecção cirúrgica. Embora seja possível identificar os casos clássicos por suas características peculiares, há considerável sobreposição, tanto do ponto de vista clínico como do patológico, de colite ulcerativa, doença de Crohn e outras doenças inflamatórias do cólon. Por isso, cerca de 10% dos casos de doença inflamatória intestinal são inicialmente diagnosticados como *colite indeterminada*.

Etiopatogênese

Os agentes etiológicos e os mecanismos envolvidos na gênese das lesões não são completamente conhecidos; acredita-se que resultem de resposta imunitária anormal à microbiota intestinal. Resposta imunitária anômala parece estar associada a alterações na composição de microrganismos intestinais e na função de barreira da mucosa. Desbalanço no equilíbrio da microbiota local parece desregular o sistema imunitário associado à mucosa, resultando no aparecimento de inflamação e em agressão à mucosa intestinal. Os principais fatores patogenéticos estão descritos a seguir.

▸ **Fatores genéticos.** Cerca de 15% dos indivíduos com doença inflamatória intestinal têm um familiar de primeiro grau com a doença. A contribuição de fatores genéticos é mais importante na doença de Crohn do que na retocolite ulcerativa. Mutações no gene *NOD2* são encontradas em cerca de 10% dos pacientes com doença de Crohn. O produto desse gene (e de outros com função semelhante de controlar infecções intracelulares, como os genes *ATG16L1* e *IRGM*) atua como receptor intracelular para bactérias e monta, junto com outras moléculas, plataformas no citosol chamadas inflamassomos, que envolvem ativação do NFκB, estimulador de genes pró-inflamatórios (ver Figura 4.4). Inativação do gene pode favorecer a persistência de microrganismos no interior das células, gerando estímulo inflamatório prolongado. No entanto, apenas pequena parcela dos indivíduos com defeitos em *NOD2* desenvolve a doença.

▸ **Fatores microbiológicos.** A microbiota intestinal parece ter papel relevante no desencadeamento e na manutenção da doença inflamatória intestinal. Modelos experimentais de inflamação intestinal em roedores mostram que animais isentos de germes não desenvolvem colite e que a inflamação surge rapidamente quando os animais são colonizados por bactérias

comensais. Há boa correlação entre estudos experimentais e observações clínicas. Na doença inflamatória intestinal humana, o grau de atividade da inflamação é maior nos locais do intestino com maior densidade de colonização bacteriana, como o reto e o ceco. Por outro lado, estes são os locais de maior estase fecal, o que possibilita maior tempo de contato do conteúdo luminal com a mucosa. O contato direto das células epiteliais com bactérias ou seus produtos pode aumentar a permeabilidade da mucosa, que parece ser evento crítico na origem e na manutenção dos estímulos à inflamação. Estudos em pacientes com doença inflamatória intestinal mostram maior densidade de bactérias aderentes à mucosa e microrganismos no interior das células epiteliais do cólon.

▸ **Fatores imunitários.** Vários estudos confirmam a participação de fatores imunitários na patogênese da doença inflamatória intestinal. Ativação anormal e contínua da resposta imunitária pode resultar de defeito intrínseco do sistema imunitário ou de falha nos mecanismos de supressão da resposta inflamatória. Outra possibilidade é que a ativação contínua da resposta imunitária seja secundária a alteração na barreira da mucosa.

Tanto na colite ulcerativa como na doença de Crohn, a agressão imunitária é mediada por linfócitos T CD4+. A colite ulcerativa parece estar relacionada com a resposta imunitária do tipo Th2, com produção de citocinas (IL-4, IL-10) que ativam macrófagos M2 (alternativamente ativados), enquando a doença de Crohn associa-se ao perfil Th1, expresso pela liberação de IFN-γ e ativação de macrófagos M1. Estudos experimentais de colite em murinos mostram que a inflamação e a destruição tecidual são mediadas por linfócitos Th-17, secretores de IL-17, envolvida na eliminação de patógenos. Na doença de Crohn, o TNF-α desempenha papel relevante; tratamento com anticorpo monoclonal antiTNF (infliximabe) dá resultados satisfatórios, particularmente nas lesões fistulizantes. Novamente, alterações no padrão de resposta e de regulação imunitária parecem atuar nas lesões. Medicamentos imunossupressores são componente importante no tratamento dessas doenças.

▸ **Outros fatores.** Em muitos pacientes, existe aumento na permeabilidade epitelial na mucosa, o que pode favorecer estimulação da resposta imunitária. O uso de anti-inflamatórios não esteroides pode desencadear surtos de atividade da doença, provavelmente por alterações na permeabilidade da mucosa intestinal. Apendicectomia precoce está associada a menor incidência de colite ulcerativa. Tabagismo parece exercer papel protetor contra a colite ulcerativa, mas está associado a maior risco para doença de Crohn.

Em síntese, o denominador comum na doença inflamatória intestinal parecem ser modificações na microbiota intestinal e alterações na barreira epitelial da mucosa, que induzem resposta imunitária exagerada e destrutiva, tudo isso em indivíduo geneticamente suscetível. A via efetora final é a resposta inflamatória, que promove destruição tecidual e perda da função absortiva das células epiteliais, em um ciclo vicioso. Tais alterações manifestam-se clinicamente por diarreia mucossanguinolenta, de evolução protraída, intermitente, com debilitação dos pacientes.

Diagnóstico

O diagnóstico de doença inflamatória intestinal baseia-se na associação de dados clínicos, laboratoriais e anatomopatológicos. Em cerca de 10% dos pacientes, não é possível distinguir entre doença de Crohn e colite ulcerativa. Nesses casos, é feito diagnóstico de colite indeterminada. Testes laboratoriais (p. ex., MPO-ANCA) têm sido utilizados como complementação diagnóstica; MPO-ANCA é positivo em 75% dos pacientes com colite ulcerativa e em 10% dos casos de doença de Crohn.

Doença de Crohn

A doença de Crohn ocorre em todo o mundo, mas é mais frequente na Inglaterra, nos EUA e nos países escandinavos; nos EUA, é mais comum em judeus. A doença é mais prevalente em brancos e em mulheres e mais frequente entre 20 e 40 anos. Em 40% dos casos, as lesões são restritas ao intestino delgado e comprometem tipicamente a porção terminal do íleo; em 25 a 35% dos pacientes, as lesões localizam-se exclusivamente no cólon, e em 30% dos casos tanto o intestino delgado como o grosso são afetados, em especial o ceco e o cólon ascendente, embora qualquer região do intestino grosso possa ser acometida. O comprometimento do cólon é mais comum nas populações com maior incidência da doença, sendo mais encontrado em pessoas idosas. Em crianças, a maioria dos casos (50 a 60%) apresenta ileocolite, sendo infrequente o acometimento isolado do cólon. A doença de Crohn pode comprometer outros setores do tubo digestivo, da boca ao ânus, embora apresentação isolada nesses locais seja rara. Lesões gastroduodenais graves são relatadas em 5% dos pacientes, enquanto alterações discretas da mucosa gastroduodenal ocorrem em 50% dos casos.

As lesões são tipicamente segmentares, bem demarcadas, com áreas lesadas intercaladas com segmentos normais (lesões salteadas, Figura 22.56 A). A inflamação é caracteristicamente transmural. No início, o segmento afetado é congesto e edemaciado. Destruição epitelial resulta em erosões e úlceras (úlceras aftosas), em geral relacionadas com os agregados linfoides. As úlceras são profundas e estreitas, coalescem e formam fissuras lineares, tortuosas, dispostas ao longo do eixo do intestino, muitas vezes atingindo a serosa. As lesões são intercaladas com áreas de mucosa preservada, que mostra hiperplasia de células caliciformes, hiperprodução de muco e alteração da arquitetura vilositária, conferindo aspecto característico de *pedra de calçada*. O infiltrado inflamatório, predominantemente linfócitário, forma nódulos ou

folículos linfoides com centros germinativos evidentes e estende-se a toda a espessura da parede. A doença evolui com fibrose, que é máxima na submucosa, tornando o segmento comprometido estreito e rígido. Em 35% dos casos, formam-se granulomas epitelioides, sem necrose (Figura 22.56 B); pode haver vasculite associada aos granulomas. A serosa tem aspecto granular e frequentemente forma aderências que, juntamente com as úlceras profundas, resultam em fístulas entre alças do intestino delgado, ou com o cólon, a bexiga e a vagina; fístulas perianais são comuns. Em correspondência com as fístulas, surgem abscessos na parede intestinal, na cavidade abdominal ou no mesentério. As lesões do cólon são similares às do intestino delgado, embora o aspecto clássico de mucosa em pedra de calçada seja incomum. Comprometimento da região anal é frequente; ocorrem úlceras, fissuras e fístulas geralmente associadas às lesões do cólon. Lesões perianais são comuns em crianças.

Nos casos de longa duração, a mucosa apresenta alterações na arquitetura das vilosidades do intestino delgado ou das criptas colônicas, que se tornam curtas, irregulares, ramificadas e atróficas. Pode haver metaplasia pilórica ou de células de Paneth e displasia, que é o marcador de risco para desenvolvimento de câncer, uma das complicações mais graves da doença.

Os diagnósticos diferenciais compreendem doenças infecciosas, como amebíase, tuberculose intestinal, infecção por *Yersinia enterocolitica* e *Campylobacter jejuni*, que têm localização e quadro clinico-morfológico similares aos da doença de Crohn. Lesões que levam a estenose segmentar, como enterites (isquêmica, por radiação e por anti-inflamatórios não esteroides) e linfomas, devem ser consideradas no diagnóstico diferencial. Quando o comprometimento do cólon é isolado, o diagnóstico diferencial mais importante é com colite ulcerativa. Em cerca de10% dos casos, não é possível distinguir as duas entidades, sendo necessário acompanhar os pacientes para esclarecer a natureza da lesão.

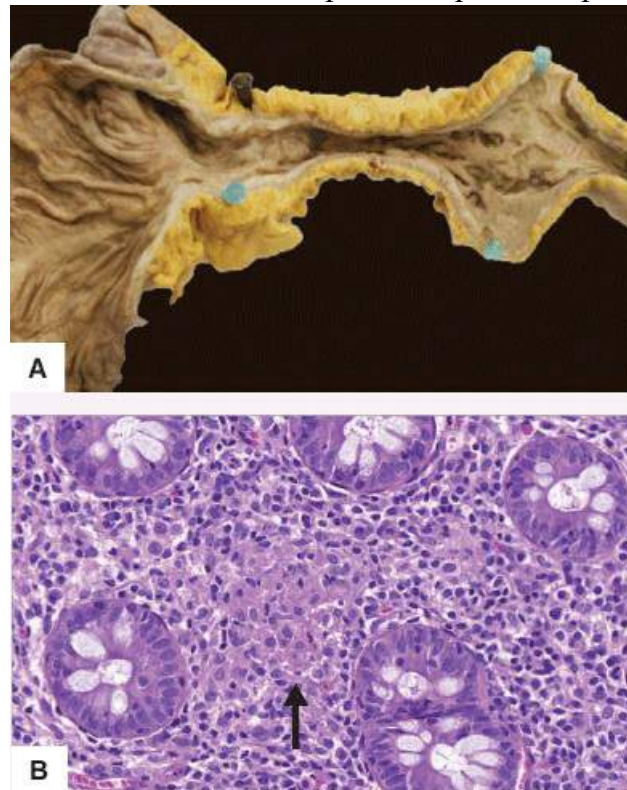



Figura 22.56 Doença de Crohn. **A.** Lesão segmentar estenosante com úlceras lineares na mucosa e dilatação do segmento intestinal a montante. **B.** Microgranuloma epitelioide na lâmina própria (*seta*).

Aspectos clínicos | Complicações

O quadro clínico é variável. As manifestações são recorrentes, intercalando-se episódios agudos de febre, diarreia e dor abdominal com períodos assintomáticos, que podem durar meses ou anos. Quando há comprometimento do cólon, pode haver sangramento nas fezes e anemia. Em cerca de 20% dos casos, as manifestações são abruptas, podendo simular apendicite aguda. As crises podem ser precipitadas por estresse físico ou mental. Em muitos casos, as manifestações são discretas e inespecíficas, sendo o diagnóstico definido anos após o início do processo.

Entre as complicações, destacam-se obstrução do intestino delgado (25 a 30%), fístulas (10 a 15%) com alças intestinais, bexiga, vagina ou pele da região perianal, abscessos e peritonite, além de extensão da inflamação para órgãos adjacentes, como ureter e tubas uterinas. Nos casos de fístulas, ressecção cirúrgica ou acometimento extenso do intestino delgado, surgem má absorção intestinal, deficiência de vitamina B_{12}, anemia perniciosa, má absorção de sais biliares com esteatorreia e predisposição a colelitíase. Quando há comprometimento do cólon, podem ocorrer megacólon tóxico e perfuração intestinal. Outra complicação importante é o risco para desenvolvimento de câncer no intestino delgado ou no cólon. As manifestações extraintestinais mais comuns são artrite, eritema nodoso, espondilite ancilosante, colangite esclerosante, uveíte, colelitíase,

nefrolitíase, uretrite e amiloidose.

Colite ulcerativa

Colite ulcerativa é mais comum entre 20 e 40 anos, com discreto predomínio no gênero feminino. A doença é mais frequente em caucasianos e judeus do que na população geral. Em cerca de 25% dos casos, há outros membros da família com colite ulcerativa ou doença de Crohn. As lesões comprometem o reto e o sigmoide, estendendo-se proximalmente de modo contínuo. Quando restritas ao reto, são designadas proctite ulcerativa. Nos casos graves, pode haver comprometimento inflamatório de todo o cólon (pancolite).

O quadro macroscópico é variável e depende da intensidade e da fase da doença. Ao exame endoscópico, a mucosa é hiperêmica, granular e friável, sangra com facilidade, contém menor quantidade de muco e pode apresentar pontos hemorrágicos, que se tornam purulentos e formam ulcerações. Pseudopólipos, que resultam da protrusão de ilhas da mucosa remanescente na luz intestinal, são frequentes, múltiplos e sésseis (Figura 22.57 A). Histologicamente, encontra-se inflamação limitada à mucosa e à submucosa, microabscessos nas criptas (Figura 22.57 B) e redução de células caliciformes, que são substituídas por células imaturas. Os microabscessos coalescem e formam ulcerações. As úlceras têm tamanhos variados e tendem a dispor-se ao longo do eixo do cólon; nos casos mais graves, grande extensão da mucosa pode ser destruída. Úlceras adjacentes podem confluir ou formar túneis recobertos por pontes de mucosa não destruída. Nos períodos de remissão ou quando há cura, ocorrem regeneração da mucosa e fibrose na submucosa; esta geralmente é menos intensa do que na doença de Crohn e não acomete a serosa. Na fase quiescente, a mucosa é atrófica, fina e lisa. São frequentes alterações arquiteturais, como encurtamento e fusão de criptas, cujo epitélio pode apresentar displasia, que constitui marcador de risco para câncer.

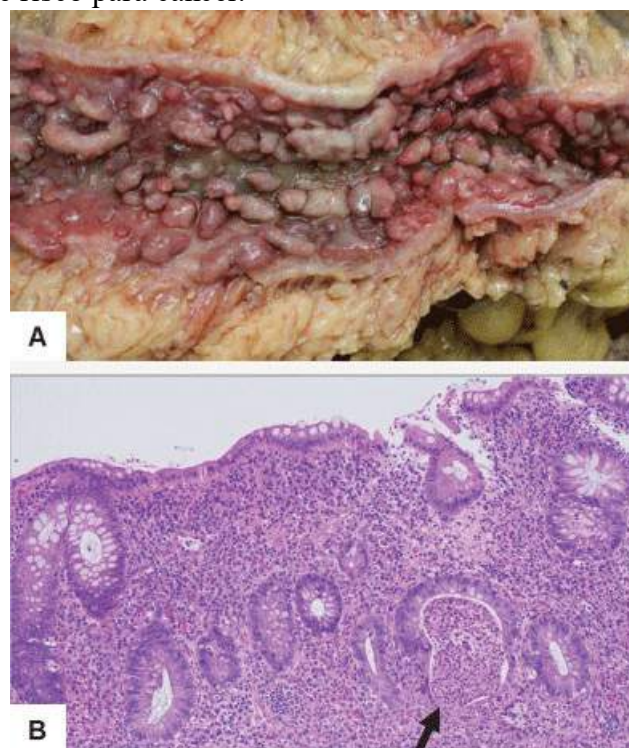



Figura 22.57 Colite ulcerativa. **A.**Úlceras e pseudopólipos inflamatórios na mucosa do cólon. **B.** Inflamação intensa na lâmina própria da mucosa, com microabscessos de criptas (*seta*).

Aspectos clínicos | Complicações

A doença manifesta-se por diarreia sanguinolenta com muco e pus, cólicas abdominais, desidratação, perda de eletrólitos, alterações da motilidade intestinal e desnutrição. A gravidade do quadro clínico, que varia de formas leves até casos fulminantes (5%), correlaciona-se com a extensão do comprometimento intestinal e com a intensidade do processo inflamatório. A doença evolui de modo recorrente, podendo as manifestações clínicas ser precedidas de episódios de estresse. As manifestações extraintestinais são similares às da doença de Crohn e incluem eritema nodoso, uveíte, uretrite, espondilite ancilosante, poliartrite migratória e colangite esclerosante. Pacientes com colite ulcerativa têm maior risco de desenvolver câncer do cólon. A duração da doença (superior a 10 anos), sua extensão no cólon e a existência de displasia são os principais fatores de risco para câncer.

Colite colagênica | Colite linfocítica

Colite colagênica e colite linfocítica compreendem um grupo de colites microscópicas encontradas em indivíduos com

diarreia crônica que apresentam colonoscopia normal e biópsia com inflamação na mucosa colônica. Ambas compartilham alterações histológicas (aumento da celularidade da lâmina própria por infiltrado linfoplasmocitário e manutenção da integridade das criptas) e quadro clínico (diarreia aquosa de evolução prolongada). A etiopatogênese é desconhecida.

A *colite linfocítica*, que ocorre em adultos de ambos os gêneros, caracteriza-se por aumento do número de linfócitos intraepiteliais (mais de 15 linfócitos T por 100 células epiteliais) (Figura 22.58). Cerca de 25% dos casos está associada à doença celíaca. A *colite colagênica* tem como principal característica histológica espessamento do colágeno subepitelial (Figura 22.59), que é mais acentuado no cólon proximal do que no retossigmoide. A lesão é mais comum em mulheres com mais de 40 anos. Cerca de 40% dos casos associam-se a doenças sistêmicas, como artrite reumatoide, tireoidite e diabetes melito ou ao uso de anti-inflamatórios não esteroides.

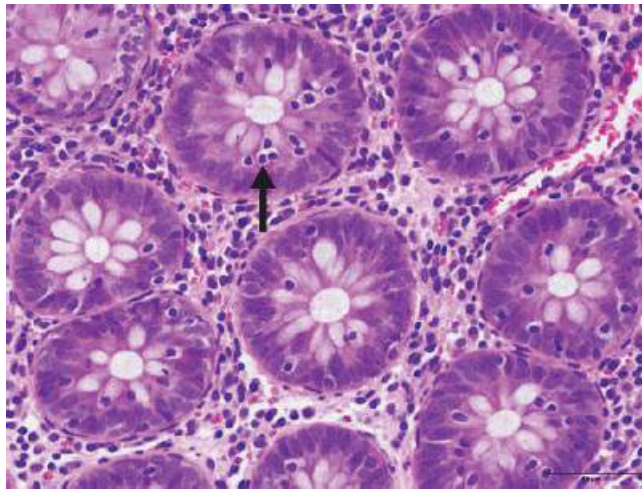



Figura 22.58 Colite linfocítica: aumento do número de linfócitos intraepiteliais (*seta*). Infiltrado inflamatório linfoplasmocitário na lâmina própria da mucosa.

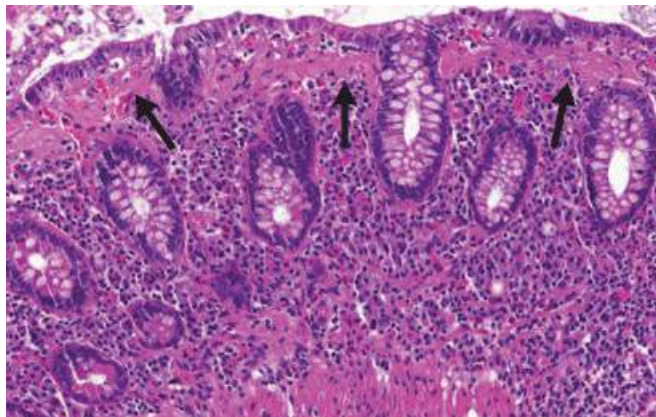



Figura 22.59 Colite colagênica: faixa subepitelial de colágeno espesso (*setas*). Infiltrado inflamatório linfoplasmocitário na lâmina própria da mucosa.

▸ Tumores

■ Tumores do intestino delgado

As neoplasias do intestino delgado são raras, representando 1 a 6% de todos os tumores do trato digestivo. Em sua maioria (60%), os tumores do intestino delgado são benignos. As neoplasias malignas mais comuns são linfomas, tumor carcinoide e adenocarcinomas. Os tumores do estroma gastrointestinal foram abordados em conjunto com os do estômago.

Tumores benignos

As neoplasias benignas mais frequentes são leiomioma, adenoma e lipoma. Adenomas, que representam 25% das neoplasias benignas, podem ser únicos ou múltiplos, pediculados ou sésseis. Mais frequentes no duodeno e no íleo, são morfologicamente similares aos do cólon e do estômago. As lesões múltiplas fazem parte da polipose familial. Leiomiomas (20%) predominam no jejuno e apresentam-se como nódulos pequenos que crescem para a luz ou em direção ao peritônio. Lipomas (15%), mais comuns no íleo distal, são geralmente pequenos e intramurais; quando volumosos, podem ulcerar e provocar hemorragia (Figura 22.60).

Tumores malignos

Tumores malignos do intestino delgado são incomuns. Sua baixa frequência é atribuída a trânsito intestinal rápido, escassez de bactérias, presença de IgA secretora e resistência da mucosa à ação de agentes cancerígenos.

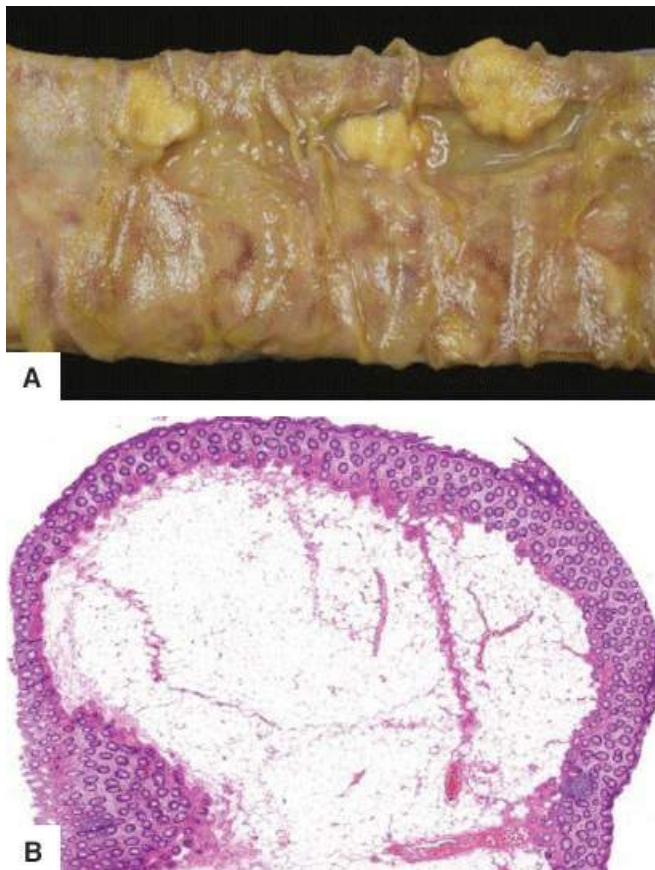



Figura 22.60 Lipomas. **A.** Lesões nodulares amareladas na submucosa intestinal. **B.** Lesão constituída por tecido adiposo maduro.

Adenocarcinoma é mais comum no duodeno, especialmente na ampola de Vater, em indivíduos acima de 50 anos. Os tipos polipoide e ulcerativo predominam no duodeno; lesões estenosantes, anulares, similares às do cólon, ocorrem no íleo e dão metástases em linfonodos regionais, fígado e pulmões. O prognóstico é ruim, visto que o tumor é assintomático por longo tempo. Clinicamente, hemorragia profusa ou sangue oculto nas fezes é a manifestação mais comum, seguida de obstrução intestinal.

O adenocarcinoma da ampola de Vater, mais comum no gênero masculino (3:1), pode originar-se em: (1) mucosa duodenal; (2) porção distal do colédoco; (3) cabeça do pâncreas; (4) própria papila (Figura 22.61). Como a lesão provoca manifestações clínicas precoces e pode ser ressecada, tem prognóstico melhor do que as demais neoplasias malignas do intestino delgado. A lesão é geralmente exofítica, causa obstrução biliar e manifesta-se com icterícia intermitente e colangite.

Figura 22.61 Adenocarcinoma da papila duodenal. (Cortesia da Profa. Vivian Resende, Belo Horizonte, MG.)

■ Tumores do intestino grosso

Pólipos

Pólipos são massas de tecido que se projetam para a luz intestinal. As lesões podem ser: (1) quanto à base de implantação: sésseis (base ampla) ou pediculadas (base estreita); (2) quanto ao número: isoladas (esporádicas) ou múltiplas (síndromes hereditárias); (3) quanto à origem: neoplásicas (adenomas) ou não neoplásicas.

Pólipos não neoplásicos

A maioria dos pólipos do cólon e do reto (90%) não é neoplásica e classificada como pólipos hiperplásicos, hamartomatosos e inflamatórios.

▸ **Pólipos hiperplásicos.** São os mais frequentes, geralmente pequenos (0,1 a 1,0 cm), sésseis e múltiplos; sua frequência aumenta com a idade, sendo mais comuns no retossigmoide e em indivíduos na sexta e sétima décadas de vida. Não apresentam potencial de evolução maligna. Resultam da diminuição do *turnover* das células epiteliais nas criptas colônicas, levando ao empilhamento das células e ao aspecto serrilhado. Histologicamente, são constituídos por criptas bem definidas, alongadas e/ou ramificadas, com borda interna de aspecto serrilhado, revestidas por células caliciformes e absortivas com maturação preservada (Figura 22.62). Tais pólipos devem ser distinguidos dos adenomas sésseis serrilhados, que apresentam potencial de malignidade.

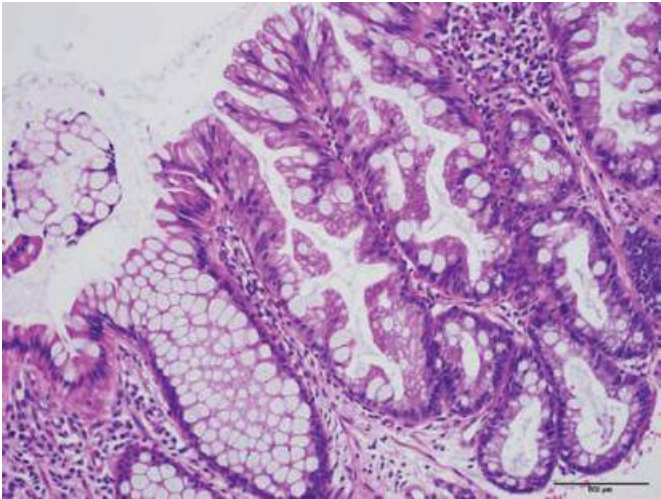



Figura 22.62 Pólipo hiperplásico. Criptas alongadas com borda interna de aspecto serrilhado. Células caliciformes e absortivas com maturação preservada.

▸ **Pólipos hamartomatosos.** São lesões constituídas por tecidos próprios do local, com maturação preservada, mas em quantidade aumentada e com estrutura desorganizada, formando massas (pólipos). Podem ser isolados (esporádicos) ou associados a síndromes hereditárias. Inicialmente considerados como malformações, sem potencial de malignidade, atualmente sabe-se que podem apresentar mutações herdadas em oncogenes e genes supressores de tumor, com risco de evoluir para câncer no trato gastrointestinal e em outros órgãos. A identificação de um pólipo hamartomatoso é importante, porque pode ser uma pista para o diagnóstico de uma síndrome hereditária de polipose, com risco para câncer. Os principais pólipos hamartomatosos estão descritos a seguir.

O *pólipo juvenil* origina-se principalmente no reto de crianças menores de cinco anos, mas pode aparecer em jovens ou adultos. As lesões são geralmente solitárias (esporádicas), consideradas como malformações (pólipos de retenção). Apresentam-se como tumoração pardo-avermelhada, geralmente pediculada, de 1,0 a 3,0 cm, que pode sofrer torção, infarto e autoamputação, sendo eliminada nas fezes. Histologicamente, o pólipo é constituído por glândulas com dilatação cística, revestidas por epitélio mucossecretor; o estroma apresenta infiltrado inflamatório. Pólipos juvenis múltiplos no cólon, intestino delgado e estômago caracterizam a *síndrome da polipose juvenil*, de herança autossômica dominante, com maior risco de desenvolvimento de adenoma e adenocarcinoma.

A *síndrome de Peutz-Jeghers*, de herança autossômica dominante, é rara; caracteriza-se por: (1) pólipos hamartomatosos múltiplos no trato gastrointestinal: intestino delgado (100%), cólon e reto (30%) e estômago (25%) e, por vezes, nas vias respiratórias e na bexiga; (2) hiperpigmentação melânica cutaneomucosa semelhante a lentigo, na mucosa oral, face, genitália e palma das mãos. Os pólipos são em geral volumosos, pediculados e lobulados (Figura 22.63 A). Histologicamente, apresentam padrão arboriforme com feixes de tecido conjuntivo e fibras musculares lisas que septam estruturas glandulares, revestidas por epitélio colunar alto com maturação preservada (Figura 22.63 B). Os pacientes têm alto risco para câncer na mama, pâncreas, útero, ovários ou trato gastrointestinal.

▸ **Pólipos inflamatórios (pseudopólipos).** São lesões nodulares de 0,2 a 1,5 cm, associadas a inflamações no cólon, com ulceração e reparo da mucosa. As lesões são constituídas por ilhas de mucosa preservada adjacentes às úlceras, as quais se projetam na luz intestinal. Tais pólipos ocorrem em pacientes com doença inflamatória intestinal de longa duração e em indivíduos com prolapso da mucosa do reto. Pólipos linfoides representam uma variante dos pólipos inflamatórios; são constituídos por hiperplasia do tecido linfoide associado à mucosa colônica.

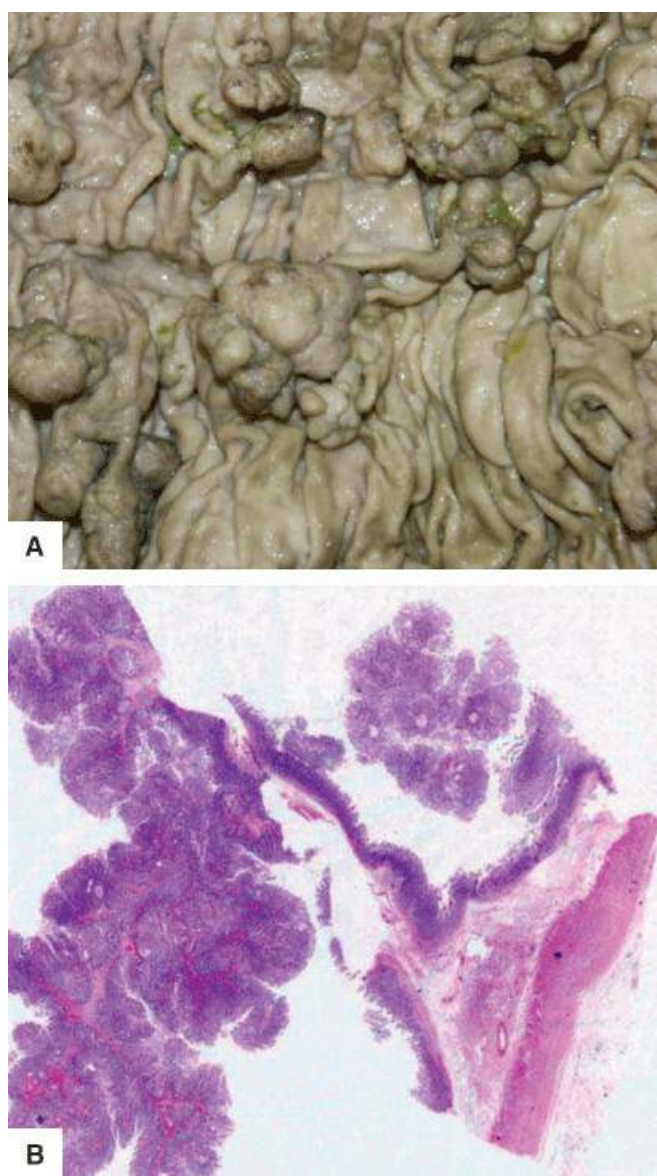



Figura 22.63 Síndrome de Peutz-Jeghers. **A.** Pólipos volumosos, pediculados e multilobulados. **B.** Pólipo arboriforme com feixes de tecido conjuntivo que septam estruturas glandulares.

Pólipos neoplásicos (adenomas)

Os pólipos neoplásicos mais comuns são adenomas, os quais têm potencial de evoluir para adenocarcinoma. Podem ser únicos ou múltiplos e têm tamanho e aspecto variados. Sua prevalência aumenta com a idade, não havendo diferença entre homens e mulheres. Mais de 70% dos adenomas localizam-se no retossigmoide, 20% no sigmoide e os 10% restantes nas porções proximais do cólon.

Os adenomas são classificados como tubular, viloso ou tubuloviloso. Convencionalmente, um adenoma é designado viloso quando apresenta mais de 50% de sua extensão constituída por estruturas papilíferas. Quando o componente viloso varia entre 25 e 50%, a lesão é considerada tubulovilosa. Seja qual for a sua organização estrutural, os adenomas são constituídos pela proliferação de células epiteliais com diferentes graus de alterações da diferenciação celular (displasia). Atipias celulares variam de intensidade pequena (baixo grau) a grande (alto grau), de acordo com os distúrbios da diferenciação celular. Na displasia de baixo grau, os núcleos são dispostos na porção basal da célula e a produção de mucinas é preservada. Na displasia de alto grau, ocorre perda da orientação basal dos núcleos e da produção de mucinas. Displasia de alto grau é mais frequente nas lesões maiores que 1,0 cm e localizadas no reto e no cólon esquerdos.

O aspecto mais importante quando se examina um adenoma é identificar se a lesão apresenta focos de carcinoma intramucoso ou invasivo. A probabilidade de se encontrar adenoarcinoma em adenoma correlaciona-se com o tamanho da lesão (maior que 2 cm), com sua estrutura histológica (tubular ou vilosa) e com o grau de displasia. Uma lesão séssil maior que 4 cm apresenta risco de 40% de albergar adenocarcinoma, enquanto um adenoma tubular menor que 1 cm raramente contém área de carcinoma. Os adenocarcinomas intramucosos (limitados até a muscular da mucosa) apresentam baixo potencial de metástases, pois os vasos linfáticos localizam-se abaixo da muscular da mucosa. O tumor é considerado invasivo quando ultrapassa a muscular da mucosa.

▸ **Adenoma tubular.** É o tipo mais comum, compreendendo cerca de 75% dos pólipos neoplásicos, podendo ser solitário (esporádico) ou múltiplo (associado à síndrome de polipose familial). A lesão é mais comum no cólon e no reto (90%), mas

pode ocorrer em outros locais, como estômago e intestino delgado. As lesões são geralmente pequenas (menores que 1 cm) e sésseis; quando crescem, tornam-se pediculadas (Figura 22.64 A). Histologicamente, o adenoma tubular é constituído por glândulas tubulares revestidas por epitélio colunar alto, pseudoestratificado, com diferentes graus de displasia (Figura 22.64 B).

▸ **Adenoma viloso.** É menos frequente do que o adenoma tubular, compreendendo cerca de 10% dos pólipos neoplásicos. O adenoma viloso tem pior prognóstico: o risco de transformação maligna é dez vezes maior do que o do adenoma tubular. O tumor localiza-se nos 25 cm distais do intestino grosso e manifesta-se em indivíduos após a sexta década. A lesão é geralmente única, maior do que o adenoma tubular, e apresenta manifestações clínicas mais frequentes do que os demais tipos de adenomas. O tumor apresenta projeções papilíferas na superfície; sua base de implantação é séssil, ampla(Figura 22.65 A). Ao exame histológico, as projeções papilíferas são revestidas por epitélio colunar alto pseudoestratificado, com diferentes graus de displasia. Displasia de alto grau está presente em 10% dos casos (Figura 22.65 B); transformação maligna com invasão do estroma ocorre em 30 a 50% dos casos. O adenoma viloso é descoberto em geral por sangramento retal; ocasionalmente, apresenta hipersecreção de muco, com perda de proteínas e potássio.

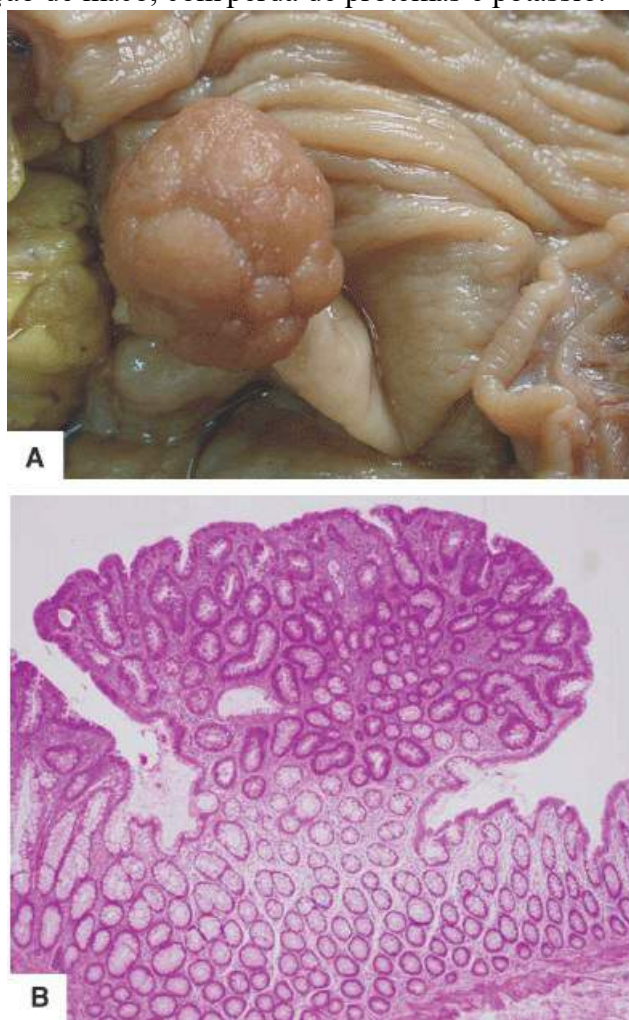



Figura 22.64 Adenoma tubular do cólon. **A.** Lesão polipoide com superfície lobulada. **B.** O pólipo é constituído por glândulas tubulares revestidas por epitélio colunar alto com displasia de baixo grau.

▸ **Adenoma tubuloviloso.** Compreende 15 a 20% dos pólipos neoplásicos, tem a mesma localização dos adenomas tubulares e apresenta-se como tumoração séssil ou pediculada, contendo estruturas tubulares e vilosas. O risco de transformação maligna é proporcional à quantidade do componente viloso na lesão.

▸ **Adenoma/pólipo séssil serrilhado.** Trata-se de lesão séssil ou plana que se origina predominantemente no cólon proximal. A arquitetura serrilhada das criptas é similar à do pólipo hiperplásico, embora nos adenomas o aspecto serrilhado ocorra em toda extensão das glândulas, incluindo a base das criptas e as suas ramificações laterais (Figura 22.66). A lesão é importante, porque é precursora do câncer do cólon associado a instabilidade de microssatélites (ver adiante).

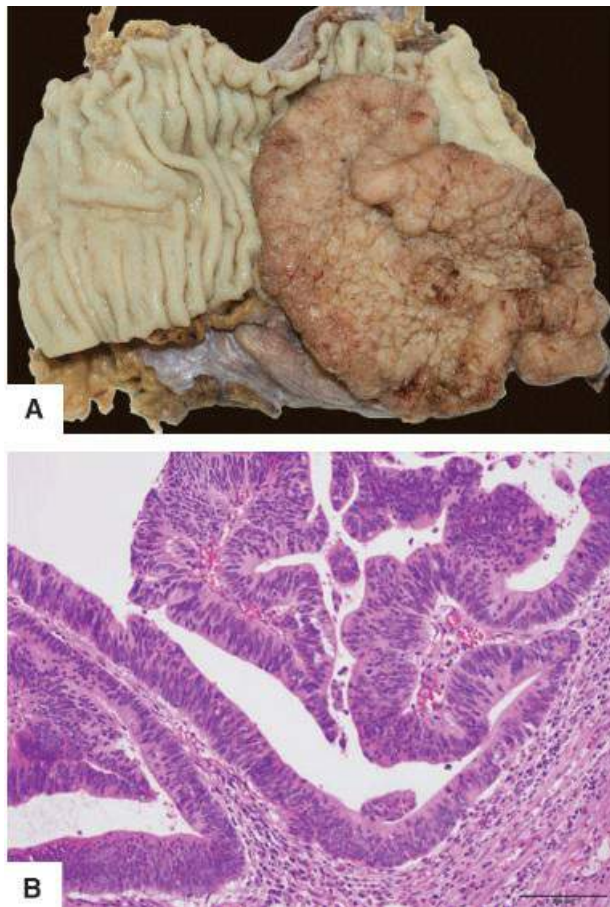



Figura 22.65 Adenoma viloso do cólon. **A.** Lesão séssil de aspecto papilífero. **B.** Aspecto histológico da lesão, mostrando displasia de alto grau. O epitélio é pseudoestratificado e mostra perda da orientação basal dos núcleos e da produção de mucinas.

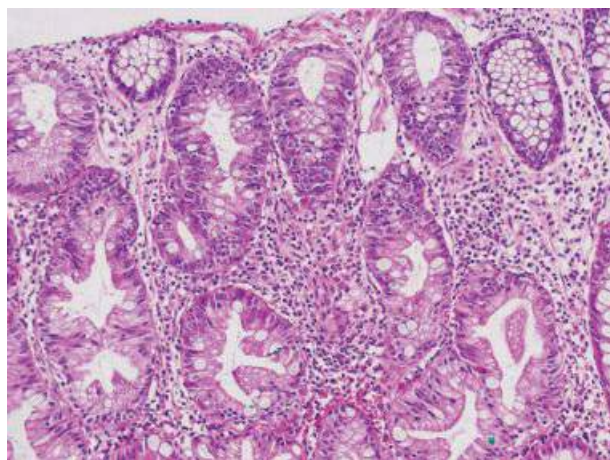



Figura 22.66 Adenoma/pólipo séssil serrilhado. Glândulas revestidas por epitélio colunar alto com borda interna serrilhada.

Síndromes de polipose familial

A *polipose familial do cólon* é doença genética de herança autossômica dominante, com alta penetrância, causada por mutações no gene *APC* (*adenomatous polyposis coli,* ver Capítulo 10). A doença caracteriza-se por numerosos pólipos (adenomas), variando de dezenas a milhares, que recobrem a mucosa do cólon (Figura 22.67). A entidade compreende as formas clássica, atenuada, síndrome de Gardner e síndrome de Turcot, dependendo do tipo de mutação envolvida. Na *forma clássica*, os pacientes desenvolvem 500 a 2.500 adenomas (100 lesões são necessárias para o diagnóstico), localizados predominantemente no cólon descendente e no sigmoide, podendo comprometer também o reto, ceco, intestino delgado e estômago. A doença manifesta-se geralmente na segunda ou terceira décadas de vida, e o risco para desenvolvimento de câncer do cólon é de 100% nos indivíduos não tratados. Por isso mesmo, o tratamento profilático é colectomia total. Na *forma atenuada*, os pacientes desenvolvem menor número de adenomas (em média, 50 lesões), que se localizam preferencialmente no cólon proximal. O risco de transformação maligna é menor, em torno de 50%.

A *síndrome de Gardner* é variante incomum da polipose familial do cólon, de herança autossômica dominante, caracterizada pela associação de adenomas com lesões extraintestinais, como osteomas na mandíbula, no crânio e nos ossos longos, cistos epidérmicos e fibromatose; menos frequentemente, associam-se anormalidades na dentição e maior frequência de tumores na tireoide e no duodeno. A *síndrome de Turcot* é outra variante rara, em que tumores do SNC (geralmente

gliomas) associam-se a polipose.

Figura 22.67 Polipose familial do cólon. Lesões polipoides múltiplas, de tamanhos variados, na mucosa do cólon.

■ Tumores malignos

Cerca de 95% dos tumores malignos do intestino grosso são representados por adenocarcinomas. As demais neoplasias malignas compreendem linfomas, tumor carcinoide e tumores mesenquimais.

Carcinogênese colônica

O carcinoma colorretal inclui os tipos: (1) esporádico (não hereditário), que corresponde à maioria dos casos e ocorre em indivíduos sem história familial; (2) hereditário, que inclui: (a) polipose familial do cólon (*familial adenomatous polyposis – FAP*), de herança autossômica dominante; (b) carcinoma hereditário sem polipose (*hereditary nonpoliposis colorectal cancer – HNPCC*).

Fatores ambientais, particularmente hábitos alimentares e estilo de vida, constituem os principais fatores de risco para o desenvolvimento de câncer do cólon. Estudos de genética molecular demonstram que múltiplas alterações envolvendo perda da função de genes supressores de tumor e ativação de oncogenes são necessárias para aquisição do fenótipo maligno. O câncer do cólon pode desenvolver-se por duas vias: (1) via *APC*/β-catenina, que é ativada na sequência adenoma-carcinoma; (2) via de instabilidade de microssatélites, relacionada com defeitos no reparo do DNA. Em ambas as vias, há acúmulo de mutações, sucessivas e somativas, mas que diferem nos genes envolvidos e nos mecanismos de aparecimento. Alterações epigenéticas, como silenciamento de genes por metilação do DNA ou microRNA, favorecem a progressão da neoplasia.

A via da *sequência adenoma-carcinoma* (*APC*/β-catenina) é responsável por 80% dos carcinomas esporádicos do cólon e caracteriza-se por mutações precoces no gene *APC*. Como se trata de gene supressor de tumor, ambas as cópias do gene precisam estar afetadas (mutações ou alterações epigenéticas) para que o fenótipo neoplásico se manifeste. O produto do gene *APC* é um regulador negativo da β-catenina, proteína citoplasmática que faz parte da via de sinalização *WNT* (ver Figura 8.5). Em condições normais, a proteína APC liga-se à β-catenina, levando à degradação desta. Com a perda da função da proteína APC, a β-catenina fica livre e desloca-se ao núcleo, onde ativa fatores de transcrição (MYC e ciclina D1) e induz proliferação celular. Mutações adicionais ocorrem, incluindo ativação do oncogene *K-RAS*, que favorece a proliferação celular e diminui a apoptose. A progressão neoplásica associa-se a mutações em outros genes supressores de tumor, como *SMAD2* e *SMAD4*, que participam da via de sinalização TGF-β, inibidora da proliferação celular. Mutações no gene *TP53* são encontradas em 70% dos cânceres do cólon, surgem na etapa de progressão da neoplasia e levam a instabilidade genômica, que é uma das principais características da via de carcinogênese *APC*/β-catenina (Figura 22.68).

A via de *instabilidade de microssatélites* (IMS) caracteriza-se por alterações em genes de reparo do DNA. Os produtos desses genes (*hMSH2, hMLH1, MSH6, hPMS1* e *hPMS2*) são "revisores" do DNA, pois detectam erros ocorridos durante a sua replicação (erros de pareamento). Sem reparo do DNA, erros de replicação não são corrigidos, resultando em acúmulo de mutações no genoma. Microssatélites são pequenas sequências repetitivas de nucleotídeos (três a cinco pares de bases) altamente polimórficas no genoma e muito sujeitas a mutações. Mutações em microssatélites são um bom marcador de defeitos nos genes de reparo do DNA. Microssatélites podem situar-se na região codificadora ou promotora de vários genes, como os envolvidos na proliferação celular (p. ex., *TGF*-β) ou apoptose (p. ex., *BAX*). Mutações nesses genes aumentam a multiplicação das células ou diminuem a apoptose, permitindo a expansão de clones celulares transformados. Tais anormalidades moleculares podem ser reconhecidas pela ausência, à imuno-histoquímica, das proteínas de reparo do DNA (MLH1 e MSH2) ou pela análise de microssatélites. O gene *MLH1* pode tornar-se inativo também por metilação do seu promotor. Carcinomas com instabilidade de microssatélites ocorrem na síndrome de Lynch ou do *câncer do cólon hereditário não associado à polipose (HNPCC*). A síndrome HNPCC é responsável por apenas 2 a 4% dos casos de câncer colônico; os tumores ocorrem em indivíduos jovens (abaixo de 50 anos), predominam no cólon direito, são adenocarcinomas pouco diferenciados ou mucinosos, têm reação linfoide e apresentam evolução clínica mais favorável.

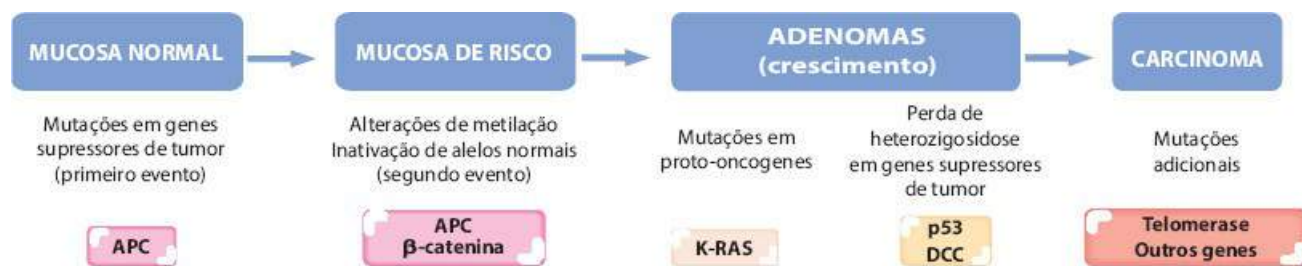



Figura 22.68 Carcinogênese do cólon. Via da sequência adenoma-carcinoma. *APC* = gene *adenomatous poliposis coli; DCC* = gene *deleted in colon carcinoma.*

O diagnóstico da síndrome HNPCC baseia-se nos critérios de Bethesda e Amsterdam: (1) pelo menos três membros da família devem ser portadores de carcinoma do cólon, comprovado histologicamente, devendo um deles ser parente em primeiro grau dos outros dois; deve ser excluída polipose familial do cólon; (2) pelo menos duas gerações sucessivas devem ser afetadas; (3) o carcinoma deve ocorrer antes de 50 anos em pelo menos um dos pacientes. A identificação de pacientes com a síndrome HNPCC é importante pelo alto risco de desenvolvimento de segundo tumor no cólon e em outros órgãos, como endométrio, ovário, pâncreas e pelas diferenças no tratamento e prognóstico. Um grupo de carcinomas esporádicos com alta instabilidade de microssatélites (*hMLH1*) apresenta ativação do oncogene *BRAF*; são tumores com maior índice de recidiva e pior prognóstico.

Adenocarcinoma

O cólon é uma das sedes mais frequentes de neoplasias malignas do organismo. Cerca de 70% dos casos de câncer do trato gastrointestinal ocorrem no cólon. O adenocarcinoma colônico é o terceiro câncer mais frequente na Europa e nos Estados Unidos; no Brasil, é o terceiro câncer mais comum em homens, sendo responsável por 5% dos casos de câncer na população masculina, e o segundo tipo de câncer mais frequente em mulheres, contribuindo com 6,4% de todos os cânceres (INCA 2014). Devido à sua alta frequência e fácil acesso para diagnóstico, o câncer do cólon tem sido bastante investigado. O pico de incidência é entre 60 e 79 anos; 20% dos casos ocorrem antes de 50 anos.

A alimentação é o principal fator ambiental envolvido na carcinogênese colônica. Altas taxas de câncer do cólon associam-se a: (1) dieta pobre em fibras vegetais e rica em gorduras, carnes vermelhas e carboidratos refinados. O menor teor de fibras não absorvíveis na alimentação leva a redução do bolo fecal, aumenta o tempo de trânsito intestinal e altera a microbiota intestinal. Nessa situação, alta concentração de produtos oxidativos da degradação de carboidratos por bactérias e pequeno volume de fezes possibilitam maior tempo de contato do bolo fecal com a mucosa do cólon; (2) alta ingestão de carnes vermelhas resulta em maior taxa de colesterol, o que aumenta a síntese e a excreção de ácidos biliares, os quais podem ser convertidos em agentes cancerígenos pelas bactérias intestinais; (3) a carência de vitaminas A, C e E na alimentação resulta em aumento de radicais livres de O_2; (4) obesidade e inatividade física aumentam o risco do tumor, conforme mostram estudos epidemiológicos. A incidência do adenocarcinoma colônico é maior em indivíduos com peso 40% acima do ideal. Produtos da degradação de alimentos ricos em gordura geram radicais livres de O_2, que são carcinogênicos.

O carcinoma do cólon é mais frequente no reto/sigmoide (70% dos casos), seguindo-se ceco e cólon ascendente (22%), cólon transverso e descendente. A lesão apresenta várias formas macroscópicas: polipoide (vegetante), ulceroinfiltrativa, anular-constritiva e difusa. As três primeiras são as mais comuns.

As lesões *polipoides* ou *vegetantes*, mais comuns no cólon direito e relativamente raras no cólon esquerdo, crescem em direção à luz como massas fungoides ou em couve-flor e geralmente adquirem grandes dimensões (Figura 22.69). Como no ceco a luz intestinal é ampla e o conteúdo fecal predominantemente líquido, as manifestações clínicas são tardias, e não raramente o tumor é diagnosticado pelas metástases. Por essa razão, o prognóstico é ruim, apesar de o tumor geralmente ter crescimento lento e ser bem diferenciado.

O tipo *ulceroinfiltrativo* é o mais comum, cresce em superfície e em profundidade e infiltra-se na parede; por isso, com frequência é estenosante (Figura 22.70). A lesão forma grande úlcera de fundo necrótico e bordas elevadas, duras e irregulares. A forma *anular-constritiva* é comum especialmente no reto e no sigmoide e rara no cólon direito. Inicia-se como pequena lesão elevada ou massa polipoide na mucosa, que tende a crescer acompanhando a circunferência do intestino. O tumor cresce pouco em direção à luz, mas infiltra-se na parede de modo circular e tende a ulcerar (Figura 22.71). A estenose deve-se à reação desmoplásica do estroma induzida pelas células neoplásicas. Por essa característica constritiva, é conhecido como tumor *em anel de guardanapo.* O segmento proximal dilata-se, havendo estase fecal e úlceras na mucosa. Como este tipo dá manifestações clínicas mais precoces, o seu diagnóstico é mais precoce.

Histologicamente, as características dos tumores do cólon direito são similares às do cólon esquerdo, não sendo possível distinguir pela morfologia as vias moleculares envolvidas na carcinogênese. Trata-se de adenocarcinoma geralmente bem diferenciado, constituído por células colunares com diferentes graus de atipias (displasia). A diferença

principal com adenomas é a invasão, que pode atingir todas as camadas da parede (Figura 22.72). A capacidade de produzir muco é variada, mas não é abundante na maioria dos tumores. Variantes histológicas raras incluem carcinoma mucinoso (coloide), basaloide (cloacogênico), adenoescamoso, de células escamosas, de células em anel de sinete e indiferenciado de pequenas células.

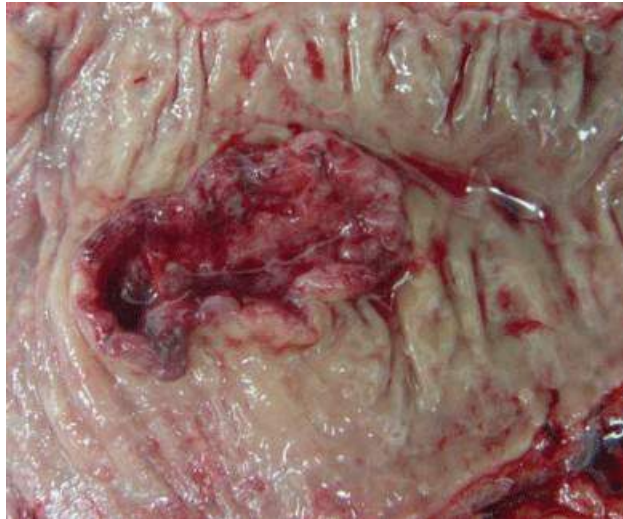



Figura 22.69 Adenocarcinoma do cólon direito. Lesão séssil com bordas elevadas e centro ulcerado.

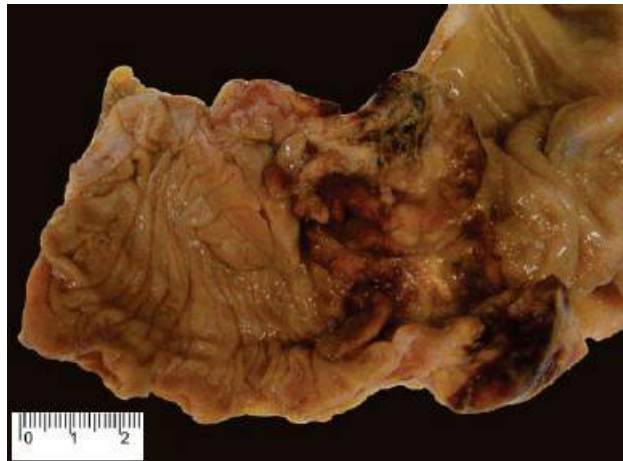



Figura 22.70 Adenocarcinoma do cólon esquerdo. Lesão infiltrativa envolvendo toda a circunferência da luz intestinal.

Figura 22.71 Adenocarcinoma anular e estenosante do sigmoide, com acentuada dilatação da região proximal ao tumor.

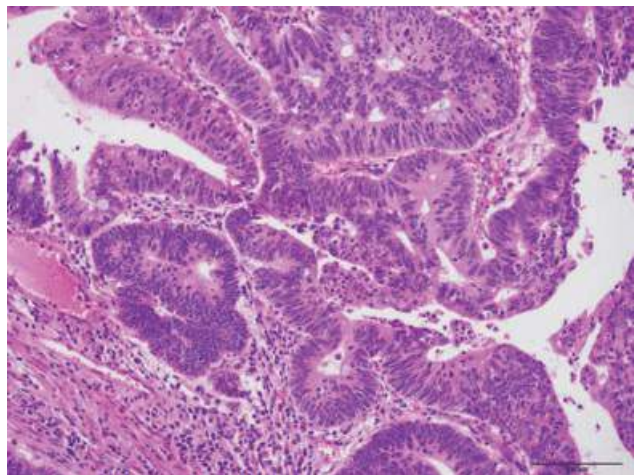



Figura 22.72 Adenocarcinoma bem diferenciado do cólon. Glândulas irregulares revestidas por epitélio com atipias celulares de alto grau.

Evolução | Prognóstico

O câncer do cólon e do reto desenvolve-se insidiosamente, podendo permanecer assintomático por longo tempo. No ceco e no cólon direito, o tumor é clinicamente silencioso, manifestando-se com sinais inespecíficos de fadiga, fraqueza e anemia ferropriva. Nos do cólon esquerdo, as lesões manifestam-se por obstrução intestinal progressiva, com alterações do hábito intestinal, e por alterações nas fezes (fezes em fita), associados a diarreia e perda de sangue nas fezes (evidente ou como sangue oculto).

Os principais fatores prognósticos são profundidade de invasão do tumor na parede intestinal e metástases. Os locais mais frequentes de metástases são os linfonodos regionais, fígado, pulmões e ossos. Como a drenagem venosa do cólon é feita pelo sistema portal, o fígado é o órgão com maior frequência de metástases. Os fatores prognósticos do câncer do cólon e reto foram identificados por Dukes e Kirklin e modificados por Astler e Coller. Com base neles, foi estabelecida a classificação TNM (tumor, nódulo linfático, metástase), que é utilizada para avaliar a extensão do tumor no hospedeiro (estádio) no momento do diagnóstico (Quadro 22.7). O estadiamento é estabelecido pelo exame anatomopatológico da peça cirúrgica. A sobrevida correlaciona-se com o estádio.

Quadro 22.7 Classificação TNM do carcinoma do cólon e reto	
T (Tumor)	
Tis	Carcinoma *in situ* ou intramucoso
T1	Tumor invade a submucosa
T2	Tumor invade a muscular própria
T3	Tumor invade a serosa ou tecidos moles pericólicos ou perirretais não peritonializados
T4	Tumor perfura o peritônio visceral ou invade órgãos ou estruturas adjacentes
N (Linfonodos regionais)	
Nx	Linfonodos não avaliáveis
N0	Ausência de metástases (em linfadenectomia regional contendo 12 ou mais linfonodos)
N1	Metástases em 1 a 3 linfonodos regionais
N2	Metástases em 4 ou mais linfonodos regionais
M (Metástases a distância)	
Mx	Não avaliável
M0	Ausência de metástases
M1	Presença de metástases

Tumores do canal anal

O canal anal corresponde à porção terminal do cólon limitada no terço superior pelo anel anorretal e inferiormente pelo

ânus. Histologicamente, a porção superior é constituída por epitélio glandular do reto, seguindo-se uma área de epitélio de transição, enquanto o terço inferior (distal) é revestido por epitélio estratificado pavimentoso. Os tumores do canal anal compreendem o carcinoma de células escamosas associado a infecção pelo vírus do papiloma humano (HPV), o carcinoma basaloide (cloacogênico) derivado das células basais imaturas do epitélio de transição e o adenocarcinoma derivado da mucosa retal.

O *carcinoma de células escamosas* é o mais comum, compreende 75% dos casos e acomete de preferência indivíduos idosos (sexta ou sétima décadas), com pequena preponderância em mulheres; em imunossuprimidos (infectados pelo HIV), pode aparecer em indivíduos mais jovens. Homossexuais masculinos são grupo de risco, tendo a doença relação com a infecção pelo HPV (Figura 22.73). Macroscopicamente, o tumor apresenta-se como pequena úlcera ou fissura que se infiltra na parede da região. Microscopicamente, trata-se de carcinoma de células escamosas com diferentes graus de diferenciação, sendo frequente diferenciação basaloide. Os dados mais importantes para o prognóstico são o estádio do tumor (pT) e acometimento linfonodal.

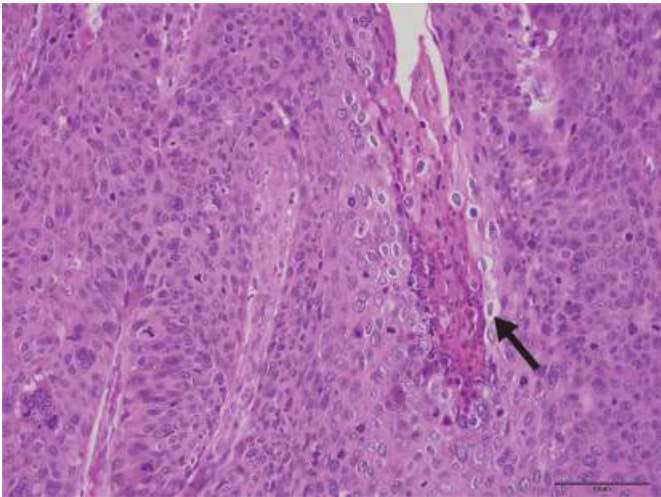



Figura 22.73 Carcinoma de células escamosas do canal anal associado a infecção por HPV. A seta indica coilocitose.

Linfomas

O trato gastrointestinal é o local mais frequente de linfomas extranodais. Mais da metade dos casos ocorrem no estômago, 20 a 30% no intestino delgado e 5 a 20% no colon. O principal fator de risco para as doenças linfoproliferativas intestinais são imunodeficiências. Os linfomas de células B são mais frequentes do que os de células T, enquanto as lesões agressivas, de alto grau, predominam sobre os linfomas indolentes. Duas entidades ocorrem somente no trato gastrointestinal: a doença imunoproliferativa do intestino delgado (DIPID) e o linfoma de células T enteropático. Os linfomas não Hodgkin do trato gastrointestinal estão listados no Quadro 22.8. Os principais tipos estão descritos adiante.

▸ **Linfomas de células B do tipo MALT intestinal.** Como no estômago, a maioria dos linfomas de células B do intestino é do tipo MALT (tipo ocidental), que deve ser distinguido da doença imunoproliferativa do intestino delgado (ver adiante) por suas características clínicas e epidemiológicas. Os linfomas MALT intestinais ocorrem em pessoas idosas e manifestam-se por melena ou sinais de obstrução intestinal. Quando no intestino grosso, pode haver história prévia de doença inflamatória intestinal. Na maioria dos casos, as lesões são únicas, e qualquer região do intestino pode estar envolvida (Figura 22.74). Acometimento de linfonodos mesentéricos é comum, mas disseminação além da cavidade abdominal é rara. O comportamento clínico não é favorável como nos linfomas gástricos. Histologicamente, do ponto de vista imunofenotípico e de genética molecular, são idênticos ao linfoma MALT gástrico. Nas lesões de baixo grau, há folículos linfoides evidentes rodeados por infiltrado neoplásico de células semelhantes a centrócitos, frequentemente com diferenciação plasmocitária. Lesões linfoepiteliais estão presentes, porém são mais difíceis de serem identificadas do que no estômago. Os linfomas de alto grau são mais comuns, mas com frequência encontra-se um componente de baixo grau subjacente.

Quadro 22.8 Linfomas não Hodgkin do trato gastrointestinal
Linfoma de células B
Linfoma do tecido linfoide associado a mucosa (MALT)
Linfoma B tipo MALT de baixo grau
Linfoma B tipo MALT de alto grau
Doença imunoproliferativa do intestino delgado (DIPID)
Linfoma de células do manto

Linfoma de Burkitt ou Burkitt-*like*
Outros tipos correspondentes aos linfomas nodais
Outros linfomas não associados a enteropatia
Linfoma de células T enteropático
Linfoma de células T associado a enteropatia
Outros linfomas não associados a enteropatia

Figura 22.74 Linfoma MALT intestinal. Lesão infiltrativa na parede intestinal.

▸ **Doença imunoproliferativa do intestino delgado (DIPID).** Corresponde a um tipo de linfoma MALT descrito inicialmente em populações da região mediterrânea e que se distingue dos demais por aspectos epidemiológicos e pela síntese anormal de uma proteína (cadeia pesada da imunoglobulina A) pelas células neoplásicas. O tumor surge em adultos jovens que apresentam má absorção intestinal acentuada e infiltrado linfoplasmocitário difuso na mucosa do intestino delgado. Nas fases iniciais, após tratamento com antibióticos podem desaparecer a má absorção e o infiltrado linfoplasmocitário. Na maioria das vezes, há espessamento da parede do intestino proximal e aumento de linfonodos mesentéricos, identificando-se massas tumorais nas fases mais avançadas. Reconhecem-se três estágios da doença: (a) infiltrado linfoplasmocitário confinado à mucosa e aos linfonodos mesentéricos; (b) infiltrado linfoide nodular na mucosa, que se estende à submucosa; (c) massa tumoral, com transformação para linfoma de alto grau (Figura 22.75).

Figura 22.75 Doença imunoproliferativa do intestino delgado. Infiltração da mucosa por numerosos nódulos.

O infiltrado plasmocitário alarga as vilosidades intestinais, mas as células não invadem a parede nem se identificam mitoses. Células neoplásicas com padrão de centrócitos formam agregados pequenos (estágio A) ou grandes (estágio B) em torno das criptas epiteliais, formando as lesões linfoepiteliais. Os folículos reacionais variam em número, e sua colonização pelas células neoplásicas resulta na formação dos nódulos linfoides do estágio B. Pode haver diferenciação plasmocitária e transformação blástica intrafolicular com evolução para linfoma de alto grau. Os linfonodos mesentéricos, que estão envolvidos desde as fases iniciais da doença, apresentam sinusoides repletos de plasmócitos e, em fase mais avançada, colonização folicular neoplásica. Estudos de rearranjo gênico demonstram monoclonalidade desde a fase inicial da doença (estádio A). A DIPID tem evolução prolongada e raramente ultrapassa a cavidade abdominal, exceto na fase de transformação

para linfoma de alto grau.

▸ **Linfoma de células do manto.** É um tipo agressivo de linfoma de células B que forma múltiplas lesões polipoides na mucosa, daí a designação *polipose linfomatosa*, as quais podem simular polipose familiar. A lesão é incomum, ocorre em indivíduos idosos, preferencialmente masculinos, e se manifesta com dor abdominal, às vezes acompanhada de melena. Qualquer segmento do trato gastrointestinal pode ser acometido, mas as lesões predominam na região ileocecal. A neoplasia dissemina-se para o fígado, baço, medula óssea e linfonodos periféricos. Os linfonodos mesentéricos são geralmente acometidos. Histologicamente, as lesões menores são constituídas por um único nódulo linfoide; as maiores apresentam infiltrado linfoide difuso ou nodular que desloca e oblitera as glândulas, mas não se encontram lesões linfoepiteliais. As células neoplásicas assemelham-se a centrócitos, expressam marcadores de células B maduras e são positivas para CD5.

▸ **Linfoma de Burkitt.** Trata-se de linfoma que se manifesta em crianças ou adultos jovens. Pode ser endêmico ou esporádico. Linfoma de Burkitt endêmico pode acometer o trato gastrointestinal, mas apresentação primária nesta sede é incomum. Ao contrário, o linfoma de Burkitt esporádico, ou *Burkitt-like*, apresenta-se na maioria das vezes como linfoma intestinal, na região ileocecal; manifesta-se com dor abdominal, intussuscepção e sintomas obstrutivos. Há evidências de que esse linfoma origina-se do tecido linfoide associado à mucosa, mas suas características clínicas e patológicas são distintas dos linfomas MALT. Para outras informações sobre o linfoma de Burkitt, ver Capítulo 25.

▸ **Linfoma de células T enteropático.** Este linfoma é de alto grau, origina-se de linfócitos intraepiteliais da mucosa do intestino delgado e constitui complicação da doença celíaca. Mais frequente no jejuno, caracteriza-se por lesões múltiplas que formam úlceras circunferenciais. Acomete indivíduos idosos, com discreto predomínio no gênero masculino; em geral, há história de má absorção desde a infância. Há casos que apresentam má absorção intestinal, ulceração da mucosa e linfocitose intraepitelial maciça, porém sem resposta à retirada do glúten da alimentação. Histologicamente, as células T (CD30+) infiltram o epitélio, são pleomórficas e pequenas, médias ou grandes. A mucosa jejunal não acometida apresenta atrofia e linfocitose intraepitelial. A lesão se dissemina para o fígado, baço, medula óssea e linfonodos mesentéricos. A sobrevida em cinco anos é menor que 20%.

Hemorroidas

Hemorroidas (varizes anorretais) são dilatações venosas consequentes a aumento persistente da pressão venosa nos plexos venosos do reto e do canal anal. Hemorroidas podem ser internas, externas ou mistas. As internas originam-se do plexo hemorroidário superior, cuja drenagem é para o sistema portal; localizam-se acima do esfíncter anal e são recobertas pela mucosa anal. As externas formam-se no plexo hemorroidário inferior, que drena para o sistema cava inferior; situam-se abaixo do esfíncter anal e são revestidas por pele. As hemorroidas são frequentes, comprometem preferencialmente indivíduos acima de 50 anos e mulheres grávidas. Os principais fatores predisponentes incluem esforço durante a defecação associado a constipação intestinal, estase venosa na gestação e hipertensão portal. As manifestações clínicas são dor e sangramento retal; a principal complicação é trombose.

Macroscopicamente, encontram-se mamilos hemorroidários de volume variado. Histologicamente, são vistas veias com parede delgada, dilatadas, tortuosas e congestas.

▸ Apêndice cecal

Apendicite

Inflamação aguda é o processo patológico mais frequente do apêndice cecal, sendo a apendicite a principal causa de abdome agudo cirúrgico. A doença ocorre predominantemente em crianças e jovens do gênero masculino (2:1 ou 3:2), especialmente na segunda e terceira décadas. Em cerca de 7% dos casos, surge antes de cinco ou após 60 anos de idade.

Os dois principais fatores envolvidos na etiopatogênese de inflamação no apêndice são obstrução da luz e invasão bacteriana. Obstrução por fecálitos, tecido linfoide, parasitos, corpos estranhos, tumores e outros fatores leva a retenção de muco e distensão do órgão, que resulta em compressão venosa e hipóxia. Esta induz lesão epitelial e favorece colonização bacteriana, resultando em resposta inflamatória local.

Na fase inicial, o apêndice apresenta-se congesto, edemaciado e aumentado de volume, com serosa opaca e coberta por exsudato fibrinopurulento que se estende ao mesoapêndice e aos tecidos adjacentes (forma supurativa) (Figura 22.76). A inflamação inicia-se na base das criptas, com exsudato de neutrófilos que se dissemina por todas as camadas do órgão (inflamação flegmonosa). A lesão pode evoluir com ulceração da mucosa e destruição das demais camadas (forma gangrenosa). O achado morfológico que define o diagnóstico de apendicite aguda é infiltração das camadas musculares do órgão por exsudato de neutrófilos, característico de inflamação supurativa.

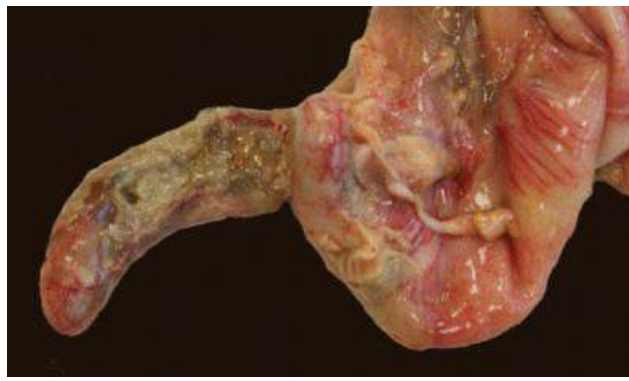



Figura 22.76 Apendicite aguda. Apêndice cecal congesto com peritonite fibrinopurulenta.

O quadro clínico tem início súbito com dor ou desconforto abdominal, na região periumbilical, acompanhado de náuseas, vômitos, defesa abdominal, febre e dor na fossa ilíaca direita. O leucograma mostra quase sempre leucocitose com desvio à esquerda. Estes sinais e sintomas, porém, não são exclusivos de apendicite aguda, pois podem ocorrer em outros processos patológicos abdominais, como salpingite aguda, gravidez ectópica rota e calculose das vias biliares. Como o diagnóstico nem sempre é fácil, muitos apêndices retirados cirurgicamente não apresentam apendicite.

Perfuração é a principal complicação da apendicite; ocorre quando há necrose da parede (gangrena) por comprometimento vascular por trombose, edema e compressão por fecálito. A parede torna-se cianótica e friável e rompe-se. Perfuração leva a peritonite generalizada ou localizada (abscesso periapendicular). Outras complicações da apendicite aguda são pileflebite, trombose da veia porta, abscessos hepáticos e bacteriemia.

Tumores

A neoplasia mais frequente do apêndice cecal é o tumor neuroendócrino bem diferenciado (*tumor carcinoide*, ver Sistema APUD, Capítulo 29). Trata-se de lesão situada geralmente na porção distal do apêndice, descoberta na maioria das vezes incidentalmente no exame do órgão removido por outras causas.

Outros tumores compreendem adenomas e adenocarcinomas produtores de muco, que podem levar à obstrução e dilatação do apêndice, simulando apendicite. A dilatação cística do apêndice por acúmulo de muco é designada *mucocele*; ocorre por obstrução da luz por fecálito ou por adenomas/adenocarcinomas produtores de muco. Quando a mucocele se rompe, a liberação de células neoplásicas e de muco na cavidade peritoneal resulta em massas gelatinosas designadas *pseudomixoma peritoneal*.

▸ Ânus

Fissura anal

Afecção frequente na prática médica, a fissura anal consiste em solução de continuidade superficial, linear e localizada na linha média posterior. Fatores predisponentes compreendem traumatismos, infecções, estase venosa, diarreia e doença inflamatória intestinal, principalmente doença de Crohn. A lesão manifesta-se por dor intensa que se inicia nas evacuações, persiste e com frequência se acompanha de sangramento anal. Como a evacuação desencadeia dor, os pacientes passam a evitar a defecação, o que causa mais endurecimento das fezes e agrava o quadro.

Abscesso e fístula anais

Abscesso e fístula representam fases distintas de um mesmo processo patológico: infecção bacteriana das glândulas anais, cujos ductos se localizam na submucosa e na muscular do reto distal e do canal anal. O abscesso é agudo e a fístula, crônica. Dependendo da sua localização em relação ao esfíncter anal, abscesso e fístula podem ser interesfincterianos, transesfincterianos ou extraesfincterianos. O mais frequente é o abscesso perianal (50 a 75%); a lesão é superficial, dolorosa e recidiva como fístula após incisão ou drenagem. Os abscessos profundos são de tratamento mais difícil; podem ficar quiescentes, cronificar ou sofrer agudização, originando nova fístula.

▸ Peritônio

Ascite

Ascite é o acúmulo de líquido (transudato ou exsudato seroso) na cavidade peritoneal. Como é um tipo de edema, ascite resulta dos mecanismos patogenéticos descritos no Capítulo 9. Ascite é um sinal clínico muito frequente e importante e acompanha inúmeras doenças, particularmente cardíacas, hepáticas e renais. As causas mais comuns são: (1) hiperemia passiva crônica, como na insuficiência cardíaca; (2) hipertensão portal; (3) hipoproteinemia, por lesão de hepatócitos, desnutrição ou síndrome nefrótica; (4) inflamações do peritônio; (5) tumores no peritônio e de órgãos abdominais.

O aspecto e a constituição do líquido ascítico variam de acordo com a causa (transudato ou exsudato). Se há obstrução e ruptura do ducto torácico, o líquido peritoneal torna-se leitoso, e a ascite é chamada quilosa. Quando a ascite é volumosa, pode haver elevação do diafragma, compressão das bases pulmonares e dispneia. Em certos casos, o líquido ascítico atinge a cavidade pleural através de vasos linfáticos e causa hidrotórax, principalmente à direita. Ascite pode complicar-se com

peritonite, chamada *peritonite bacteriana espontânea*, especialmente em pacientes com cirrose hepática. O exame citológico do líquido ascítico pode identificar sua causa (neoplasias malignas, inflamações etc.).

Hemoperitônio

Hemoperitônio consiste em coleção de sangue na cavidade peritoneal. As causas principais são gravidez tubária ou ovariana, endometriose do ovário ou do peritônio, ruptura de aneurismas ou de vísceras (baço, fígado) e traumatismos. A consequência mais grave é o choque. Sangue no peritônio irrita a serosa (irritação química) e provoca inflamação (peritonite estéril). Em consequência desta, formam-se aderências ou bridas entre vísceras e peritônio, que podem resultar em torção, estrangulamento e obstrução intestinal.

Pneumoperitônio

Ar na cavidade peritoneal constitui o pneumoperitônio, que pode ser: (1) espontâneo, causado por perfuração de órgãos ocos ou de pneumatose intestinal; (2) traumático; (3) idiopático. As complicações principais são embolia gasosa, pneumocele (herniação de parte do saco peritoneal contendo gás) e enfisema subcutâneo.

Peritonites

▸ **Peritonite bacteriana.** É emergência médica grave secundária a inflamação de órgãos abdominais, como apendicite, úlcera péptica perfurada, diverticulite, colecistite, salpingite, perfuração intestinal por infarto, febre tifoide e colite ulcerativa. Frequentemente, acompanha-se de íleo paralítico e choque séptico. Os microrganismos mais envolvidos são *E. coli*, *Clostridium*, salmonela, pseudomonas, *Staphylococcus aureus* e estreptococos β-hemolíticos. A inflamação pode ser localizada ou difusa. Morfologicamente, é constituída por exsudato de fibrina e neutrófilos, que recobrem a superfície das vísceras e da parede abdominal. Durante a evolução, podem formar-se abscessos subdiafragmáticos, na fossa ilíaca ou nas goteiras paracólicas e aderências fibrosas, generalizadas ou circunscritas.

A *peritonite bacteriana espontânea* ocorre sem fonte aparente de contaminação peritoneal (p. ex., perfuração intestinal) e resulta da colonização do peritônio por microrganismos intestinais. Tal peritonite ocorre tipicamente em indivíduos com ascite por cirrose hepática ou em crianças com síndrome nefrótica. Tal inflamação parece favorecida por redução na barreira mucosa intestinal, disfunção de células de Kupffer e diminuição da opsonização de anticorpos pela baixa quantidade de proteínas no líquido ascítico.

▸ **Peritonite tuberculosa.** Atualmente incomum, pode ser localizada ou generalizada. A forma localizada associa-se à tuberculose de órgãos abdominais, como intestinos e tubas uterinas. A forma difusa caracteriza-se por nódulos caseosos disseminados na cavidade abdominal (Figura 22.77). A lesão pode resultar em aderências peritoneais.

▸ **Peritonite química.** É inflamação aguda, geralmente difusa, causada pela liberação de bile ou suco gástrico, duodenal ou pancreático na cavidade peritoneal. Pode haver contaminação bacteriana secundária.

▸ **Outras peritonites.** Peritonite pode associar-se a doenças por fungos (paracoccidioidomicose, criptococos, cândida), parasitos (ameba, estrongiloides, áscaris) e corpos estranhos. O talco induz inflamação granulomatosa do tipo corpo estranho que pode resultar em aderências fibrosas peritoneais.

Figura 22.77 Tuberculose peritoneal: múltiplos nódulos com necrose caseosa disseminados na gordura mesentérica.

▸ **Retroperitonite esclerosante.** Também conhecida como fibrose retroperitoneal idiopática, caracteriza-se por fibrose densa associada a infiltrado linfoide que pode comprometer também o mesentério (mesenterite esclerosante). A fibrose pode envolver os ureteres e causar hidronefrose. Apesar de a sua etiologia ser desconhecida, é considerada integrante da doença esclerosante relacionada com a imunoglobulina 4 (IgG4), que se caracteriza por fibrose densa em vários órgãos.

Cistos do mesentério

São pouco frequentes e têm tamanhos variados. Podem ser volumosos, a ponto de serem palpáveis ou comprimirem órgãos abdominais. São geralmente congênitos (entéricos, urogenitais, linfáticos etc.), mas podem resultar de traumatismos (hematomas ou coleções de quilo), parasitoses (hidatidose) ou de pancreatite (pseudocisto); às vezes, são neoplásicos.

Tumores

As células mesoteliais que revestem o peritônio podem originar mesoteliomas similares aos da pleura e do pericárdio. São lesões raras, agressivas, de mau prognóstico, associadas quase sempre à exposição ao asbesto. Predominam no gênero masculino, na sexta década. Tumores de tecidos moles, benignos ou malignos, também podem originar-se no peritônio ou retroperitônio. O tumor desmoplásico de pequenas células é lesão agressiva que se forma em crianças e adultos jovens; o tumor tem características similares ao sarcoma de Ewing e a translocação recíproca *t*(11;22) (p13;q12), que resulta na fusão dos genes *EWS* e *WT1*.

Além de tumores primários, que são raros, metástases peritoneais são mais frequentes, principalmente de tumores gastrointestinais, do pâncreas e dos ovários. Como já comentado, disseminação e proliferação de células mucossecretoras originadas de tumores benignos ou malignos do ovário e de mucocele do apêndice podem resultar no *pseudomixoma peritoneal*.

Leitura complementar

BARBOSA, AJA, MIRANDA, CG. Atrophic body gastritis: A Challenge for the Presumptive Endoscopic and Histologic Diagnosis of Autoimmune Gastritis. Gastrointestinal Endoscopy, Oliviu Pascu (Ed.), ISBN: 978-953-307-385-9, InTech, 2011. DOI: 10.5772/24759. Available from: http://www.intechopen.com/books/gastrointestinal-endoscopy/atrophic-body-gastritis-a-challenge-for-the-presumptive-endoscopic-and-histologic-diagnosis-of-autoi.

ESHMURATOV, A, NAH, JC, KIM, N *et al*. The correlation of endoscopic and histological diagnosis of gastric atrophy. *Dig Dis Sci, 55*:1364-75, 2010.

FEICHTER, S, MEIER RUGE, WA, BRUDER, E. The histopathology of gastrointestinal motility disorders in children. *Semin. Pediatr. Surg., 18(4)*: 206-11, 2009.

GREEN, PHR, CELLIER, C. Medical Progress: Celiac Disease. *New. Engl. J. Med., 357*(17):1731-43, 2007.

JAIN, R, CHETTY, R. Gastric hyperplastic polyps: a review. *Dig. Dis. Sci., 54*:1839-46, 2009.

JASS, JR. Colorectal cancer: a multipathway disease. *Critical Reviews in Oncogenesis, 12*:273-87, 2006.

JASS, JR. Gastrointestinal polyposes: clinical, pathological and molecular features. *Gastroenterol Clin. North. Am., 35(4)*:927-46, 2007.

KAYE, PV, HAIDER, SA *et al*. Barrett's dysplasia and the Vienna classification: reproducibility, prediction of progression and impact of consensus reporting and p53 immunohistochemistry. *Histopathology, 54*:699-712, 2009.

KUMAR, V, ABBAS, AK, ASTER, JC. Robbins and Cotran Pathologic Basis of Disease. 9th ed. Philadelphia, Saunders Elsevier, 2015.

LAMPS, L, WAMPS, LW. Appendicitis and infections of the appendix. *Seminars in Diagnostic Pathology, 21*: 86-97, 2004.

LAMPS, LW. Infective disorders of the gastrointestinal tract. *Histopathology, 50*:55-63, 2007.

MARTUCCIELLO, G. Hirschsprung's disease, one of the most difficult diagnoses in pediatric surgery: a review of the problems from clinical practice to the bench. *Eur. J. Pediatr. Surg., 18(3)*:140-9, 2008.

National Institutes of Health Consensus Development Statement on Celiac Disease. *Gastroenterology, 128*:s1-s9, 2005.

ODZE, RD. Pathology of displasia and cancer in inflammatory bowel disease. *Gastroenterol. Clin. North. Am., 35*:533-52, 2006.

STROBER, W, FUSS, I, MANNON, P. The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *J. Clin. Invest.*, *117(3)*:514-21, 2007.

THRIFT, AP, KRAMER, JR, QURESHI, Z *et al*. Age at onset of GERD symptoms predicts risk of Barrett's esophagus. *Am. J. Gastroenterol*.. 108(6):915-22., 2013.

XAVIER, RJ, PODOLSKY, DK. Unraveling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature, 448*:427-34, 2007.

YACHIMSKI, P, PURICELLI, WP *et al*. Patient predictors of histopathologic response after photodynamic therapy of Barrett's esophagus with high-grade dysplasia or intramucosal carcinoma. *Gastrointest. Endosc., 69*:205-12, 2009.

YERIAN, L. Histology of metaplasia and dysplasia in Barrett's esophagus. *Surg. Oncol. Clin. N. Am., 18*:411-22, 2009.

ZULLO, A, HASSAN, C, CRISTOFARI, F *et al*. Effects of *Helicobacter pylori* eradication on early stage gastric mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma. *Clin. Gastroenterol. Hepatol*., 8: 105-110, 2010.

23

Fígado e Vias Biliares

Venâncio Avancini Ferreira Alves ■ Evandro Sobroza de Mello

Fígado

Aspectos da normalidade

O fígado é o maior órgão do corpo, correspondendo de 1,8 a 3,1% do peso corpóreo. Dependendo do biotipo, no homem adulto seu peso varia de 1.400 a 1.800 g, enquanto na mulher é de 1.300 a 1.500 g. Seu peso relativo é maior em fetos e crianças, correspondendo a 4 a 5% do peso ao nascimento a termo e 3% ao final do primeiro ano de vida.

Situado no hipocôndrio direito, com borda superior na altura da quinta costela e a inferior junto ao rebordo costal, o fígado é mantido em sua posição anatômica pelos pedículos vasculares e pelos ligamentos falciforme, coronário, hepatorrenal, triangular direito e triangular esquerdo. Tais ligamentos representam desdobramentos do peritônio que cobre o órgão em sua maior parte e forma a cápsula de Glisson, que dá consistência e resistência ao parênquima hepático.

Anatomicamente, o fígado é dividido em lobos direito, esquerdo, caudado e quadrado, situando-se a vesícula biliar na face inferior do lobo direito. Do ponto de vista cirúrgico, o órgão é dividido em oito segmentos (Figura 23.1 A), cada qual representando uma unidade anatômica, com irrigação sanguínea e drenagem biliar independentes. Na conceituação de Couinaud, a segmentação é determinada pelo sistema venoso portal, sendo a ramificação do sistema arterial hepático secundária à do venoso. Enquanto os ramos arteriais e da veia porta, vasos linfáticos e ductos biliares correm juntos, as veias hepáticas efluentes seguem curso independente, em posição intersegmental.

A constatação de que praticamente não existem anastomoses macroscópicas entre os vasos sanguíneos e entre os ductos biliares dos vários segmentos mostrou-se de grande importância cirúrgica, pois possibilita, além de lobectomias, também a retirada de segmentos individualizados (segmentectomias). O segmento I (lobo caudado) é uma estrutura independente dos dois hemifígados, pois suas estruturas vasculares e biliares se relacionam com as estruturas dos lados direito e esquerdo, indistintamente. O hemifígado esquerdo é dividido nos segmentos II a IV, e o direito, nos segmentos V a VIII.

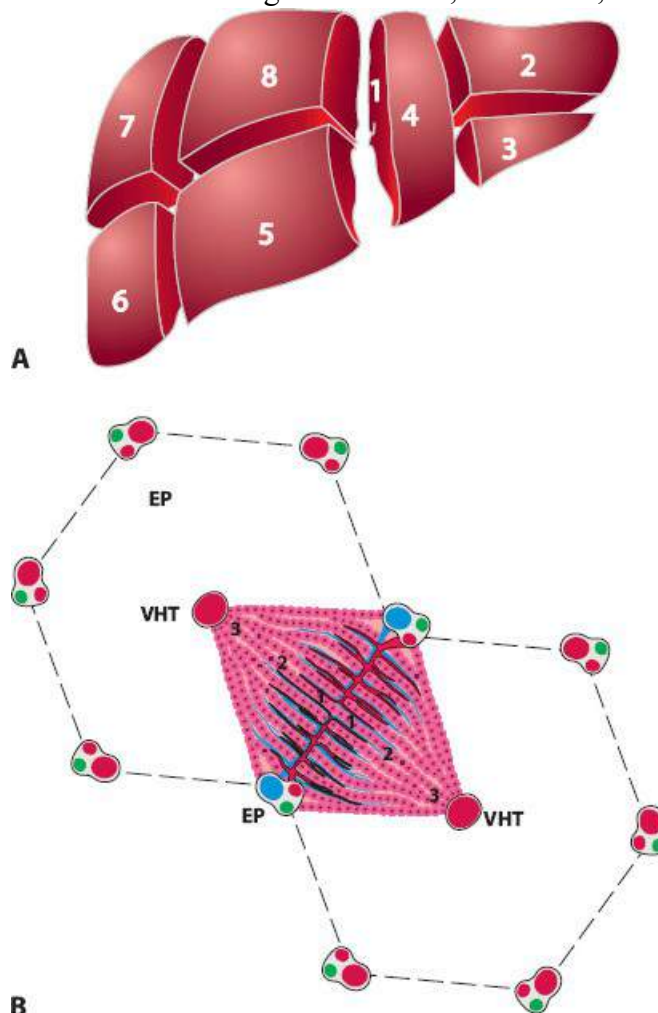



Figura 23.1 A. Segmentação do fígado. Os números correspondem aos segmentos hepáticos. **B.** Visão integrada do ácino de Rappaport e do lóbulo hepático. EP = espaço portal; VHT = vênula hepática terminal.

O fígado possui dupla circulação aferente, que entra no órgão pelo hilo hepático na superfície posteroinferior do lobo direito. A artéria hepática, ramo do tronco celíaco, fornece sangue com alta tensão de O_2, correspondendo a aproximadamente 30 a 40% do volume sanguíneo hepático, sendo os demais 60 a 70% trazidos pela veia porta (formada pelas veias mesentéricas superior e inferior e pela veia esplênica), que drena o sangue proveniente dos intestinos, do pâncreas e do baço. O sistema vascular eferente é constituído pelas veias hepáticas direita e esquerda, também chamadas supra-hepáticas, que desembocam na veia cava inferior. Os vasos linfáticos dirigem-se aos linfonodos do hilo hepático, que drenam preferencialmente para os linfonodos celíacos; parte da drenagem linfática é feita para linfonodos torácicos ou mediastinais. A inervação do órgão se faz pelo plexo hepático, o qual contém fibras simpáticas de T7 a T10 que se anastomosam com o plexo celíaco, com os nervos vagos direito e esquerdo e com o nervo frênico direito; as ramificações nervosas acompanham as da artéria hepática e dos ductos biliares até os tratos portais menores. Algumas fibras nervosas delicadas penetram nos lóbulos, formando uma rede entre os hepatócitos e estendendo-se à parede sinusoidal, por vezes chegando até a vênula hepática terminal.

A bile, produzida nos hepatócitos, é drenada dos hepatócitos por estruturas especializadas intercelulares (canalículos biliares) para os canais de Hering, estruturas periportais intermediárias, revestidas por hepatócitos e por colangiócitos; essas estruturas são fonte de *células progenitoras hepáticas*, que têm potencial de diferenciação tanto hepatocelular como biliar. A árvore biliar é formada por ductos de calibre crescente: os menores (*dúctulos interlobulares*) têm diâmetro de 15 a 100 μm e confluem para os *ductos septais*, os quais possuem mais de 100 μm e são revestidos por epitélio biliar simples, colunar; estes se juntam para formar os *ductos segmentares*, que medem mais de 400 μm e são circundados por glândulas peribiliares; a partir deles formam-se os *ductos lobares*, direito e esquerdo, os quais se unem no *ducto hepático comum*. Este, após a entrada do ducto *cístico*, passa a chamar-se *ducto colédoco*. Distalmente, o colédoco caminha por trás da primeira porção do duodeno em um sulco posterior na cabeça do pâncreas e termina na papila duodenal. Esta trajetória é importante especialmente por causa de obstruções de natureza inflamatória, calculosa e, em especial, neoplásica. Como se verá no final do capítulo, a diferenciação da natureza biliar ou pancreática de uma neoplasia de região ampular, ainda que difícil, tem relevância biológica e clínica.

A unidade funcional do fígado foi considerada o *lóbulo hepático*, descrito em 1833 por Kiernan em porcos, segundo o qual o lóbulo é uma estrutura hexagonal em cuja periferia se encontram espaços portais e, no centro, a veia centrolobular. Este conceito, embora ultrapassado em parte, possibilita visualização histopatológica bidimensional. O conceito de *ácino hepático* proposto por Rappaport baseia-se na microvasculatura, redefinindo aspectos morfológicos e funcionais. Cada ácino corresponde a porção de parênquima com forma e tamanhos irregulares, tendo como eixo ou hilo o espaço portal. O ácino simples compreende a vênula hepática terminal (veia centrolobular) e ocupa setores adjacentes de campos hexagonais vizinhos (Figura 23.1 B). De acordo com a proximidade com o espaço portal, o ácino é dividido em três zonas: zona 1, periportal; zona 3, perivenular; e zona 2, mediozonal. O comportamento dos hepatócitos nas três zonas, além de variações no gradiente de oxigenação, também mostra diferenças funcionais, predominando, na zona 1, gliconeogênese e reprodução celular, com mitocôndrias mais numerosas e volumosas; na zona 3, predomina a lipogênese, a formação de pigmentos e os processos de biotransformação. Nesta zona perivenular concentram-se a desidrogenase e o citocromo P-450. O fato de a síntese de glutamina-sintase ser restrita a essa região é útil para o delineamento da zona 3 em estudos imuno-histoquímicos e para a avaliação de seu comportamento em diversas doenças. Além da heterogeneidade de função, as zonas são afetadas de modo diverso nas diferentes lesões e doenças. Três ou mais ácinos simples se agrupam para formar os chamados *ácinos complexos*, sendo o *aglomerado acinar* formado pela junção de três ou quatro ácinos complexos.

Cerca de 80% do fígado são constituídos por hepatócitos, os quais se distribuem em trabéculas, que são cordões com um ou dois hepatócitos de espessura, sustentados por delicada trama de fibras reticulares (colágeno tipo IV). Os hepatócitos que circundam os espaços portais formam a *placa limitante*, cuja identificação é importante em várias condições patológicas, como nas hepatites crônicas, em que podem ser alvo da *hepatite de interface*. A maior parte do estroma é constituída pelos tratos portais, onde se encontram nervos, vasos sanguíneos, linfáticos, ductos biliares e colágeno tipo I. A grande predominância de hepatócitos confere ao fígado certa consistência e pouca resistência a traumatismos, que podem resultar em laceração do órgão.

A circulação sanguínea aferente converge na rede sinusoidal hepática, onde se misturam o sangue da artéria hepática e o sangue da veia porta. O efluxo venoso faz-se por meio das veias hepáticas terminais (centrolobulares), as quais confluem para formar o sistema supra-hepático.

Os *hepatócitos* são células epiteliais relativamente homogêneas, com aproximadamente 30 μm de maior dimensão e que têm duas faces. A *face sinusoidal* contém numerosos microvilos e é banhada pelo espaço de Disse, onde se desenvolve intensa atividade de absorção e excreção. Na base dos microvilos, são encontrados vacúolos de secreção que continuamente realizam exocitose. A *face canalicular* também apresenta microvilos, que servem como parede do canalículo biliar. A superfície canalicular é isolada das outras faces por complexos juncionais que incluem junções íntimas (*tight*), junções de comunicação (*gap-junctions*) e desmossomos. As junções íntimas formam uma barreira para macromoléculas entre o canalículo biliar e o restante do espaço intercelular.

À microscopia eletrônica (Figura 23.2), o *núcleo* dos hepatócitos é regular; os nucléolos, muito evidentes, podem ser múltiplos. A ploidia varia com a idade, podendo ser encontrados, em indivíduos adultos, núcleos até octaploides. As mitocôndrias são abundantes e volumosas.

Os *ribossomos*, que formam o retículo endoplasmático granuloso (REG) abundante, são responsáveis pela discreta basofilia citoplasmática à microscopia de luz. Neles, ocorre a síntese de diversas proteínas, como albumina, fatores da coagulação e grande número de enzimas. No *retículo endoplasmático liso* (REL), que corresponde à fração microssomal, ocorre conjugação da bilirrubina e existe o sistema P-450, responsável pela destoxificação de fármacos e toxinas. Também no REL são sintetizados esteroides, entre os quais colesterol e ácidos biliares, assim como são conjugados os mesmos com os aminoácidos glicina e taurina. A administração contínua de certos fármacos (p. ex., fenobarbital) estimula, por indução enzimática, a proliferação do REL, tendo tal fato repercussões na interpretação de alterações histopatológicas do fígado e em condutas terapêuticas.

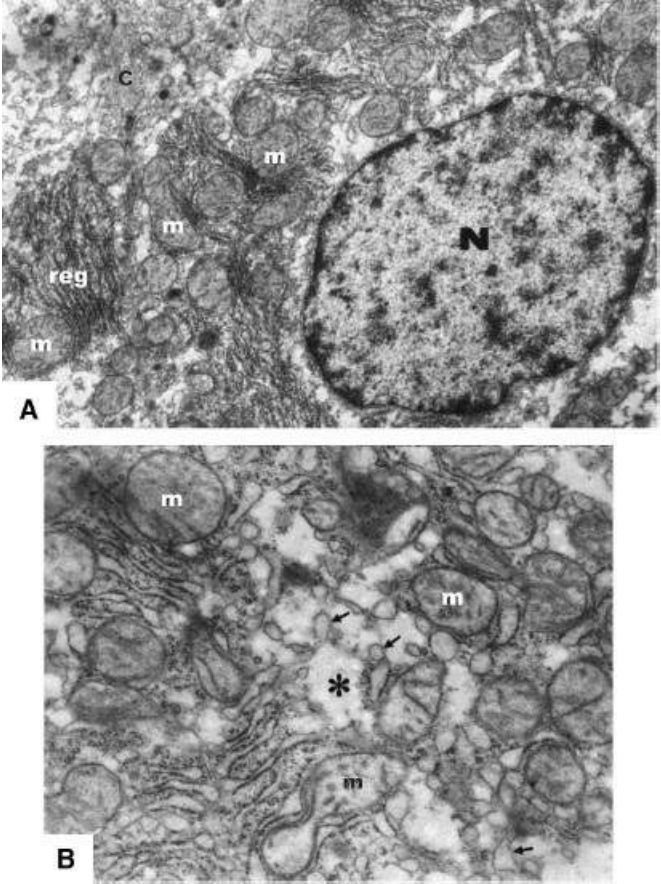



Figura 23.2 A. Micrografia eletrônica de hepatócito mostrando numerosas cisternas do retículo endoplasmático granular (reg), dispostas em paralelo, em íntima associação com mitocôndrias (m). Canalículo (C), núcleo (N); ampliação de 9.100×. **B.** Aumento maior evidenciando cisternas do retículo endoplasmático liso (*setas*) em meio a áreas claras na matriz citoplasmática (*asterisco*) correspondentes a imagem negativa de depósitos de partículas de glicogênio, habitualmente extraídas durante o processamento técnico do material. Mitocôndrias (m); ampliação de 24.000×.

Os *lisossomos* são corpos densos pericanaliculares cuja função é armazenar e liberar enzimas hidrolíticas, as quais eventualmente podem destruir a célula; têm importância funcional e diagnóstica por entrarem no ciclo biológico das organelas citoplasmáticas e por acumularem várias substâncias, como ferritina, lipofuscina, bilirrubina e cobre. O *aparelho de Golgi* é formado por um sistema de vesículas pericanaliculares, onde a bile é preparada para excreção. O *citoesqueleto* inclui microfilamentos, filamentos intermediários e microtúbulos; estes últimos, positivos à imuno-histoquímica para actina, são responsáveis pela motilidade celular e canalicular, interferindo no fluxo biliar e na função dos microfilamentos.

A estrutura fenestrada e relativamente aberta dos *sinusoides hepáticos* permite contato íntimo do sangue com os hepatócitos e as células sinusoidais. Entre o revestimento sinusoidal e o hepatócito, encontra-se o *espaço de Disse*, que, além de permitir estreito contato entre metabólitos e microvilosidades do polo sinusoidal, também origina linfa, que é drenada para os espaços portais e desempenha importante papel na formação de ascite. As *células endoteliais* formam a parede dos sinusoides e possuem poros que permitem a troca de fluidos e partículas entre o sangue e o espaço de Disse. No fígado normal, não existe membrana basal ao longo dos sinusoides. As *células de Kupffer* são macrófagos móveis; estímulos variados (p. ex., infecções sistêmicas) provocam sua hipertrofia e hiperplasia, passando a englobar endotoxinas por endocitose e a secretar várias substâncias, como TNF, citocinas e várias enzimas. As *células estreladas* (*células de Ito*) localizam-se no espaço de Disse e participam do metabolismo e do acúmulo de vitamina A; em condições patológicas, podem se transformar em miofibroblastos, os quais secretam laminina e vários tipos de colágeno, sendo muito importantes em

diversas doenças em que há neformação conjuntiva no órgão.

Biópsia hepática

Desde 1883, quando Paul Erlich se propôs estudar o conteúdo de glicogênio do fígado diabético, a biópsia hepática (BH) por agulha ou cirúrgica tem tido indicações cada vez mais amplas, transformando-se hoje em valioso instrumento de diagnóstico, avaliação prognóstica e monitoramento terapêutico em muitas doenças hepáticas.

▶ **Biópsia cirúrgica.** A biópsia em cunha fornece amostras relativamente extensas do parênquima, devendo ser colhida a até 4 cm de profundidade, sendo fácil a hemostasia se o fragmento for delgado; deve-se evitar colheitas rasas, amostrando apenas as porções superficiais do órgão.

▶ **Biópsia por agulha.** Atualmente, é mais utilizada a agulha Trucut, modificação da agulha de Vim-Silverman, que funciona como guilhotina para colher a amostra; é preferida a de "calibre 14", com diâmetro de 2,05 mm. Para o estadiamento das hepatopatias crônicas, é importante evitar agulhas de calibre menor (*gauge* 18 ou superior), pois septos fibrosos são menos representados.

Na maioria dos casos, a biópsia é feita pela via intercostal (às cegas). A via laparoscópica apresenta grandes vantagens, já que permite visão macroscópica do fígado, sua superfície externa, a vasculatura abdominal e outros aspectos da cavidade abdominal relevantes para o diagnóstico. Além disso, a visão direta permite seleção da área a ser biopsiada, o que é de grande utilidade para orientação do patologista. Apesar dessas vantagens, a laparoscopia é um método invasivo. Atualmente, prefere-se a biópsia orientada por ultrassom, sobretudo na exploração diagnóstica de lesões profundas no parênquima, inacessíveis à visão laparoscópica. A via transjugular é utilizada em pacientes com distúrbios da coagulação (biópsia percutânea contraindicada) ou em casos de ascite incontrolável.

Em virtude da facilidade operacional, da segurança para o paciente e, sobretudo, do alto grau de informação diagnóstica e evolutiva que oferece, a BH tem indicação em quase todas as hepatopatias, sendo especialmente útil em situações de comorbidades, quando se espera que a análise histopatológica indique quais fatores podem ser mais responsabilizados pela lesão hepática.

Contraindicações

Ascite oferece dificuldades à biópsia às cegas, já que o fígado "flutua" no líquido ascítico, impedindo abordagem firme pela agulha. Outra contraindicação são os distúrbios da coagulação sanguínea, pelo risco de sangramento Considera-se como limite de segurança atividade de protrombina de 50%.

Amostragem

A amostragem do parênquima colhido e sua representatividade são fundamentais, já que a finalidade da BH é fazer o diagnóstico de doenças em fragmentos de 10 mg, ou seja, 1/150.000 da massa total do órgão. Tal precisão deve-se ao caráter difuso da maioria das doenças hepáticas, como hepatites agudas e crônicas, esteatose, doenças de depósito e cirrose. Mesmo assim, a heterogeneidade do acometimento pode induzir a erros de amostragem. Nas hepatites crônicas, é possível que em uma área a arquitetura lobular esteja preservada, enquanto em outras já sejam surpreendidos nódulos (Figura 23.3). Além disso, é possível que de um fragmento para outro haja variação quanto à extensão da necrose.

O problema de amostragem é maior em lesões focais, nas quais a biópsia traz resultados mais precisos quando orientada por métodos de imagem. É o caso de tumores e, muito especialmente, da hiperplasia nodular focal. Este hamartoma, achado relativamente frequente em necrópsias e laparotomias, tem estrutura nodular muito semelhante à da cirrose, mas sem quaisquer manifestações clínicas, funcionais ou vasculares desta. Por isso mesmo, é fundamental que o clínico alerte o patologista sobre o caráter localizado da lesão. Outras vezes, a biópsia por agulha pode não ser suficiente para se estabelecer um diagnóstico definitivo; é o caso das síndromes ductopênicas, nas quais é importante determinar a relação entre o número de ductos biliares interlobulares e o de espaços portais.

Os principais consensos recomendam que a amostra tenha mais de 1,5 cm de extensão, 0,2 cm de calibre e pelo menos 10 espaços portais completos. Mesmo assim, em algumas situações, como na esquistossomose hepática, em que a lesão, mesmo difusa, apresenta alterações mais relevantes na porção central do fígado, é possível que a biópsia por agulha não atinja as regiões mais comprometidas pela fibrose de Symmers, dando a ideia equivocada de fígado histologicamente normal em casos sob suspeita clínica de esquistossomose mansônica.

Complicações

Sangramento é consequência inevitável da biópsia hepática, devendo ser considerado complicação quando o paciente apresenta alterações hemodinâmicas, requerendo tratamento clínico, com reposição volêmica, ou intervenção cirúrgica, com laparotomia e laqueadura do vaso sangrante. Esta complicação ocorre geralmente dentro das primeiras 24 h após a biópsia; estima-se sua incidência em torno de 0,2% dos casos, sendo entretanto necessária vigilância devido ao ocasional relato de choque hemorrágico até sete dias após a biópsia. A mortalidade é muito baixa, da ordem de 0,015%. Ainda como complicações, raramente podem surgir fístulas arteriovenosas, hemobilia ou septicemia.

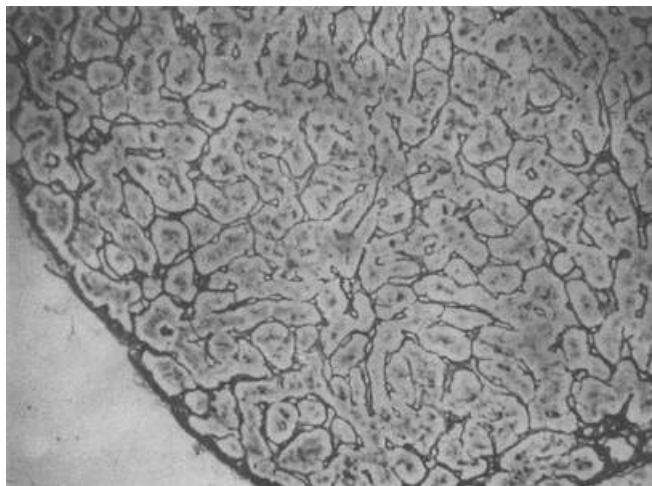



Figura 23.3 Nódulo cirrótico em caso interpretado, na lâmina corada pela HE, como parênquima hepático normal. A impregnação do retículo pela prata mostra condensação de fibras colágenas na periferia do nódulo. Notam-se ainda desorientação das trabéculas e atividade regenerativa, caracterizada por placas duplas de hepatócitos.

▸ Principais lesões hepáticas

De modo simplificado, as principais condições patológicas com acometimento do fígado compreendem: (a) inflamações, como hepatites agudas ou crônicas e esteato-hepatites; (b) lesões da árvore biliar, como malformações e colangites; (c) alterações vasculares, que atingem principalmente os ramos venosos portais, como ocorre na esquistossomose, ou o sistema de drenagem do órgão, como doença veno-oclusiva ou trombose das veias hepáticas. Insuficiência cardíaca também é importante causa de distúrbios no segmento pós-sinusoidal da circulação hepática.

Diversos agentes agressores causam destruição hepatocitária e neoformação conjuntiva no órgão, podendo culminar em várias formas de cirrose. As complicações mais importantes das cirroses são hipertensão portal, insuficiência hepatocelular e transformação neoplásica. Para o diagnóstico morfológico das hepatopatias, o patologista conta com um vasto conjunto de procedimentos, que incluem, além da microscopia de luz convencional, análise histoquímica e imuno-histoquímica, microscopia eletrônica e métodos de biologia molecular, conforme mostrado no Capítulo 2. As principais lesões histológicas estão descritas a seguir.

Degenerações e acúmulos intracelulares

▸ **Balonização ou tumefação de hepatócitos.** Sendo o fígado um órgão eminentemente parenquimatoso, as alterações hepatocelulares têm importância diagnóstica maior do que a própria resposta exsudativa nas inflamações. Balonização ou tumefação de hepatócitos resulta de alterações funcionais na bomba de sódio, com retenção citoplasmática de quantidade apreciável de água e desse íon (ver Capítulo 5). Tumefação hepatocitária tem expressão máxima nas hepatites virais agudas, podendo acompanhar-se de destrabeculação e necrose de hepatócitos. Uma variante é a balonização hepatocelular, que origina as chamadas células claras, encontradas em esteato-hepatites.

▸ **Acúmulos intracelulares.** Entre as muitas moléculas que se acumulam nos hepatócitos, destacam-se os triglicerídeos (esteatose), que são visualizados como gotículas não coradas no citoplasma. Os depósitos podem ser *microvesiculares*, quando se encontram numerosos vacúolos que não deslocam o núcleo celular, que permanece central, como na esteatose aguda da gravidez e em algumas intoxicações medicamentosas; ou *macrovesiculares*, quando um único vacúolo de gordura ocupa grande parte da célula e desloca o núcleo para a periferia; tal padrão é mais frequente nas esteato-hepatites e na hepatite C crônica. Diversos distúrbios no metabolismo de carboidratos, inclusive diabetes melito e glicogenoses, levam a acúmulo de glicogênio no citoplasma e no núcleo de hepatócitos. O *hialino de Mallory-Denk* consiste em depósito eosinofílico, amorfo, com aspecto floculado e distribuído de modo irregular no citoplasma dos hepatócitos (Figura 23.4). Tal corpúsculo tem importância diagnóstica como marcador de hepatite alcoólica, embora possa ser encontrado em muitas outras doenças do fígado, como esteato-hepatites não alcoólicas, colestases crônicas, doença de Wilson, hiperplasia nodular focal, carcinoma hepatocelular e intoxicação por medicamentos (p. ex., amiodarona e maleato de perexilina). De natureza proteica, o hialino de Mallory resulta de alterações na organização dos filamentos intermediários que compõem o citoesqueleto dos hepatócitos; à imuno-histoquímica, é positivo para ubiquitina e ceratinas 7 e 19.

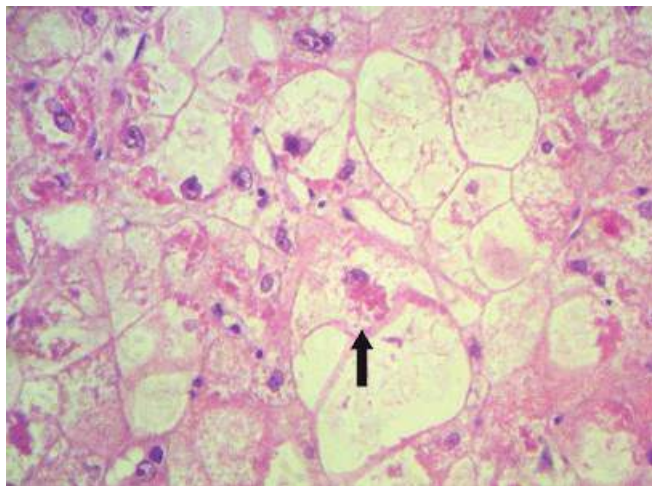



Figura 23.4 Hialino de Mallory-Denk em caso de esteato-hepatite. O hepatócito balonizado no centro do campo (*seta*) mostra grumos eosinofílicos que correspondem a agregados de proteínas do citoesqueleto e membranas celulares.

Morte celular

Nos tecidos normais, proliferação e morte das células mantêm o equilíbrio biológico. Como visto no Capítulo 5, apoptose é importante tanto em momentos funcionais (no desenvolvimento de órgãos e tecidos na embriogênese) como em processos patológicos. Muitas vezes, no entanto, a morte celular decorre de agressões variadas (biológica, física, química ou imunológica) e suscita resposta inflamatória, caracterizando necrose.

▸ **Apoptose.** Na apoptose, o citoplasma dos hepatócitos torna-se condensado e densamente eosinofílico, e os núcleos sofrem picnose, cariorrexe ou cariólise, chegando a desaparecer totalmente. As células retraídas que não se destacam das trabéculas são conhecidas como células escuras, as quais, quando caem na luz sinusoidal, constituem os chamados corpos acidófilos, descritos inicialmente por Councilman e mais tarde por Rocha Lima na febre amarela (Figura 23.5). À microscopia eletrônica, os corpos acidófilos correspondem a hepatócitos mumificados, com ou sem núcleo, nos quais as organelas se encontram retraídas. Por vezes, os corpos acidófilos contêm ferro ou outros pigmentos, como acontece também na febre amarela. Os corpúsculos de Councilman-Rocha Lima são encontrados em várias hepatopatias ou mesmo em fígados normais. Quando em grande número, a presença deles é marcador diagnóstico valioso de hepatites agudas.

▸ **Necrose.** Necrose de hepatócitos é achado comum em hepatopatias agudas ou crônicas. Sua localização no lóbulo hepático e sua extensão ajudam a definir a intensidade e, consequentemente, a natureza das doenças em que ocorre, sobretudo em hepatites agudas e crônicas e nas cirroses. Os principais tipos de necrose estão descritos a seguir.

■ **Necrose focal.** Compreende a destruição de hepatócitos isolados ou em pequenos agrupamentos, acometendo porções variáveis do parênquima. Devido ao rápido desaparecimento das células hepáticas destruídas, a necrose focal é identificada às vezes apenas pela presença de agregado de leucócitos bem delimitado em meio ao qual são vistos restos celulares (Figura 23.6). Em geral isolada e esparsa, ocorre em hepatites crônicas e define graus variáveis de atividade necroinflamatória lobular. Pode atingir maiores proporções nas formas graves de hepatite reativa inespecífica, como na febre tifoide. Nas hepatites agudas, a necrose focal adota padrão lítico, a *spotty necrosis* dos autores de língua inglesa, também conhecida como *drop-out necrosis*, uma vez que se caracteriza por desgarramento dos hepatócitos necróticos das suas trabéculas.

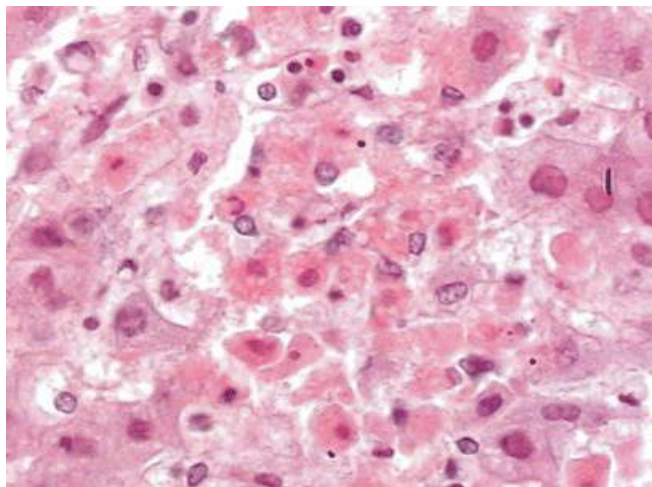



Figura 23.5 Corpos acidófilos representando apoptose hepatocelular em caso de febre amarela. (Cortesia do Dr. Leônidas Braga Dias Jr., Universidade Estadual do Pará.)

■ **Necrose confluente.**É lesão extensa que resulta da união de áreas contíguas de necrose, levando ao colapso do arcabouço reticular (septos passivos) e à formação de pontes que unem estruturas vasculares entre si (veias

centrolobulares entre si, tratos portais entre si ou veias centrolobulares a tratos portais) (Figura 23.7). Nos septos, pode haver deposição de colágeno e formação, a longo prazo, de anastomoses portossistêmicas intra-hepáticas. Quando a necrose é muito extensa, o grau de comprometimento dos ácinos pode ser completo (necrose panacinar), acometer numerosos deles (necrose multiacinar) ou levar a necrose (lobular) maciça. Outras vezes, porções substanciais do lóbulo são comprometidas, deixando, entre as áreas de necrose e colapso, outras de parênquima preservado, nas quais a intensa regeneração forma nódulos de parênquima que resulta no quadro de necrose submaciça (Figura 23.8). Tanto a necrose submaciça quanto a maciça são o substrato mais importante das hepatites classificadas clinicamente como fulminante e subfulminante.

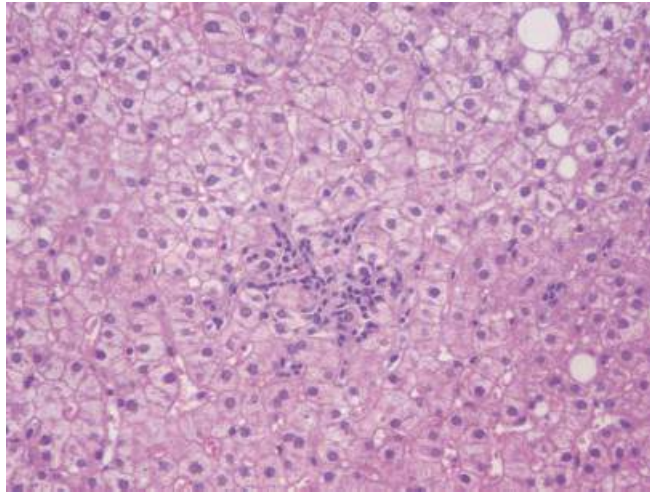



Figura 23.6 Necrose focal de hepatócitos, que ficam permeados por infiltrado mononuclear, predominantemente de linfócitos, em caso de hepatite viral.

■ **Necrose em saca-bocados**. A necrose em saca-bocados (NSB) (*piecemeal necrosis* em língua inglesa), que é o substrato da hepatite de interface, ocorre nas camadas de hepatócitos mais próximas dos espaços portais ou dos septos (*placa limitante* ou *interface mesênquima-parênquima* – Figura 23.9). No fígado com arquitetura preservada, a NSB corrói a placa limitante; quando existem alterações da arquitetura e/ou formação de nódulos, a NSB atinge o parênquima justasseptal. A NSB associa-se geralmente a infiltrado de mononucleares, ocorre caracteristicamente em hepatites crônicas ativas e deve-se a agressão da placa limitante por linfócitos T CD8+ (citotóxicos). À microscopia eletrônica, vê-se justaposição de hepatócitos com linfócitos, caracterizando a *peripolese*. Se há invaginação da membrana do hepatócito, com englobamento do linfócito, tem-se a *emperipolese*. A NSB acompanha-se da deposição ativa de matriz extracelular, sobretudo colágeno. Outras lesões simulam NSB: (1) transbordamento (*spill over*) do infiltrado inflamatório para o parênquima periportal, que pode dar a falsa impressão de NSB; (2) alterações da placa limitante lobular na hepatite A. Nos casos prolongados de hepatite A, a lesão na interface tem numerosos plasmócitos mas sem linfócitos T CD8+; (3) "NSB biliar". Nas colestases crônicas, os hepatócitos da placa limitante são lesados pelo acúmulo de ácidos biliares e adquirem aspecto xantomatoso conhecido como *colatestase*; (4) em algumas doenças metabólicas, os hepatócitos da placa limitante são lesados, o infiltrado inflamatório é mínimo ou discreto e a formação de fibras colágenas é discreta, embora possa evoluir para cirrose.

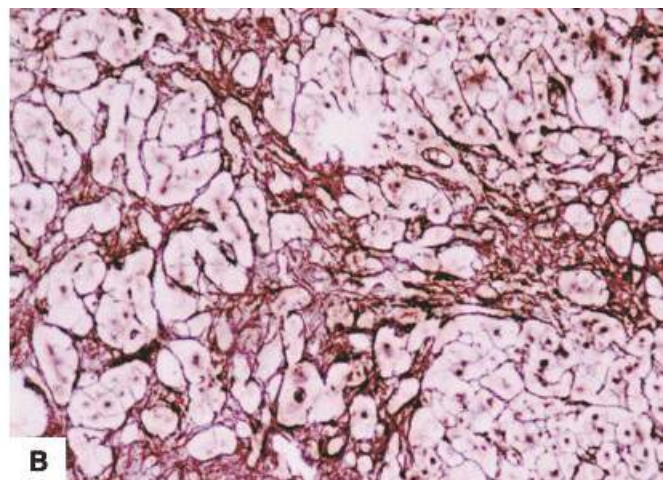
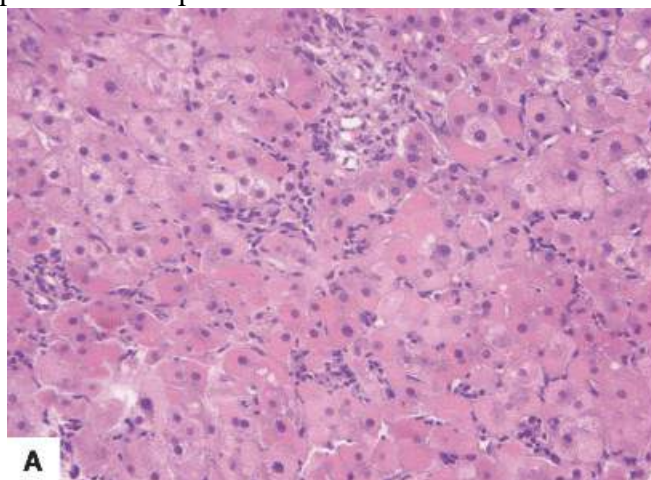



Figura 23.7 Necrose confluente de hepatócitos em caso de hepatite viral aguda. **A.** Observar intenso infiltrado inflamatório mononuclear em áreas de desaparecimento de hepatócitos. **B.** Colapso das fibrilas reticulares, demonstrando desestruturação das trabéculas hepatocitárias.

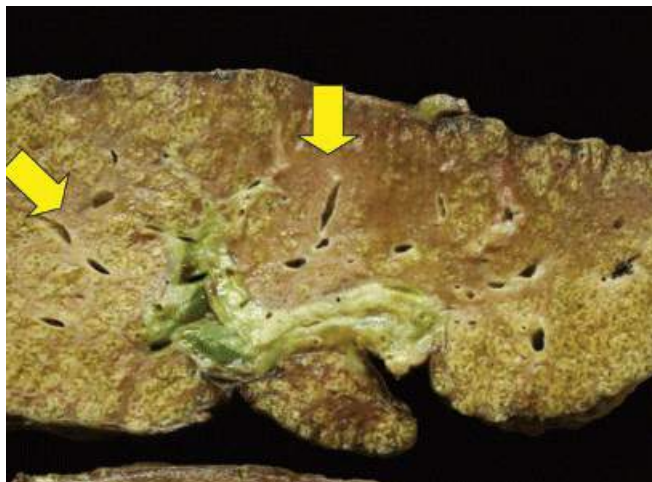



Figura 23.8 Necrose hepática submaciça. Extensas áreas de colapso do parênquima (*setas*) são vistas entre áreas castanho-esverdeadas, onde o parênquima está parcialmente preservado.

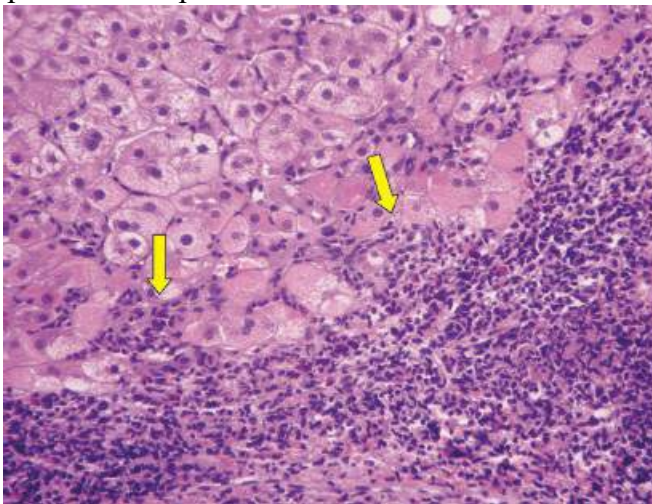



Figura 23.9 Focos de necrose em saca-bocados, representados por áreas onde os linfócitos destroem a placa limitante (*setas*).

Neoformação conjuntiva

Neoformação conjuntiva acontece em muitas lesões hepáticas e, dependendo da sua extensão e distribuição, pode comprometer a estrutura e o funcionamento do órgão. A deposição de colágeno, no entanto, não é fenômeno irreversível, pois, cessado o estímulo que a desencadeou (p. ex., inflamação), pelo menos parte dela pode regredir por ação de metaloproteases. O balanço entre formação e degradação colágena é que confere o resultado final. A síntese do colágeno no fígado é feita sobretudo pelas células estreladas, as quais, sob vários estímulos, transformam-se em miofibroblastos e tornam-se capazes de produzir colágeno.

Nas hepatites virais agudas, lesão perivenular pode causar necrose confluente e colapso do arcabouço reticulínico, o que resulta na formação de septos passivos, nos quais pode haver deposição de colágeno tipo I; nelas, pode haver também síntese de colágenos III e V tanto nos espaços portais como nos focos de necrose, havendo também proliferação fibroblástica. Tais fenômenos são mais intensos quanto mais prolongada é a duração das hepatites agudas, as quais em geral tendem à restituição da integridade anatômica e funcional.

Nas hepatites crônicas, predominam septos mais arredondados e largos, nos quais se encontram restos celulares, infiltrado inflamatório e fibras colágenas, principalmente do tipo I (septos ativos). No início, os septos ativos ligam apenas espaços portais entre si; mais tarde, formam também pontes porta-centro, que se associam a pior prognóstico. A deposição de fibras elásticas é mais tardia, de modo que a sua identificação histoquímica, como a técnica de Verhoeff, serve para avaliar a precocidade, a estabilidade ou a eventual irreversibilidade do processo. A maior importância dessa avaliação é a distinção entre nódulos cirróticos e formas evolutivas recentes de necrose submaciça com regeneração de padrão nodular.

Nas doenças gordurosas do fígado, sobretudo na esteato-hepatite alcoólica, a fibrose se faz pela deposição de colágeno I, primariamente perivenular, às vezes muito intensa e com obstrução das vênulas hepáticas, levando ao padrão veno-oclusivo e a hipertensão portal pós-sinusoidal. Com o tempo, o colágeno deposita-se também nos espaços portais, formando pontes porta-centro que, com a retração cicatricial, "incorporam" a vênula hepática terminal aos tratos portais, lesão referida como *extinção do parênquima*, que é atribuída a lesão de vasos centrolobulares.

Nas fibroses das doenças biliares, o padrão é o de septos porta-porta geralmente largos, na espessura dos quais há proliferação de neoductos biliares, fibroblastos e colágeno tipo I, além de infiltrado inflamatório com polimorfonucleares. Septos bem desenvolvidos, densamente celulares, e a colatestase que os envolve compõem o "efeito halo".

Nas fases avançadas, a fibrose biliar e posteriormente a cirrose biliar adotam um padrão típico de "quebra-cabeças", em que os septos fibrosos delimitam nódulos incompletos que se assemelham às peças de um jogo de encaixe (Figuras 23.10 e 23.11). O ciclo biológico do colágeno nas fibroses biliares é muito ativo, devendo ter-se o cuidado de não se classificar como cirrose um processo que, mesmo em fase avançada, pode regredir quando o agente causal é eliminado, como na obstrução do colédoco. Quando há sobrecarga de ferro (p. ex., hemocromatose), a proliferação fibroblástica e a deposição de colágeno são intensas.

Em resumo, a neoformação conjuntiva no fígado pode ficar restrita ao interior dos lóbulos, pode afetar somente os espaços portais ou pode comprometer ambos. Em muitas doenças, a fibrose é exuberante e difusa em todo o órgão e subverte a arquitetura hepática, configurando o quadro de cirrose.

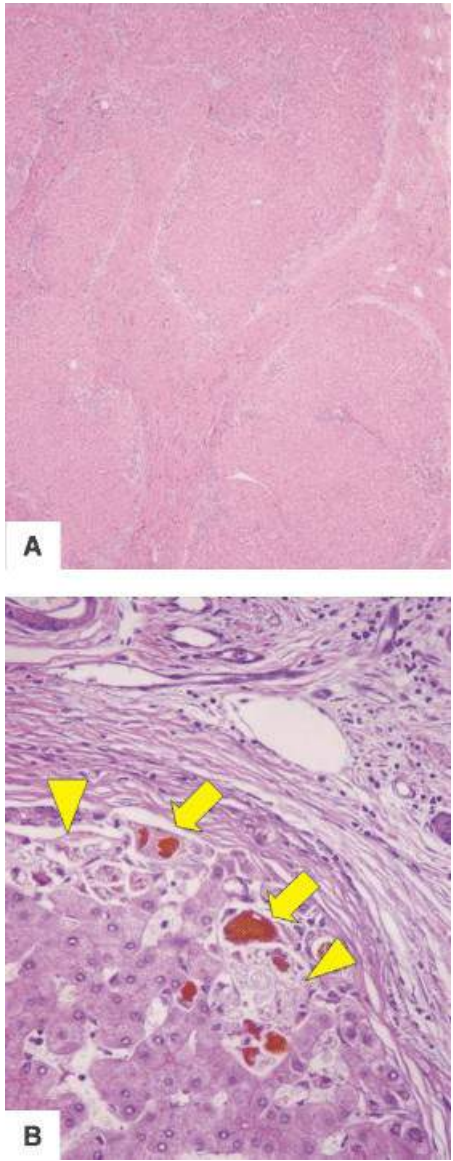



Figura 23.10 Cirrose hepática de padrão biliar. **A.** Em pequeno aumento, nódulos cirróticos de contornos em mapa geográfico, configurando o aspecto em "jogo de encaixe" e com halo claro na periferia decorrente da colatestase. **B.** Na periferia dos nódulos, observam-se cilindros biliares em dúctulos proliferados e dilatados (*setas*) e histiócitos xantomatosos (*cabeças de seta*), que compõem a colatestase e o efeito halo.

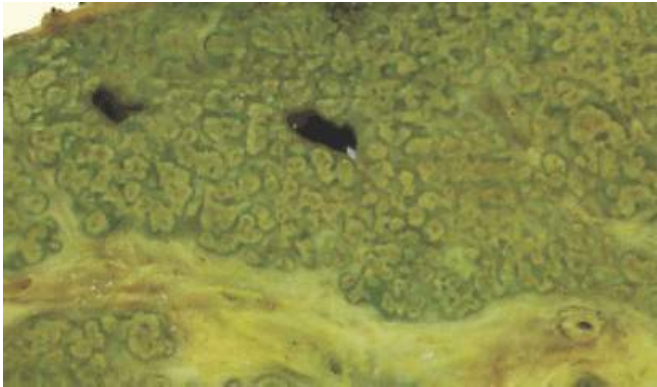



Figura 23.11 Aspecto macroscópico da cirrose biliar. Observar coloração esverdeada decorrente do acúmulo de pigmento

biliar e nódulos em mapa geográfico, com padrão em “jogo de encaixe”.

Infiltrado inflamatório

Vários tipos de infiltrado inflamatório acompanham as doenças hepáticas. Em muitas hepatopatias, como na colangite crônica não supurativa (cirrose biliar primária), o infiltrado é quase exclusivamente mononuclear. Nas esteato-hepatites, alcoólicas ou não, os neutrófilos são marcadores histológicos importantes, enquanto eosinófilos sugerem etiologia parasitária ou lesão por medicamentos. A densidade do infiltrado é útil para avaliar a intensidade de hepatites crônicas ativas e cirroses e, ao lado da morfologia dos linfócitos, é fundamental no monitoramento de fígado transplantado. Granulomas são marcadores histológicos de doenças infecciosas e parasitárias, de histiocitoses, de afecções por medicamentos e de algumas outras doenças, como a cirrose biliar primária. A formação de folículos linfoides portais é útil na caracterização da cirrose biliar primária, da hepatite autoimune e da hepatite crônica causada pelo vírus da hepatite C (VHC).

Células sinusoidais

Proliferação de células sinusoidais, notadamente células de Kupffer, ocorre em resposta a agressões variadas. Nas histiocitoses, infecções, neoplasias e, especialmente, nas doenças de depósito, tal resposta representa elemento essencial na identificação da natureza do processo. Como já comentado, as células estreladas são fundamentais na fibrogênese hepática por meio da sua transformação em miofibroblastos.

Pigmentos

Vários pigmentos são marcadores de algumas hepatopatias, sendo a coloração de Perls um meio útil de distingui-los. Lipofuscina deposita-se em hepatócitos perivenulares em proporção direta com a idade das células e do indivíduo. Depósitos exagerados podem ser causados por analgésicos e antipiréticos. Destruição de hepatócitos pode levar a fagocitose de restos de membranas celulares pelas células de Kupffer, resultando em pigmento semelhante à lipofuscina e PAS+, resistente à diástase, conhecido como *ceroide*.

A *hemossiderina* tem grande importância diagnóstica, depositando-se quando há distúrbios no metabolismo do ferro, como na hemocromatose, em hemólises, nas esteato-hepatites alcoólica e não alcoólica e na porfiria cutânea tarda. A *hematina*, pigmento negro que corresponde à molécula do heme não clivada, é vista na esquistossomose e na malária. O pigmento de Dubin-Johnson tem composição química semelhante à da melanina e marca a doença de Dubin-Johnson, na qual a cor negra do fígado é característica.

Entre todos os pigmentos, o biliar é o que mais acompanha as doenças hepáticas. *Bilirrubina* pode ser encontrada no citoplasma de hepatócitos, em canalículos e ductos biliares ou fagocitada por células de Kupffer, tendo esta sequência utilidade para se estabelecer a cronologia das colestases. Quase sempre, a distribuição é inicialmente perivenular, havendo depois acúmulo em outras regiões; este fenômeno é também um bom marcador de duração da doença. Pigmento biliar nos hepatócitos resulta em tumefação e aspecto reticulado do citoplasma (degeneração plumosa – Figura 23.12).

Pigmento biliar pode também extravasar nos tratos portais, resultando em lago biliar, resposta inflamatória e formação de granulomas. Pigmento biliar pode causar também morte celular e infartos biliares, nos quais o pigmento geralmente já desapareceu (Figura 23.13). A *colatestase*, caracterizada por padrão xantomatoso dos hepatócitos periportais e perisseptais e de histiócitos vizinhos, é marcador histológico de colestase crônica.

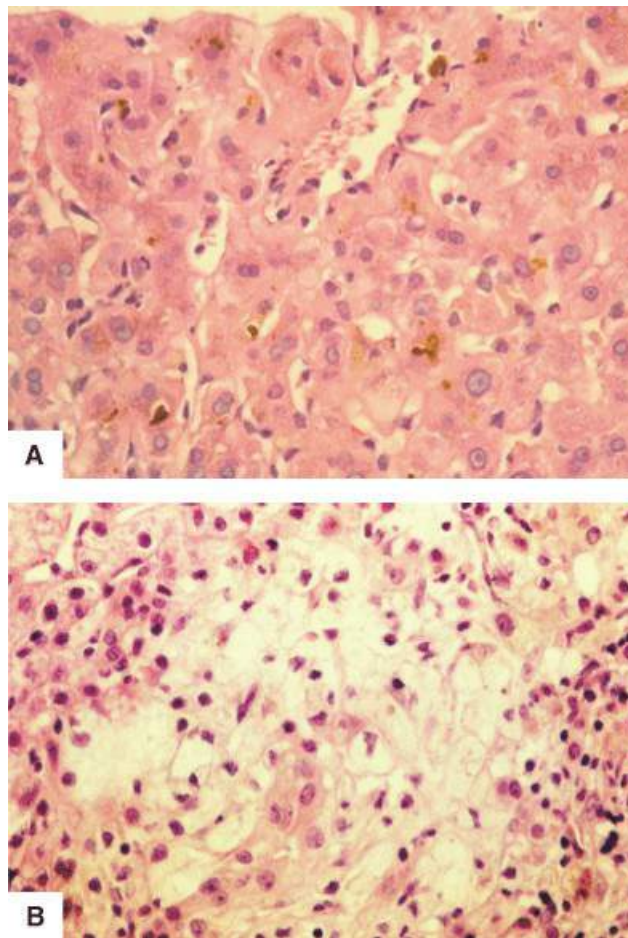



Figura 23.12 A. Colestase. Pigmento biliar retido em canalículos biliares na região centrolobular. **B.** Degeneração plumosa no citoplasma balonizado de hepatócito em caso de colestase e colatestase.

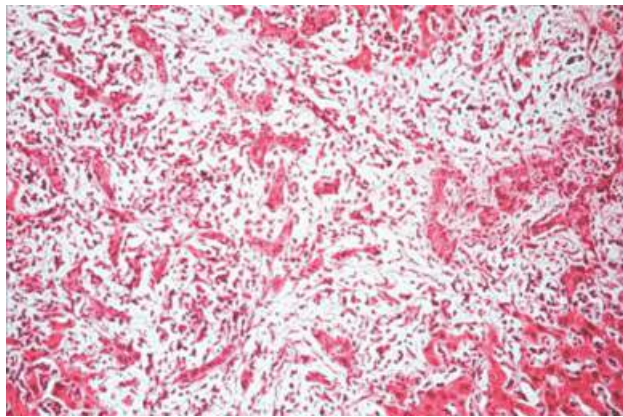



Figura 23.13 Infarto biliar em paciente com colestase por obstrução mecânica de longa duração. Nesta fase, o pigmento biliar não é mais encontrado.

Regeneração

O fígado é constituído por células capazes de regeneração. Destruição de hepatócitos leva as células remanescentes a proliferarem na tentativa de restabelecer a integridade estrutural do órgão. No fígado normal, quase todos os hepatócitos permanecem na fase G_0 do ciclo celular. Durante a regeneração, a síntese de DNA nos hepatócitos evolui como uma onda, começando nas áreas periportais e avançando progressivamente para a região centrolobular. A atividade mitótica é menor do que a esperada (muitas células duplicam o DNA mas não se dividem), havendo poliploidia considerável de hepatócitos em regeneração. Os lóbulos hepáticos resultantes tendem a ser maiores do que os lóbulos originais, e os hepatócitos se dispõem em traves duplicadas, em vez das traves simples originais, ou formam estruturas pseudoglandulares; no entanto, o órgão continua funcionante (Figura 23.14). É intrigante o fato de que em alguns indivíduos a destruição de hepatócitos é seguida de reconstituição histológica e funcional do órgão, enquanto em outros a regeneração é anormal e se acompanha de fibrose e cirrose.

A regeneração hepática não depende apenas de células progenitoras: todos os tipos de células maduras participam da recomposição do órgão. Os hepatócitos são os primeiros a proliferar, seguidos pelas células do epitélio biliar e, finalmente, pelas células de Kupffer, pelo endotélio e pelas células estreladas. Tal resposta regenerativa, a partir de células maduras e especialmente em hepatócitos periportais, acontece após lesões discretas ou moderadas. Quando a perda hepatocitária é mais

acentuada, como na hepatite fulminante, são ativadas células progenitoras, dando origem a novos hepatócitos; quando a resposta não é eficaz, são estimuladas as células hepatobiliares intermediárias, no processo conhecido como *reação ductular*.

A regeneração hepática se faz pelos seguintes passos: (1) sensibilização de hepatócitos por fatores de crescimento; (2) proliferação celular; (3) parada da multiplicação celular, uma vez alcançada a massa hepática apropriada. O fator de crescimento de hepatócitos (HGF) é o mais potente estimulador de síntese de DNA e de proteínas em hepatócitos em cultura. As células estreladas, de Kupffer e endoteliais são capazes de produzir HGF, assim como células mesenquimais de outros órgãos. O HGF atua mediante ligação a seu receptor na membrana de hepatócitos, uma proteína com atividade de cinase em tirosina codificada pelo proto-oncogene *MET*. Injeção de HGF na veia porta induz aumento da proliferação hepatocitária apenas nas áreas periportais, com efeito limitado, sugerindo a necessidade de outro evento que torne os demais hepatócitos responsivos a esse fator. TNF-α e metaloproteases podem sensibilizar os hepatócitos à estimulação por fatores de crescimento, como HGF, fator de crescimento epidérmico (EGF) e fator de crescimento transformante alfa (TGF-α). TNF-α e IL-6 são particulamente importantes na regeneração hepática.

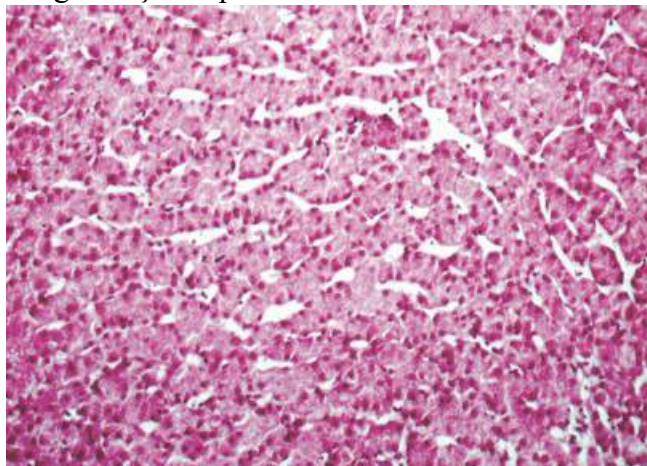



Figura 23.14 Atividade regenerativa dos hepatócitos. Observar placas duplas de hepatócitos.

Fatores de crescimento ativam genes de resposta imediata que participam na transição da fase de quiescência celular (G_0) para a fase G_1; o fator nuclear kappa B (NFκB) e a proteína 3 transdutora de sinal e ativadora de transcrição (STAT3), dois fatores de transcrição pré-formados, têm papel importante no processo. Ativação do NFκB é induzida pelo TNF-α, que parece ser liberado por células de Kupffer ou por células endoteliais. Entre os genes-alvo do NFκB está o *MYC.* A STAT3 pode ser ativada pelo EGF e pela IL-6, sendo ativadora dos genes *FOS* e *JUN B*.

Ao contrário de numerosos fatores que estimulam a proliferação de hepatócitos, poucos são os inibidores da regeneração hepática. O TGF-β é o principal deles; seus níveis se elevam com o aumento dos fatores estimuladores da proliferação, havendo controle e equilíbrio na resposta regenerativa.

Vários métodos são usados para se avaliar a regeneração hepática, inclusive estimativas da massa hepática por meio de tomografia computadorizada, indicadores de proliferação celular em material histológico (como contagem de mitoses ou imunomarcação de antígenos associados à proliferação celular, como o Ki-67 e o PCNA) e marcadores séricos, como a α-fetoproteína. Regeneração expressiva pode indicar bom prognóstico em algumas doenças, como na hepatite alcoólica.

Exemplo prático de regeneração hepática ocorre após ressecção extensa em pacientes com neoplasias primárias ou metastáticas. Nesses casos, antes da ressecação faz-se embolização do ramo da veia porta dirigido à lesão, o que causa atrofia dessa região e induz hiperplasia compensatória na área não embolizada, evitando insuficiência hepática após remoção do tumor. Além disso, a administração de fatores de crescimento pode prevenir a falência hepática após ressecção parcial de fígado comprometido por cirrose. A regeneração hepatocitária ocorre junto com modificações na matriz extracelular. A compreensão dos mecanismos de deposição e de degradação desta pode contribuir para melhor abordagem terapêutica e profilática da cirrose em muitas situações.

Proliferação ductal e reação ductular

Proliferação de estruturas biliares ocorre após várias agressões. A análise cuidadosa dos padrões morfológicos de dúctulos proliferados, sua intensidade e sua localização podem trazer subsídios para o diagnóstico histológico e para a compreensão da história natural de várias hepatopatias (Figura 23.15). Nas doenças biliares, a distribuição dos dúctulos proliferados nos espaços portais é predominantemente marginal, sendo a imuno-histoquímica positiva para as ceratinas que marcam o epitélio biliar (7 e 19, além da 8 e da 18, também presentes em hepatócitos). Em hepatites com necrose muito extensa e nas formas graves da doença alcoólica do fígado, a agressão acentuada aos hepatócitos induz regeneração hepatocelular em condições adversas, resultando no surgimento de células com fenótipos intermediários entre hepatócitos e colangiócitos, que formam cordões ou agregados irregulares sem definição de lúmen. A lesão, resultante da ativação de células progenitoras comuns de hepatócitos e dúctulos biliares, é chamada *reação ductular*. Tais células coexpressam marcadores de diferenciação biliar, como K7 e K19, e hepatocelulares, como BGP-1, CD-10, HepPar1 e albumina.

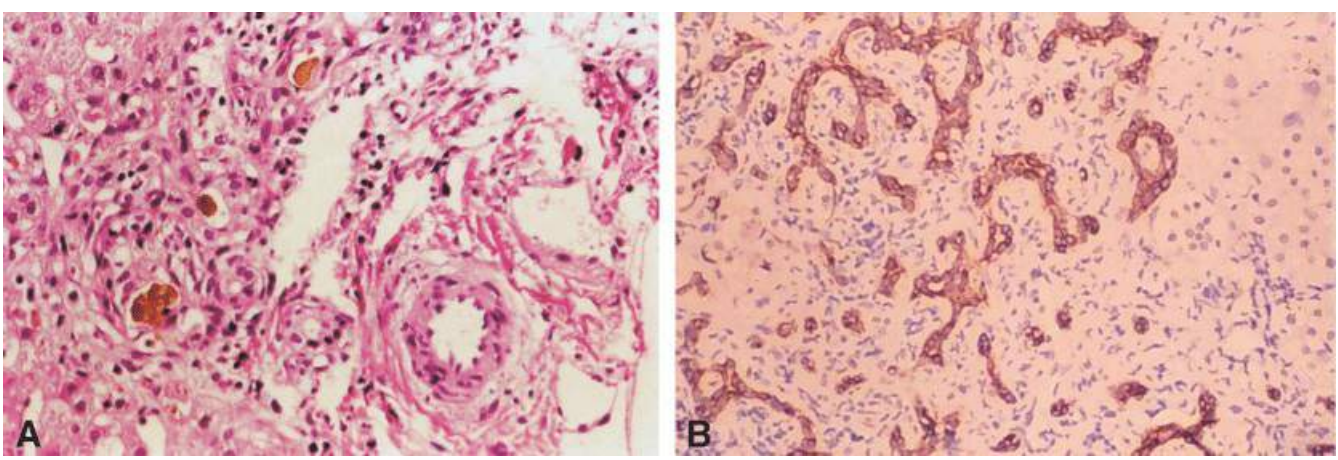



Figura 23.15 A. Dúctulos biliares neoformados na região marginal de espaço portal mostram bilirrubinostase em caso de atresia de grandes ductos biliares. **B.** Os dúctulos neoformados destacam-se pela imuno-histoquímica para ceratina 19.

Outras alterações

Numerosas outras lesões estão presentes em doenças hepáticas. Os ramos arterial e venoso da tríade portal podem sofrer alterações de calibre, que representa por vezes o substrato anatômico de hipertensão portal idiopática e traduz a chamada *esclerose hepatoportal*, em que há obstrução difusa da rede venosa portal, acompanhada ou não de trombose no tronco da veia porta (Figura 23.16). Alterações na drenagem venosa dos lóbulos hepáticos levam a dilatação sinusoidal. Quando há bloqueio acentuado da drenagem venosa, dilatação sinusoidal com congestão e hemorragia exuberantes indicam a fase aguda do processo, enquanto deposição progressiva pericelular e perivenular de colágeno caracteriza sua fase crônica. Tal quadro é encontrado classicamente na insuficiência cardíaca congestiva, na síndrome de Budd-Chiari e na doença veno-oclusiva.

▸ Doenças colestáticas e do metabolismo da bilirrubina

Além da emulsificação da gordura da dieta, que é feita pela ação detergente dos sais biliares, a bile é importante na eliminação de xenobióticos, especialmente daqueles que não são solúveis para serem eliminados na urina, além de ser a via primária de eliminação de bilirrubina e excesso de colesterol. Aumento sérico de bilirrubina, por excesso de produção ou déficit de eliminação, produz a coloração amarelo-esverdeada na pele, na esclerótica e nas mucosas conhecida como *icterícia* (ver também Capítulo 7). O termo *colestase* refere-se à retenção sistêmica não apenas de bilirrubina, mas também de outros solutos eliminados na bile.

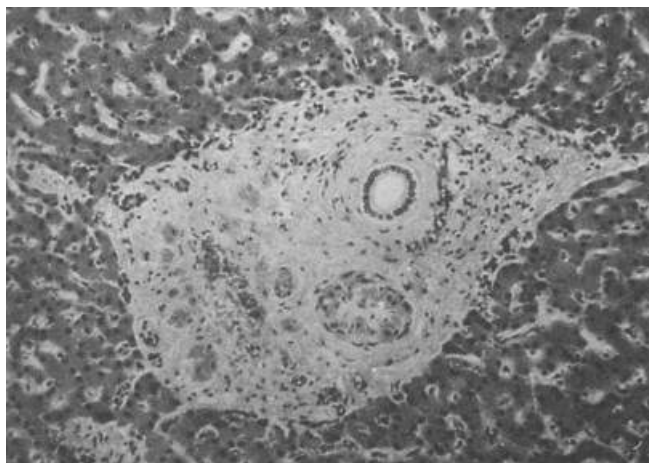



Figura 23.16 Esclerose hepatoportal em criança de cinco anos de idade com hipertensão portal grave. O ramo portal mostra-se obstruído e em parte recanalizado. O ducto biliar interlobular e o ramo arteriolar são claramente visíveis.

Metabolismo da bilirrubina

A bilirrubina é um pigmento amarelo, produto final do metabolismo do heme, derivado sobretudo da hemocaterese ou destruição fisiológica das hemácias senescentes, com cerca de 120 dias de vida, que ocorre predominantemente no sistema fagocítico mononuclear. Rompida a hemácia, a hemoglobina libera a globina do heme. Este é um núcleo tetrapirrólico centralizado por uma molécula de ferro. Sob ação da hemeoxigenase, o núcleo tetrapirrólico abre-se e libera o átomo de ferro, formando-se um pigmento intermediário, a biliverdina, processo no qual são indispensáveis oxigênio e NADPH. Nessa fase, libera-se CO, única situação em que esse gás é produzido pelo organismo humano, de maneira que, em condições atmosféricas livres de poluição, a dosagem do CO é um marcador da destruição de hemácias (Figura 23.17).

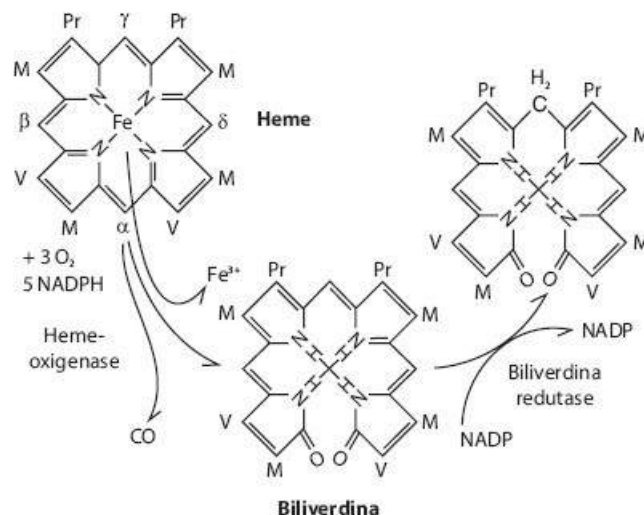



Figura 23.17 Metabolismo da bilirrubina.

A biliverdina é um composto instável que, sob ação da enzima biliverdina redutase, transforma-se em bilirrubina não conjugada (BNC), a qual, por ser pouco hidrossolúvel, circula ligada à albumina. Do sangue, o hepatócito capta avidamente a BNC, processo em que estão envolvidas proteínas carreadoras na membrana. No citoplasma, a BNC é transportada até o retículo endoplasmático liso (REL) por proteínas carreadoras, como as proteínas Z e Y, esta última também chamada ligandina. No REL, a BNC é conjugada com o ácido glicurônico, formando o glicuronato de bilirrubina, hidrossolúvel, também chamado bilirrubina conjugada (BC) ou bilirrubina direta.

A principal via de conjugação da BNC é catalisada pela enzima uridino-glicuroniltransferase-1A1 (UGT-1A1) (ver Figura 7.1). O conjugado predominante da bilirrubina é o diglicuronato (70 a 90%). O transporte da BC até o polo biliar depende de energia, envolvendo também proteínas carreadoras. O glicuronato de bilirrubina é excretado através da membrana canalicular do hepatócito. Excretada na bile, a BC chega ao intestino delgado e ao cólon, onde a enzima β-glicuronidase faz sua desconjugação, com retorno à BNC. A partir desta, forma-se o urobilinogênio, que se transforma em estercobilina, a qual é excretada nas fezes e dá cor às mesmas. O urobilinogênio é também parcialmente absorvido no intestino, sendo parte excretada pelos rins e parte reconduzida ao fígado, fechando-se assim o chamado *ciclo êntero-hepático da bilirrubina*.

A baixa solubilidade da BNC na água tem algumas implicações. As ligações dos átomos do núcleo tetrapirrólico da BNC podem ser rompidas pelo álcool, como na diazorreação de van den Bergh, em que a molécula é primeiro aberta para se tornar hidrossolúvel e depois dosada. Daí a denominação *bilirrubina indireta* a ela atribuída, ao contrário da bilirrubina conjugada, que, sendo hidrossolúvel, dá uma reação *direta* (sem reação prévia com o álcool).

Recém-nascidos muitas vezes desenvolvem hiperbilirrubinemia não conjugada discreta por causa da imaturidade dos sistemas de conjugação e excreção da bile. Sob a ação da luz, as ligações de hidrogênio da BNC também podem ser abertas, tornando o pigmento hidrossolúvel e excretável na urina. Por esse motivo, recém-nascidos são submetidos a banhos de luz para tratamento de hiperbilirrubinemia. Em condições em que se forma grande quantidade de bilirrubina (como na eritroblastose fetal), o excesso de BNC pode superar a capacidade de se ligar à albumina plasmática; permanecendo na forma livre, a BNC impregna os núcleos da base do cérebro e acarreta danos graves ao tecido nervoso, quadro conhecido como *kernicterus* (ver Figura 26.31). Alguns medicamentos, como derivados de sulfas e ibuprofeno, também podem competir com a BNC pela ligação com a albumina; caso tais medicamentos sejam administrados ao recém-nascido, podem deslocar a BNC e agravar o quadro de *kernicterus*.

■ Icterícia

Icterícia é a coloração amarelada da pele e das mucosas devida a aumento dos níveis plasmáticos de bilirrubina. Deve-se considerar que: (1) a pele e as mucosas podem se tornar amareladas por outras causas, como fotoativação de carotenos (crianças que ingerem grandes quantidades de papinhas de cenoura ou beterraba) ou uso de certos medicamentos, como antimaláricos; (2) os níveis de bilirrubina para levar a icterícia variam de acordo com a cor da pele; em pessoas de pele clara, níveis de bilirrubina total de 2,5 mg/dL geralmente são suficientes para causar icterícia.

As principais causas de icterícia estão resumidas no Quadro 23.1. Icterícia resulta de distúrbio em um ou mais níveis da via metabólica da bilirrubina: (1) oferta de BNC; (2) transporte transmembranoso ou intracelular da BNC; (3) conjugação da BNC; (4) excreção da BC.

▸ **Icterícia por excesso de oferta de bilirrubina não conjugada.** Surge nos casos de hemólise, pela grande quantidade de bilirrubina formada. Tal acontece nas anemias hemolíticas das mais variadas causas, de modo mais importante na eritroblastose fetal, pelo risco de *kernicterus*. Excesso de oferta pode raramente ter outras origens: aproximadamente 20% da bilirrubina circulante formam-se a partir de outras fontes além da hemoglobina. A BNC pode derivar também da destruição de precursores anormais de eritrócitos, como na eritropoese ineficaz. Nas anemias hemolíticas, é típica a tríade: anemia, icterícia (à custa de BNC) e esplenomegalia, já que o baço é o órgão em que a hemólise ocorre predominantemente.

▸ **Icterícia por defeitos na conjugação da bilirrubina.** A forma mais conhecida é a deficiência da enzima UGT-1A1, encontrada na doença de Crigler-Najjar. Existem também situações em que a enzima está presente em quantidade normal mas é inibida por fatores pouco conhecidos, provavelmente relacionados com estrógenos existentes no leite materno (hiperbilirrubinemia da amamentação) ou no soro da mãe e/ou do recém-nascido (doença de Lucey-Driscoll). De acordo com sua gravidade, a *doença de Crigler-Najjar* é dividida em dois tipos.

▸ **Tipo 1.** Transmitida por herança autossômica recessiva, a atividade da UGT-1A1 é nula, a BC está ausente na bile e a BNC atinge níveis plasmáticos muito altos, acima de 25 mg/dL. As crianças morrem devido ao *kernicterus*, geralmente no primeiro ano de vida, embora fototerapia possa reduzir pela metade os níveis de bilirrubinemia. Indutores enzimáticos, como o fenobarbital, são ineficazes, sendo o transplante hepático o único recurso capaz de salvar a criança da encefalopatia e da morte. O fígado apresenta-se normal à macroscopia, à microscopia de luz e à análise ultraestrutural.

Quadro 23.1 Causas de icterícia
Pré-microssomais
Hemólise
Hiperbilirrubinemia de *shunt* (diseritropoese)
Doença de Gilbert (?)
Microssomais
Doença de Crigler-Najjar tipo I
Doença de Crigler-Najjar tipo II
Doença de Gilbert
Bloqueio na conjugação da bilirrubina não conjugada: doença de Lucey-Driscoll, ingestão de drogas
Pós-microssomais
Doença de Dubin-Johnson*
Doença de Rotor*
Colestases

*Retenção apenas de bilirrubina.

▸ **Tipo 2.** Tem padrão de herança autossômico dominante. Embora a UGT-1A1 não seja detectada pelos métodos habituais no fígado, os níveis séricos de BNC são muito mais baixos do que no tipo 1 (abaixo de 25 mg/dL), e o uso de fenobarbital tem resposta terapêutica notável. Este procedimento, juntamente com a fototerapia, permite que a criança chegue à fase adulta sem as temíveis sequelas neurológicas do *kernicterus*.

A *doença de Gilbert* atinge 2 a 5% da população, tem caráter familial e pode ser considerada uma forma mínima da doença de Crigler-Najjar, já que nela os níveis de BNC são bem mais baixos (1 a 5 mg/dL) e não há consequências clínicas. Além da pequena deficiência na atividade da UGT-1A1 (cerca de 30%), pode haver também diminuição no transporte intracelular da BNC até a fração microssomal, devido provavelmente a falta de ligandina, o que colocaria a doença de Gilbert também no grupo das alterações do metabolismo da bilirrubina. Especula-se ainda se esta condição seria realmente uma entidade nosológica ou se poderia representar apenas um grupo de indivíduos no extremo da curva de normalidade do metabolismo da bilirrubina.

▸ **Icterícia por alterações na excreção da bilirrubina conjugada.** É provocada por obstrução mecânica das vias biliares, que impede a BC chegar ao intestino. A parada do fluxo biliar associa-se à etimologia da palavra *colestase* (*cole* = bile, *stasis* = parada), que define tal quadro. Sobre a mesma cabe lembrar: (a) interrupção do fluxo biliar acompanha-se de refluxo para a corrente sanguínea de todos os componentes da bile (colestase) e não somente da bilirrubina; (b) como os pigmentos biliares não chegam ao intestino, surgem *colúria* (pigmento biliar na urina, já que a BC é hidrossolúvel) e *acolia fecal* (fezes descoradas); (c) o quadro deve-se a obstrução de grandes ductos biliares (colestase extra-hepática), que é de tratamento cirúrgico, ou a alterações nas várias microestruturas do polo biliar dos hepatócitos ou colangíolos/pequenos ductos (colestase intra-hepática), que exige terapêutica clínica.

Há ainda outros exemplos de icterícia com aumento da BC, por defeito na excreção: *doença de Dubin-Johnson* e *doença de Rotor*. Em ambas, existe aumento discreto de BC (até 5 mg/dL), sem refluxo de outros componentes da bile para a corrente circulatória, podendo-se dizer que há bilirrubinostase mas não colestase. Nas duas condições, a icterícia é intermitente e acompanhada de colúria. A diferença entre as duas é que na primeira o fígado é negro, devido ao pigmento de Dubin-Johnson,

enquanto na doença de Rotor o órgão é normal.

■ Colestase

Colestase é definida como interrupção do fluxo biliar para o intestino, com refluxo de todos os componentes da bile para a corrente sanguínea. Tal quadro pode resultar de: (1) bloqueio nos delicados mecanismos intra-hepatocitários de secreção biliar (*colestase intra-hepática*) (ver Figura 7.1); (2) obstrução do ducto hepático comum, por atresia, cálculos ou tumores (*colestase extra-hepática*). A obstrução pode ocorrer em vários locais da árvore biliar (Figura 23.18). A secreção de bile, que é de cerca de 600 mL diários, é um fenômeno predominantemente osmótico – depende da secreção ativa de solutos (principalmente sais biliares) para a luz dos canalículos biliares, seguida de atração osmótica de água. Parte da produção de bile nos canalículos independe da secreção de sais biliares, parecendo estar associada à produção de glutationa. Nos dúctulos, que são controlados pela secretina, adicionam-se à bile solutos inorgânicos, principalmente bicarbonato de sódio e cloreto de sódio. É possível que os componentes da bile produzidos nos dúctulos sejam responsáveis pela estimulação da vesícula biliar, cujo volume diário é de cerca de 150 mL. A secreção biliar requer captação, transporte intracelular e excreção de sais biliares de modo semelhante ao que acontece com a bilirrubina. Água e íons inorgânicos, sobretudo sódio, passam para a bile por difusão através de junções íntimas, as quais podem também permitir o refluxo da bile para os hepatócitos. A fluidez da membrana citoplasmática também participa na colestase, pois interfere na excreção de lipídeos, principalmente colesterol e na atividade de enzimas, como a ATPase Na^+/K^+.

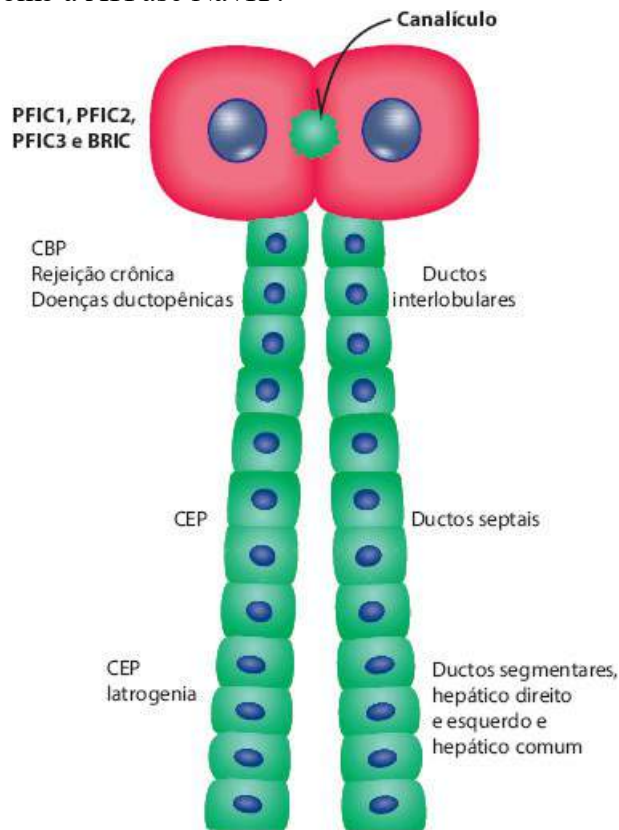



Figura 23.18 Áreas preferenciais de acometimento da árvore biliar nas principais doenças acompanhadas de colestase crônica. CBP = cirrose biliar primária; CEP = colangite esclerosante primária; PFIC = colestase intra-hepática familial; BRIC = colestase intra-hepática recorrente benigna.

Os achados morfológicos na colestase variam de acordo com a duração, a gravidade e, especialmente, a causa. As colestases intra e extra-hepáticas têm em comum a deposição de pigmento biliar nos hepatócitos, células de Kupffer, interstício e vários níveis da árvore biliar. Pode-se também encontrar a chamada *degeneração plumosa*, aspecto espumoso assumido pelos hepatócitos periportais com acúmulo de bile. Obstrução biliar leva a aumento da pressão nos ductos e dúctulos, com proliferação ductular, vista na periferia dos espaços portais. Edema portal e infiltrado inflamatório neutrofílico acompanham a proliferação ductular. Obstrução biliar favorece colangite bacteriana, às vezes purulenta, que agrava o quadro. Se a obstrução biliar não é eliminada, mais tarde surge fibrose protal e, eventualmentne, cirrose biliar. As causas principais de colestase intra-hepática estão indicadas no Quadro 23.2.

Clinicamente, os pacientes com colestase apresentam icterícia, prurido cutâneo, deficiência na absorção de lipídeos e vitaminas lipossolúveis, além de aumento sérico da γ-glutamil-transpeptidase (γ-GT) e fosfatase alcalina (FA), enzimas presentes na membrana de hepatócitos e do epitélio biliar.

Quadro 23.2 Causas de colestase
Causas intra-hepáticas

Intra-acinares
Fibrose cística
Galactosemia, frutosemia, tirosinemia
Porfiria eritropoética
Deficiência de α_1-antitripsina
Hepatites virais
Hepatites por drogas
Esteato-hepatite
Pós-operatório
Septicemia-choque
Bloqueio da drenagem venosa
Anemia falciforme
Amiloidose
Sarcoidose
Linfomas Hodgkin/não Hodgkin
Extra-acinares
Fibrose cística
Cirrose biliar primária
Colangite esclerosante primária
Ductopenia idiopática do adulto
Doença de Caroli
Fígado transplantado
Cirrose hepática
Lesões expansivas intraparenquimatosas
Causas extra-hepáticas
Atresia de ductos biliares
Colangite esclerosante primária
Cálculos
Tumores
Vias biliares
Cabeça do pâncreas

Cirrose biliar primária

Cirrose biliar primária (CBP) é doença colestática crônica caracterizada por inflamação e destruição dos *pequenos ductos biliares* intra-hepáticos, com forte preponderância em mulheres (9 a 10:1) e, na grande maioria dos casos, anticorpo antimitocôndria (AMA) circulante (Figura 23.19). Apesar de classicamente o termo "cirrose" estar incluído no nome da doença, a maioria dos casos é detectada em fase pré-cirrótica, daí alguns autores preferirem a designação *colangite crônica destrutiva não supurativa*.

Embora a patogênese da CBP permaneça desconhecida, evidências apontam para autoimunidade desencadeada por estímulos ambientais em indivíduos geneticamente suscetíveis (Figura 23.20): (a) predisposição genética: além do aumento da frequência de autoanticorpos em parentes de primeiro grau, há alta taxa de concordância em gêmeos monozigóticos; (b) fatores

ambientais: além de substâncias químicas e medicamentos, a associação da CBP com fatores ambientais se dá especialmente com agentes infecciosos, o que é sugerido pela presença de granulomas. Entre os agentes propostos, está a *Propionibacterium acnes,* cujo DNA é encontrado nos granulomas, e a *Chlamydia pneumoniae,* vista no parênquima hepático. Tais achados, porém, não são confirmados em todos os estudos; (c) resposta imunitária anormal/autoimunidade. Na doença, há perda de tolerância tanto de células B quanto T para autoantígeno mitocondrial PDC-E2 (o antígeno principal relacionado com o AMA), que parece ser evento importante na iniciação da doença. PDC-E2 é um antígeno altamente conservado na natureza, havendo reatividade cruzada de AMA com constituintes subcelulares de várias bactérias. PDC-E2 encontra-se expresso de forma aberrante nas células dos pequenos ductos biliares, que são os alvos preferencialmente destruídos na doença. Além de AMA, células T autorreativas contra PDC-E2 podem ser demonstradas.

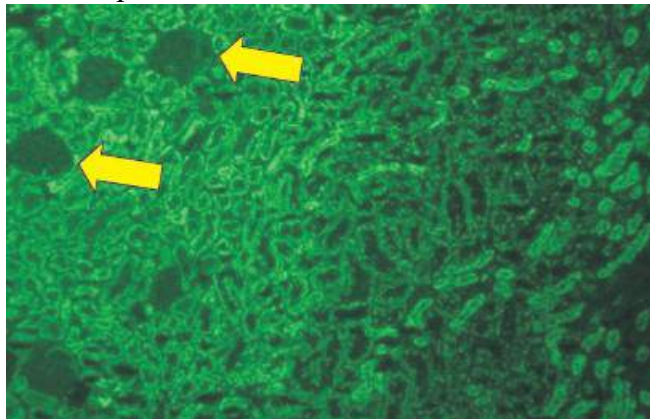



Figura 23.19 Cirrose biliar primária. Reação de imunofluorescência indireta em rim de rato para demonstrar anticorpo antimitocôndria, autoanticorpo característico da cirrose biliar primária. A reação acontece em todos os túbulos renais, deixando imagem negativa nos glomérulos (*setas*).

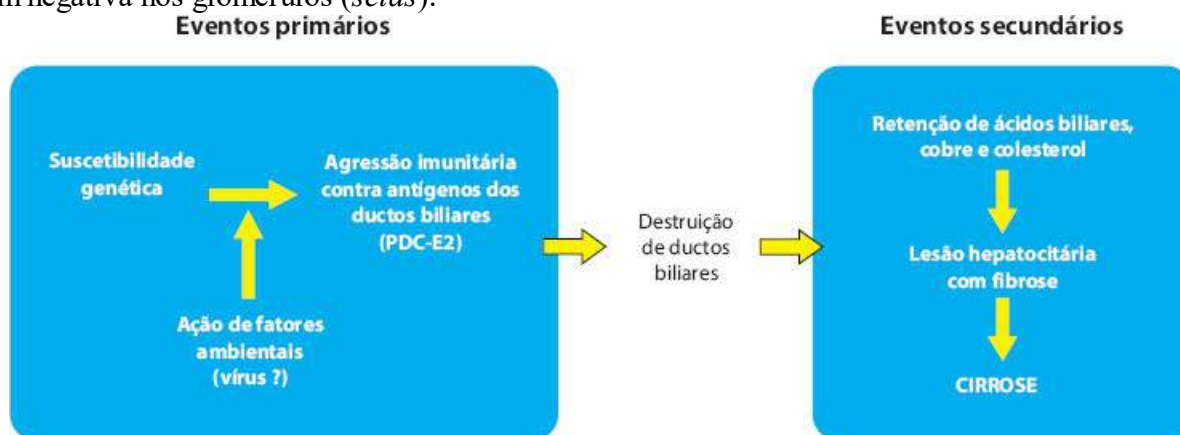



Figura 23.20 Eventos básicos na patogênese da cirrose biliar primária.

O achado fundamental na CBP é a lesão de pequenos ductos biliares, que acabam sendo destruídos durante a progressão da doença. A doença evolui em quatro fases. *Fase 1: lesão ductal florida*, caracterizada por infiltrado linfocitário portal com agressão aos ductos biliares, que mostram aumento da eosinofilia do citoplasma e morte de células isoladas. Podem ser vistos granulomas portais, muitas vezes com lesão de ductos biliares (Figura 23.21). Mais tarde, ocorre desaparecimento dos ductos (ductopenia). *Fase 2:* proliferação ductular , em que existe expansão portal devido a intensa proliferação ductular e inflamação, com linfócitos e alguns neutrófilos. *Fase 3:* cicatrização , evidenciada por redução do processo inflamatório e formação progressiva de septos fibrosos. A ductopenia torna-se evidente. *Fase 4:* cirrose , na qual a fibrose progressiva é acompanhada pela formação de nódulos regenerativos. Nesta fase, o diagnóstico diferencial com outros tipos de cirrose biliar ductopênica pode não ser possível. Nas diferentes fases, encontra-se colestase.

A partir do estudo de fígados removidos por transplante, é possível identificar todas as quatro fases da doença em diferentes áreas do mesmo órgão. Esse padrão heterogêneo quanto à gravidade morfológica em diferentes áreas é visto também em outras doenças biliares, daí advindo a limitação da biópsia hepática para avaliação do estadiamento das mesmas.

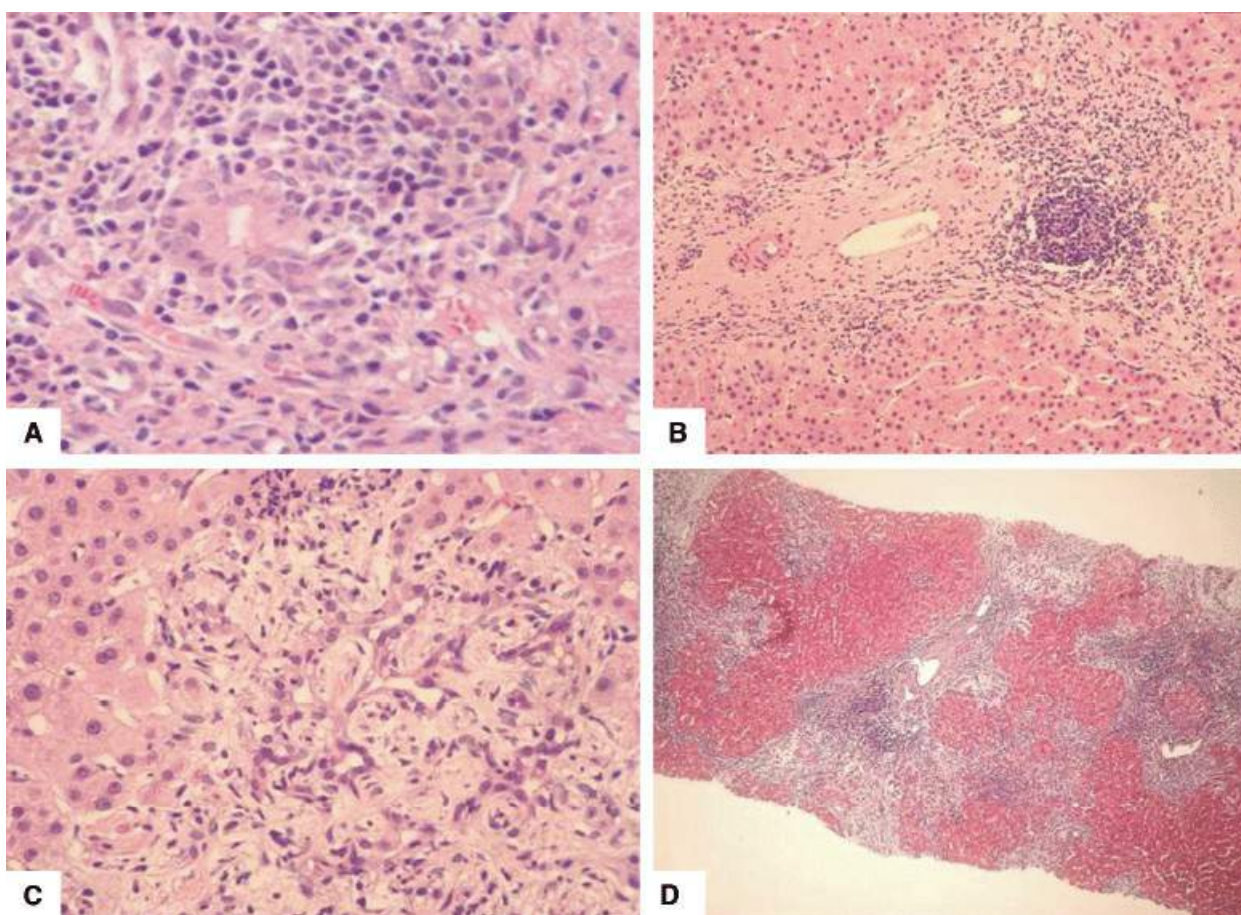



Figura 23.21 Aspectos histológicos da cirrose biliar primária. **A.** Agressão de ducto biliar pelo infiltrado linfocitário. **B.** Ductopenia e folículo linfoide no espaço portal. **C.** Proliferação ductular acentuada. **D.** Na fase avançada (estádio 4), há cirrose biliar com padrão de "jogo de encaixe" (ver Figuras 23.10 e 23.11).

A doença tem aparecimento insidioso, sendo suas principais manifestações clínicas prurido, letargia e hiperpigmentação cutânea. Na maioria dos casos, a CBP é progressiva, com evolução prolongada (cerca de 20 anos). A deterioração clínica é anunciada pelo aparecimento de icterícia e eventualmente insuficiência hepática, sendo necessário transplante hepático. No entanto, são frequentes casos assintomáticos detectados unicamente por alterações séricas das enzimas canaliculares (FA e γ-GT) e pelo achado de AMA.

Colangite esclerosante primária

A colangite esclerosante primária (CEP) é doença colestática crônica caracterizada por inflamação e fibrose progressiva, inicialmente nos *ductos biliares maiores* (extra-hepáticos e intra-hepáticos), resultando em estenoses e dilatações ductais usualmente identificáveis em exames de imagem. Critérios diagnósticos incluem ausência de cirurgia prévia do trato biliar ou de litíase biliar (pois a doença biliar poderia ser secundária), envolvimento difuso da via biliar extra-hepática e ausência de colangiocarcinoma. Além disso, a possibilidade de doença esclerosante relacionada com a IgG4 (ver adiante) deve também ser considerada. Por tudo isso, o diagnóstico de CEP é de exclusão.

A etiologia e a patogênese da CEP são desconhecidas. Um dos aspectos mais marcantes é a sua associação com colite ulcerativa (ver Capítulo 22), presente em 50 a 75% dos casos, doença de Crohn (10 a 30%) e, raramente, outras doenças. Alguns elementos sugerem predisposição genética: ocorrência familiar (até 10 vezes o risco de desenvolvimento em familiares de primeiro grau) e alguns haplótipos de HLA (HLA-B8, HLA-DR3 e HLADRW52). Fatores ambientais são também considerados, mas pouco consistentes, como infecções bacterianas (*Helicobacter pylori* é detectado por PCR no fígado com elevada frequência). Como na CBP, é possível a atuação de fator autoimunitário, pois a maioria dos pacientes tem anticorpos antineutrófilos em padrão perinuclear (*p-ANCA*), embora nenhum antígeno tenha sido identificado. Além disso, a recirculação para o fígado (*homing*) de linfócitos inicialmente ativados no intestino tem sido descrita, o que é particularmente interessante devido à associação da CEP com a doença inflamatória intestinal.

A grande maioria dos pacientes tem menos de 50 anos de idade ao diagnóstico, sendo homens acometidos duas vezes mais do que mulheres (o que é incomum em doença autoimune). Na maioria dos casos, a evolução é lenta, embora irreversível, para doença hepática terminal, resultando em cirrose biliar e hipertensão portal. Existe alta associação (até 8%) com adenocarcinoma das vias biliares. Nos países do norte da Europa, a CEP é hoje a indicação mais importante de transplante hepático. Além de CBP e CEP, várias outras condições podem levar a ductopenia. As causas de síndrome ductopênica encontram-se listadas no Quadro 23.3.

Quadro 23.3 Causas de síndrome ductopênica
Congênitas
Atresia de vias biliares extra-hepáticas
Ductopenia da infância
Forma sindrômica – síndrome de Alagille
Forma não sindrômica
Adquiridas
Cirrose biliar primária
Colangite esclerosante primária
Drogas
Colangites virais
Rejeição crônica de enxerto hepático
Reação enxerto *versus* hospedeiro
Outras
Sarcoidose hepática
Histiocitose de células de Langerhans
Colangite bacteriana/septicemia
Fibrose cística
Linfoma de Hodgkin
Ductopenia idiopática do adulto

O achado mais marcante é a fibrose concêntrica, com padrão em "casca de cebola", ao redor dos ductos biliares grandes e médios (Figura 23.22), associada a inflamação da parede ductal, em geral intensa e capaz de provocar ulceração do epitélio. Fibrose e inflamação resultam em áreas de estenose da árvore biliar, que se alternam com áreas de dilatação provavelmente decorrentes de obstrução distal. Obstrução biliar resulta em proliferação ductular, bilirrubinostase e colatestase nos espaços portais periféricos. Em consequência, há fibrose portal progressiva e, finalmente, cirrose biliar (Figura 23.23). O acometimento dos ductos biliares menores resulta em ductopenia.

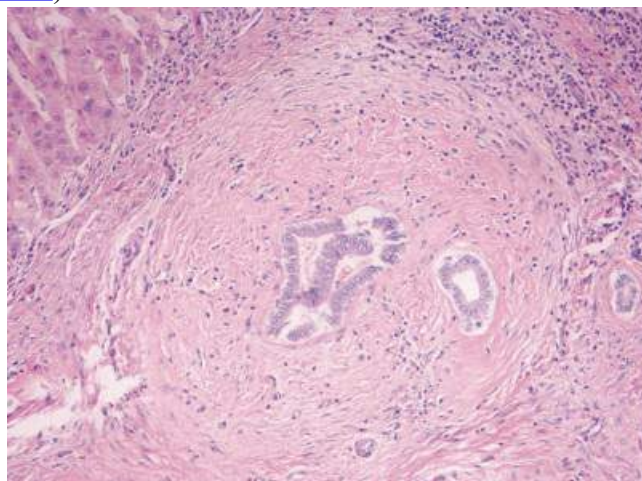



Figura 23.22 Colangite esclerosante primária. Fibrose concêntrica periductal, com padrão em "casca de cebola".

Figura 23.23 Colangite esclerosante primária. Aspecto macroscópico de fígado explantado, que mostra cirrose biliar, na qual a colestase fica evidente pelo tom verde-amarelado. Notar fibrose acentuada nos espaços portais maiores, a partir dos quais se desenvolve a característica fibrose periductal vista à microscopia (ver Figura 23.22).

Colangite esclerosante associada à IgG4

Trata-se de doença caracterizada por espessamento dos grandes ductos biliares por fibrose (de forma similar à CEP), mas com denso infiltrado linfoplasmocitário, além de obliteração fibrosa dos ramos venosos portais (flebite esclerosante). À imuno-histoquímica, os plasmócitos expressam predominantemente imunoglobulinas da classe IgG4 (Figura 23.24). Quase sempre, existe acomentimento similar dos ductos pancreáticos (pancreatite autoimune); usualmente, a doença hepática ocorre após manifestação da doença pancreática. Raramente, a doença hepática é isolada. Como se trata de condição que pode ser confundida com a CEP (que não tem tratamento específico), o diagnóstico diferencial é muito importante, pois a colangite por IgG4 responde bem ao tratamento com corticosteroides.

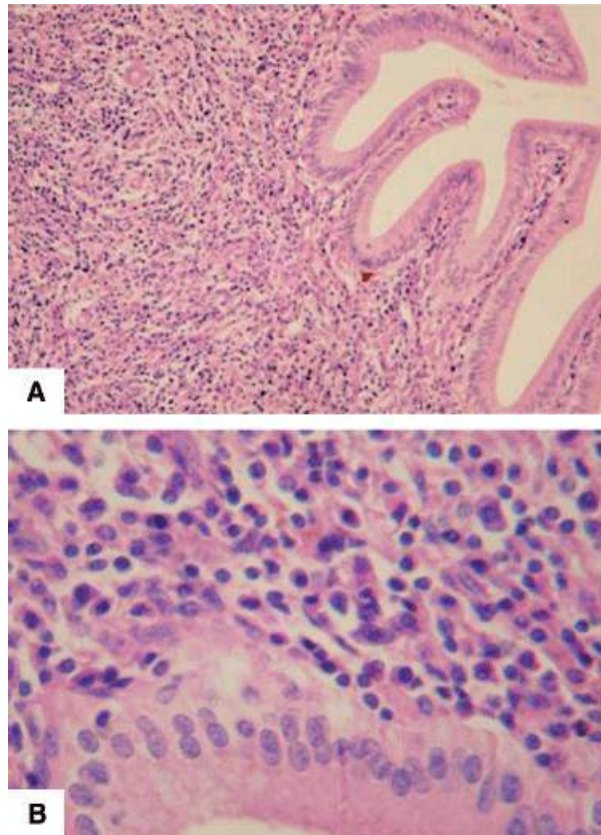



Figura 23.24 Colangite esclerosante associada à IgG4. **A.** Denso infiltrado inflamatório mononuclear na parede de grande ducto biliar. **B.** Detalhe de **A**, para mostrar que o infiltrado é constituído predominantemente por plasmócitos.

Colestases de natureza genética

Além das doenças descritas, existe um grupo de crianças que sofre de uma forma herdada de colestase intra-hepática progressiva. Os primeiros desses casos foram identificados em uma família Amish (a família Byler), na qual sete membros tinham manifestações comuns. As crianças apresentavam esteatorreia, icterícia intermitente, hepatoesplenomegalia e déficit de crescimento, geralmente com óbito na primeira década de vida. Uma característica marcante do quadro era que muitos desses pacientes, apesar da colestase grave, apresentavam níveis normais de γ-GT. Como as alterações bioquímicas e os achados histológicos mostram heterogeneidade na doença, atualmente ela é subdividida nos tipos a seguir.

A **colestase intra-hepática familial do tipo 1 (PFIC tipo 1)**, de herança autossômica recessiva, antes chamada doença de Byler, caracteriza-se por alta concentração de sais biliares no soro e baixa na bile, sugerindo transporte deficiente de sais

biliares nos hepatócitos. O gene mutado é o *FIC1* (ATP8B1), localizado no cromossomo 18q21-q22, o mesmo da colestase intra-hepática recorrente benigna (ver adiante). Não se sabe como o defeito no gene *FIC1* resulta em colestase. Morfologicamente, a doença evolui com bilirrubinostase nos estágios iniciais, mas tardiamente pode haver ductopenia e fibrose acentuada (Figura 23.25).

A **colestase intra-hepática recorrente benigna (BRIC)** associa-se a mutação no mesmo gene da PFIC1 e provavelmente representa uma forma mais branda de apresentação desta. Enquanto a PFIC1 evolui em surtos de colestase que se agravam com o tempo, na BRIC os pacientes apresentam períodos restritos de colestase, que se resolve dentro de dias ou meses sem deixar sequela. É possível que a proteína mutada na BRIC tenha algum grau de função residual, enquanto na PFIC1 é não funcionante.

A **colestase intra-hepática familiar do tipo 2 (PFIC tipo 2)** tem fenótipo muito similar ao da PFIC1, mas apresenta mutações no gene *BSEP*, localizado no cromossomo 2q24. Mutações no gene levam à virtual ausência de sais biliares na bile, indicando que o seu produto é o principal transportador de sais biliares.

A **colestase intra-hepática familial do tipo 3 (PFIC tipo 3)** difere dos tipos 1 e 2 porque os pacientes têm γ-GT elevada no soro. As lesões são mais graves, com proliferação ductular e evolução para cirrose. O gene envolvido é o *ABCB4*, que codifica a glicoproteína MDR3. Esta é responsável pela translocação da fosfatidilcolina, facilitando a secreção desse fosfolipídeo na bile, que é necessária para a proteção da membrana das células do trato biliar contra a ação detergente dos ácidos biliares.

Figura 23.25 Doença de Byler (PFIC tipo 1). Fígado explantado. Fibrose difusa em forma de finos septos, mas sem cirrose.

Síndrome colestática do recém-nascido

A expressão é utilizada para designar o quadro de colestase que surge logo após o nascimento e que pode ser causada por entidades diversas. A biópsia hepática é importante na distinção entre as duas principais formas que compõem a síndrome: parenquimatosa e obstrutiva. O diagnóstico preciso é fundamental, uma vez que o prognóstico nos casos obstrutivos depende, entre outros, de tratamento cirúrgico feito o mais precocemente possível.

A *forma parenquimatosa* corresponde, na maioria das vezes, à chamada **hepatite neonatal** ou **hepatite de células gigantes**, denominação que indica lesão predominantemente lobular com hepatócitos multinucleados. A etiologia é variada, compreendendo doenças metabólicas (galactosemia e deficiência de α_1-antitripsina), infecções por vírus (citomegalovírus, vírus da rubéola, herpes, varicela e hepatite B), treponema e *Toxoplasma*. Essas doenças, que têm em comum tratamento clínico, evoluem em geral para resolução do quadro e, ocasionalmente, para cronificação e cirrose.

A *forma obstrutiva* resulta na maioria dos casos de **atresia das vias biliares extra-hepáticas**. Esta é relativamente rara (cerca de 1:8.000 a 1:12.000 nascidos vivos – cerca de 300 casos novos por ano no Brasil) e caracteriza-se por fibrose e obliteração das vias biliares extra-hepáticas que resultam em obstrução do fluxo da bile do fígado até o duodeno. A patogênese não está completamente esclarecida. Parece existirem duas formas: (1) tipo embrionário ou fetal, que se manifesta precocemente, sem intervalo livre depois da icterícia fisiológica; (2) tipo perinatal, no qual pode haver pequeno intervalo após a icterícia fisiológica. É possível que o tipo embrionário esteja relacionado com alterações genéticas e malformação na placa ductal, enquanto no tipo perinatal ocorrem inflamação e fibrose das vias biliares, provavelmente por ação de agentes exógenos. Mesmo após cirurgia para correção da obstrução extra-hepática (a chamada cirurgia de Kasai, que consiste em derivação biliodigestiva), em muitos casos o processo progride para as vias intra-hepáticas, levando a ductopenia e a falência do fígado, exigindo transplante hepático.

A *hepatite neonatal* caracteriza-se principalmente por alterações parenquimatosas, incluindo infiltrado inflamatório, tumefação e transformação gigantocelular dos hepatócitos, que apresentam citoplasma volumoso e grande

número de núcleos (Figura 23.26). Na *atresia de vias biliares*, as alterações ocorrem predominantemente nos espaços portais. Há expansão portal por inflamação, fibrose e edema, proliferação ductular e cilindros biliares no interior de dúctulos proliferados. Tais alterações são bastante discretas no primeiro mês de vida, mas acentuam-se rapidamente; por volta do terceiro mês, frequentemente já há cirrose estabelecida, o que torna essencial o diagnóstico nos dois primeiros meses. No momento da cirurgia de Kasai, o estudo do *porta hepatis* mostra diferentes graus de alteração, conforme propôs Alagille: grau 1 – obliteração total do ducto comum e glândulas pericoledocianas por fibrose; grau 2 – ausência do ducto comum, mas com glândulas pericoledocianas, o que garantiria algum grau de drenagem biliar pela portoenterostomia; grau 3 – algum espaço luminal do ducto comum, que, apesar de apresentar reação inflamatória variável, garante maior sucesso.

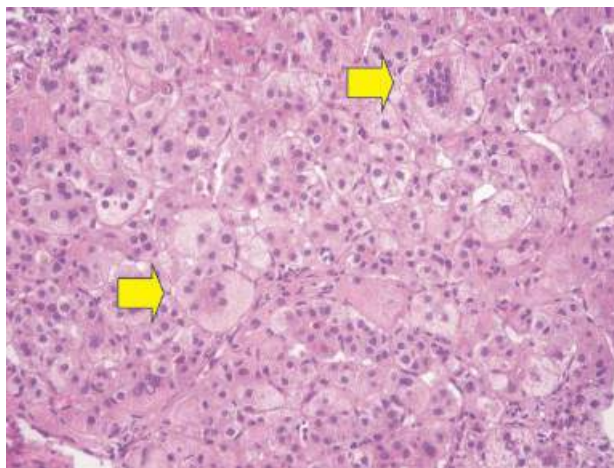



Figura 23.26 Hepatite neonatal. Tumefação hepatocitária difusa e numerosos hepatócitos multinucleados (*setas*) (daí a denominação hepatite de células gigantes).

Existe ainda uma **forma biliar intra-hepática** que se manifesta como síndrome colestática do recém-nascido. Esta se caracteriza por depleção de ductos biliares ou ductopenia e compreende: (a) *forma sindrômica*, também chamada *síndrome de Alagille*, na qual a ductopenia se acompanha de outras anomalias congênitas, inclusive anormalidades faciais, vertebrais, arteriais (artéria pulmonar) e oftalmológicas; (b) *forma não sindrômica*, em grande parte idiopática, destacando-se entre as causas conhecidas a deficiência de α_1-antitripsina, que pode ter como primeira manifestação colestase no período neonatal.

▸ Doenças hepatobiliares fibropolicísticas

As doenças fibropolicísticas envolvem um grupo de afecções congênitas que têm em comum alteração na arquitetura dos ductos biliares, às vezes acompanhadas de alterações nos vasos portais, possivelmente por distúrbios na remodelação da placa ductal (malformação da placa ductal). Nesse grupo incluem-se fibrose hepática congênita, doença de Caroli, cisto de colédoco, doença policística renal autossômica dominante ou recessiva e complexo de von Meyenburg. Tais doenças acometem diferentes segmentos da árvore biliar, como indicado na Figura 23.27.

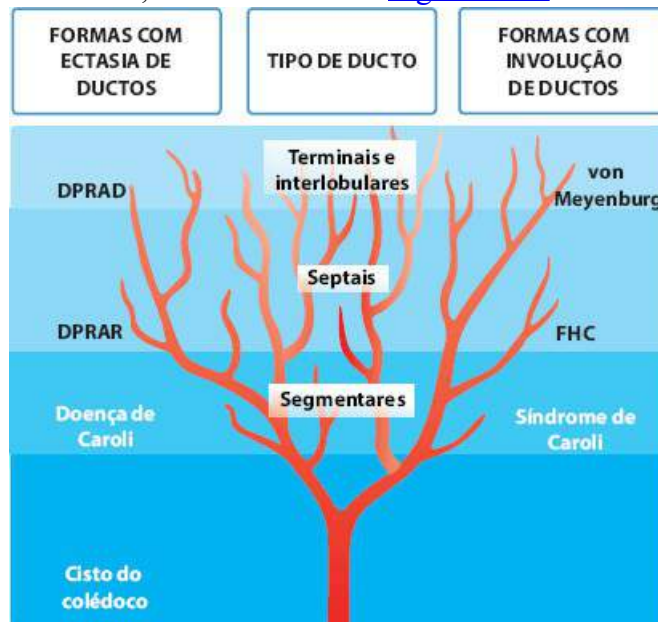



Figura 23.27 Distribuição dos níveis da árvore biliar acometidos pelas diferentes formas de doenças fibropolicísticas. Estas são separadas em formas em que predomina ectasia ductal ou involução dos ductos. DPRAD/R = doença policística renal autossômica dominante/recessiva; FHC = fibrose hepática congênita.

O **complexo de von Meyenburg** consiste em micro-hamartoma de ductos biliares encontrado em qualquer doença

fibropolicística congênita ou em fígado sem outras alterações. Quando isolado, é achado incidentalmente ao exame microscópico (Figura 23.28); à macroscopia, aparece como minúsculo nódulo esbranquiçado subcapsular, às vezes múltiplo.

Fibrose hepática congênita, doença hereditária de transmissão autossômica recessiva, manifesta-se com hipertensão portal, geralmente em crianças, mas cuja primeira manifestação pode ser na idade adulta. À microscopia, o parênquima hepático é separado por largas faixas de fibrose densa contendo estruturas ductais malformadas, alongadas ou císticas (Figura 23.29). A arquitetura lobular encontra-se preservada, mas os ramos venosos portais são rarefeitos ou estão colapsados, o que explica a hipertensão portal, sua principal repercussão.

A **doença de Caroli** consiste em dilatação cística congênita dos ductos biliares intra-hepáticos maiores, especialmente dos ductos segmentares (Figura 23.30), podendo associar-se a cálculos biliares intra-hepáticos. Tais alterações são propícias ao desenvolvimento de crises recorrentes de colangite. Como outras doenças que evoluem com colangite crônica, a doença de Caroli predispõe ao colangiocarcinoma. Muitas vezes a doença de Caroli coexiste com a fibrose hepática congênita; quando isso acontece, fala-se em *síndrome de Caroli*.

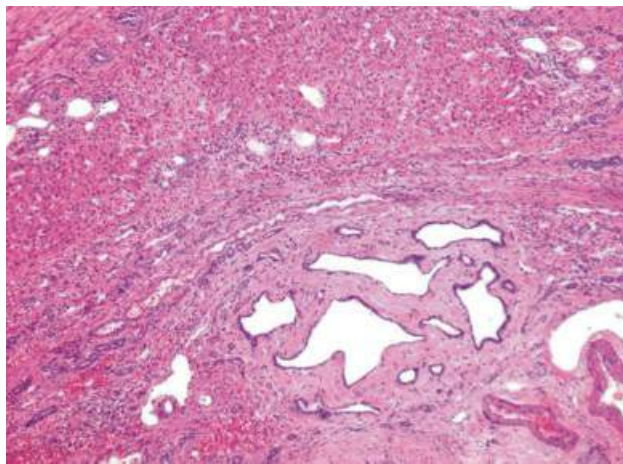



Figura 23.28 Complexo de von Meyenburg (hamartoma biliar), representado por pequeno grupo de ductos biliares malformados, dilatados, no espaço portal.

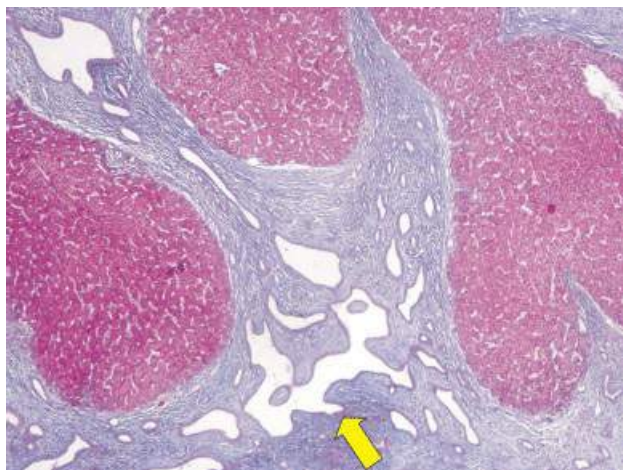



Figura 23.29 Fibrose hepática congênita. Fibrose acentuada em bandas densas de colágeno (em azul, na coloração pelo tricrômico de Masson), em meio à qual há ductos biliares malformados de padrão hamartomatoso (*seta*).

A **doença policística** manifesta-se de duas formas: *doença policística autossômica recessiva* e *doença policística autossômica dominante*. Em ambas, há comprometimento do fígado e dos rins. Na forma dominante, o fígado pode ser tomado por cistos de diâmetros que variam de 1 mm a mais de 12 cm (Figura 23.31), preenchidos por líquido citrino; o lobo esquerdo é o mais comprometido. O epitélio dos cistos é cilíndrico ou cuboide, tornando-se achatado com o aumento do cisto. Na forma recessiva, o fígado é macroscopicamente normal e, histologicamente, encontra-se grande número de canais biliares dilatados que se continuam no parênquima adjacente, formando rica rede anastomótica. Como nas demais doenças fibropolicísticas congênitas, encontram-se numerosos complexos de von Meyenburg.

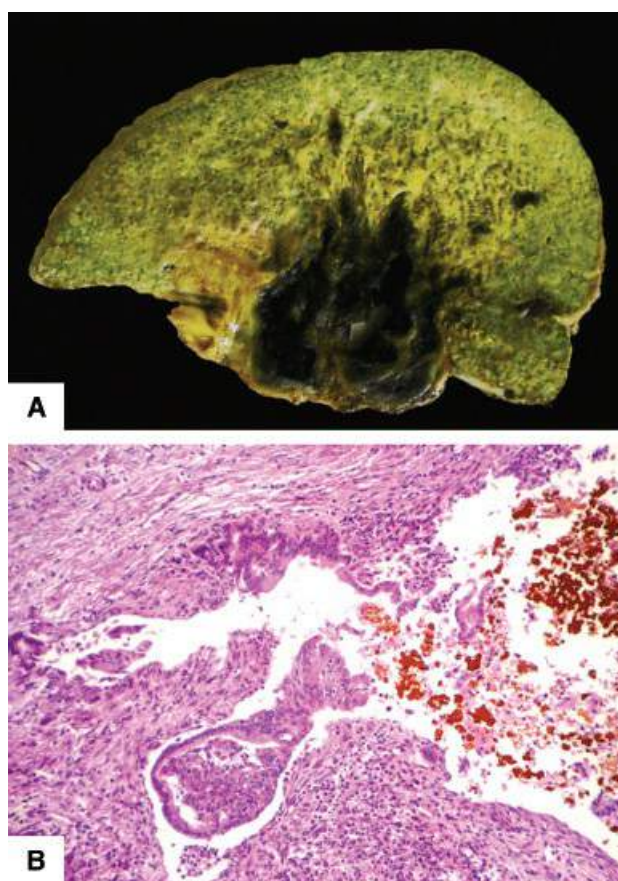



Figura 23.30 Doença de Caroli. **A.** Dilatação acentuada das vias biliares segmentares e do hilo hepático. **B.** Ducto biliar dilatado, inflamado e ulcerado, em cuja luz há material biliar.

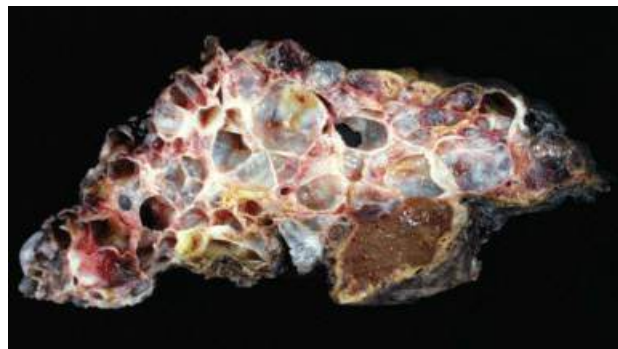



Figura 23.31 Doença policística, forma autossômica dominante, mostrando acometimento difuso do fígado por cistos de tamanhos variados. Pequena porção preservada de parênquima hepático pode ser vista no canto inferior direito.

▸ Doenças metabólicas

As doenças metabólicas hepáticas resultam de anormalidades em vias metabólicas devido à ausência ou mal funcionamento de uma enzima, uma proteína estrutural ou uma organela crítica ao funcionamento normal do órgão. As lesões morfológicas e as alterações funcionais podem ficar restritas ao fígado ou expressarem-se também em outros órgãos. Os padrões de manifestação são elementos importantes no início da investigação clínica e para o diagnóstico correto. A variedade dessas doenças é muito grande, além de o número delas estar aumentando; muitas delas são raras. As principais doenças metabólicas estão listadas no Quadro 23.4 e as mais frequentes estão descritas a seguir.

Doenças do metabolismo de carboidratos

▸ **Glicogenoses.** São doenças com acúmulo de glicogênio nos hepatócitos, por falta das enzimas necessárias para a sua mobilização. Existem mais de 10 tipos de glicogenoses, classificados de acordo com a deficiência enzimática. A forma mais comum é a *doença de von Gierke* (glicogenose tipo 1), na qual há deficiência da glicose-6-fosfatase. Além de hepatomegalia, a falta de liberação de glicose pelo fígado resulta em crises de hipoglicemia (importante elemento diagnóstico); a não utilização do ácido lático na gliconeogênese provoca acidose lática. O acúmulo de glicogênio no citoplasma faz com que os hepatócitos apresentem-se volumosos, com citoplasma claro e membrana citoplasmática bem evidente, o que lhes confere o aspecto de "célula vegetal" (Figura 23.32). Outros achados são: infiltração glicogênica nos núcleos, esteatose e fibrose. Cirrose é rara, exceto na glicogenose tipo 4 ou *doença de Andersen*. O tipo 1 predispõe ao aparecimento de adenoma e carcinoma hepatocelular.

▸ **Galactosemia.** Doença de herança autossômica recessiva, caracteriza-se por deficiência da galactose-1-fosfato-uridil

transferase, que leva a efeitos tóxicos agudos e crônicos no fígado e em outros órgãos, resultando em hepatomegalia, icterícia, vômitos, catarata, retardo mental e convulsões resultantes da hipoglicemia. No fígado, ocorrem esteatose e deposição de galactose nos hepatócitos. Os hepatócitos formam ainda pseudoácinos, geralmente centrados por cilindros de bile; o quadro pode evoluir com fibrose e chegar a cirrose. A doença é muito grave se não diagnosticada precocemente e tratada com dieta isenta de galactose.

▸ **Intolerância hereditária à frutose.** Doença de herança autossômica recessiva resulta da deficiência de aldolase B, que causa acúmulo de frutose-1-fosfato e leva a alterações no fígado, nos rins e no intestino. Os altos níveis de frutose-1-fosfato inibem a gliconeogênese e a glicogenólise, causando hipoglicemia. O início da doença coincide com o desmame, pela introdução de alimentos contendo frutose. O reconhecimento desse padrão de apresentação é importante, pois as manifestações clínicas são muito variáveis (além de hipoglicemia, surgem cólicas, vômitos, letargia e convulsões). O fígado pode apresentar alterações histológicas similares às da galactosemia, mas em geral em menor intensidade.

Doenças do metabolismo de aminoácidos

Tirosinemia é distúrbio grave do metabolismo da tirosina causado pela deficiência da fumarilacetato hidrolase, que é a última enzima na via de metabolização da tirosina, o que resulta em acúmulo de uma série de metabólitos intermediários causadores de diferentes repercussões: acúmulo de fumarilacetato causa lesão hepática; acúmulo de maleilacetato provoca lesão tubular renal e a acetoacetona é neurotóxica. Histologicamente, o fígado apresenta esteatose, formação de rosetas e colestase, em geral mais acentuadas do que na galactosemia; o quadro pode evoluir para cirrose. Característica importante é o risco elevado de carcinoma hepatocelular, que ocorre em 10 a 35% dos casos, ainda na infância ou na juventude.

Quadro 23.4 Principais doenças metabólicas que afetam o fígado

Doença	Subtipo	Erro do metabolismo	Aspectos histológicos
Metabolismo de hidratos de carbono			
Glicogenoses	Tipo I	Deficiência de glicose-6-fosfatase	Hepatócitos com aspecto em "célula vegetal", esteatose. No tipo III há fibrose acentuada e, no tipo IV, inclusões eosinofílicas características
	Tipo III	Dextrinose limite, deficiência ramificadora	
	Tipo IV	Amilopectinose, deficiência ramificadora	
	Tipos VI e IX	Deficiência de fosforilase hepática/fosforilase-cinase	
Metabolismo de aminoácidos			
Tirosinemia		Deficiência de fumarilacetato hidrolase	Esteatose, rosetas, colestase, cirrose, alterações displásicas dos hepatócitos e carcinoma hepatocelular
Defeitos no ciclo da ureia		Deficiência da ornitina transcarbamilase	Esteatose e fibrose periportal discretas
Doenças lisossômicas			
Mucopolissacaridoses	Tipo I (síndrome de Hurler, síndrome de Scheie e síndrome de Hurler-Scheie)	Deficiência de a-L-iduronidase	Hepatócitos com aspecto de célula vegetal, depósito em células de Kupffer, fibrose no espaço de Disse
	Tipo II (síndrome de Hunter)	Deficiência de iduronato sulfatase	Vacuolização intensa dos hepatócitos
	Doença de	Deficiência de	Histiócitos com aspecto em "papel

Esfingolipidoses	Gaucher	glicocerebrosidase	amassado” e fibrose hepática
	Doença de Niemann-Pick	Deficiência de esfingomielinase (tipo I) ou defeito no tráfego intracelular do colesterol (tipo II)	Hepatócitos e células de Kupffer com aspecto microvacuolado

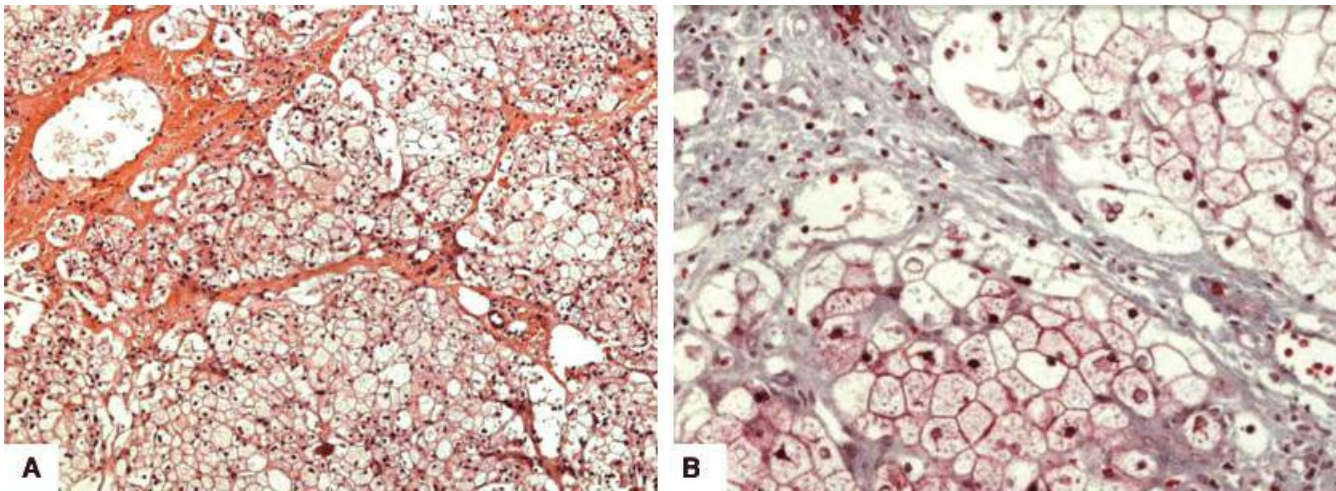



Figura 23.32 Glicogenose. **A.** Os hepatócitos apresentam citoplasma homogeneamente aumentado de volume. **B.** Células com citoplasma claro e com reforço da membrana citoplasmática (aspecto de “células vegetais”).

Doenças lisossômicas

▸ **Mucopolissacaridoses.** Resultam do acúmulo de glicosaminoglicanos em tecidos mesenquimais e parenquimatosos, sendo classificadas em seis tipos de acordo com a deficiência enzimática (envolve sempre a degradação de sulfato de dermatano, sulfato de queratano e/ou sulfato de heparano). As principais manifestações incluem alterações na fácies, hepatoesplenomegalia e anormalidades nas valvas cardíacas, na córnea e nas articulações.

▸ **Doença de Gaucher.** É a doença lisossômica mais comum. Transmitida por herança autossômica recessiva, deve-se à deficiênciade glicocerebrosidase, o que resulta em acúmulo de cerebrosídeos. Estes acumulam-se nas células de Kupffer e em macrófagos portais, os quais apresentam aspecto finamente estriado, comparado a *papel amassado*. À microscopia eletrônica, tais estrias são formadas por inclusões tubulares limitadas por membrana simples. São várias as formas clínicas da doença, dependendo do grupo etário acometido; na forma infantil neuropática, mais grave do que a forma adulta, são encontradas apenas hepatomegalia e gigantesca esplenomegalia. A evolução da doença compreende sempre algum grau de fibrose hepática e, ocasionalmente, cirrose.

▸ **Doença de Niemann-Pick.** É causada pelo acúmulo de esfingomielina nas células por deficiência da enzima esfingomielinase ou por defeito no tráfego intracelular de colesterol. A doença tem várias formas, da infantil à adulta, esta mais benigna. A esfingomielina acumula-se em hepatócitos, células de Kupffer e macrófagos portais, sendo importante para o diagnóstico o encontro de corpos mielínicos à microscopia eletrônica (Figura 23.33).

Deficiência de α_1-antitripsina

A deficiência de α_1-antitripsina (α_1-AT), que é a doença hepática de origem genética mais comum, é transmitida por herança autossômica recessiva. A proteína defeituosa não consegue migrar do retículo endoplasmático para o complexo de Golgi e fica retida nas células; com isso, seus níveis séricos são baixos. Retenção da proteína anômala (por defeito no dobramento da molécula) causa apoptose de hepatócitos. A α_1-AT é uma glicoproteína sintetizada predominantemente nos hepatócitos cuja função principal é inibir enzimas proteolíticas liberadas por neutrófilos e macrófagos. A doença pode causar alterações hepáticas na infância e enfisema no adulto. Doença pulmonar resulta de aumento da agressão proteolítica.

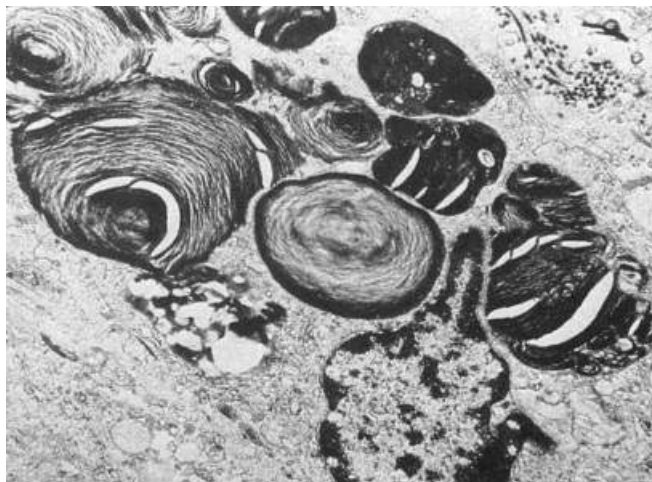



Figura 23.33 Doença de Niemann-Pick. Corpos mielínicos à microscopia eletrônica, tanto em hepatócitos como em células de Kupffer e macrófagos portais.

As variantes estruturais de α_1-AT são classificadas de acordo com o genótipo do inibidor de proteases (Pi) – mais de 70 diferentes alelos do sistema Pi já foram descritos. O alelo nativo, com função normal e presente em mais de 90% dos indivíduos, é o PiMM. O genótipo PiZZ associa-se à forma mais grave da doença, na qual existe acentuada redução de α_1-AT no plasma, doença hepática e enfisema pulmonar. Mesmo assim, somente 10 a 20% dos indivíduos com esse fenótipo desenvolvem doença hepática. Os indivíduos heterozigotos (PiMZ) têm deficiência intermediária de α_1-AT.

A α_1-AT defeituosa acumula-se nos hepatócitos e aparece histologicamente como glóbulos citoplasmáticos na região periportal. Os glóbulos são mais facilmente demonstrados pela coloração pelo PAS, com diástase, ou por imuno-histoquímica. Além deles, observam-se inflamação portal com proliferação ductular discreta e fibrose, que eventualmente pode evoluir para cirrose. Nos casos que se apresentam como colestase neonatal, pode haver proliferação ductular acentuada, fibrose e inflamação portal; alguns casos evoluem com ductopenia. Depois da tirosinemia e da hemocromatose, a deficiência de α_1-AT é a doença metabólica com maior risco para carcinoma hepatocelular, que aparece em 2 a 3% dos adultos com o genótipo PiZZ.

Clinicamente, a doença manifesta-se como hepatite colestática no período perinatal, a qual pode ser confundida com atresia de vias biliares extra-hepáticas. Mais tarde, pode manifestar-se como doença hepática crônica avançada, inclusive cirrose. Nos pulmões, deficiência de α_1-AT causa enfisema (ver Capítulo 14).

Doença de Wilson

A doença de Wilson é transmitida por herança autossômica recessiva associada ao acúmulo de cobre no fígado, no cérebro, na córnea e nos rins. O cobre da dieta é absorvido no intestino proximal e transportado ao fígado ligado à albumina; nos hepatócitos, incorpora-se a uma β_2-globulina para formar a ceruloplasmina. Esta é secretada no sangue e compõe a maior parte do cobre sérico. No plasma, parte da ceruloplasmina sofre desialinização e é endocitada pelos hepatócitos, sendo o cobre excretado na bile. A taxa normal de excreção urinária de cobre é mínima.

O gene responsável pela doença de Wilson (*ATP7B*) codifica a proteína ATPase 2 transportadora de cobre, que promove o transporte de metais através de membranas celulares. Nos hepatócitos, a proteína transfere cobre à ceruloplasmina. Quando a quantidade de cobre nos hepatócitos é alta, a proteína promove sua eliminação pela bile. Mutações no gene *ATP7B* (são descritas mais de 300) resultam em defeitos na proteína que provocam: (1) redução no transporte de cobre para a bile; (2) diminuição da incorporação de cobre à ceruloplasmina; (3) dificuldade de secreção de ceruloplasmina para o sangue. Em conjunto, tais alterações resultam em elevação do cobre sérico, o que causa lesões em vários órgãos. Excesso de cobre é tóxico para as células por aumentar a geração de radicais livres de O_2 na reação de Fenton (ver Capítulo 3).

A lesão hepática mais comum é hepatite crônica ativa (inflamação nos espaços portais por linfócitos com atividade de interface). Há ainda esteatose de intensidade variável, vacuolização glicogênica nuclear, anisonucleose e grânulos de lipofuscina maiores do que os habitualmente encontrados. A reação inflamatória é discreta ou ausente nas fases iniciais e acentuada na fase avançada da doença. Doença de Wilson é a condição em que mais frequentemente se encontra o hialino de Mallory-Denk fora da hepatite alcoólica. A coloração por rodamina possibilita a identificação de depósitos de cobre no parênquima hepático, mais acentuada na região periportal (Figura 23.34). À microscopia eletrônica, encontram-se mitocôndrias alongadas ou com dilatação das cristas. Uma vez diagnosticada, tratamento com zinco ou penicilamina é eficaz para estabilização e mesmo regressão das lesões.

A idade de expressão clínica da doença é muito variável, embora raramente as primeiras manifestações aconteçam antes de cinco anos. A apresentação clínica mais comum é doença hepática, aguda ou crônica, que se manifesta como: (a) hepatite aguda, que deve ser distinguida das hepatites virais por hemólise, hiperbilirrubinemia não conjugada e hipouricemia; (b) hepatite fulminante, com anemia hemolítica, insuficiência renal, alterações graves da coagulação sanguínea e óbito; (c) hepatite crônica ativa clinicamente indistinguível das associadas a vírus e outras causas; (d) cirrose, estágio em que se apresentam muitos pacientes. Evolução para carcinoma hepatocelular é rara. Os sintomas neurológicos são mais tardios e

representados por alterações discretas do comportamento até psicose franca ou manifestações similares às da doença de Parkinson. Outro sinal clínico importante é o anel corneano de Kayser-Fleischer. O diagnóstico laboratorial baseia-se no encontro de níveis baixos de ceruloplasmina sérica e altos níveis de cobre nos tecidos e na urina. O tratamento é feito com agentes quelantes de cobre (p. ex., penicilamina).

Doenças com sobrecarga de ferro

Os mecanismos de homeostasia do ferro são complexos, não havendo uma maneira fisiológica de eliminá-lo do organismo. Por isso mesmo, em muitas condições o ferro pode acumular-se no fígado e em outros tecidos, com lesões variadas. A doença em que mais caracteristicamente se encontra acúmulo de ferro é a *hemocromatose*. O encontro de ferro granular nas células constitui a *hemossiderose* ou *siderose*, que representa um achado morfológico mais do que uma doença específica.

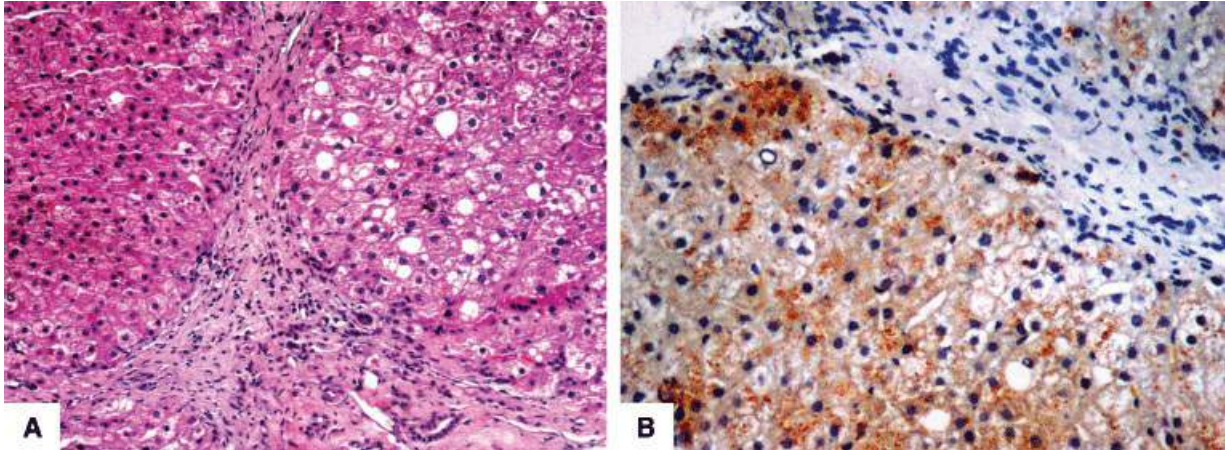



Figura 23.34 Doença de Wilson. **A.** Cirrose com discreto infiltrado linfocitário nos septos e esteatose. **B.** Depósito de cobre em hepatócitos, evidenciado em vermelho na coloração pela rodamina.

Além da hemocromatose, várias condições levam a aumento do ferro circulante (Quadro 23.5): (1) transfusões sanguíneas repetidas, anemias hemolíticas e doenças da medula óssea, com acúmulo de ferro preferencialmente nas células de Kupffer; (2) doença hepática alcoólica, em que a sobrecarga de ferro ocorre em 5 a 20% dos casos, presumivelmente devido a efeito direto do álcool na síntese de hepcidina. A sobrecarga costuma ser discreta, mista (hepatocitária e em células de Kupffer) e com distribuição irregular (Figura 23.35). Cirrose em estágio terminal, independentemente da etiologia e supostamente devido a déficit na produção de transferrina por causa da insuficiência hepática, resulta em aumento dos níveis séricos de ferro não ligado à transferrina.

Quadro 23.5 Principais categorias de sobrecarga de ferro

Forma primária (hemocromatose)

Tipo	Forma	Gene mutado	Genótipo
Tipo 1 (HFE)	Adulto	*HFE*	C282Y/C282Y
			C282Y/H63D
Tipos não HFE			
Tipo 2A	Juvenil	Hemojuvelina	
Tipo 2B	Juvenil	Hepcidina	
Tipo 3	Adulto	Receptor de transferrina 2	
Tipo 4	Adulto	Ferroportina	
Hemocromatose neonatal	Neonatal	Desconhecido	

Formas secundárias

Grupo	Condições específicas
Excesso de aporte de ferro	Parenteral: transfusões múltiplas; excesso de ferro na dieta
Síndrome	Condições inflamatórias crônicas levam a sobrecarga de ferro de padrão mesenquimal por defeito

inflamatória	na liberação de ferro das células de Kupffer devido a aumento na produção de hepcidina
Doenças hepáticas não cirróticas	Síndrome metabólica (DGHNA, EHNA); doença hepática alcoólica; hepatite viral crônica
Cirrose	Siderose é encontrada em pelo menos um terço dos casos de cirrose, independentemente da etiologia desta, possivelmente devido a aumento de ferro não ligado à transferrina (esta tem níveis séricos diminuídos na insuficiência hepática)

Hemocromatose

A hemocromatose é doença hereditária que resulta da incapacidade de se impedir a absorção desnecessária de ferro na mucosa intestinal por defeito genético; com isso, ocorre sobrecarga de ferro em múltiplos órgãos, que leva a lesão especialmente no fígado, no coração e no pâncreas (ver também Capítulo 7). Como as mulheres eliminam ferro regulamente pela menstruação, a hemocromatose é mais comum em homens (5:1). Se não tratada, a doença evolui para cirrose hepática, diabetes melito e hiperpigmentação cutânea, condição conhecida como *diabetes pigmentado*. Informações mais detalhadas sobre a homeostase do ferro e os mecanismos envolvidos na hemocromatose estão descritos no Capítulo 7.

O ferro causa lesão direta nas células e nos tecidos, tanto por peroxidação lipídica (geração de radicais livres na ração de Fenton) quanto por estímulo à deposição de colágeno. No fígado, a deposicão de ferro se faz inicialmente nos hepatócitos periportais, progredindo com o tempo para o restante dos lóbulos. Mais tarde, o pigmento é encontrado também em células de Kupffer, macrófagos portais e epitélio biliar. Com o acúmulo progressivo do metal, formam-se septos fibrosos a partir dos espaços portais, determinando o padrão característico em *folha de azevinho*. Esse padrão evolui para fibrose difusa e, finalmente, para cirrose (Figura 23.36). Como o ferro é uma hepatotoxina direta, não há inflamação.

O tratamento com flebotomias faz com que o ferro depositado seja mobilizado, com estabilização e até mesmo regressão da fibrose. Na cirrose já instalada, embora tal procedimento possa reduzir o colágeno depositado, o mesmo não impede o desenvolvimento de carcinoma hepatocelular. No pâncreas, há fibrose intersticial difusa e hiperpigmentação decorrentes do acúmulo de hemossiderina. Na pele, a hiperpigmentação característica deve-se em parte à deposição de hemossiderina e em parte à produção exagerada de melanina.

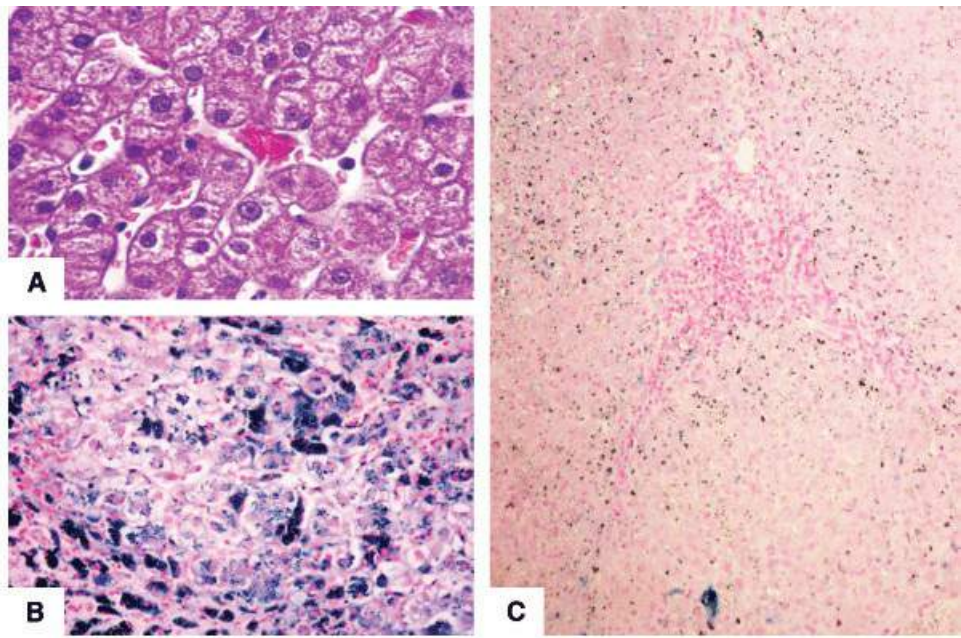



Figura 23.35 Siderose secundária a repetidas transfusões de sangue, em caso de anemia falciforme. **A.** Hemácias falcizadas nos sinusoides. **B.** Acúmulo de ferro, mais evidente nas células de Kupffer (coloração de Perls). **C.** Siderose discreta em hepatócitos e células de Kupffer (padrão misto), em paciente com hepatopatia alcoólica.

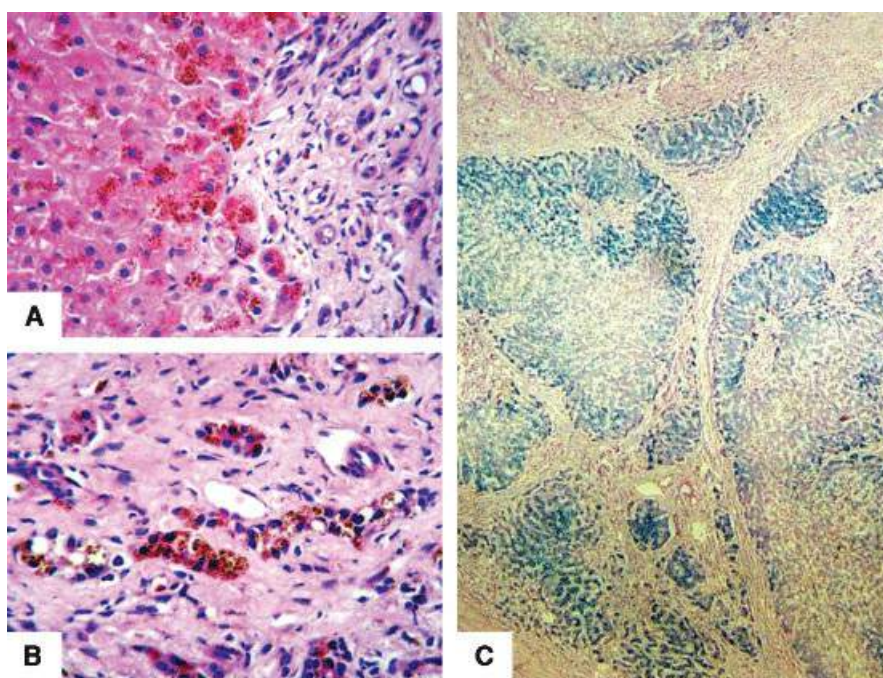



Figura 23.36 Hemocromatose hereditária. Acúmulo acentuado de hemossiderina no citoplasma de hepatócitos (**A**) e em células de ductos biliares (**B**). A coloração pelo Perls evidencia, em azul, os depósitos de ferro (**C**).

Por tratar-se de doença genética, é possível a busca de casos de hemocromatose hereditária ainda subclínicos nas famílias das pessoas afetadas. No estágio pré-cirrótico, os pacientes tratados com flebotomias regulares têm expectativa de vida normal.

▸ Alterações da circulação

Bloqueio da drenagem venosa

Bloqueio da drenagem venosa resulta no represamento de sangue no fígado, tendo como causas principais: (a) insuficiência cardíaca direita; (b) trombose ou compressão das veias hepáticas e/ou da veia cava inferior (síndrome de Budd-Chiari); (c) doença veno-oclusiva.

▸ **Hiperemia passiva.** Dados a proximidade que o fígado tem com o átrio direito e o grande volume de sangue (1.500 mL/min) que por ele passa, qualquer retardo na circulação de retorno reflete-se imediatamente no órgão, resultando no chamado *fígado cardíaco*. O órgão mostra-se aumentado de volume e apresenta margens arredondadas e cápsula distendida que, por sua inervação sensitiva, causa dor e desconforto. Macroscopicamente, a superfície de corte é vermelho-azulada, entremeada com áreas amareladas, e os lóbulos tornam-se evidentes, produzindo o característico aspecto em *noz-moscada*. Microscopicamente, encontram-se congestão da veia centrolobular e dos sinusoides, esteatose e hipotrofia por compressão dos hepatócitos da zona 3. Quando a congestão é intensa, surgem necrose e hemorragia centrolobulares, com preservação das áreas periportais (Figura 23.37). Apesar dessas lesões, a função hepática em geral fica pouco alterada. As lesões mais graves ocorrem nos casos de crises repetidas de descompensação cardíaca, de longa duração. Quando a descompensação é contínua e progressiva, o quadro histológico evolui com fibrose centrolobular e perissinusoidal, chamada *fibrose cardíaca.*

▸ **Síndrome de Budd-Chiari.** Consiste na obstrução por trombose das veias hepáticas em qualquer local, desde a veia eferente do lóbulo hepático até a entrada da veia cava inferior no átrio direito. Cerca de 10% dos casos são idiopáticos, enquanto os demais são associados a distúrbios trombogênicos, inclusive câncer intra-abdominal, doenças mieloproliferativas, síndrome antifosfolipídeo e doenças herdadas do sistema de coagulação (deficiência de proteína C ou S, de antitrombina ou do fator V). Uso prolongado de anticoncepcionais orais e gravidez também são fatores predisponentes, em geral associados a outra causa de hipercoagulabilidade. O fígado apresenta-se aumentado de volume e tem cápsula tensa. Microscopicamente, há acentuada congestão sinusoidal centrolobular, com necrose de hepatócitos e fibrose nos casos crônicos (Figura 23.38). Nas veias hepáticas maiores, identificam-se os trombos, que podem ser recentes ou estar em fases variadas de organização. Clinicamente, a afecção manifesta-se por hepatomegalia, dor e ascite.

Figura 23.37 Fígado cardíaco. As áreas claras correspondem a esteatose intensa em muitos lóbulos.

▸ **Doença veno-oclusiva.** Mais comum em crianças, resulta da obstrução das veias centrolobulares por neoformação de tecido conjuntivo na parede desses vasos. As veias supra-hepáticas e a veia cava em geral estão livres, apesar de o processo poder propagar-se e comprometer as veias hepáticas mais calibrosas. A doença é rara, sendo sua causa mais comum a ingestão de alcaloides da pirrolizidina, encontrados em chás de vegetais do gênero *Crotalaria, Heliotropium, Senecio* (maria-mole) e *Symphytum* (confrei). Outras causas incluem exposição a aflatoxinas, uso de medicamentos antineoplásicos e irradiação do fígado. A doença é encontrada com certa frequência após transplante de medula óssea.

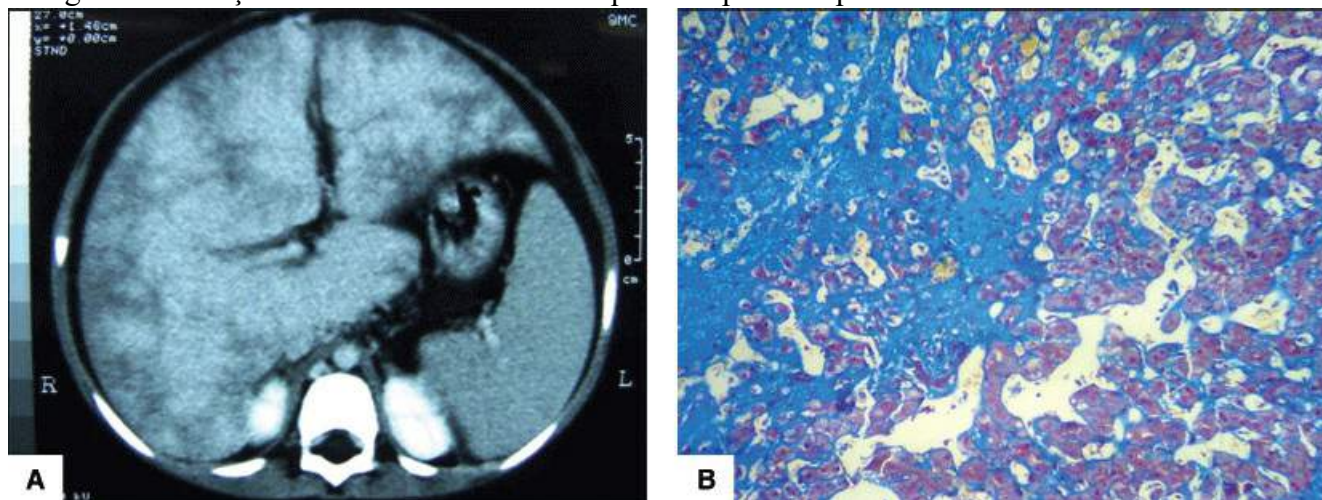



Figura 23.38 Síndrome de Budd-Chiari. **A.** Tomografia computadorizada mostra fígado muito volumoso e de aspecto heterogêneo. (Cortesia do Prof. Uenis Tannuri, São Paulo-SP.) **B.** Sinusoides muito dilatados e fibrose perissinusoidal (tricrômico de Masson).

Na fase aguda, a doença manifesta-se por hepatomegalia abrupta e dolorosa, ascite e, em um terço dos casos, icterícia discreta. Em 50% dos casos, há recuperação integral em quatro a seis semanas após a retirada do agente causador; 20% dos pacientes morrem em decorrência de encefalopatia hepática. Na fase crônica, as manifestações clínicas são semelhantes às da cirrose. Histologicamente, na fase tardia encontram-se obstrução das veias centrolobulares, congestão centrolobular, necrose de hepatócitos e fibrose.

Infarto

Por causa de sua dupla circulação sanguínea (arterial e portal), infartos hepáticos são raros, a não ser em fígados transplantados (por trombose da artéria hepática). Oclusão da artéria hepática em fígado não transplantado é rara. Infarto hepático pode dever-se também a arterites, embolia na endocardite infecciosa e traumatismos abdominais ou ser complicação de doenças mieloproliferativas. Quando a oclusão é aguda, não havendo tempo para compensação pelo sangue portal, surge infarto, quase sempre com menos de 8 cm.

▸ Hepatites

O termo hepatite inclui um conjunto de lesões necróticas e inflamatórias que acometem o fígado de modo difuso, embora com distribuição heterogênea, causadas pela ação de agentes agressores diversos e pela resposta do hospedeiro. As hepatites manifestam-se clinicamente por icterícia, colúria, acolia fecal, astenia e outras manifestações sistêmicas. Hepatites são provocadas sobretudo por vírus e, menos frequentemente, por medicamentos, distúrbios autoimunes e transtornos metabólicos. As hepatites mais importantes são as causadas pelos chamados vírus hepatotrópicos.

■ Hepatites virais

Vírus da hepatite A

O vírus da hepatite A (VHA) é um vírus de RNA da família dos enterovírus. Sua transmissão se faz pela ingestão de água ou de alimentos contaminados. O vírus causa hepatite que, após curto período de incubação (duas a seis semanas), apresenta-

se como doença habitualmente benigna que não se cronifica e que raramente tem curso fulminante. Apenas 10% dos pacientes infectados apresentam sintomatologia clínica. Em adultos, a sintomatologia é mais exuberante do que em crianças. O VHA pode causar surtos epidêmicos em certas comunidades (creches, escolas) ou em populações servidas por água contaminada. A infecção induz a formação de anticorpos protetores anti-VHA da classe IgG.

O diagnóstico etiológico da hepatite A é feito pela identificação de anticorpos anti-VHA da classe IgM que aparecem com o início da sintomatologia e desaparecem no primeiro ano de doença, embora RNA do vírus possa ser detectado no soro, no fígado e nas fezes; apenas nestas últimas é utilizado ocasionalmente na prática como marcador de persistência de infecção ativa nas formas prolongadas da doença.

Vírus da hepatite B

O vírus da hepatite B (VHB) é o único vírus de DNA reconhecido como causador de hepatite na espécie humana. A transmissão do vírus se dá pelas vias parenteral, sexual e vertical (mãe-filho). O VHB é transmitido sobretudo através de soluções de continuidade da pele ou de mucosas em pessoas em contato próximo, pelo compartilhamento de agulhas, seringas ou outros instrumentos e por relações sexuais desprotegidas. Transmissão por transfusão de sangue ou hemoderivados é hoje menos comum graças ao controle desses produtos nos hemocentros. Hepatite B surge após longo período de incubação (4 a 26 semanas). Além de hepatite aguda e formas fulminantes, o VHB provoca hepatite crônica, cirrose e, através desta, ou diretamente, participa na gênese do carcinoma hepatocelular. A infecção pelo VHB pode ser assintomática, com produção de anti-HBs (anticorpo protetor); pode também levar ao estado de portador assintomático do vírus, cuja expressão anatomopatológica é muito variável, indo de fígados histologicamente normais (portador são) até fígados cirróticos. A prevalência da infecção pelo VHB varia bastante nas diferentes regiões geográficas, sendo mais elevada na Ásia e na África.

O genoma do VHB codifica diversas proteínas, como o AgHBs, que é antígeno de superfície e o marcador mais comum da infecção viral. HBsAg aparece no soro antes das manifestações clínicas e em geral permanece até cerca de 12 semanas. O anti-HBs é um anticorpo protetor e se forma também após vacinação, ocasião em que é o único marcador do vírus. Anti-HBs aparece geralmente após declínio do HBsAg (cerca de 12 semanas) e permanece por toda a vida. O antígeno do *core* do VHB, AgHBc, é de detecção difícil no soro e, portanto, pouco usado como marcador. O anticorpo anti-HBc é um bom marcador no rastreamento da infecção pelo VHB, já que expressa tão somente a memória imunológica de contato prévio com o vírus, sendo, portanto, encontrado em indivíduos positivos tanto para o AgHBs como para o anti-HBs. Sua fração IgM é marcador importante de hepatite aguda causada pelo VHB, já que a simples positividade do AgHBs em caso de hepatite aguda pode ser decorrente de um outro vírus que infecta um portador crônico do VHB. O VHB dispõe de um grande número de marcadores sorológicos de replicação viral que fazem com que a hepatite B seja a de caracterização laboratorial mais precisa, por meio da identificação do DNA do vírus, da sua polimerase e, sobretudo, do sistema AgHBe/anti-HBe. O AgHBe é um marcador de replicação viral, sendo que o anti-HBe sinaliza parada de tal replicação. No entanto, é possível encontrar níveis elevados de DNA viral na presença de anti-HBe, o que traduz o surgimento de mutantes do vírus. A proteína X, expressa sobretudo nas fases avançadas da infecção, parece atuar como proteína transformadora, interferindo na expressão de genes que controlam a proliferação celular, como *TP53* e *RAS,* além de participar na expressão do fator de transcrição nuclear NFκB.Vacinas seguras e eficientes anti-VHB estão disponíveis desde 1981; vacinação infantil tem resultado em acentuada queda na prevalência da doença.

O VHB não é citopático. As lesões hepacitocitárias dependem da resposta imunitária por linfócitos T CD4+ e CD8+ induzidos pelo vírus. Resposta imunitária inata protege o indivíduo nas fases iniciais da infecção, enquanto a resposta mediada por linfócitos T CD4+ e CD8+ associa-se às resolução da infecção aguda, sem cronificação.

O momento da vida em que a pessoa é infectada (fase de maturidade do sistema imunitário) é o melhor indicador de possível cronificação. Aproximadamente 95% dos recém-nascidos e 20 a 30% das crianças infectadas evoluem para infecção crônica, contrastando com menos de 5% dos pacientes que se infectam na vida adulta.

São reconhecidas as seguintes fases da infecção crônica (persistência do AgHBs no soro por mais de 6 meses):

- Imunotolerância. Positividade para AgHBs e para AgHBe, DNA-VHB > 20.000 UI/mL e níveis séricos normais de aminotransferases. Lesões inflamatórias e fibrose são habitualmente mínimas. Esta fase pode durar até 40 anos, sem soroconversão do AgHBe e sem progressão da fibrose
- Perda da imunotolerância. Ativação da resposta imunitária aumenta os níveis de aminotransferases, com queda variável dos níveis de DNA-VHB. Cerca de 10 a 20% dos casos tem soroconversão do HBe, com desaparecimento do AgHBe e surgimento do anti-HBe. Caso não haja desaparecimento do AgHBs, esta etapa acompanha-se de maior risco para cirrose e para carcinoma hepatocelular (CHC). Se a perda da imunotolerância resulta em supressão do DNA-VHB e normalização das aminotransferases, a taxa de soroconversão espontânea do AgHBs, habitualmente de 0,5 a 1,0% ao ano, pode ser maior e acompanhar-se da redução, a longo prazo, do risco de cirrose e de CHC
- Reativação da infecção. Ocorre em 20 a 30% dos pacientes, quando volta a elevarem-se as concentrações de DNA-VHB e de aminotransferases, habitualmente com formas virais mutantes pré-core, acompanhadas de maior risco de cirrose e CHC.

Os marcadores do VHB podem ser detectados também pela imuno-histoquímica. O AgHBs localiza-se no citoplasma dos

hepatócitos, podendo tomá-lo inteiramente, parcialmente ou ter distribuição predominantemente submembranosa ou perinuclear. O AgHBc é identificado sobretudo no núcleo dos hepatócitos, encontrando-se no citoplasma de células hepáticas em casos de máxima replicação viral, como em fígados transplantados ou em pacientes imunodeficientes. Na hepatite aguda, como as células infectadas pelo vírus são eliminadas por mecanismos imunitários, tais marcadores são negativos; eles aparecem na fase crônica, sendo a sua presença um indicador de cronificação em hepatite com vários meses de duração.

Vírus da hepatite D

O vírus da hepatite delta (VHD) depende do envoltório do vírus B para a sua replicação e expressão. VHD e VHB podem ser transmitidos concomitantemente a indivíduos suscetíveis (coinfecção) ou o VHD pode superinfectar um portador doente ou assintomático do VHB. Exceto em transplantados, a associação com o VHD agrava a hepatite B, tanto na fase aguda como na crônica. O marcador sorológico mais utilizado na infecção pelo VHD é o anticorpo antidelta (anti-HD). Tal como o anti-HBc, o anti-HD representa expressão de memória imunológica, estando presente em indivíduos com infecção atual pelo complexo VHB/VHD ou naqueles imunizados naturalmente e portadores do anticorpo protetor para ambos os vírus (anti-HBs). A avaliação quantitativa do anti-HD tem valor para se distinguirem formas agudas e crônicas de infecção; nas formas crônicas, encontram-se títulos mais elevados do anticorpo. Anti-HD do tipo IgM aparece na fase aguda da infecção pelo VHD, o qual pode ser também monitorado pela detecção do seu RNA no soro. Todavia, o melhor marcador de infecção pelo VHD é a identificação imuno-histoquímica do antígeno delta (AgHD) no núcleo de hepatócitos, a qual é possível tanto nas formas agudas como nas crônicas da hepatite delta. A infecção pelo VHD é mais comum em certas regiões do mundo, como Amazônia, Itália, África e Oriente Médio.

Vírus da hepatite C

O vírus da hepatite C (VHC) é hoje a principal causa de hepatite crônica em todo o mundo. No Brasil, a prevalência de hepatite crônica pelo VHC é de 1,5 a 2,0%. A transmissão do vírus se faz essencialmente pela via parenteral, e o período de incubação varia de 15 a 150 dias. Populações de risco incluem: (a) indivíduos que receberam transfusão de sangue ou derivados antes de 1993; (b) usuários de drogas que compartilham utensílios de uso pessoal; (c) pessoas com tatuagens, *piercings* ou outras formas de manipulação cutânea sem os cuidados recomendados. Transmissão sexual é pouco frequente com parceiros estáveis (ocorre em indivíduos com múltiplos parceiros e que praticam sexo sem uso de preservativo). Transmissão vertical é rara. A incidência da infecção caiu bastante a partir da década de 1990, em virtude do controle do sangue e derivados nos bancos de sangue. Cerca de 30% dos casos não têm um fator de risco identificado.

A hepatite C tem algumas peculiaridades. Ainda que possa eventualmente causar hepatite aguda ictérica ou anictérica, são muito raros os casos de hepatite fulminante. De outra parte, sua cronificação é muito mais frequente do que nas demais hepatites virais, atingindo índices de 50 a 80% em diversas séries, especialmente em pacientes do gênero masculino, maiores de 40 anos e com transmissão por via parenteral. Evolução para cirrose ocorre em aproximadamente 20% dos pacientes acompanhados por 20 a 30 anos, podendo, nessas condições, surgir carcinoma hepatocelular. Existem também portadores assintomáticos do VHC.

É possível identificar no soro de portadores do VHC anticorpos anti-VHC dirigidos contra proteínas codificadas por diversos genes virais. Nas primeiras semanas de infecção, tais anticorpos podem ser negativos. Na fase aguda e nas formas crônicas da doença, para se caracterizar a infecção pelo VHC é importante a identificação e, eventualmente, a quantificação do RNA do vírus no soro por PCR. Embora haja em todo o mundo pesquisas em curso para identificação imuno-histoquímica rotineira do VHC no parênquima hepático, até agora só se conseguiu sucesso parcial com imunofluorescência e imuno-histoquímica, sem que se tenha desenvolvido procedimento de larga aplicabilidade prática.

O VHC, um vírus de RNA da família dos flavivírus, é bastante instável, por causa da baixa fidelidade de sua RNA polimerase. Por causa disso, com frequência surgem tipos e subtipos virais diferentes, o que traz algumas implicações importantes: (1) a infecção por determinado tipo viral não confere imunidade protetora contra outros tipos; (2) a variedade genômica do vírus dificulta o desenvolvimento de vacinas eficazes.

Vírus da hepatite E

À semelhança do que ocorre com a hepatite A, o vírus da hepatite E (VHE) é transmitido por via enteral e provoca, após curto período de incubação (em média seis semanas), doença geralmente benigna. Contudo, difere da hepatite A porque o grupo etário mais acometido é de adolescentes e adultos jovens, sendo a doença particularmente grave em mulheres grávidas, nas quais o índice de formas fulminantes chega a quase 20%. Estudos recentes mostram que, em pacientes com AIDS, imunossuprimidos ou transplantados, a infecção por VHE pode se cronificar. Foram descritas epidemias nos seguintes locais: Índia, Paquistão, Uzbequistão, norte da África e México.

O VHE é um vírus de RNA do grupo do calicevírus, sendo seu marcador de maior importância o anticorpo anti-HE. Nas fases iniciais da doença, o AgHE pode ser identificado no soro, no parênquima hepático, na bile e nas fezes. Diante do atual conhecimento das condições sanitárias de muitos centros brasileiros, é surpreendente a escassez de relatos de surtos de tal infecção no Brasil.

Formas de manifestação das hepatites virais

Uma vez infectado por um ou mais desses vírus hepatotrópicos, o indivíduo pode ter as seguintes formas de apresentação:

(1) infecção assintomática; (2) hepatite aguda (ictérica ou anictérica); (3) hepatite fulminante; (4) hepatite crônica; (5) portador assintomático.

Hepatite aguda

Hepatite aguda pode ser esporádica ou epidêmica, transmitida por via fecal-oral (VHA, VHE) ou parenteral, em consequência de transfusão de sangue ou hemoderivados ou da introdução de drogas ilícitas (VHB, VHC, VHD). O quadro clínico inclui manifestações gerais como anorexia, náuseas e colúria; icterícia distingue a forma ictérica da anictérica; os casos mais graves ou fulminantes estão sempre na forma ictérica. Na maioria das vezes, no entanto, a infecção aguda pelos vírus das hepatites é clinicamente assintomática. Nas hepatites por VHA, VHB e VHD, pode haver lesões graves no fígado responsáveis por insuficiência hepática aguda (formas fulminantes).

Como só as formas graves são fatais, as melhores informações sobre a macroscopia das *hepatites agudas* são fornecidas por laparoscopia. O fígado mostra congestão, edema e pequenas depressões na superfície externa, que correspondem a áreas de necrose parenquimatosa. Nas hepatites colestáticas, a cor é esverdeada. Na forma fulminante, o fígado mostra-se retraído (a cápsula de Glisson torna-se enrugada) e amolecido devido a necrose extensa. O acometimento pode ser irregular, com um dos lobos mais alterado do que o outro. Se o paciente sobrevive, surgem nódulos de regeneração hepatocelular que simulam cirrose. Nessa fase, entre os nódulos existem parênquima destruído e colapso do arcabouço reticulínico.

Muitos aspectos microscópicos são comuns nos diferentes tipos de hepatite. Na fase inicial, observa-se acentuada balonização (degeneração hidrópica) hepatocelular. Alterações da membrana citoplasmática podem acarretar fusão de hepatócitos adjacentes, resultando em bi ou multinucleação. A balonização é mais frequente e intensa na forma ictérica, podendo voltar à normalidade ou evoluir para necrose focal, em que os hepatócitos se destacam das trabéculas, deixando como marcas apenas infiltrado inflamatório e colapso do arcabouço reticular. Há ainda retração acidofílica dos hepatócitos, às vezes acompanhada de fragmentação destes, aumento da eosinofilia do citoplasma e picnose do núcleo (apoptose). Ainda que presente também em outras doenças, apoptose em grande número é critério histológico sugestivo de hepatite aguda por vírus.

Os fenômenos degenerativos, a inflamação desde o início rica em linfócitos, a ativação de células de Kupffer e a necrose se iniciam e são mais comuns na região perivenular e tendem a cura quando não surgem outras lesões, sem originar cicatrizes nem evoluir para cirrose. O infiltrado inflamatório portal fica limitado aos espaços portais, não havendo lesão de hepatócitos na interface. Pode haver colestase morfológica, geralmente acompanhada de colestase clínica. Os canalículos biliares dilatados contêm cilindros irregularmente distribuídos, mas não são tão volumosos como na obstrução de grandes ductos biliares.

Na fase tardia, as lesões tornam-se menos evidentes, embora núcleos poliploides, hepatócitos tumefeitos e corpos acidófilos possam persistir por muito tempo, mesmo após a cura clínica da doença. Os leucócitos tendem a desaparecer progressivamente, no início dentro do lóbulo e posteriormente nos tratos portais. Células de Kupffer hipertróficas e macrófagos portais, que continuam evidentes por muito tempo, são as últimas evidências de hepatite em processo de cura histológica.

Padrões morfológicos das formas graves. Na maioria das hepatites, a necrose hepatocelular não provoca alterações no arcabouço reticular. Nas hepatites mais graves, a lesão é mais intensa e, em alguns pacientes, lóbulos inteiros podem ser destruídos. Outras vezes, a necrose resulta na confluência de necroses focais (*necrose em ponte*), fazendo com que o colapso do arcabouço reticular leve à formação de pontes que unem estruturas vasculares, portais e centrolobulares entre si, estabelecendo o substrato anatômico de anastomoses portossistêmicas intra-hepáticas. Os casos mais graves acompanham-se de necrose submaciça e maciça. O achado de maior importância na predição da cronicidade de uma hepatite aguda é o infiltrado periportal. Como em geral desaparece com a cura da hepatite, sua permanência é indicador de evolução para cronicidade.

Lesões agudas extensas e graves são o substrato da *hepatite fulminante*, definida clinicamente por encefalopatia hepática que se instala nas duas primeiras semanas após o início da icterícia, ou da *hepatite subfulminante*, na qual tal período é de 2 a 12 semanas. Menos de 1% dos casos de hepatite viral aguda corresponde a hepatite fulminante, que é fatal em aproximadamente 70% dos pacientes. A sobrevida depende, em grande parte, da regeneração hepatocelular, que se acompanha geralmente de elevação da α-fetoproteína, marcador sérico de multiplicação de hepatócitos; a fração de hepatócitos que expressa o antígeno Ki-67 e o antígeno nuclear de células em proliferação (PCNA) são bons marcadores de regeneração.

Achado peculiar na regeneração hepática após necrose submaciça é o surgimento de número variável de células com aspecto de dúctulos em meio ao parênquima, em especial junto à placa limitante. Tais células originam-se de células progenitoras epiteliais hepáticas bipotenciais, com características morfológicas e imuno-histoquímicas de hepatócitos

(CK8 e 18) e de epitélio biliar (CK7, 8, 18 e 19).

A forma mais grave de hepatite aguda é a que envolve a destruição maciça de hepatócitos e compromete ácinos inteiros, sendo por isso designada *pan-acinar*. Quando numerosos ácinos são atingidos, usa-se o termo *multiacinar*; se o fenômeno se estende a grande parte do fígado, utiliza-se a expressão *necrose maciça*. Quando os ácinos são difusamente atingidos, com necrose em ponte que se alterna com áreas de regeneração, caracteriza-se a *necrose submaciça* (Figura 23.39). A causa da necrose pan-acinar não é bem conhecida; a lesãopode resultar de grande carga do vírus ou de suas formas mutantes, superinfecção com outros vírus, hipersensibilidade do hospedeiro ou falência da microcirculação hepática.

Em resumo, nas formas graves encontram-se necrose hepatocelular extensa, reação ductular, colestase, infiltrado inflamatório predominantemente mononuclear e, principalmente, áreas amplas de colapso, caracterizadas pela aproximação de espaços portais adjacentes. As pontes são numerosas e envolvem áreas nodulares em intensa regeneração.

Aspectos morfológicos peculiares. Existem mais semelhanças do que diferenças entre os vários tipos de hepatites virais agudas, sendo exceção a raridade da necrose pan-acinar nas infecções pelo VHC. Alguns padrões histológicos, entretanto, ajudam no diagnóstico diferencial.

VHA. Grande número de plasmócitos no infiltrado portal é marcador de hepatite aguda pelo VHA. A predominância de lesão hepatocelular periportal, sobretudo na hepatite aguda pelo VHA, não deve ser confundida com hepatite de interface/necrose em saca-bocados da hepatite crônica de outras causas.

VHB. Habitualmente, encontram-se tumefação e retração de hepatócitos mais exuberantes do que a resposta inflamatória. Linfócitos e macrófagos mostram-se em contato íntimo com a membrana citoplasmática dos hepatócitos (peripolese) e, eventualmente, dentro da célula hepática (emperipolese). O mecanismo de lesão na hepatite aguda pelo VHB é eminentemente imunitário, motivo da importância da expressão de antígenos do complexo principal de histocompatibilidade, moléculas de adesão e antígenos virais na superfície dos hepatócitos. Por isso, a imunofenotipagem mostra atividade de linfócitos T contra o AgHBc e, eventualmente, contra o AgHBs. Ademais, podem ser identificados linfócitos B contendo IgM nos espaços portais. Como a hepatite aguda é uma forma de eliminação do VHB, os antígenos AgHBs e AgHBc não são habitualmente identificados por imuno-histoquímica. A heterogeneidade do VHB provocada por mutações também pode ser fator de agravamento do quadro clínico e histológico.

VHC. Predominam os fenômenos infiltrativos, sendo intensos o infiltrado mononuclear, intralobular e portal, e a reação das células sinusoidais e de Kupffer. Agregados linfoides portais são comuns. Esteatose precoce é também achado importante, assim como lesões ductais do tipo hepatítico; o epitélio ductal é hiperplásico, com vacuolização citoplasmática e permeado por grande número de linfócitos e plasmócitos. Com frequência, encontram-se agregados linfoides, colangite mediada por linfócitos ou, ainda, densa inflamação sinusoidal.

VHD. Não existem achados morfológicos específicos, embora possa ser vista granulação eosinofílica no citoplasma dos hepatócitos. Mesmo na fase aguda, é possível demonstrar o antígeno delta em hepatócitos, denotando atividade replicativa do vírus. A hepatite D tem índice de evolução para hepatite fulminante superior ao das demais hepatites agudas, geralmente em forma de necrose submaciça ou maciça. Na Amazônia, existem formas especialmente graves, tendo às vezes como único achado morfológico esteatose microgoticular de hepatócitos, incluindo-se alguns com núcleos maiores, conhecidos como células "em mórula" ou "em aranha". Tais hepatites, conhecidas na Amazônia brasileira (Amazonas, Acre, Rondônia) como *febre negra de Lábrea*, são em tudo similares às relatadas na Serra de Santa Marta, na Colômbia, e entre os índios Yucpa, na Venezuela. Essa forma acomete mais crianças e, mesmo com necrose escassa, tem elevada letalidade, geralmente na primeira semana de manifestação da doença. O AgHD pode ser demonstrado no núcleo dos hepatócitos e, em especial, nas células em mórula.

VHE. Alterações peculiares são: (a) colestase com bile intra-hepatocitária e em canalículos, formando estruturas pseudoglandulares semelhantes a ductos biliares embrionários; (b) leucócitos mono e polimorfonucleares nos espaços portais e intralobulares; (c) pigmento de lipofuscina nas células de Kupffer.

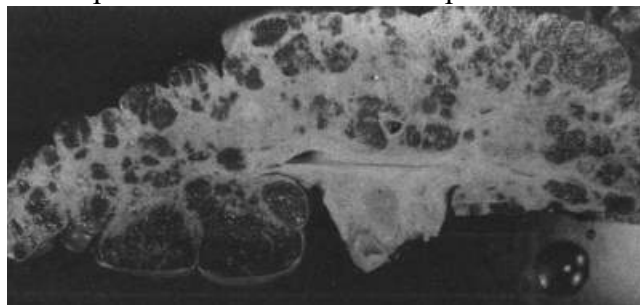



Figura 23.39 Necrose hepática submaciça na hepatite aguda. As áreas brancacentas correspondem a colapso provocado por necrose da maior parte do parênquima. Observam-se escassas áreas nodulares de regeneração. Este quadro não deve ser confundido com o de cirrose hepática.

Hepatite crônica

A persistência de inflamação (hepatite) associada a níveis séricos elevados de aminotransferases por mais de seis meses é denominada *hepatite crônica* (HC). Nas HC virais, persistem também por mais de seis meses os marcadores séricos indicativos de replicação viral. Hepatites crônicas podem ser causadas por vírus das hepatites B, C e delta, havendo evidências recentes que a hepatite E possa cronificar em pacientes imunodeprimidos. Autoimunidade, uso de fármacos e doenças metabólicas (p. ex., doença de Wilson) podem levar a lesões que também preenchem os critérios de HC, restando ainda alguns casos em que a causa não fica identificada.

Como nem sempre é possível informação precisa sobre o início da doença, que muitas vezes é oligo ou mesmo assintomática, o parâmetro básico para o diagnóstico de uma hepatite crônica é o anatomopatológico. O emprego de novas técnicas não invasivas para estimar a "rigidez" do fígado, mediante elastografia isolada ou acoplada à ultrassonografia, contribui para estabelecer o estadiamento, complementa o estudo anatomopatológico e auxilia no monitoramento da resposta terapêutica. O também auspicioso avanço no conhecimento dos mecanismos moleculares das hepatites permite hoje classificação centrada na etiologia do processo, enquanto a integração morfológico-molecular traz informações valiosas sobre a história natural e sobre a eficácia do tratamento.

Clinicamente, hepatite crônica pode ser sintomática ou não. Na forma sintomática, os pacientes apresentam cansaço, redução do apetite e, às vezes, icterícia. Cerca de um terço dos pacientes com hepatite crônica pelo VHC desenvolvem crioglubulinemia. Laboratorialmente, há redução na atividade de protrombina e elevação das aminotransferases.

O diagnóstico histológico de hepatite crônica é reservado aos quadros de acometimento difuso do fígado por infiltrado inflamatório portal predominantemente linfocitário, associado a quantidade variável de macrófagos e plasmócitos; quando presentes, os polimorfonucleares são pouco numerosos. O infiltrado fica restrito ao interstício portal ou pode permear o epitélio biliar. Um bom indicador de atividade e de possível progressão do dano hepático é a *hepatite de interface*, representada pela morte por apoptose de hepatócitos da placa limitante lobular mediada por linfócitos T CD8+, também conhecida como *necrose em saca-bocados*. As lesões parenquimatosas são habitualmente menos exuberantes do que nas hepatites agudas. São variadas as combinações de tumefação e retração acidofílica/apoptose de hepatócitos e necrose focal, sendo bem menos frequente hepatite crônica com necrose confluente, e raros os casos com necrose submaciça ou maciça. Siderose hepatocitária ou nas células de Kupffer é comum, mas colestase é rara. Os hepatócitos sobreviventes exibem graus variados de regeneração, formando trabéculas espessas. Nos lóbulos, encontram-se linfócitos e macrófagos. Em vários casos, podem-se formar cordões linfocitários ao longo dos sinusoides, mesmo em áreas com menor lesão hepatocelular. Achado importante é a neoformação conjuntiva, que acontece sobretudo nos espaços portais mas pode formar septos fibrosos entre espaços portais adjacentes ou entre estes e o interior dos lóbulos, chamada fibrose em ponte quando une estruturas vasculares; são especialmente importantes as pontes que unem ramos venosos portais e centrolobulares, base anatômica para os desvios (*shunts*) portossistêmicos.

A classificação histopatológica das hepatites crônicas surgiu da necessidade de se fornecerem informações objetivas, reprodutíveis e com correlação com os aspectos clinicoterapêuticos. Para isso, é importante o patologista destacar: (1) aspectos ligados ao estadiamento, ou seja, a extensão da lesão (quanto da arquitetura lobular foi comprometido); (2) alterações de natureza necroinflamatória, indicando a graduação da atividade das lesões, que devem ser compartimentalizadas em portais, periportais e parenquimatosas ou lobulares. Apesar da grande variação entre os atuais sistemas de escores, a graduação dessas variáveis é padronizada de 0 a 4, tanto para o estadiamento como para a avaliação da atividade necroinflamatória (Quadro 23.6). Dois exemplos dessa semiquantificação são apresentados nas Figuras 23.40 e 23.41.

As hepatites crônicas mais frequentes são a induzida pelo VHC, hoje presente em aproximadamente 1,3 a 1,8% da população brasileira adulta, e a provocada pelo VHB, estimada em 0,4 % em estudos populacionais recentes, com incidência menor após o início da vacinação anti-VHB. Outras hepatites crônicas importantes são a hepatite autoimune e as hepatites induzidas por drogas/medicamentos.

Quadro 23.6 Critérios de semiquantificação dos achados histopatológicos nas hepatites crônicas	
Alterações estruturais	
0	Arquitetura lobular normal
1	Expansão fibrosa de espaços portais
2	Expansão fibrosa portal com septos porta-porta
	Preservação apenas parcial da arquitetura lobular, com septos porta-porta e porta-centro, podendo ser vistos

3	esboços de nódulos
4	Cirrose, plenamente identificada à biópsia ou predomínio de áreas nodulares em relação a lóbulos remanescentes
Infiltrado inflamatório portal/septal	
Semiquantificação de 0 a 4, independentemente da formação de folículos linfoides	
0	Raros linfócitos portais
1	Aumento discreto do número de linfócitos portais
2	Aumento moderado do número de linfócitos portais
3	Aumento acentuado do número de linfócitos portais
4	Aumento muito acentuado do número de linfócitos portais
Atividade periportal/perisseptal	
0	Ausência de lesões na interface espaço-portal/parênquima
1	Axtravasamento de linfócitos para a interface (*spill-over*), não caracterizando necrose em saca-bocados
2	Necrose em saca-bocados discreta (pequenas áreas em poucos espaços portais)
3	Necrose em saca-bocados moderada (extensas áreas em poucos espaços portais ou pequenos focos em muitos espaços portais)
4	Necrose em saca-bocados em extensas áreas de muitos espaços portais
Atividade parenquimatosa	
0	Hepatócitos normais, isomórficos
1	Alterações discretas de hepatócitos, incluindo tumefação ou retração acidofílica, eventualmente acompanhada de infiltrado linfo-histiocitário, e raros focos de necrose
2	Necrose focal de hepatócitos circundada por agregados linfo-histiocitários em numerosos sítios
3	Necrose focal de hepatócitos circundada por agregados linfo-histiocitários em muitos sítios, associada a áreas limitadas de necrose confluente
4	Necrose focal de hepatócitos circundada por agregados linfo-histiocitários em numerosos sítios, associada a necrose confluente extensa/múltipla

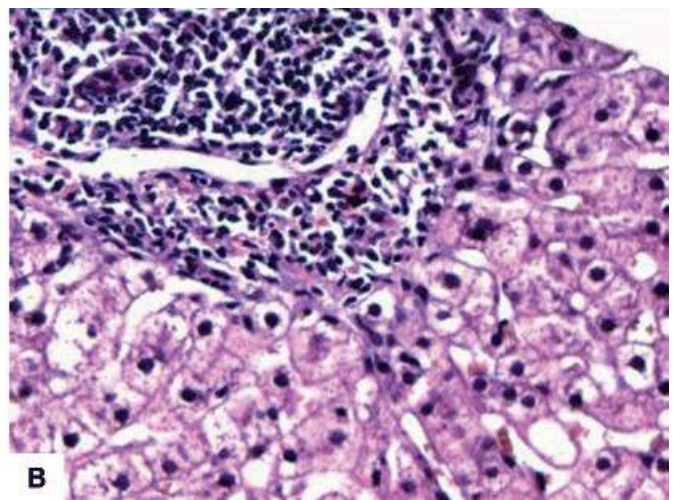
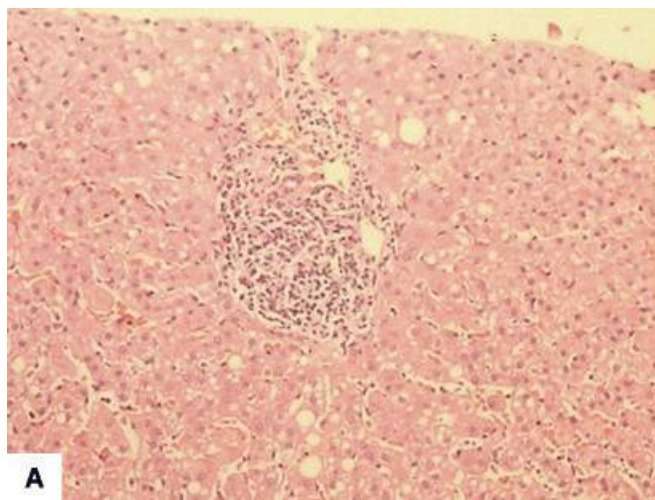



Figura 23.40 **A.** Hepatite crônica associada ao vírus da hepatite C. Espaço portal pouco aumentado, mas sem septos (alterações estruturais = 1); o infiltrado mononuclear é moderado (infiltrado portal = 2), respeitando a interface (atividade periportal = 0). **B.** Detalhe para mostrar que o infiltrado inflamatório fica limitado ao espaço periportal (não há atividade de interface; a placa limitante de hepatócitos está preservada).

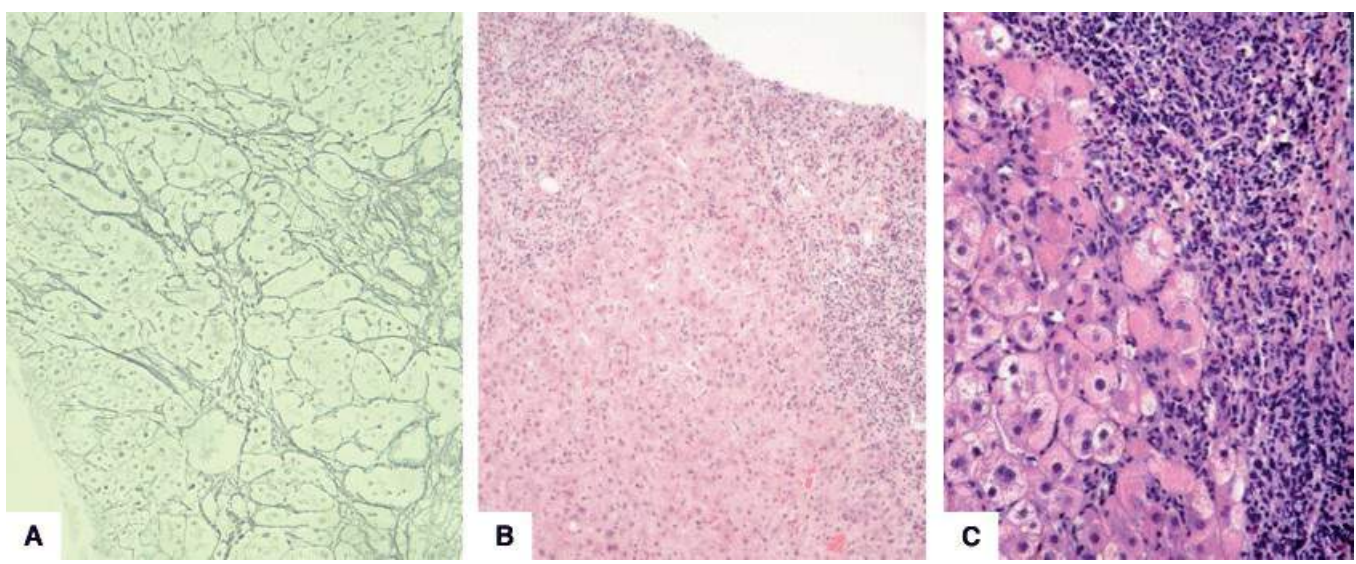



Figura 23.41 Hepatite crônica. **A.** Coloração para fibras reticulares, mostrando cirrose (alterações estruturais = 4). **B.** Intensa atividade de interface (atividade periportal = 4). **C.** Atividade de interface caracterizada por linfócitos destruindo a placa limitante de hepatócitos.

Hepatite crônica C

Estudos longitudinais mostram índices variados de cronificação da infecção pelo VHC, podendo atingir 50 a 80% nos casos pós-transfusionais em homens com mais de 40 anos. A maioria dos casos de infecção pelo VHC é diagnosticada em portadores assintomáticos, por exemplo em exame de *check-up* ou em triagem para doação de sangue. A evolução da infecção pelo vírus da hepatite C está indicada na Figura 23.42.

Além dos aspectos histológicos comuns das hepatites crônicas em geral, a hepatite crônica C muitas vezes exibe infiltrado portal linfocitário mais exuberante, podendo formar folículos linfoides com centros germinativos evidentes; às vezes, o infiltrado inflamatório agride o epitélio dos ductos biliares portais. No parênquima, além de apoptose e necrose focal de hepatócitos, é comum o encontro de linfócitos isolados ou em cordões perissinusoidais. Pequenos agregados macrofágicos também podem ser vistos. Esteatose macrogoticular é achado frequente, correspondendo provavelmente ao efeito citopático, especialmente na infecção pelo VHC do genótipo 3. Esteatose em hepatite crônica não deve ser confundida com esteato-hepatite, cuja caracterização será feita adiante. Na infecção pelo VHC, o encontro de lesões histológicas de esteato-hepatite exige a procura de outros agentes etiológicos, especialmente a associação com hepatite alcoólica ou, cada vez mais, com a doença hepática gordurosa não alcoólica.

O melhor conhecimento sobre a patogênese da hepatite C permitiu redefinir estratégias terapêuticas, tendo surgido recentemente evidências de que tratamento por via oral com inibidores de proteínas virais, especialmente antiproteases NS3 e NS4 e antipolimerase NS5, proporcionou, em ensaios clínicos, desaparecimento viral em mais de 90% dos casos, o que, se confirmado, poderá trazer a possibilidade de erradicação da doença.

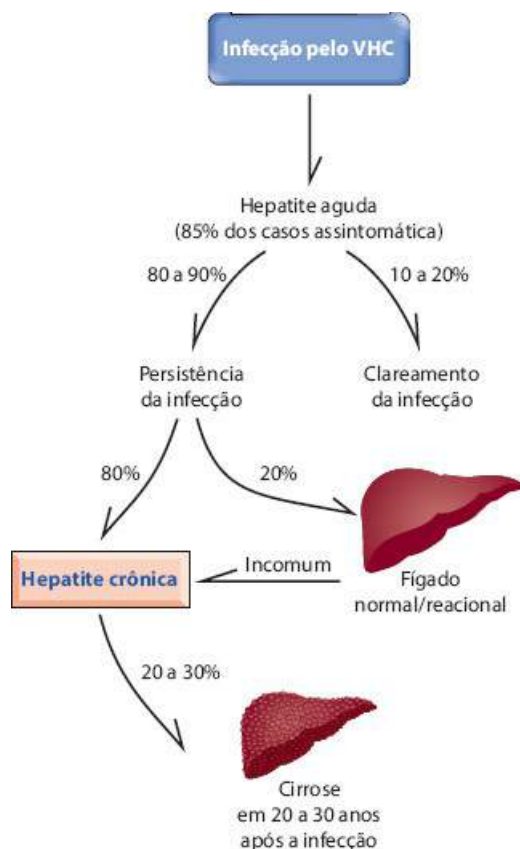



Figura 23.42 História natural da progressão da infecção pelo vírus da hepatite C.

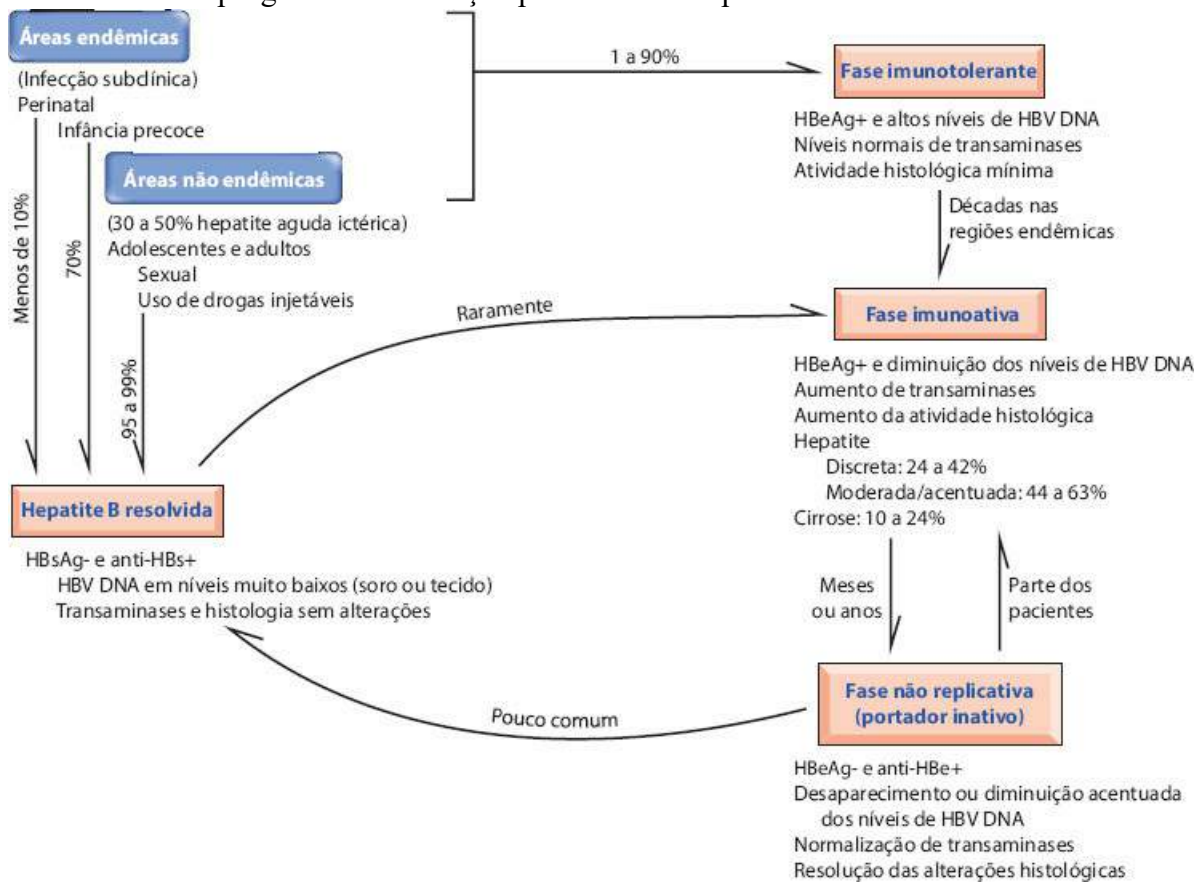



Figura 23.43 História natural da progressão da infecção pelo vírus da hepatite B.

Hepatite crônica B

A história natural da infecção pelo VHB é muito variável, dependendo do tipo do vírus e da carga viral, mas principalmente do estado imunitário do indivíduo infectado. Neonatos com infecção vertical ou infecção perinatal podem sofrer cronificação em mais de 90% dos casos; em crianças infectadas entre um e cinco anos, o índice de cronificação é de 20 a 30%, enquanto os infectados na vida adulta tal índice é inferior a 5%. Vacinação em massa ou, pelo menos, de gestantes é medida eficaz no sentido de reduzir esse risco. O portador do VHB pode apresentar larga gama de alterações morfológicas no fígado, desde lesões discretas até quadros graves de hepatite crônica, cirrose e carcinoma hepatocelular. O portador crônico verdadeiramente "são" do vírus da hepatite B é o caracterizado por fígado morfologicamente normal, no máximo com

alterações inflamatórias discretas de padrão reacional. Os demais casos são considerados pacientes com hepatite crônica, cujo prognóstico depende sobretudo do estado de replicação viral, do perfil imunitário, da resposta à terapia antiviral e de eventual associação com outras agressões ao fígado. A evolução da infecção pelo vírus da hepatite B está indicada na Figura 23.43. Mesmo hoje, em que as inovações terapêuticas são altamente promissoras, o tratamento anti-VHB, habitualmente de longa duração, é capaz apenas de suprimir a replicação viral, mas não de erradicar o vírus.

Histologicamente, alguns achados sugerem a presença do VHB: citoplasma de hepatócitos com aspecto em *vidro fosco* correlaciona-se com acúmulo de AgHBs no citoplasma dos hepatócitos (Figura 23.44). A imuno-histoquímica detecta o AgHBs em 80 a 90% das infecções crônicas pelo VHB (Figura 23.45 A). Outro antígeno de grande importância no monitoramento terapêutico é o AgHBc, marcador imuno-histoquímico de replicação viral (Figura 23.45 B). Imunodetecção do AgHBx, oncoproteína viral expressa principalmente em condições de integração do genoma do VHB ao de hepatócitos, parece relacionada com maior risco de carcinoma hepatocelular.

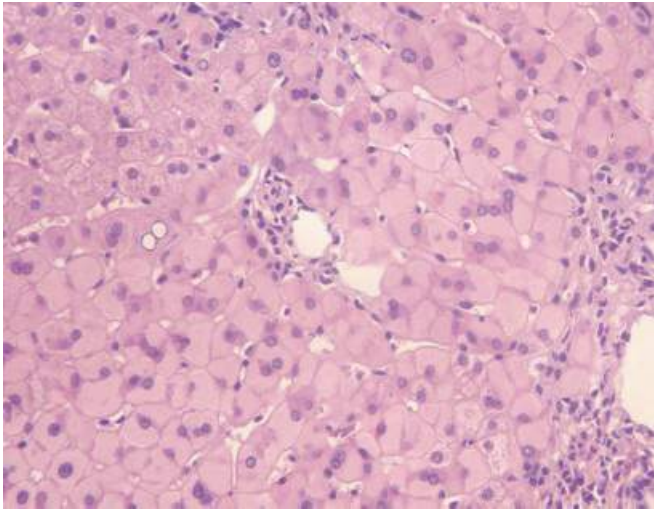



Figura 23.44 Hepatite B. Hepatócitos com citoplasma em "vidro fosco".

■ Hepatite autoimune

Hepatite autoimune (HAI), mais comum em mulheres, caracteriza-se por inflamação crônica acompanhada de fibrose progressiva, hipergamaglobulinemia e autoanticorpos circulantes. Clinicamente, a doença tem manifestações variadas ou, menos frequentemente, é assintomática. Alguns pacientes apresentam padrão de hepatite aguda, que pode ser fulminante; muitas vezes, a doença é diagnosticada já na fase de cirrose. Alguns pacientes têm concomitantemente outras doenças autoimunes, como cirrose biliar primária ou colangite esclerosante. Não há elementos específicos da doença, baseando seu diagnóstico na combinação de aspectos clínicos, laboratoriais e histológicos e na exclusão de outras causas de lesão hepática, especialmente infecções virais, medicamentos, alcoolismo e doenças metabólicas. O diagnóstico pode ser "provável" ou "definitivo", de acordo com critérios propostos pelo Grupo Internacional de Hepatite Autoimune (Quadro 23.7).

Quadro 23.7 Escore simplificado para diagnóstico de hepatite autoimune (2008)

Parâmetros	**Resultados**	**Escore**
ANA ou SMA	1/40	+1
ANA ou SMA	1/80	+2
Anti-LKM1	≥ 1/40	+2
Anti-SLA	Positivo	+2
IgG	Acima de 1 X VN	+1
	> 1,1 X VN	+2
Aspecto histológico	Compatível	+1
	Típico	+2
Vírus	Negativos	+2
Diagnóstico definitivo		*≥ 7*
Diagnóstico provável		*6*

ANA = anticorpo antinúcleo; SMA = anticorpo antiactina de músculo liso; LKM1 = anticorpo antimicrossomos de fígado

e rim; SLA = antígeno hepático solúvel; VN = valor normal.

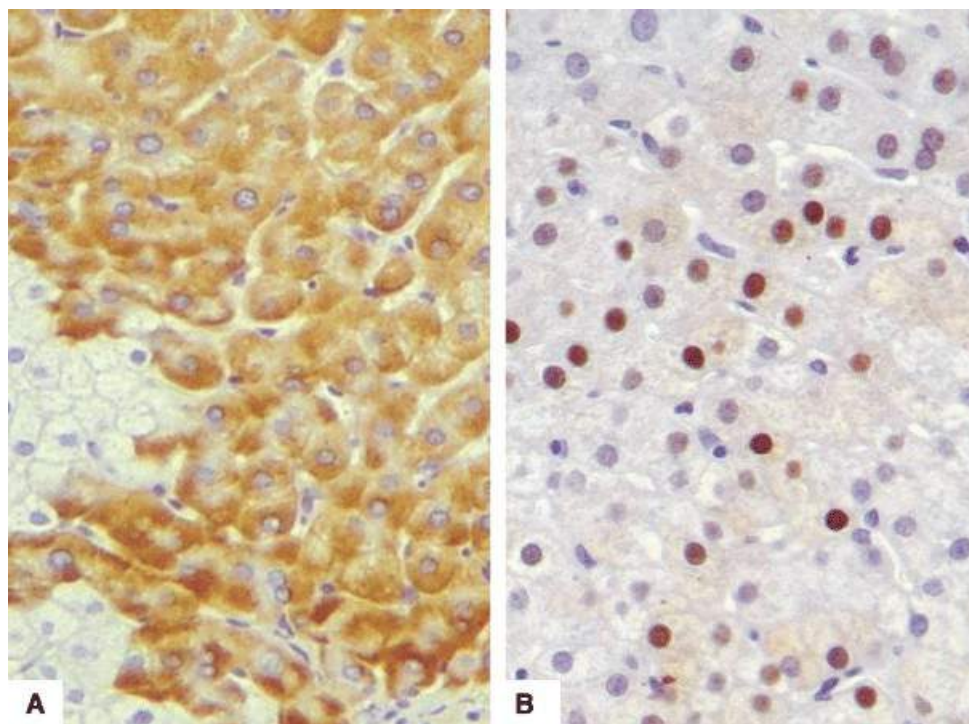



Figura 23.45 Achados imuno-histoquímicos na hepatite B. **A.** AgHBs no citoplasma de hepatócitos, indicando infecção. **B.** Positividade nuclear para AgHBc, sinal de replicação viral.

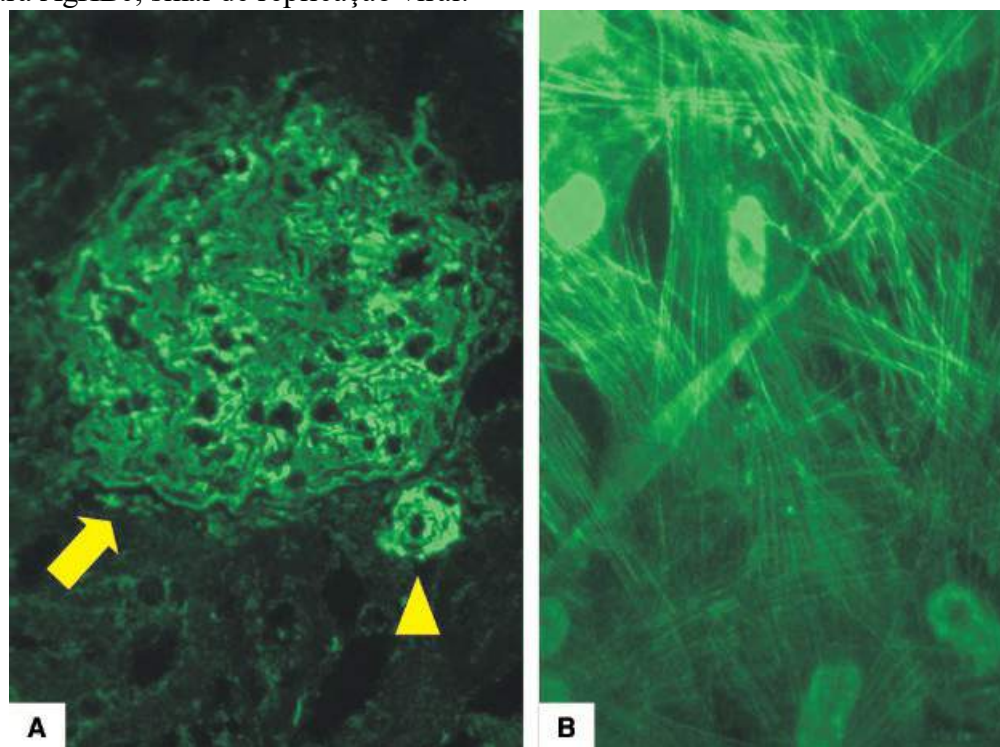



Figura 23.46 Imunofluorescência indireta para autoanticorpos da hepatite autoimune do tipo I. **A.** Antimúsculo liso. A reação em rim de rato tem padrão de marcação glomerular (*seta*) e vascular (*cabeça de seta*), além de tubular. **B.** Antiactina, que tem padrão filamentoso característico em cultura de fibroblastos humanos. (Cortesia do Prof. Dr. Eduardo Cançado, São Paulo-SP.)

Os aspectos histológicos mais valorizados são agregados de plasmócitos, atividade de interface exuberante (graus 3 e 4) e regeneração hepatocelular muito intensa, com pseudoácinos ou rosetas. Entre os casos acompanhados no Ambulatório de Doenças de Fígado do HC-FMUSP, apenas cerca de 10% das hepatites crônicas de adultos apresentam características de HAI, contrastando com 18% de infecções pelo VHB e 72% de infecção pelo VHC.

A HAI pode ser classificada em dois tipos, de acordo com os autoanticorpos encontrados: (1) *tipo 1*, que é a forma mais comum e responsável por 80% dos casos em adultos e grande parte dos casos em crianças. A doença associa-se com *anticorpos antimúsculo liso* (Figura 23.46) e/ou *anticorpos antinúcleo*, acomete principalmente mulheres (> 70%), em geral entre 5 e 25 anos, associa-se frequentemente a tireoidite, doença de Graves e colite ulcerativa e mostra acentuada elevação de gamaglobulinas. Apesar de a resposta ao tratamento imunossupressor ser em geral muito boa, quase 50% dos casos evoluem

para cirrose; (2) *tipo 2*, associada a anticorpos antimicrossomos de fígado e rim do tipo 1 (anti-LKM1) e anticorpo anticitosol hepático tipo 1 (anti-CH1). A doença compromete predominantemente crianças, entre 2 e 14 anos de idade (apenas 4 a 20% dos casos de HAI em adultos são do tipo II), além de associar-se a tireoidite, vitiligo e diabetes melito do tipo 1. Elevação de gamaglobulinas pode ser discreta, apresentação como doença aguda é mais frequente (muitas vezes como hepatite fulminante), resposta à imunossupressão é menos eficiente, e evolução para cirrose é mais comum.

O anticorpo antinúcleo, nos padrões *homogêneo* e *pontilhado*, associa-se frequentemente a outros marcadores, principalmente anticorpo antimúsculo liso e anticorpo antiantígeno hepático solúvel (anti-SLA). Este autoanticorpo, embora possa estar presente nos dois tipos de HAI, pode ser o único marcador sorológico da doença.

Antigamente, muitos casos de hepatite autoimune evoluíamcom descompensação clínica e óbito. A introdução de terapia imunossupressora com glicocorticoides isolados ou em associação com azatioprina trouxe grande benefício quanto à sobrevida, apesar dos efeitos colaterais. Com tratamento por longo prazo e redução da resposta inflamatória, muitas vezes ocorre também regressão da fibrose hepática. Em geral, o prognóstico é melhor em adultos do que em crianças.

Histologicamente, quase todos os casos de hepatite autoimune apresentam-se como hepatite crônica com atividade acentuada; em geral, há intensa inflamação portal, com lesão da placa limitante (Figura 23.47). Há também marcada atividade necroinflamatória lobular, com áreas de necrose confluente ou pan-acinar, resultando em regeneração em forma de rosetas hepatocitárias. Antes do tratamento com imunossupressores, cerca de metade dos casos apresenta grande número de plasmócitos no infiltrado inflamatório. Neoformação conjuntiva pode ser precoce. Formação de septos fibrosos ocorre na maioria dos casos. Em muitos pacientes, existe cirrose já no momento da apresentação clínica inicial.

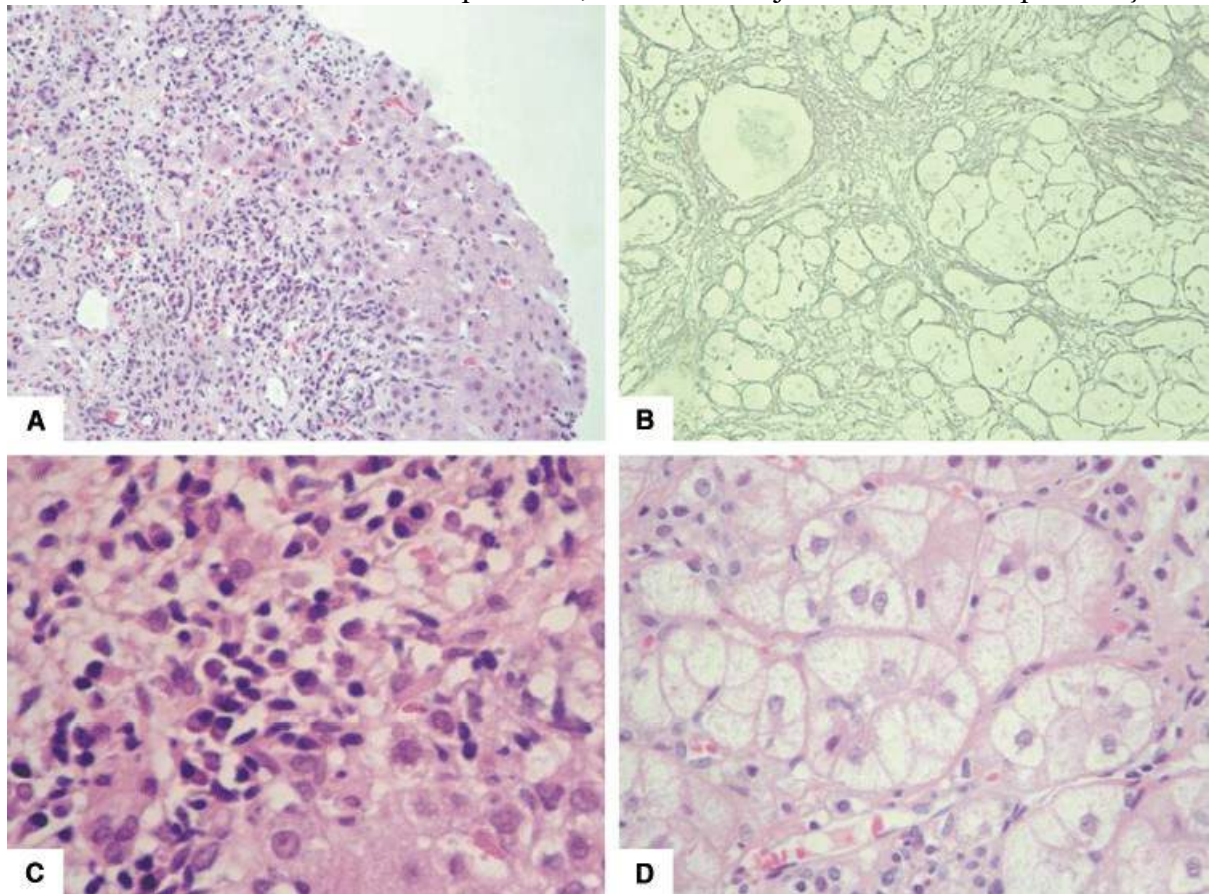



Figura 23.47 Hepatite autoimune. **A.** Intensa inflamação portal com atividade de interface. **B.** Atividade lobular acentuada, com áreas de necrose confluente, evidenciadas pelo colapso da trama reticulínica. **C.** Grande número de plasmócitos no infiltrado portal. **D.** Rosetas hepatocitárias, representadas por grupos arredondados de hepatócitos balonizados, alguns com pequenos espaços luminais no centro.

▸ Doença hepática gordurosa | Esteato-hepatite

Doença hepática gordurosa, que pode ser de natureza alcoólica ou não alcoólica, corresponde a um espectro de lesões que se iniciam com esteatose, passam por esteato-hepatite e evoluem com fibrose, em graus variados, até cirrose. Alcoolismo é a principal causa, sendo hoje reconhecido como um dos mais graves e comuns problemas de saúde pública no mundo todo. Nos últimos anos, no entanto, vem ocorrendo aumento notável na incidência da esteato-hepatite não alcoólica no mundo ocidental, especialmente pelo aumento de obesidade e diabetes melito. Causas tóxico-medicamentosas além do álcool, muito

menos frequentemente, também podem provocar esteatose/esteato-hepatite. Devido às discrepâncias entre manifestações clínicas e alterações bioquímicas com o grau de lesão histológica, o diagnóstico definitivo e o monitoramento das esteato-hepatites são feitos por meio de biópsia hepática.

■ Doença hepática alcoólica

O consumo excessivo de álcool (etanol) leva a efeitos deletérios muito bem conhecidos que têm como principal alvo o fígado. Esteato-hepatite alcoólica ou hepatite alcoólica é a lesão mais típica da doença hepática provocada pelo álcool. Algumas vezes, a doença é chamada também hepatite alcoólica aguda, designação de inspiração puramente clínica, já que o quadro inclui febre, tremores, colestase, leucocitose e outras manifestações de doenças agudas. Muitas dessas manifestações, no entanto, têm por base alterações anatomopatológicas já em curso há muito tempo.

Além de esteato-hepatite alcoólica, o alcoolismo crônico pode causar outros padrões de doença hepática, como esteatose, cirrose e carcinoma hepatocelular. Pancreatite crônica alcoólica também pode provocar alterações portais, fenômenos reacionais e até mesmo colestase, causando o quadro histológico inespecífico conhecido como *fígado pancreático*.

▸ **Aspectos epidemiológicos.** A associação entre cirrose hepática e álcool é reconhecida desde o século 18, quando foi descrita por Matthew Baillie. Estudos epidemiológicos subsequentes em vários países, como EUA, Canadá, França e Suécia, demonstraram relação direta entre mortalidade por cirrose e grau de consumo de álcool. A relação é inversa com o preço das bebidas alcoólicas, fazendo supor que no Brasil os números sejam alarmantes, uma vez que a produção de destilados *per capita* é das maiores do mundo, e o preço dos mesmos, sobretudo da cachaça, muito baixo. Nos períodos de baixo consumo, como durante as grandes guerras na Europa e a lei seca nos EUA, houve queda na taxa de mortalidade por cirrose.

As doenças alcoólicas estão entre as mais importantes no mundo, devendo-se levar em conta que o álcool pode causar lesões nos mais variados órgãos e sistemas (ver também Capítulos 3 e 26). Cirrose hepática ocorre em cerca de 10 a 15% dos alcoólatras crônicos com esteatose. Na gênese das doenças alcoólicas em geral e especialmente na do fígado, influem vários fatores, dos quais a dose é o mais importante. Doses de 60 a 80 g/dia podem levar a graves lesões hepáticas. O risco de doença hepática é proporcional à duração do alcoolismo, sendo fator agravante a ingestão regular, eventualmente diária. Embriaguez não está relacionada necessariamente com o desenvolvimento de lesão hepática, uma vez que a ingestão alcoólica diária pode ser distribuída ao longo do dia, sem que as concentrações sanguíneas atinjam níveis de embriaguez, escapando até mesmo à detecção por bafômetros. Dentro dos conhecimentos atuais, o tipo de bebida não influi, sendo o fator mais importante a quantidade de álcool puro que se ingere.

▸ **Aspectos genéticos.** Experimentos com gêmeos e filhos de alcoólatras que saíram do ambiente familiar e foram adotados por outras famílias demonstram, fora de qualquer dúvida, que o alcoolismo na espécie humana tem caráter genético. Polimorfismos em diversos locos dos genes que codificam as enzimas do metabolismo do etanol podem, pelo menos em parte, explicar a heterogeneidade das lesões hepáticas em pessoas que consomem álcool. Há duas isoformas de ALDH. A ALDH2*1 é a que tem a maior atividade; a ALDH2*2 tem baixa atividade enzimática. Indivíduos com baixa atividade da enzima sofrem mais os efeitos do etanol. No entanto, apesar de alguns estudos mostrarem resultados promissores (heterozigosidade do alelo c2 da CYP2E1 pode ser fator de risco de DHA na Itália), os resultados de algumas coortes relacionando as variações dessas enzimas com o desenvolvimento de DHA não têm se mostrado consistentes.

▸ **Nutrição e alcoolismo.** O papel da desnutrição na iniciação ou no agravamento da doença hepática alcoólica merece atenção dos pontos de vista patogenético e terapêutico. Em alcoólatras, desnutrição por carência dietética é bem conhecida, embora desnutrição secundária ocorra também em bebedores com dieta adequada. Em alguns animais de laboratório, como ratos, o álcool não produz lesão hepática, a não ser quando se administram, concomitantemente, dietas deficientes em certos nutrientes, particularmente colina. De outro lado, em macacos babuínos foram produzidas lesões evolutivas semelhantes às encontradas na espécie humana por administração de dieta inteiramente normal. Deve-se considerar, no mínimo, que o metabolismo do álcool aumenta as necessidades de nutrientes, como colina e ácido fólico, e que deficiências nutricionais em alcoólatras podem acentuar os efeitos do álcool, para cujo metabolismo são necessárias proteínas e enzimas. De outra parte, o modelo do executivo que ingere quantidades elevadas de etanol ao longo do dia demonstra que o álcool pode causar lesão hepática grave e progressiva em indivíduos que se alimentam regularmente e muito bem. Tudo indica que, acima de determinado nível de ingestão alcoólica diária, não é possível qualquer proteção por fatores dietéticos. Por outro lado, desnutrição secundária à ingestão alcoólica pode ser decorrente de uma série de fatores, inclusive má absorção devida a disfunção de enterócitos, queda na secreção de proteínas pelos hepatócitos e menor metabolismo hepático de vitaminas.

Patogênese

O etanol é absorvido rapidamente no trato gastrointestinal e distribuído aos tecidos. Como menos de 10% são eliminados pelos pulmões e pelos rins, todo o restante é oxidado predominantemente no fígado, o que explica em parte por que este órgão é tão afetado. Três são as vias de metabolismo do álcool no fígado (ver Figura 3.7), todas elas levando à formação de acetaldeído: (1) via da álcool desidrogenase (ADH), que ocorre no citosol, em que o hidrogênio é transferido do etanol para o cofator nicotinamida adenina dinucleotídeo (NAD, convertendo-o em NADH – forma reduzida). O NAD é necessário para a oxidação de ácidos graxos e para a conversão do lactato em piruvato; (2) sistema microssomal de oxidação no retículo

endoplasmático, por meio do citocromo P-450, que envolve principalmente o citocromo P-450 2E1 (CYP2E1). Aumento de atividade da CYP2E1 pode ser induzido por maior consumo do álcool, o que explica a tolerância que se desenvolve em alcoolistas crônicos. Também estão envolvidas CYP1A1, CYP3A e CYP4A. A ação da CYP2E1 sobre o etanol gera radicais livres de O_2; (3) via da catalase, que se faz nos peroxissomos, menos importante e responsável por apenas 10% do metabolismo do álcool. Em alcoolistas, no entanto, há aumento do metabolismo do álcool nos peroxissomos. Nas mitocôndrias, o acetaldeído é convertido em acetato e acetil CoA pela enzima aldeído desidrogenase (ALDH), reação que também consome NAD. Nesse complexo processo metabólico, ocorrem:

- ■ Redução na relação NADH/NAD, que leva a: (a) aumento na síntese e esterificação de ácidos graxos; (b) redução na oxidação de ácidos graxos; (c) acúmulo de ácido lático e acidose
- ■ Geração de acetaldeído, que tem vários efeitos nas células. De um lado, seu metabolismo aumenta a acetil CoA, o que favorece a síntese de ácidos graxos. De outro, promove peroxidação lipídica e formação de adutos com proteínas e DNA. A peroxidação de lipídeos interfere com membranas celulares, microtúbulos e microfilamentos
- ■ Produção de radicais livres, que interagem com proteínas, alteram a integridade de membranas celulares e induzem a liberação de citocinas, sobretudo TNF
- ■ Lesão mitocondrial, que reduz a oxidação de ácidos graxos.

O conjunto dessas alterações metabólicas converge para várias modificações nos hepatócios. No início, a lesão mais evidente é esteatose (acúmulo de ácidos graxos). A persistência da agressão acompanha-se da liberação de citocinas, o que leva a uma reação inflamatória (hepatite). Destruição hepatocitária induz regeneração hepática e neoformação conjuntiva, o que pode, em certo número de pacientes, evoluir para cirrose (ver Figura 3.8).

Outros mecanismos também parecem contribuir para as lesões. A esteatose pode ser agravada por desnutrição, que muitas vezes acompanha o alcoolismo. O etanol compromete o metabolismo hepático da metionina, causando diminuição da glutationa mitocondrial e, assim, afetando um importante mecanismo de defesa contra o estresse oxidativo. No alcoolismo parece haver também aumento na permeabilidade do intestino delgado a endotoxinas bacterianas, que podem intensificar a inflamação no fígado. Em alguns indivíduos, o sistema imunitário tem papel na perpertuação da lesão hepática após a parada do consumo alcoólico. Parece que alterações em proteínas hepatocitárias criam novos epítopos contra os quais surge reação imunitária; baixos títulos de autoanticorpos e células citotóxicas contra hepatócitos autólogos podem ser encontrados em alguns pacientes em todas as fases da hepatopatia alcoólica.

A doença hepática alcoólica compreende três estágios: esteatose, hepatite alcoólica e cirrose. A relação dessas condições com o padrão de ingestão alcoólica está indicada na Figura 23.48. Nos pacientes cirróticos, há também aumento da incidência de carcinoma hepatocelular.

Esteatose hepática surge após ingestão discreta a moderada de álcool. Macroscopicamente, o fígado mostra-se grande, amolecido e amarelado. Cerca de 90% dos alcoolistas desenvolvem esteatose, que é reversível com a abstinência (em duas a quatro semanas). Microscopicamente, encontram-se glóbulos de gordura no citoplasma dos hepatócitos.

A *hepatite alcoólica* (ou, mais precisamente, esteato-hepatite alcoólica) é a lesão mais típica da doença hepática provocada pelo álcool e está presente em 10 a 35% dos alcoolistas. Além da esteatose, os principais achados são balonização e focos de necrose dos hepatócitos, corpúsculos de Mallory-Denk, infiltrado inflamatório lobular rico em neutrófilos (especialmente ao redor dos hepatócitos com corpúsculos de Mallory-Denk, configurando a satelitose) e fibrose perivenular e perissinusoidal. Ao contrário da esteatose, mesmo com abstinência os corpúsculos de Mallory-Denk persistem nos hepatócitos por muitos meses. Achado adicional é necrose hialina esclerosante, caracterizada por necrose extensa de hepatócitos perivenulares associada a fibrose perivenular (Figura 23.49), que se caracteriza por proliferação intimal e deposição de colágeno na parede da veia, com obstrução variada da luz, podendo levar a hipertensão portal mesmo na ausência de cirrose.

Cirrose alcoólica é a forma final e possivelmente irreversível da doença hepática alcoólica, que evolui de forma lenta e insidiosa. Inicialmente, o fígado apresenta-se aumentado de volume e tem aspecto esteatótico, mas ao longo dos anos torna-se retraído, acastanhado e firme. Essa evolução transcorre mais rapidamente quando existe hepatite alcoólica. Cirrose micronodular é o padrão mais comumente visto em associação com o álcool, sendo caracterizada por nódulos regenerativos de tamanho relativamente uniforme, em torno de 3 mm de diâmetro. No entanto, a cirrose pode tornar-se macronodular, em especial em pacientes que param de beber.

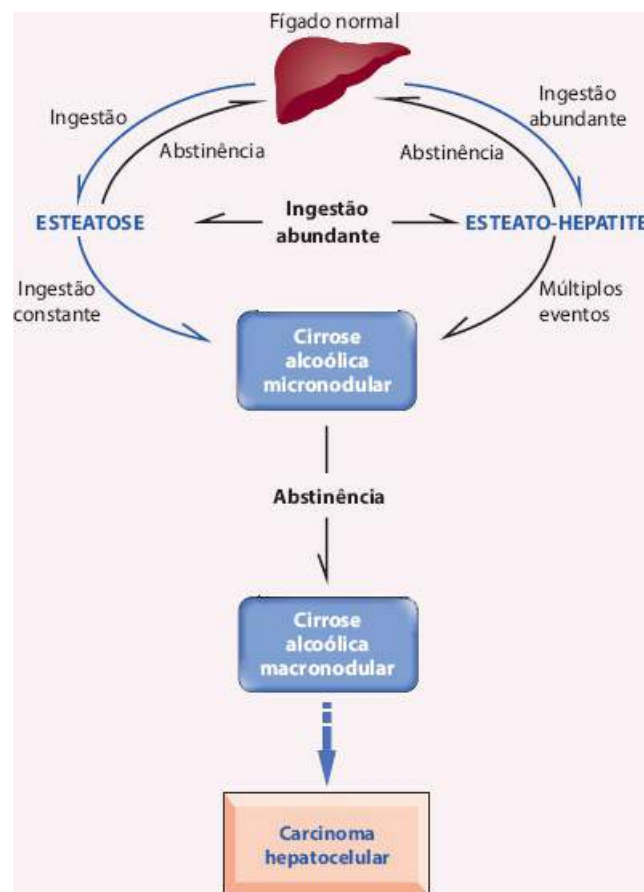



Figura 23.48 Lesões hepáticas provocadas pelo etanol, segundo o padrão de ingestão alcoólica.

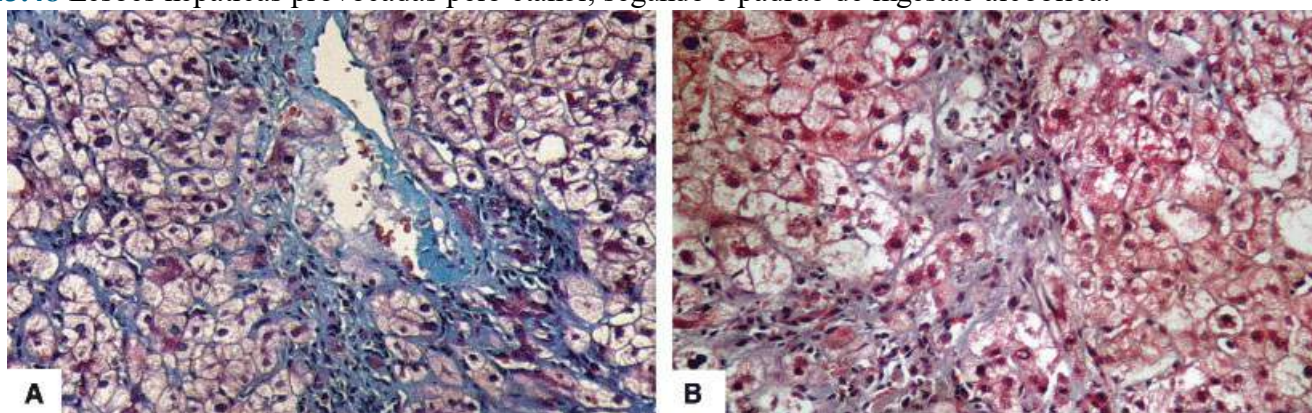



Figura 23.49 Hepatite alcoólica. Fibrose com obliteração parcial (**A**) e total (**B**) da região centrolobular.

O Quadro 23.8 mostra os tipos de lesão hepática encontrados em necrópsias de alcoólatras crônicos. Em outro estudo, os autores deste capítulo analisaram 122 biópsias de fígado com doença alcoólica. Nesse estudo, predominaram indivíduos do gênero masculino (81,2%), com idade média de 45 anos, sendo 9,3% positivos para o AgHBs. Tal percentual, bem acima da prevalência de 1,1% encontrada entre doadores de sangue na cidade de São Paulo, é confirmado por outros estudos, em que valores de cerca de 10% resultam de promiscuidade entre alcoolistas crônicos e frequentes manipulações terapêuticas, entre as quais transfusão de sangue. A análise da associação de estágios clínicos e histológicos mostra que, embora tenham predominado as formas clínicas mais discretas entre os casos de hepatite alcoólica de grau I e os quadros mais graves na hepatite alcoólica de grau III e na cirrose com hepatite alcoólica, quase metade dos pacientes com cirrose era oligo ou assintomática, reforçando a importância da biópsia no estadiamento da doença.

Quadro 23.8 Lesões hepáticas em alcoólatras*

Achados morfológicos	Porcentagem
Esteatose	48,4
Fígado sem alterações	23,3
Hepatite alcoólica	10,6
Outros achados	8,9

Cirrose hepática	5,3
Hepatite crônica ativa	3,5

*Estudo dos autores do capítulo em 97 necrópsias.

Clinicamente, os pacientes com esteatose apresentam hepatomegalia e alterações discretas nas enzimas hepáticas. Cerca de 10 a 15% dos casos de esteatose evoluem para cirrose. Abstinência de álcool possibilita reversão da lesão. Na hepatite alcoólica, as manifestações podem ser discretas ou até muito graves, inclusive insuficiência hepática. Na maioria das vezes, os pacientes apresentam anorexia, perda de peso, dor, desconforto abdominal e elevação das enzimas hepáticas; algumas vezes, surge colestase. Com a persistência da ingestão alcoólica, alguns pacientes evoluem, após tempo variado, para cirrose. A probabilidade de evolução para cirrose na hepatite alcoólica é de cerca de 10 a 20% ao ano; cerca de 70% dos pacientes se tornam cirróticos ao longo da vida. Retirada do álcool acompanha-se geralmente de resolução do quadro; em alguns indivíduos, no entanto, mesmo com a abstinência há progressão para cirrose.

■ Doença hepática gordurosa não alcoólica

A *doença hepática gordurosa não alcoólica* (DHGNA), bastante prevalente, acomete mais da metade das pessoas em alguns países desenvolvidos e cerca de 20% no Brasil. A entidade inclui *esteatose hepática* e *esteato-hepatite não alcoólica* (EHNA), esta última com grande potencial de evoluir para cirrose. Essa terminologia foi introduzida para descrever casos cujos achados à biópsia hepática são muito similares à hepatopatia alcoólica, embora em indivíduos sem história de consumo de etanol. A maioria dos casos de DHGNA, inclusive a EHNA, ocorre em indivíduos com resistência à insulina e síndrome metabólica. Esta compreende elementos clínicos e laboratoriais, inclusive a própria resistência à insulina, intolerância à glicose ou diabetes, obesidade central, hipertensão arterial e dislipidemia, além de estar muito associada a doenças cardiovasculares (ver também Capítulos 5 e 13). Além da forma mais comum associada à síndrome metabólica, a EHNA pode ser encontrada também em várias outras condições, como *bypass* jejunoileal, ressecção extensa do intestino delgado, jejum prolongado, lipodistrofia ou uso de alguns medicamentos, como amiodarona, metotrexato, estrógenos sintéticos, corticosteroides e antirretrovirais.

A EHNA é entidade multifatorial na qual existe envolvimento importante da dieta e do sedentarismo. Sua patogênese baseia-se na hipótese de *múltiplos golpes* (Figura 23.50). No primeiro golpe, ocorre acúmulo de ácidos graxos livres nos hepatócitos, decorrente tanto do aumento dos ácidos graxos circulantes (que vêm da lipólise no tecido adiposo resultante do aumento da resistência à insulina) quanto da lipogênese *de novo* (devido especialmente a diabetes melito ou a dieta com excesso de carboidratos). O acúmulo de triglicerídeos (esteatose) ocorre quando as vias metabólicas normais não conseguem eliminar de forma eficiente os ácidos graxos livres nos hepatócitos. O excesso de ácidos graxos livres predispõe ao segundo golpe, desencadeado pelos chamados metabólitos lipotóxicos, que leva a estresse oxidativo, disfunção mitocondrial e liberação de citocinas pró-inflamatórias, incluindo TNF-α, IL-6 e IL-8. Parte das citocinas parece ter origem no próprio tecido adiposo. No terceiro golpe, o estresse oxidativo inibe a replicação de hepatócitos maduros, aumentando a população de células progenitoras, o que tem sido associado à neformação conjuntiva e à gênese do carcinoma hepatocelular.

Figura 23.50 Patogênese da esteato-hepatite não alcoólica.

Na DHGNA as lesões estão centradas nos lóbulos hepáticos (ao contrário das demais hepatites crônicas, que acometem preferencialmente os espaços portais). O achado inicial e mais evidente é esteatose, predominantemente macrogoticular (Figura 23.51). Com o surgimento de hepatite, aparecem balonização hepatocitária e infiltrado inflamatório misto no interior dos lóbulos, com neutrófilos, macrófagos e linfócitos. Glicogênio nuclear e corpúsculos de Mallory-Denk podem estar presentes, mas menos exuberantes do que na hepatite alcoólica. A fibrose, que é perissinusoidal e se inicia na zona 3, é bastante típica e importante no diagnóstico. Esteatose isolada tem menor risco de

evoluir para cirrose do que esteato-hepatite. Balonização hepatocitária acentuada e/ou fibrose perissinusoidal são essenciais na diferenciação dessas duas condições, como esquematizado na Figura 23.52.

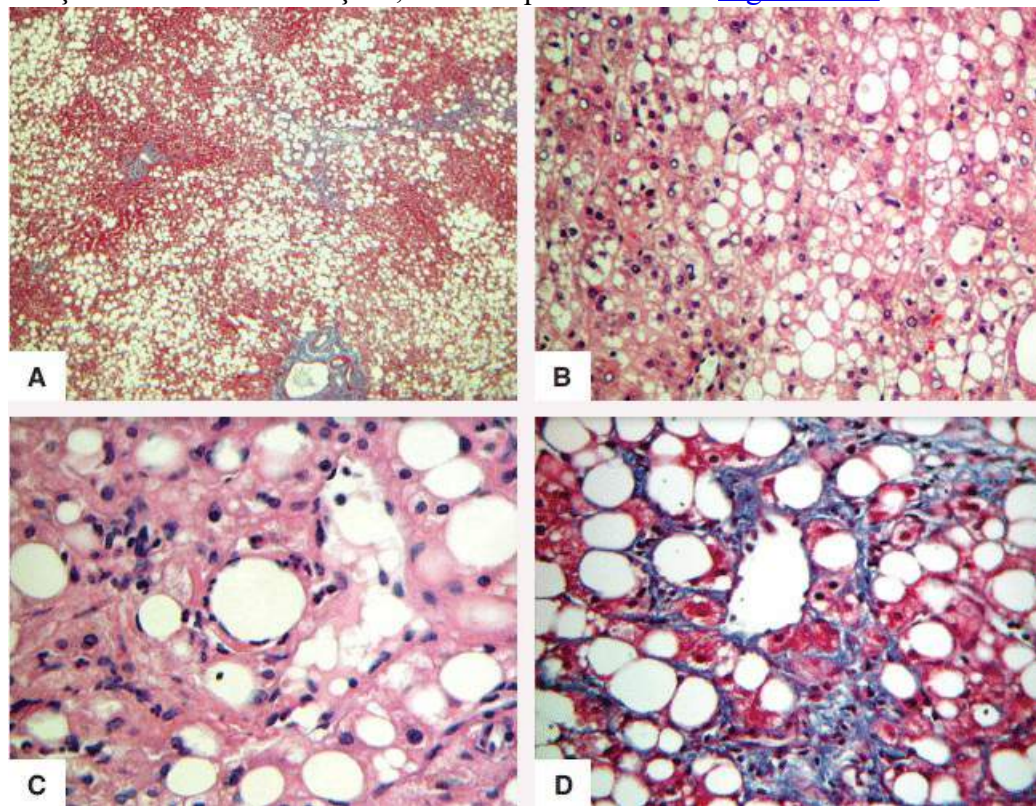



Figura 23.51 Esteato-hepatite não alcoólica. **A.** Esteatose macrovacuolar acentuada e difusa. **B.** Balonização hepatocitária intensa. **C.** Infiltrado lobular misto, com neutrófilos. **D.** Fibrose perissinusoidal (tricrômico de Masson).

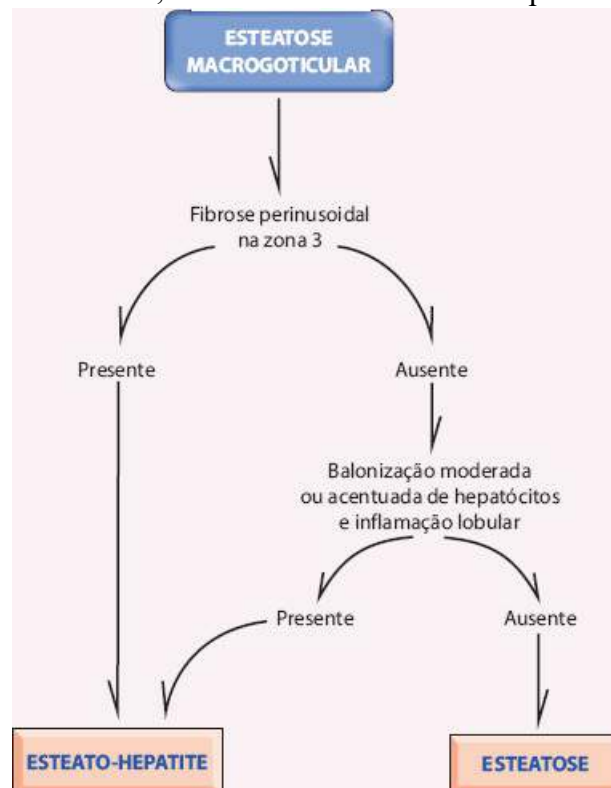



Figura 23.52 Fluxograma para o diagnóstico diferencial entre esteatose e esteato-hepatite não alcoólica.

Feito o diagnóstico de EHNA, esta pode ter sua atividade semiquantificada em graus. Dentre as várias propostas, a graduação mais usada é a de Kleiner *et al.* (2005), estabelecida em reunião de especialistas reunidos pelo Instituto Nacional de Saúde dos EUA (NIH-USA). A graduação baseia-se na soma da intensidade de esteatose (graduada de 0 a 3), balonização hepatocitária (0 a 2) e inflamação (0 a 3), resultando em um índice de atividade com escore máximo de 8 pontos. Como em outras doenças hepáticas crônicas, o estadiamento histológico é importante na avaliação das esteato-hepatites (tanto alcoólica quanto não alcoólica), já que as curvas de sobrevida mostram que o prognóstico é pior quanto mais avançada é a fase da doença. No Serviço dos autores deste capítulo, as esteato-hepatites são estadiadas da seguinte maneira: estádio 0 = ausência

de fibrose; estádio 1 = fibrose perissinusoidal, sem septos; estádio 2 = fibrose perissinusoidal e fibrose portal associadas ou formação de alguns septos; estádio 3 = septos com esboço de formação de nódulos; estádio 4 = cirrose.

Clinicamente, a DHGNA costuma ser oligossintomática. A suspeita de lesão hepática baseia-se no quadro geral do paciente (obesidade, diabetes, resistência à insulina etc.). Alterações nas enzimas hepáticas surgem quando as lesões são mais acentuadas. Biópsia hepática é essencial para o diagnóstico e o acompanhamento das lesões. Apesar de o prognóstico parecer mais favorável do que na hepatopatia alcoólica, estudos histológicos demonstram lesões mais graves do que o esperado apenas pelo monitoramento clínico: DHGNA é relatada em 90 a 95% dos pacientes submetidos a tratamento cirúrgico para obesidade mórbida, enquanto lesões que preenchem os critérios de EHNA são encontradas em 20 a 45% deles. Estudos com biópsias sequenciais em intervalo de sete a nove anos mostram evolução para cirrose em até 17% dos casos. Acompanhamento e controle das condições causadoras do quadro (síndrome metabólica, obesidade etc.) constituem formas de tratamento da DHGNA e de prevenção de evolução das lesões hepáticas para cirrose.

■ Lesões hepáticas induzidas por drogas/medicamentos

Fígado e metabolismo de drogas/medicamentos

Lesões hepáticas induzidas por drogas/medicamentos (LHID) são uma complicação potencial de muitos medicamentos usados no tratamento de inúmeras doenças. A maioria das drogas e medicamentos é constituída por substâncias lipossolúveis que circulam ligadas a proteínas até alcançarem o fígado, que é o principal sítio de biotransformação. Os principais mecanismos normais de transformação dessas moléculas em substâncias hidrossolúveis para excreção biliar ou renal e as bases moleculares das lesões hepáticas por drogas foram discutidas no Capítulo 3.

Aumento dos níveis séricos das enzimas hepatobiliares é um dos marcadores mais sensíveis de LHID. As alterações enzimáticas, no entanto, nem sempre refletem lesão morfológica e, quando discretas e desacompanhadas de manifestações clínicas de hepatopatia, podem indicar lesão subclínica ou descarga enzimática sem lesão celular. Em outros casos, como no tratamento com substâncias indutoras de enzimas microssomais ou que alteram o metabolismo da bilirrubina, as alterações representam provavelmente um estágio intermediário entre adaptação e hepatotoxicidade. Lesões por drogas/medicamentos podem ser *previsíveis* (a lesão ocorre na maioria das pessoas expostos e é dose-dependente) ou *imprevisíveis* (idiossincrasia: a lesão acontece apenas em alguns indivíduos e não depende da dose). Várias são as lesões histológicas.

Hepatite aguda é a manifestação clínica e histológica mais frequente de dano provocado por drogas/medicamentos, sendo causada por grande número de substâncias. Ocasionalmente, observa-se grande quantidade de eosinófilos no infiltrado inflamatório, o que é um dos poucos marcadores histológicos que possibilita a distinção entre doença induzida por drogas/medicamentos de hepatite viral. Outra alteração comum é a *necrose zonal*, que pode atingir tanto a zona 3 como a zona 1. Este padrão pode resultar da distribuição das enzimas metabolizadoras de determinada substância ou de antioxidantes celulares. A zona 3 contém a maior quantidade de citocromo P-450 e a menor concentração de glutationa. As substâncias que mais causam necrose zonal são CCl_4, halotano e paracetamol. Necrose na zona 1 associa-se classicamente com intoxicação por fósforo, mas pode ser causada também por outras substâncias, como halotano, além de se associar a intoxicação fatal por cocaína. Qualquer dos padrões de lesão de hepatite aguda pode levar a necrose maciça, que é o substrato morfológico dos casos fatais de hepatite aguda fulminante.

Esteatose e *esteato-hepatite* também podem ocorrer na LHID. Esteatose microvesicular na zona 3 associa-se ao uso intravenoso de tetraciclina, podendo levar a quadro clínico grave, inclusive com insuficiência hepática. O risco de desenvolver lesão encontra-se aumentado em gestantes e pacientes com insuficiência renal.

Vários padrões de *doença colestática* associam-se a LHID. Colestase intra-hepática pura, definida pela presença de pigmento biliar no parênquima hepático na ausência de alterações hepatocelulares ou portais significativas, associa-se frequentemente ao uso de contraceptivos orais e esteroides anabolizantes, os quais interferem nos mecanismos intra-hepatocitários de formação da bile. Outras substâncias, como clorpromazina, podem desencadear *hepatite colestática*, na qual, além do acúmulo de bile, ocorrem alterações necroinflamatórias parenquimatosas, como na hepatite aguda viral. Mais raramente, pode haver colestase associada a *lesão de ductos biliares* ou *ductopenia*.

Hepatite crônica ativa e *cirrose hepática* de etiologia medicamentosa são raras, mas podem apresentar-se com quadro histológico indistinguível de hepatites virais, como no uso de metildopa, nitrofurantoína ou isoniazida. O risco de evoluir para cirrose está relacionado com o uso prolongado da medicação, superior a seis meses, e o curso clínico insidioso, pouco sintomático, geralmente não valorizado pelo paciente. A lesão provavelmente ocorre por mecanismos imunoalérgicos secundários a necrose hepatocelular persistente por ação da substância ou dos seus metabólitos.

Lesões vasculares, mais comumente na forma de *doença veno-oclusiva*, estão associadas principalmente ao uso de quimioterápicos e a inúmeras substâncias tóxicas, como arsênico e azatioprina.

Acredita-se que de 6 a 30% dos *granulomas hepáticos* podem ser atribuídos a etiologia medicamentosa, sendo o mecanismo provável de lesão uma resposta imunológica de hipersensibilidade tardia induzida pela substância.

Por fim, uma série de *neoplasias*, inclusive adenoma hepatocelular, carcinoma hepatocelular e angiossarcoma, têm sido relacionadas, pelo menos em parte dos casos, com o uso de medicamentos.

Diagnóstico das lesões hepáticas induzidas por drogas/medicamentos

Além do reconhecimento dos padrões de lesão hepática de cada medicamento, o tempo de aparecimento das manifestações clínicas tem grande importância no estabelecimento de causalidade entre a substância e a lesão hepática. Em primeiro lugar, não se pode atribuir a determinado fármaco sintomatologia que se iniciou antes do início da administração. Por outro lado, é fácil estabelecer relação de causalidade entre a ingestão de altas doses de substância de ação hepatotóxica previsível e o aparecimento de manifestações graves algumas horas depois. Entretanto, tal período de latência varia muito, sendo geralmente de dias ou semanas nas hepatites e colestases, de meses nas hepatites crônicas e lesões vasculares e de anos nos tumores.

Apesar de não ser factível na maioria dos casos, o método mais fidedigno para se identificar LHID é a reexposição à substância sob suspeita. Reexposição pode ocorrer inadvertidamente, quando ainda não foi estabelecido o diagnóstico adequado ou quando, suspenso o uso do medicamento suspeito, é utilizado outro com o mesmo princípio ativo. Reexposição deliberada é feita algumas vezes por decisão do próprio paciente, ansioso por um diagnóstico de certeza, mas que só é possível em situações muito específicas, quando: (a) a lesão provocada pelo fármaco é discreta; (b) o tratamento é indispensável, e os esquemas terapêuticos podem ser modulados com segurança; (c) a LHID é identificada pela primeira vez, sendo importante que a ação tóxica de determinado fármaco seja divulgada nos meios médicos, visando à prevenção de novas ocorrências.

Embora os vários padrões histológicos vistos em outras doenças hepáticas possam ser mimetizados pela LHID, alguns aspectos morfológicos podem sugerir a etiologia toxicomedicamentosa: (a) lesões zonais, como a necrose causada pelo paracetamol, que tem localização perivenular bem delimitada; (b) falta de correlação entre o quadro clínico e o grau de lesão histológica; (c) desproporção entre o grau de lesão dos hepatócitos e o infiltrado inflamatório; a inflamação é relativamente discreta em relação ao grau de tumefação e necrose hepatocitária; (d) aspecto "induzido" do citoplasma dos hepatócitos, resultante de hipertrofia do retículo endoplasmático por administração prolongada de medicamentos, como o fenobarbital; (e) eosinófilos no infiltrado inflamatório; (f) colestase pura. Embora este quadro seja encontrado também na colestase benigna recorrente familial e na colestase da gravidez, é marcador útil de icterícia causada por medicamentos; (g) colestases histologicamente atípicas, destacando-se aquelas de instalação rápida que não têm distribuição inicial perivenular e que atingem sobretudo e amplamente áreas portais e periportais; (h) lesões vasculares, especialmente a doença veno-oclusiva, que deve levar à busca ativa da etiologia toxicomedicamentosa.

Estudo prospectivo de 249 casos com suspeita de LHID nos EUA mostrou que hepatite e colestase são os padrões histológicos mais frequentes. Hepatites agudas (21%) e crônicas (14%) caracterizaram-se por inflamação, necrose e apoptose, com desarranjo trabecular, formação de rosetas e hemorragia. Colestase aguda (9%) e crônica (10%) apresentaram cilindros biliares e, frequentemente, ductopenia. Casos mistos (hepatite colestática) corresponderam a 29% do total de casos. As formas mais graves, às vezes fatais, mostraram maior extensão de necrose, fibrose, esteatose microvesicular e reação ductular, enquanto os casos mais discretos exibiam mais frequentemente eosinófilos e granulomas. Nesse estudo, houve predomínio de lesões em mulheres (58%), com idade média de 48 anos. Em 69% dos casos, as lesões foram atribuídas a uma única substância, tendo duas substâncias sido detectadas em 22% e três ou mais, em 9%. As principais substâncias envolvidas nessas lesões estão listadas no Quadro 23.9.

Apesar da sua importância, as LHID são frequentemente subestimadas pelos médicos por várias razões: (a) tais casos são esporádicos para a maioria dos medicamentos; (b) os quadros clínico e anatomopatológico são similares aos de outras condições mais prevalentes (viroses, por exemplo) e, por outro lado, muito variados; (c) muitas vezes é difícil estabelecer com certeza a relação causal entre lesões hepáticas e agentes tóxicos.

Quadro 23.9 Medicamentos envolvidos em lesões hepáticas

Substâncias	Nº de casos (%)
Amoxacilina/clavulanato	19 (7,6)
Nitrofurantoína	11 (4,4)
Sulfametoxazol/trimetoprim	9 (3,6)
Minociclina	8 (3,2)
Ciprofloxacina	7 (2,8)
Agentes anabolizantes	6 (2,4)
Azitromicina	5 (2,0)
Levofloxacina	5 (2,0)

Segundo Kleiner *et al.*, 2014.

Abscesso hepático

Abscessos hepáticos, hoje menos comuns do que no passado, são secundários a: (1) inflamação purulenta do tronco ou de ramos da veia porta, causada por microrganismos vindos do intestino (apendicite, colite bacteriana, diverticulite etc.), do pâncreas (cistos infectados, pancreatite purulenta), vesícula e vias biliares, pelviperitonite etc.; (2) colangites purulentas; (3) disseminação hematogênica de microrganismos; (4) propagação de inflamações de órgãos vizinhos ou de abscessos subfrênicos; (5) lesões traumáticas do fígado. Em crianças, a impactação de *Ascaris lumbricoides* nos ductos biliares pode provocar colangite e abscessos no fígado (Figura 23.53). A maioria dos abscessos hepáticos de origem portal deriva de apendicite purulenta. Além dessas causas, abscessos no fígado se formam na equinococose e na necrose amebiana (Figura 23.54). Algumas doenças parasitárias (p. ex., esquistossomose mansônica e toxocaríase) parecem favorecer a formação de abscessos hepáticos. Os abscessos podem ser únicos ou múltiplos (às vezes centenas), de tamanhos variados. Nos casos de septicemia, podem coexistir com abscessos em outros órgãos. Clinicamente, os pacientes apresentam febre, hepatomegalia, dor no hipocôndrio direito e, às vezes, icterícia.

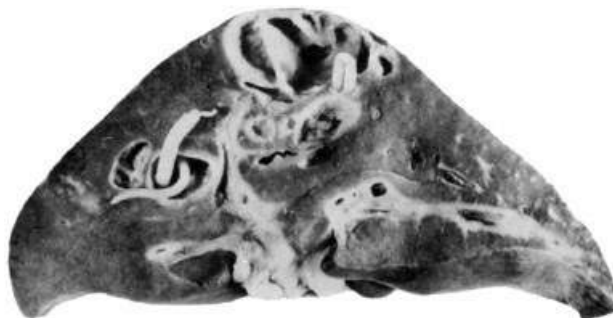



Figura 23.53 Angiocolite purulenta e abscessos hepáticos por *Ascaris lumbricoides* em criança.

Figura 23.54 Necrose amebiana no lobo direito do fígado.

▸ Cirrose hepática

Cirrose hepática, caracterizada por *subversão difusa da arquitetura hepática normal por nódulos de hepatócitos em regeneração circundados por tecido conjuntivo*, é considerada o estágio final comum de uma grande variedade de doenças, de causas variadas, sobretudo alcoolismo e hepatites virais e autoimune, além de lesões de natureza metabólica, vascular ou biliar.

Avanços recentes no diagnóstico e no tratamento de diversas hepatopatias crônicas mudaram substancialmente a sua história natural. Hoje, muitas lesões que antes evoluíam para quadros mais graves podem não seguir seu curso natural até cirrose. Com os novos agentes antivirais disponíveis, por exemplo, é possível em vários casos redução sensível da fibrose em hepatites virais e, até mesmo em cirroses, quando o dano vascular não é muito avançado, principalmente nas lesões causadas pelo VHC. Por esse motivo, tem-se necessidade cada vez mais evidente de que o diagnóstico das lesões que precedem a cirrose seja, sempre que possível, acompanhado de informações sobre a sua etiologia. Aliás, a concepção antiga de que fibrose hepática (e também em outros órgãos) é um fenômeno irreversível não mais se sustenta, pois se sabe que em muitas situações a neoformação conjuntiva pode sofrer regressão (ver Capítulo 8).

Cirrose é uma das principais causas de morte no mundo ocidental, contabilizando-se 31.903 mortes nos EUA em 2010, o que corresponde à 12ª principal causa de morte naquele país. Em 2002, no Estado de São Paulo registrou-se mortalidade de 10,31 por 100.000 habitantes, chegando-se a 48,3 óbitos por 100.000 habitantes na faixa de 65 a 69 anos. No Serviço de Verificação de Óbitos da Capital – São Paulo, cirrose hepática foi diagnosticada em 7,1% das necrópsias realizadas em 2003. Em revisão de dados oficiais do DATASUS, no período de 2001 a 2009 ocorreram 9.237.149 mortes no Brasil. Destas, 308.290 o foram por doenças hepáticas, 128.988 das quais atribuídas a cirrose.

O conceito de cirrose hepática baseia-se em três lesões fundamentais: (1) neoformação conjuntiva em todo o órgão, a qual insula partes do parênquima hepático; (2) formação de nódulos de parênquima hepático circundados por fibrose, em geral com regeneração hepatocitária; (3) subversão da arquitetura lobular. Tal conceito comporta algumas considerações: (a) a substituição da arquitetura lobular por nódulos é a base das alterações no funcionamento do órgão e no fluxo sanguíneo hepático; (b) a delimitação dos nódulos de parênquima por septos fibrosos é também indispensável, uma vez que na hiperplasia nodular regenerativa pode haver formação difusa de nódulos sem septos fibrosos circunjacentes; (c) na hiperplasia nodular focal também se encontram nódulos parenquimatosos circundados por fibrose, porém este processo hamartomatoso é

localizado e atinge apenas pequena porção do fígado.

A patogênese da cirrose depende da inter-relação de três elementos fundamentais: necrose hepatocelular, proliferação de componentes estromais (fibrose e neoformação de vasos) e regeneração hepatocitária. A primeira é desencadeada por agressões hepatocelulares de grande porte, como as causadas por mecanismos imunitários, por vírus hepatotrópicos ou por agentes químicos (p. ex., álcool). A extensão dessas lesões leva ao comprometimento da arquitetura hepática e resulta em fibroplasia iniciada por colapso da trama reticulínica e, depois, por neoformação de fibras colágenas. A neoformação conjuntiva sistematizada em todo o órgão que insula partes do parênquima é componente essencial da cirrose. A associação de cirrose com nódulos de regeneração é clássica. Embora cirroses "inativas" possam corresponder a processos cicatriciais relativamente estáveis, regeneração hepatocelular é marcante nos casos de cirrose "ativa". Em espécimes de explante hepático, a taxa de proliferação de hepatócitos na cirrose supera a média detectada em hepatites crônicas e é muito superior à do fígado normal.

Como nas hepatites crônicas, também nas cirroses há indicação formal de biópsia hepática, que serve para estadiamento da doença, para determinação do grau de atividade e, sempre que possível, para estabelecimento da sua causa.

O fígado cirrótico sofre grande variação no volume e no peso. Na cirrose associada a esteato-hepatites, o fígado pode atingir mais de 2 kg, enquanto nas fases terminais do processo o órgão pode ficar reduzido a 600 a 800 g. Os achados macroscópicos podem sugerir a causa, como na cirrose clássica de Laennec, na qual a coloração amarelada dá nome ao processo (do grego *kirrhós* = amarelado) e define a etiologia alcoólica, associada a esteatose acentuada. A coloração verde caracteriza a cirrose biliar, enquanto a tonalidade castanho-avermelhada brilhante, por deposição de ferro, sugere hemocromatose. Na cirrose por bloqueio da drenagem venosa, aparece o padrão de noz-moscada.

Na superfície de corte, o aspecto dominante é a subversão da arquitetura por fibrose, que forma nódulos de insulamento do parênquima. Na *cirrose micronodular*, os nódulos têm em média 2 a 3 mm de diâmetro, e os septos colágenos que os envolvem apresentam espessura uniforme, o que dá à superfície de corte aspecto regular. Na *cirrose macronodular* (Figura 23.55), o tamanho e a forma dos nódulos são muito diferentes, a superfície de corte é irregular e o tecido conjuntivo que envolve os nódulos varia de septos delgados a cicatrizes grosseiras. Além desses, existem os nódulos de regeneração do parênquima; são brancacentos ou branco-amarelados, friáveis, ficam contidos sob pressão e, quando cortados, fazem saliência na superfície. A cirrose septal incompleta, na qual existem nódulos volumosos e de contornos precisos, é incluída entre as cirroses macronodulares. Como o infiltrado inflamatório e a atividade regenerativa são escassos, ela pode passar despercebida tanto macroscópica como microscopicamente.

Histologicamente, encontram-se nódulos de parênquima hepático, de tamanhos diversos, circundados por septos de tecido conjuntivo (Figura 23.56). Com isso, ocorre subversão da arquitetura lobular e, em consequência, surgem transtornos na circulação sanguínea (há interrupção no fluxo regular do sangue portal para as vênulas hepáticas terminais e destas para as supra-hepáticas) e na drenagem da bile. No interior dos nódulos, os hepatócitos apresentam degenerações e, às vezes, necrose. Por isso mesmo, na cirrose são frequentes manifestações clínicas ligadas à insuficiência funcional dos hepatócitos, caracterizando insuficiência hepática. Nos septos conjuntivos e nos espaços portais, há infiltrado de mononucleares de intensidade variada e, às vezes, proliferação ductal. Colestase é frequente nas fases avançadas. Dada a maior importância da fibrose, da regeneração hepatocitária e das alterações vasculares na cirrose, estas serão descritas em mais detalhe.

Alterações do leito vascular. Com a subversão da arquitetura lobular, forma-se uma nova rede vascular na qual os sinusoides sofrem processo de capilarização, fenômeno que, somado à pressão exercida pelos nódulos sobre o sistema venoso eferente, resulta em hipertensão portal. Ao lado disso, formam-se anastomoses nos septos fibrosos intralobulares, o fluxo arterial aumenta, e a fibrose portal obstrui os ramos venosos, contribuindo para agravar a hipertensão portal. Esta leva à formação de curtos-circuitos portossistêmicos extra e intra-hepáticos. Os últimos formam-se principalmente ao longo das pontes originadas pela necrose hepatocelular ligando espaços portais a veias centrolobulares, permitindo a passagem do sangue diretamente do sistema portal para o supra-hepático, sem perfundir a rede sinusoidal. Com isso, nutrientes importantes deixam de ser oferecidos aos hepatócitos, além de não haver depuração de substâncias tóxicas e antigênicas vindas do intestino; partículas que normalmente são captadas pelas células de Kupffer passam à circulação sistêmica e provocam resposta antigênica, o que possivelmente explica os níveis elevados de gamaglobulinas encontrados nos cirróticos. Parece que as células de Kupffer têm função reduzida na cirrose.

Neoformação conjuntiva. Apesar de algumas agressões hepáticas causarem fibrose desde o início (p. ex., etilismo, hipervitaminose A), neoformação conjuntiva na cirrose em geral é concomitante ou posterior à necrose dos hepatócitos. Na cirrose, encontram-se aumentados os vários tipos de colágeno, pelo menos duas vezes seus níveis teciduais normais, sendo mais elevados os colágenos tipos I, III, IV e V. Estes são formados no parênquima e, especialmente, nos espaços de Disse, caracterizando o chamado processo de *capilarização dos sinusoides*, muitas vezes acompanhando-se de

proliferação do endotélio, que passa a ser contínuo. Não há relação entre o tipo de colágeno neoformado e a etiologia da cirrose. *In vitro*, numerosas células podem sintetizar pró-colágeno, mas no fígado humano tem-se atribuído importância particular às células estreladas. Ativadas por diversos fatores, muitos dos quais relacionados com mediadores inflamatórios, as células estreladas transformam-se em miofibroblastos, em torno dos quais se demonstram colágenos tipos I e III. É indiscutível que produtos da necrose hepatocelular desempenham papel fundamental, mas outros fatores (p. ex., citocinas, hormônios etc.) também participam do processo. Algumas vezes, o próprio agente etiológico da cirrose pode estimular a fibrogênese diretamente, como é o caso do álcool.

No ciclo biológico do colágeno, é preciso considerar também a sua degradação, que ocorre tanto dentro das células que o produzem como na matriz extracelular. A degradação é feita por várias proteases, especialmente colagenases, que atuam sobre proteoglicanos, colágeno e proteínas a ele associadas, como a fibronectina. É possível que os miofibroblastos sejam responsáveis também pela secreção de colagenases e, portanto, pela regulação da fibrogênese. A reversibilidade do processo é tema de grande interesse. Nas fases precoces e intermediárias das hepatites crônicas e das esteato-hepatites, com o tratamento pode haver reabsorção do colágeno, havendo relatos de marcada redução da fibrose em fígado com cirrose. O aspecto mais relevante para a evolução do paciente parece ser o grau de neoformação de vasos e a consequente rede de anastomoses e curtos-circuitos entre os territórios pré e pós-sinusoidais. Os limites da reversibilidade dessas alterações são motivo de grande interesse dos estudiosos.

Regeneração. A população de hepatócitos no fígado normal é estável. Alguns metabólitos e substâncias trazidas pelo sangue portal ou produzidas pelas próprias células hepáticas parecem ter papel na regeneração hepatocitária. Além de nutrientes, proteínas e matéria-prima para a reposição de estruturas celulares, insulina e glucagon parecem ser os fatores mais importantes na regeneração hepática. O encontro de grupos de hepatócitos com grande atividade regenerativa, levando à chamada *regeneração patológica*, é considerada importante fator de risco de carcinoma hepatocelular. Tais alterações podem ser detectadas pela fração de hepatócitos no ciclo celular, medida pela imunoexpressão de Ki-67 ou PCNA. Em estudo de 208 pacientes com cirrose compensada acompanhados em média por 88 meses, encontrou-se incidência anual de CHC de 5,2% em 80 pacientes com índice de PCNA > 2,0%, contrastando com incidência anual de CHC de 1,1% em 128 pacientes com índice de PCNA igual ou inferior a 2,0% (risco relativo = 4,9).

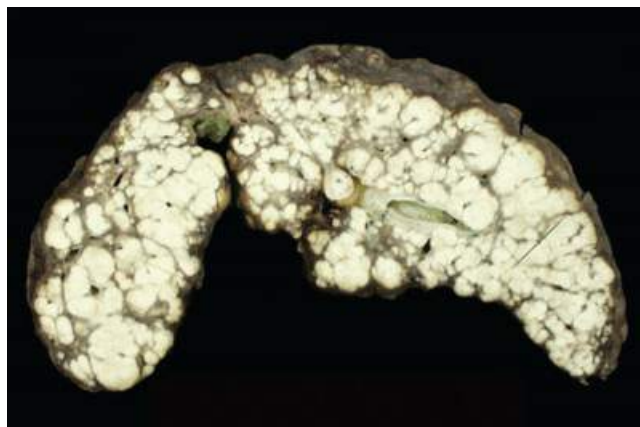



Figura 23.55 Cirrose macronodular. Aspecto macroscópico. Nódulos de parênquima hepático de dimensões variadas, alguns volumosos, circundados por septos de tecido conjuntivo.

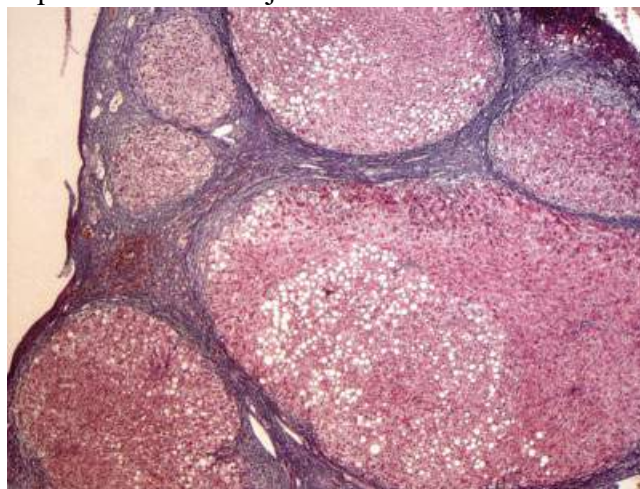



Figura 23.56 Aspecto microscópico da cirrose hepática. Nódulos de hepatócitos, de tamanhos diversos, envolvidos por septos fibrovasculares de espessura variada.

Classificação

A classificação tradicional das cirroses baseia-se no critério morfológico, que as divide em micronodulares, macronodulares e mistas. Originalmente, a utilidade dessa classificação residia na relação etiológica: cirroses micronodulares seriam expressão de etiologia alcoólica, enquanto as macronodulares corresponderiam às formas pós-necróticas, mais bem designadas como pós-hepatíticas. No entanto, a forma micronodular pode ser decorrente da infecção pelo vírus da hepatite B, ao passo que, com a suspensão da ingestão de álcool, a cirrose micronodular pode evoluir para a forma macronodular. De qualquer modo, sabe-se que a macronodular é a forma final de todos os tipos morfológicos de cirrose, independentemente de sua etiologia (viral, alcoólica, biliar, pigmentar etc.). Quanto à graduação da atividade, aplicam-se à cirrose os mesmos critérios adotados para as hepatites crônicas, sendo obviamente 4 o grau de alteração estrutural.

O critério de classificação das cirroses mais adequado é o etiológico, definido por marcadores clínicos, bioquímicos, virológicos e imunológicos. Para esse fim, o patologista também tem importante contribuição. Embora em muitos casos a etiologia não possa ser definida em base morfológica, alguns achados podem sugerir a causa do processo. Nas cirroses biliares, por exemplo, antes da fase terminal em que se formam macro e micronódulos, o padrão é de um *quebra-cabeça*, em que porções do parênquima hepático esboçando nódulos parcialmente circundados por tecido fibroso representam as peças do jogo, que se encaixam umas nas outras. Ductopenia é importante marcador de origem biliar. Esteatose com infiltrado neutrofílico e hialino de Mallory-Denk sugere etiologia alcoólica. Por outro lado, os mesmos marcadores utilizados nas hepatites crônicas também servem para o diagnóstico das cirroses, como os indicadores histológicos do VHB, glóbulos de α_1-antitripsina, deposição de ferro na hemocromatose e de cobre na doença de Wilson. Em muitos casos, porém, a soma das informações clínicas, laboratoriais, radiológicas e anatomopatológicas não consegue definir a etiologia do processo, caracterizando-se, então, a cirrose como *criptogenética*. Com o aprofundamento dos conhecimentos e o aparecimento de novos marcadores séricos e teciduais, o percentual dessa categoria tem se reduzido. Há cerca de 20 anos, cirrose criptogenética representava 40% dos casos, enquanto hoje, em estudos realizados na Divisão de Anatomia Patológica do HC-FMUSP, apenas 25% dos casos foram considerados sem causa definida. Nos países com alta prevalência de hepatopatia alcoólica, a tendência é haver menor porcentagem de cirrose criptogenética. No Quadro 23.10 estão listados os grupos de causas de cirroses hepáticas e os exemplos mais comuns.

Quadro 23.10 Classificação etiológica das cirroses

Vírus hepatotrópicos	VHB, VHC
Autoimunidade	Hepatite autoimune, cirrose biliar primária
Causas tóxicas	Álcool, drogas
Obstrução biliar	Cálculos, neoplasia, colangite esclerosante primária, atresia das vias biliares extra-hepáticas, fibrose cística
Doenças metabólicas/congênitas	Doença de Wilson, hemocromatose, deficiência de α_1-antitripsina, glicogenoses (III, IV, VI, IX), galactosemia, tirosinemia, porfirias, abetalipoproteinemia, fibrose hepática congênita, outros
Lesões vasculares	Síndrome de Budd-Chiari, doença veno-oclusiva, insuficiência cardíaca, doença de Rendu-Osler-Weber
Miscelânea	Cirrose indiana da infância, hepatite neonatal, *bypass* jejunoileal, histiocitose de células de Langerhans, sarcoidose, cirrose criptogenética

Consequências | Complicações

Do que foi visto anteriormente, fica claro que as lesões hepáticas na cirrose são importantes e determinam profundas modificações no funcionamento do órgão e na sua circulação. Por isso mesmo, a cirrose hepática tem duas repercussões principais: insuficiência hepática e hipertensão portal. Além dessas, existe também risco aumentado de carcinoma hepatocelular.

Insuficiência hepática

A incapacidade do fígado de cumprir suas inúmeras funções repercute no organismo de muitas maneiras. Falência hepática pode ocorrer de formas:

- **Aguda**, quando há necrose extensa do fígado, por ingestão de drogas/medicamentos (acetaminofeno, isoniazida, halotano etc.), hepatites virais (A, B e E) e hepatite autoimune. Algumas vezes, no entanto, não há destruição considerável de hepatócitos, mas apenas estastose microgoticular, como acontece na esteatose aguda da gravidez, na síndrome de Reye e no uso de tetraciclina
- **Crônica**, que é a mais frequente e que surge em inúmeras situações, cujo exemplo mais notório é justamente o da cirrose. Outras causas incluem hepatites virais (VHB, VHC) e esteato-hepatites alcoólica e não alcoólica.

As principais repercussões da insuficiência hepática aguda ou crônica são icterícia, diminuição na síntese de algumas proteínas e fatores de coagulação, redução na metabolização de várias substâncias, inclusive hormônios, disfunção renal e encefalopatia hepática. *Icterícia* é praticamente constante nos pacientes com cirrose e deve-se a transtornos nas várias etapas do metabolismo da bilirrubina e nas vias de excreção da bile; em geral, predomina o aumento da bilirrubina conjugada. A incapacidade dos hepatócitos de sintetizar proteínas em quantidades necessárias à homeostase leva a *hipoalbuminemia* e a *deficiência de fatores da coagulação*, com suas consequências diretas (*edema* e *hemorragias*). Por causa da redução na metabolização dos estrógenos, surge *hiperestrogenismo* responsável por eritema palmar, aranhas vasculares e, em homens, ginecomastia, perda da libido e hipotrofia testicular.

Síndrome hepatorrenal consiste em falência renal sem lesões aparentes nos rins em indivíduos com hepatopatia grave. A patogênese da síndrome não é bem conhecida, parecendo dever-se a alterações hemodinâmicas nos rins que levam a redução na filtração glomerular e ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona. Nesses casos, insuficiência renal aguda pode ser precipitada por infecções ou hemorragias.

A *encefalopatia hepática* caracteriza-se por um conjunto de manifestações neuropsíquicas (alterações de personalidade, da capacidade intelectual e da consciência, tremores musculares e, nos casos graves, coma) provocadas por distúrbios metabólicos no cérebro. Estes decorrem de: (1) falência do fígado em metabolizar certas substâncias consideradas tóxicas para o sistema nervoso; (2) desvio do sangue portal para o sistema cava, sem passar pelo fígado; neste último caso, é preferível a expressão *encefalopatia portossistêmica*, pois os distúrbios cerebrais ocorrem em condições em que existe curto-circuito do sangue portal para a circulação sistêmica através de colaterais neoformadas ou de anastomoses cirúrgicas feitas entre os dois sistemas. Essa distinção é importante porque a passagem do sangue portal para a circulação sistêmica pode ocorrer em fígado funcionalmente preservado, como acontece, por exemplo, na anastomose esplenorrenal usada no tratamento da hipertensão portal esquistossomótica. Na cirrose hepática, a desestruturação vascular do fígado leva à formação de *shunts* portossistêmicos intra-hepáticos, sendo difícil distinguir o papel desempenhado pelo curto-circuito daquele atribuível à falência hepatocelular.

A encefalopatia hepática e/ou portossistêmica é normalmente estadiada com base na gravidade do quadro clínico (Quadro 23.11). As manifestações clínicas podem ser precipitadas por vários fatores, entre os quais se destacam uso de drogas/medicamentos, hemorragias gastrointestinais, infecções, intervenção anestésica e/ou cirúrgica. Por vezes, o simples aumento da taxa de proteínas na dieta pode desencadear encefalopatia.

A patogênese da encefalopatia hepática e/ou portossistêmica envolve alterações metabólicas e em neurotransmissores. A amônia é o fator mais importante. A amônia provém da desaminação hepática dos aminoácidos e da degradação da ureia por bactérias do cólon, sendo excretada pelo fígado através da síntese de ureia. Com a falência hepatocitária e/ou os curto-circuitos portossistêmicos, a amônia deixa de ser metabolizada no fígado e fica aumentada no sangue (hiperamoniemia). Outras possíveis substâncias implicadas são: (1) aumento de mercaptanos (responsáveis pelo hálito hepático) e de ácidos graxos de cadeias curta e média; (2) aumento de falsos neurotransmissores (feniletanolamina e octopamina). Pelas anastomoses portossistêmicas ou pela falta de depuração pelo fígado lesado, os falsos neurotransmissores atingem o sistema nervoso e competem com os neurotransmissores verdadeiros no cérebro (p. ex., noradrenalina, dopamina), gerando transtornos funcionais; (3) alterações no metabolismo do ácido gama-aminobutírico (GABA). Este é um neurotransmissor com ação inibidora produzido por bactérias intestinais; na encefalopatia hepática, seus níveis podem estar elevados. O papel real do GABA, entretanto, é contestado em vários estudos. A encefalopatia hepática parece resultar do efeito de uma ampla gama de substâncias tóxicas em um sistema nervoso suscetível à ação dessas substâncias.

Quadro 23.11 Estádios da encefalopatia hepática

Estádio	Expressão clínica
0	Subclínica. Diminuição discreta da função psicomotora
I	Apatia, ansiedade, inquietude, raciocínio lento, ciclo nictoemeral
II	Letargia, sonolência, desorientação, *flapping*
III	Sonolência profunda, fala arrastada
IV	Coma
	IVa Resposta a estímulos dolorosos
	IVb Ausência de resposta

Hipertensão portal

Hipertensão portal (HP) consiste no aumento da pressão hidrostática no interior do sistema portal. Este se origina nos capilares dos intestinos e nos sinusoides da polpa esplênica, sendo a veia porta formada pela confluência da veia esplênica

com as veias mesentéricas superior e inferior. Dois terços do fluxo hepático de 1.500 mL de sangue por minuto são fornecidos pelo sistema portal, enquanto a artéria hepática é responsável por metade do fornecimento de oxigênio ao fígado.

A rede sinusoidal hepática oferece baixa resistência ao fluxo sanguíneo, sendo sua pressão menos de 7 mmHg acima daquela da veia cava inferior. Pressões acima de 17 mmHg no tronco da veia porta caracterizam HP; quando a pressão de oclusão é superior a 8 mmHg, trata-se de hipertensão pós-sinusoidal. A pressão de oclusão é obtida pela cateterização das veias supra-hepáticas até o momento em que o cateter oclui um ramo de igual calibre, acreditando-se que seja essa a medida da pressão sinusoidal. Aumento da resistência ao fluxo sanguíneo em qualquer ponto do sistema portal leva a HP. A HP pode ser:

- Pré-sinusoidal
  - Pré-hepática: trombose ou invasão neoplásica do tronco da veia porta e/ou esplênica, esplenomegalia com aumento do fluxo esplênico
  - Hepática: fibrose portal esquistossomótica, fibrose hepática congênita, sarcoidose, toxinas, esclerose hepatoportal, hepatite crônica ativa
- Sinusoidal
  - Cirrose hepática (que tem também componente pós-sinusoidal), hepatite alcoólica, substâncias citotóxicas, intoxicação pela vitamina A
- Pós-sinusoidal
  - Hepática: cirrose, doença veno-oclusiva e esclerose hialina centrolobular das esteato-hepatites
  - Pós-hepática: síndrome de Budd-Chiari, compressão ou membranas nas veias hepáticas, obstrução da veia cava inferior (trombose, invasão neoplásica, membranas), doenças cardíacas (defeitos da valva tricúspide, pericardite constritiva).

O estado hipertensivo deve-se a vários fatores: (1) incremento do fluxo sanguíneo portal, por alterações na circulação esplâncnica (vasodilatação arterial, com aumento do sangue venoso); (2) aumento da resistência ao fluxo sanguíneo nos sinusoides hepáticos, por compressão destes por nódulos e fibrose, contração da musculatura dos vasos por liberação de fatores vasoconstritores (endotelina, angiotensina), contração de miofibroblastos e redução na síntese de óxido nítrico; (3) anastomoses arteriovenosas (*shunts* portais), situação em que o sangue arterial, com pressão elevada, é lançado diretamente no sistema venoso. As manifestações clínicas da HP resultam das alterações hemodinâmicas e se expressam por esplenomegalia, formação de colaterais portossistêmicas e ascite.

▸ **Esplenomegalia.** É do tipo esclerocongestivo (ver Capítulo 25) e, na cirrose hepática, o baço pode atingir grandes volume e peso, embora em geral menores do que os encontrados na esquistossomose. Consequência importante desse quadro é o estado de hiperesplenismo, que se manifesta por plaquetopenia ou pancitopenia.

▸ **Circulação colateral.** As colaterais portossistêmicas se formam em razão do desvio do sangue portal, cuja chegada ao sistema cava é bloqueada por obstrução em vários níveis. Com isso, formam-se colaterais através das veias esofagocardiotuberositárias, o que resulta em varizes do esôfago, cujo sangramento é manifestação clássica da HP. A expressão clínica mais evidente desse quadro é hematêmese, que pode levar a choque hipovolêmico, podendo o sangramento manifestar-se também por melena ou anemia progressiva. O *shunt* portossistêmico pode se fazer também através dos plexos hemorroidários, sendo a HP uma das causas pouco comuns a serem lembradas no diagnóstico diferencial de hemorroidas. Outra manifestação de circulação colateral é a *cabeça de medusa*, na região umbilical. Consequência importante do *shunt* portossistêmico é a encefalopatia portossistêmica.

▸ **Ascite.** Ascite depende do aumento da pressão hidrostática nos sinusoides hepáticos e capilares esplâncnicos por hipertensão portal e da produção aumentada de linfa hepática e visceral (acima da capacidade de reabsorção pelo ducto torácico), geralmente associados a reabsorção diminuída de água e proteínas pela membrana peritoneal. Nos cirróticos, além da hipoalbuminemia por comprometimento funcional dos hepatócitos, há maior retenção de sódio pelos rins, por ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona, o que realimenta a ascite (ver Edema, Capítulo 9). Na Figura 23.57, encontram-se resumidos os mecanismos envolvidos na formação de ascite nos cirróticos.

O líquido ascítico é um transudato cujo baixo nível proteico (< 3mg/dL) favorece, pela falta de opsoninas, o surgimento de infecção por bactérias Gram-negativas, que podem provocar *peritonite bacteriana espontânea*, que é grave se não tratada precocemente; a cultura do líquido ascítico nem sempre é positiva. A confirmação desse diagnóstico é feita por exame citológico do líquido ascítico, que mostra neutrófilos em número superior a 250 a 500/mm^3. A citologia desse líquido serve também para o diagnóstico diferencial de outras causas de ascite e, eventualmente, para identificar transformação maligna de nódulo cirrótico.

Aspectos clínicos

Cirrose hepática pode ser assintomática durante vários anos. As manifestações principais da doença são anorexia, emagrecimento, dores abdominais e estigmas de doença hepática crônica, que incluem eritema palmar, atrofia testicular, ginecomastia e aranhas vasculares. Estas últimas são mais frequentes em alcoólatras, sendo a esplenomegalia mais volumosa na cirrose de origem viral. Na fase avançada, o paciente apresenta hemorragia digestiva (hematêmese e/ou melena),

circulação colateral, hálito hepático, edema dos membros inferiores, ascite e manifestações de encefalopatia hepática. Laboratorialmente, encontram-se hipoalbuminemia e aumento da atividade das aminotransferases. Nas formas colestáticas, há icterícia, hiperbilirrubinemia (sobretudo à custa da fração conjugada) e aumento da fosfatase alcalina. O aparecimento súbito de icterícia e a elevação paralela dos níveis séricos de bilirrubinas sinalizam para deterioração da função hepática. O óbito é devido, na maioria das vezes, a insuficiência hepática, infecções intercorrentes e hemorragia digestiva.

Patologia do transplante hepático

O transplante hepático tornou-se procedimento comum nos grandes centros graças aos avanços na abordagem cirúrgica e na imunossupressão, sendo opção terapêutica para uma grande variedade de doenças do fígado. A conduta com um contingente cada vez maior de transplantados exige uma equipe de profissionais treinados para diagnosticar e tratar as complicações; a compreensão do que está se passando no enxerto passa, entre outras, pela avaliação histológica de uma biópsia hepática. As condições mais comuns que afetam o enxerto hepático são: (a) lesão de preservação; (b) complicações de provável natureza técnica; (c) rejeição; (d) alterações tardias; (e) infecções oportunistas; (f) recidiva da doença primária.

▸ **Lesões de preservação.** Também chamadas de lesões de reperfusão, ocorrem no período pós-transplante imediato e são secundárias possivelmente a um conjunto de fatores associados ao armazenamento e transporte do órgão antes de ser implantado. Tais lesões podem ser detectadas já à biópsia no tempo zero (no final da cirurgia do receptor, após a revascularização do enxerto), sendo caracterizadas por neutrófilos sinusoidais, corpos apoptóticos/necrose e esteatose (Figura 23.58); também são vistas em biópsias até cerca de duas ou três semanas após o transplante, quando predominam os achados de tumefação e colestase centrolobular, acompanhadas, nos casos graves, de perda de hepatócitos (*drop out*). Em alguns poucos casos, ocorre o chamado *não funcionamento primário do enxerto*, em que o fígado não funciona após o transplante, o paciente não recobra a consciência após a suspensão da anestesia e surgem manifestações hemorrágicas graves, sendo necessário o retransplante, sem o qual ocorre óbito.

▸ **Lesões possivelmente decorrentes de problemas técnico-cirúrgicos.** *Complicações vasculares* incluem sobretudo trombose arterial e oclusão da veia cava supra-hepática. Apesar dos avanços técnicos alcançados nos últimos anos, *trombose arterial* ainda é causa importante de falência precoce do enxerto, sendo responsável por mais de 50% dos órgãos "perdidos" no primeiro mês de transplante. No enxerto, observam-se áreas de infarto de tamanhos variados (Figura 23.59), que se alternam com áreas de necrose centrolobular e outras sem alterações isquêmicas. Trombose arterial tardia cursa com complicações biliares, embora alguns sugiram que tal lesão pode não influenciar significativamente o prognóstico do enxerto, pois pode haver compensação pelo desenvolvimento de circulação colateral e pelo fluxo portal. Nos casos de necrose isquêmica de ductos biliares que necessitam de retransplante, em geral não há alterações significativas no parênquima. Apesar de menos frequente que a trombose arterial, a oclusão da veia cava supra-hepática com bloqueio da drenagem venosa é complicação potencialmente reversível. O quadro histológico é bastante característico, com dilatação sinusoidal na zona 3, acompanhada ou não de necrose ou fibrose centrolobular.

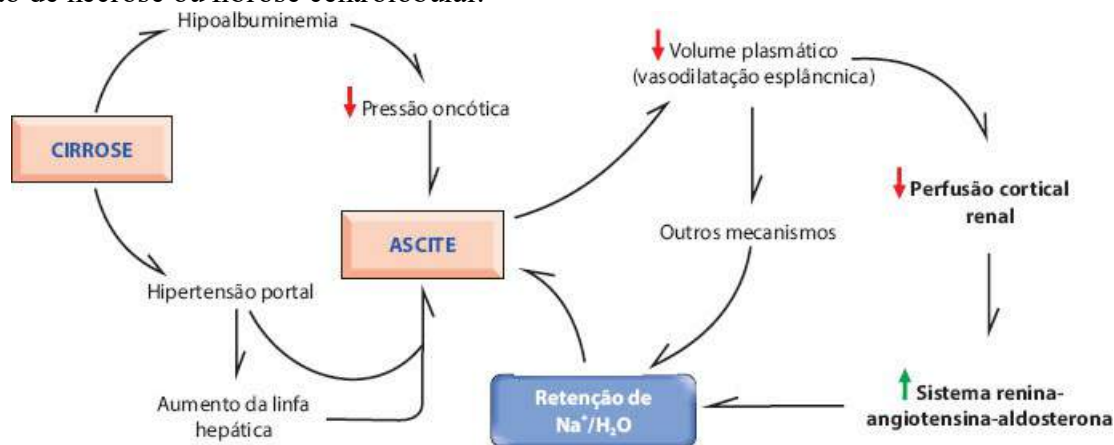



Figura 23.57 Patogênese da ascite na cirrose hepática.

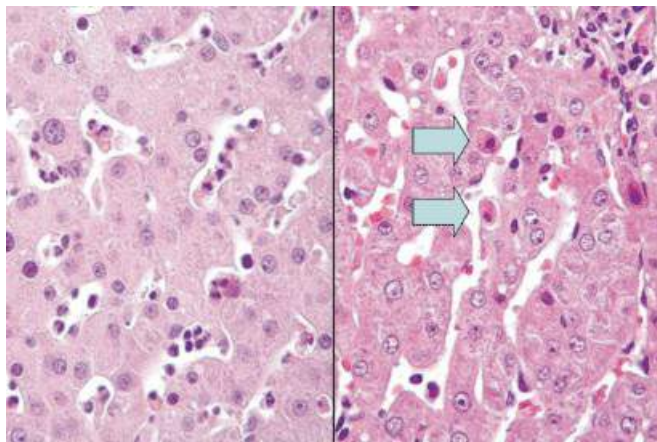



Figura 23.58 Lesão de preservação do enxerto hepático, caracterizada por neutrófilos nos sinusoides (*à esquerda*) e hepatócitos em apoptose (*setas*).

As *complicações biliares* podem ocorrer no sítio da anastomose ou em grandes ductos biliares intra-hepáticos. As complicações biliares anastomóticas podem ocorrer por vazamento de bile, que é bem precoce, ou por estenose, que tende a ser mais tardia. No caso de obstrução, as alterações histológicas são similares àquelas vistas no fígado não transplantado com colestase canalicular centrolobular, além de edema, proliferação ductular e infiltrado neutrofílico nos espaços portais. Em casos menos agudos, pode predominar fibrose portal e proliferação ductular. As complicações biliares não anastomóticas parecem ter base isquêmica e estão associadas a trombose arterial, vasculopatia obliterativa da rejeição crônica ou lesão de preservação. Caracterizam-se por alterações de um ou mais dos grandes ductos biliares intra-hepáticos, que alternam áreas de estenose com áreas de dilatação (Figura 23.60), encontrando-se ulcerados, necróticos e muitas vezes infectados. A incidência de lesões biliares parece estar decrescendo, sendo mais elevada em crianças, possivelmente por causa do pequeno tamanho das estruturas biliares e vasculares.

▸ **Rejeição do enxerto.** A rejeição de enxerto hepático pode ser aguda, humoral ou crônica.

A *rejeição aguda* consiste em resposta imunitária predominantemente *celular*, desencadeada por diferenças genéticas entre o doador e o receptor e que potencialmente pode levar a lesão do enxerto. Trata-se de lesão provocada por estimulação aloantigênica direta dos linfócitos do receptor pelas células dendríticas do doador. Os ductos biliares são os alvos preferenciais, podendo ser lesados tanto pela resposta imunitária quanto pela isquemia resultante da lesão vascular. Na maioria das vezes, a rejeição aguda ocorre precocemente após o transplante; sua incidência diminui com o passar do tempo. O aspecto histológico é bastante característico, sendo composto pela tríade de inflamação portal, lesão de ductos biliares e inflamação subendotelial (endotelialite) nos ramos venosos portais e centrolobulares (Figura 23.61 A). O infiltrado inflamatório portal é predominantemente de linfócitos ativados, que se misturam com número variado de neutrófilos e eosinófilos. Em geral, a rejeição aguda pode ser revertida por tratamento medicamentoso.

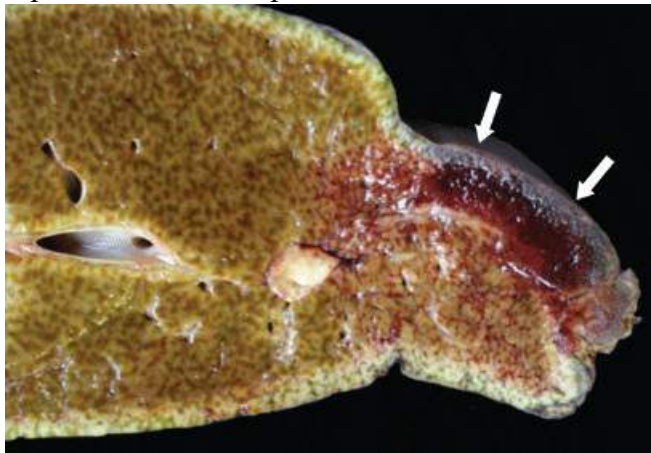



Figura 23.59 Infarto (*setas*) decorrente de trombose arterial em enxerto hepático.

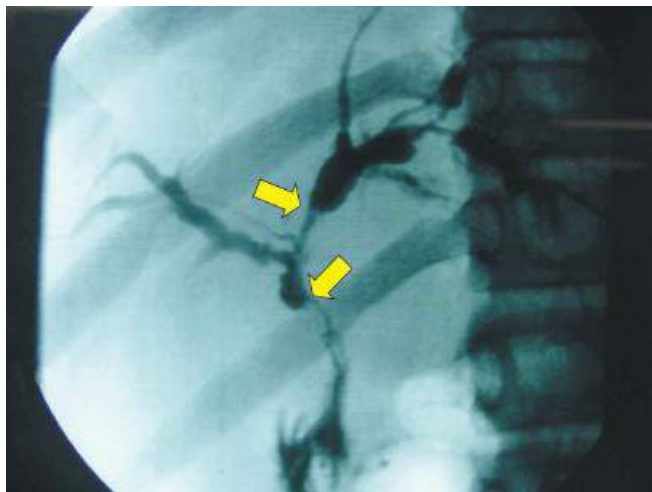



Figura 23.60 Estenoses múltiplas (*setas*) nas vias biliares intra-hepáticas após transplante hepático, demonstradas em imagem de colangiografia. (Cortesia do Prof. Dr. Uenis Tanuri, São Paulo-SP.)

A *rejeição humoral (mediada por anticorpos)* ocorre de duas formas principais. A *rejeição humoral primária*, apesar de bastante rara, resulta de anticorpos antidoador pré-formados, tendo como principal fator de risco um enxerto ABO-incompatível. Sua manifestação é a chamada *rejeição hiperaguda*, em que há rápida formação de complexos antígeno-anticorpo e fixação do complemento, resultando em lesão endotelial extensa, trombose, exsudação neutrofílica e hemorragia, causando usualmente rápida perda do enxerto. Casos menos graves também podem ocorrer, manifestando-se de forma similar à rejeição aguda convencional. A *rejeição humoral secundária* é aquela em que os anticorpos desenvolvem-se *de novo*, após o transplante. Na maioria das vezes, ocorre a chamada *rejeição aguda humoral*, em que, por lesão do endotélio peribiliar pelos anticorpos e fixação do complemento, surgem lesões semelhantes às de doenças biliares, com reação ductular e infiltrado neutrofílico. Como sinal de ativação do complemento, em biópsias hepáticas pode ser detectada a fração C4d (Figura 23.61 B), que pode ser útil no diagnóstico de rejeição humoral.

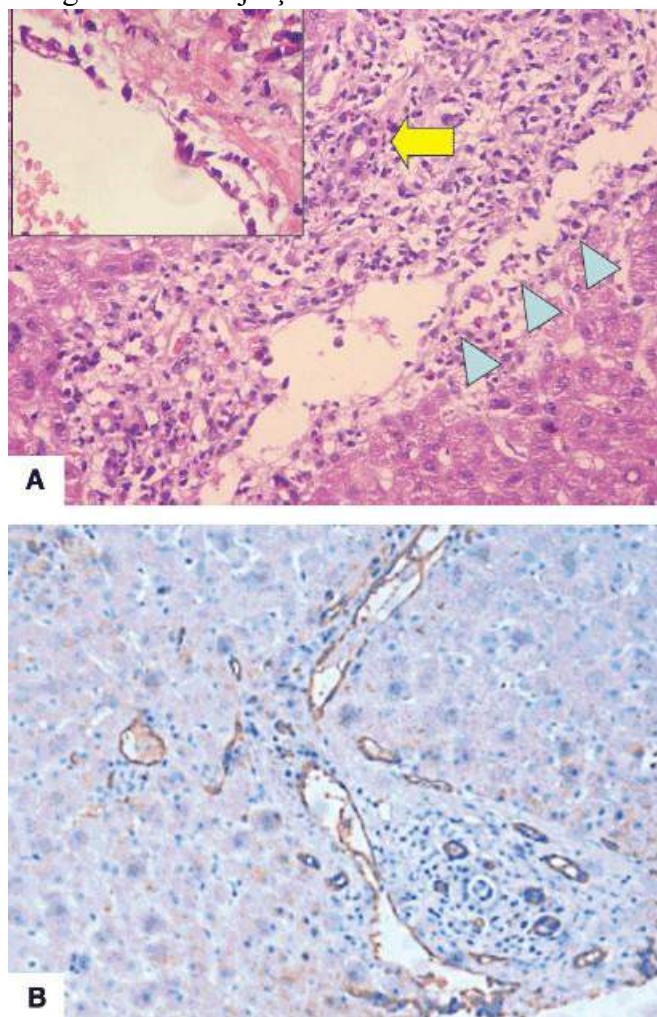



Figura 23.61 **A.** Rejeição celular aguda. Intensa inflamação nos espaços portais, com agressão do ducto biliar (*seta*) e do endotélio do ramo venoso portal (*cabeças de seta*). Detalhe da agressão do endotélio por linfócitos ativados no canto superior esquerdo. **B.** Rejeição humoral. Positividade para C4d na parede de vasos na periferia de espaço portal (imuno-histoquímica).

A *rejeição crônica* é uma forma indolente mas progressiva de lesão que pode levar a falência progressiva do enxerto, com dois achados histológicos principais: perda progressiva de ductos biliares e vasculopatia obliterativa. O termo *crônica* aplica-se ao padrão anatomopatológico, não tendo conotação temporal, como em outros órgãos e doenças. Apesar de o processo ocorrer em geral após dois meses de transplante, pode aparecer mais cedo, assim como rejeição aguda pode surgir anos após o transplante. Rejeição crônica pode acontecer após episódio não resolvido de rejeição aguda, depois de vários episódios de rejeição aguda ou de forma indolente após vários meses sem episódios de rejeição aguda detectáveis clinicamente ou por exames laboratoriais.

A lesão obstrutiva arterial da rejeição crônica caracteriza-se por células espumosas subintimais (Figura 23.62), que se originam da migração de macrófagos e miofibroblastos do receptor para a camada íntima das artérias médias e grandes do órgão recebido. Lesões nos ductos biliares manifestam-se inicialmente por alterações degenerativas no epitélio, e mais tarde evoluem para ductopenia (daí o sinônimo rejeição ductopênica), que é definida como o desaparecimento de ductos em mais de 50% dos espaços portais da biópsia. A patogênese da lesão ductal possivelmente envolve dano imunitário direto e lesão isquêmica causada pela arteriopatia obliterativa, já que a árvore biliar intra-hepática é irrigada exclusivamente pelos ramos da artéria hepática. Atualmente, tenta-se fazer o diagnóstico de rejeição crônica antes do diagnóstico de ductopenia, pois nesse estágio o processo pode ser irreversível, levando a perda do enxerto.

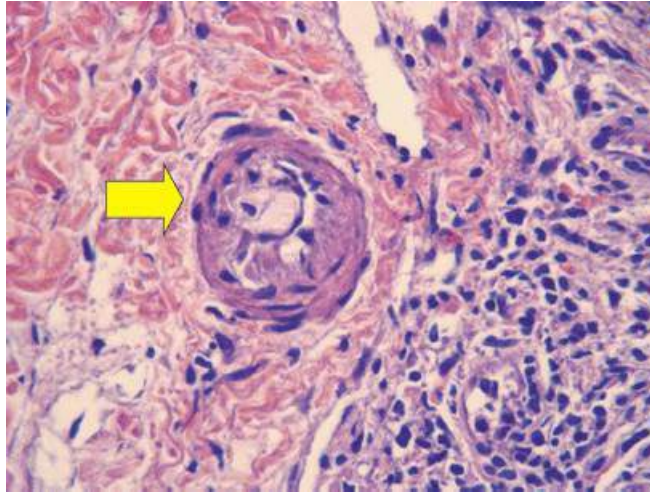



Figura 23.62 Rejeição crônica. Grupo de histiócitos espumosos sob o endotélio de artéria espaço portal (*seta*) (arteriopatia de células espumosas).

▸ **Alterações tardias pós-transplante.** À medida que os pacientes transplantados são acompanhados clinicamente por longos períodos, uma nova coleção de alterações histológicas, tipicamente tardias, tem sido descrita. Em 2007, algumas dessas alterações foram sistematizadas em uma reunião em Banff, no Canadá. As principais são rejeição aguda tardia e hepatite crônica idiopática pós-transplante. A *rejeição aguda tardia* tem dois padrões histológicos: (a) inflamação centrada nos espaços portais, como na rejeição aguda convencional, mas o infiltrado não tem o padrão misto identificado naquela e as lesões de endotélio e dos ductos biliares são menos evidentes; (b) inflamação centrolobular (*perivenulite central*), acompanhada de graus variados de necrose dos hepatócitos adjacentes. A *hepatite crônica idiopática pós-transplante* caracteriza-se por inflamação portal discreta ou moderada e agressão discreta na interface, indistinguível de hepatite crônica viral discreta, mas em indivíduo sem infecção por vírus hepatotrópicos. Dados crescentes na literatura indicam que esta condição é potencialmente progressiva, já que pacientes acompanhados por alguns anos evoluem com fibrose hepática.

▸ **Infecções oportunistas.** Devido à terapia imunossupressiva a que são submetidos, os pacientes que recebem transplante têm maior risco de várias infecções oportunistas. *Hepatite por citomegalovírus* ocorre em geral quatro a oito semanas após o transplante, apesar de número maior de casos tardios estar sendo relatado, dado o uso de profilaxia antiviral. Os achados morfológicos consistem em alterações lobulares de hepatite aguda, mas em muitos casos identificam-se ainda microabscessos lobulares, bastante característicos dessa infecção. Em alguns casos, encontram-se as inclusões virais características em células endoteliais ou epiteliais (Figura 23.63). Em geral, a terapia antiviral é suficiente para o desaparecimento das lesões.

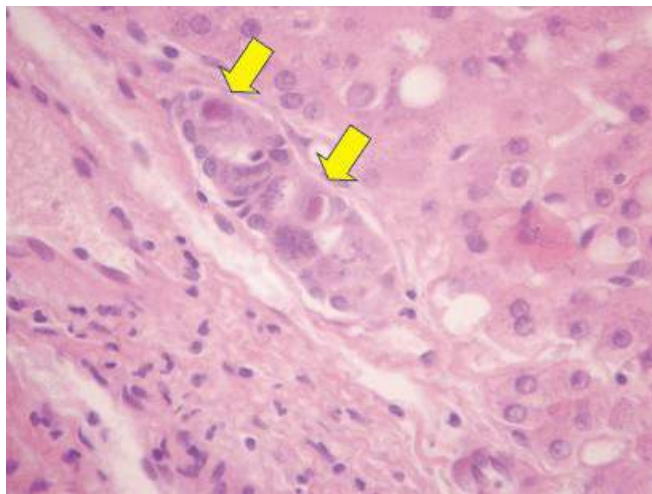



Figura 23.63 Infecção pelo citomegalovírus. Células do epitélio ductal apresentando citoplasma basofílico amplo e as características inclusões eosinofílicas intranucleares (*setas*).

Acometimento hepático pelo vírus Epstein-Barr (EBV*)* é muito difícil de ser diferenciado da rejeição aguda, porque ambos caracterizam-se por inflamação portal com exsudação de blastos. O EBV associa-se a um amplo espectro de doenças linfoproliferativas de células B em indivíduos imunocomprometidos, possivelmente devido à diminuição do controle mediado pelas células T. A frequência de doença linfoproliferativa em receptores de transplante de fígado varia de 2 a 3% em adultos a mais de 10% em crianças. Os principais fatores de risco dessa doença são infecção primária (daí sua ocorrência mais frequente nos transplantes pediátricos) e altas doses de imunossupressores. Na maioria dos casos, a retirada da imunossupressão resulta em melhora do quadro.

▸ **Recidiva da doença primária.** Várias das doenças que dão origem ao transplante hepático recorrem no enxerto. Apesar de a recorrência ter aspectos que lembram a doença pré-transplante, possíveis similaridades com outras complicações que ocorrem no enxerto (p. ex., rejeição aguda ou obstrução biliar) podem tornar o diagnóstico histológico difícil. Por outro lado, imunossupressão pode alterar tanto o aspecto morfológico quanto o curso da doença em receptores de transplante. Recorrência do HCV após transplante, por exemplo, ocorre em todos os casos e é imediata, sendo a progressão da doença mais rápida do que nos indivíduos que não receberam transplante. Na cirrose biliar primária, a impressão até o momento é de que a sobrevida do enxerto não é significativamente afetada pela recorrência da doença inicial.

O fígado em outras doenças

O parênquima hepático reage de maneira similar a processos sistêmicos ou da vizinhança, infecciosos ou neoplásicos, mediante hiperplasia de células de Kupffer, infiltrado linfocitário sinusoidal e graus variáveis de necrose focal de hepatócitos. Esse quadro é chamado habitualmente de *fígado reacional*, reservando-se a denominação *hepatite reativa não específica* para as situações em que há concomitantemente expressão clínica de doença hepática. Hepatite reativa não específica é classicamente associada a pneumonia lobar e, com menor frequência, a pielonefrite e amigdalite, entre muitas outras infecções. Na septicemia, tais alterações podem ser mais exuberantes, estando acompanhadas de proliferação ductular portal com cilindros biliares na sua luz, além de colestase geralmente perivenular. Esse quadro é chamado correntemente *colangite lenta*.

Doenças granulomatosas

Doenças granulomatosas acometem frequentemente o fígado (2 a 15% das biópsias hepáticas), cujas causas variam de acordo com a distribuição geográfica da população estudada – no Brasil e em outros países em desenvolvimento, a tuberculose e a esquistossomose são as causas principais, enquanto na Europa e nos EUA destacam-se a cirrose biliar primária e a sarcoidose. Em cerca de 20 a 50% dos casos, contudo, não se identifica a causa do granuloma; nesses casos, a reação granulomatosa seria explicada por ser o fígado um ponto de encontro de microrganismos e seus produtos, além de outros antígenos endógenos e exógenos provenientes dos intestinos que chegam ao fígado poderem causar resposta granulomatosa. Na AIDS, o fígado pode apresentar granulomas devido a numerosos agentes oportunistas, principalmente fungos e micobactérias atípicas.

▸ Tumores

Lesões tumorais não neoplásicas

▸ **Hiperplasia nodular focal.** Hiperplasia nodular focal (HNF) é o segundo tumor sólido benigno mais frequente do fígado, com prevalência na população geral entre 0,3 e 0,6% em estudos de necrópsias, sendo superada apenas pelo hemangioma. A lesão é mais comum em mulheres na terceira ou quarta década de vida, mas não existe relação com o uso de contraceptivos orais; pode ocorrer também em outras faixas etárias, chegando a representar 2% de todos os tumores diagnosticados até o quinto ano de vida. A maioria dos casos é identificada incidentalmente durante investigação radiográfica ou laparotomia por outras condições.

A hiperplasia nodular focal representa provavelmente resposta hepatocitária hiperplásica decorrente de hiperperfusão associada à existência de uma artéria anômala localizada no seu interior. A irrigação da lesão se faz por essa artéria calibrosa, sem ramos portais associados, o que poderia causar arterialização de vasos sanguíneos no seu interior, aumento do fluxo nos sinusoides e, consequentemente, proliferação de hepatócitos.

Macroscopicamente, a hiperplasia nodular focal apresenta-se como nódulo solitário subcapsular, medindo em geral menos de 5 cm. Na superfície de corte, aparece cicatriz estrelada central (Figura 23.64), onde se encontra a artéria anômala. A partir da cicatriz irradiam-se septos fibrosos que dividem a lesão em nódulos. Esse aspecto pode levar ao diagnóstico errôneo de cirrose hepática em uma biópsia por agulha na qual o patologista não tenha sido informado de estar examinando material proveniente de nódulo hepático único. Microscopicamente, a lesão é formada por hepatócitos que se dispõem em placas simples ou duplas delimitadas por sinusoides com endotélio e células de Kupffer. As placas ficam separadas por septos fibrosos que contêm ramo arterial derivado da cicatriz central, mas sem ducto biliar correspondente (apesar de proliferação ductular periférica ser frequentemente observada).

A HNF tem padrão de proliferação policlonal de hepatócitos, enquanto adenomas são monoclonais. A expressão da angiopoetina 1 é aumentada na HNF, ocorrendo o oposto com a angiopoetina 2. Esta alteração parece envolvida na gênese dos distúrbios vasculares na formação da HNF. Não existe qualquer evidência de evolução para carcinoma hepatocelular, mesmo em espécimes incompletamente ressecados. Também não há risco de hemorragia. Sua principal importância reside na distinção radiológica com adenoma hepatocelular (que pode sangrar ou evoluir para CHC e, portanto, precisa ser ressecado) e com carcinoma hepatocelular fibrolamelar, uma vez que este também pode mostrar cicatriz central.

Figura 23.64 Hiperplasia nodular focal. Notar cicatriz estrelada central, aspecto característico no diagnóstico da lesão por exames de imagem.

▸ **Hiperplasia nodular regenerativa.** Caracteriza-se por nódulos regenerativos de hepatócitos que ocupam todo o fígado, sem fibrose. Apesar de ocorrer em qualquer idade, predomina entre a quinta e a sétima décadas de vida. A lesão surge frequentemente quando se alivia um bloqueio da drenagem venosa, como na insuficiência cardíaca congestiva tratada: nas áreas perivenulares, onde os sinusoides estavam dilatados, aparecem nódulos de hepatócitos em intensa atividade regenerativa. Menos clara do ponto de vista patogenético é a associação da HNR com uma grande variedade de doenças crônicas extra-hepáticas, como distúrbios linfo e mieloproliferativos, doenças do tecido conjuntivo e uso prolongado de drogas/medicamentos. Alguns casos podem levar a hipertensão portal.

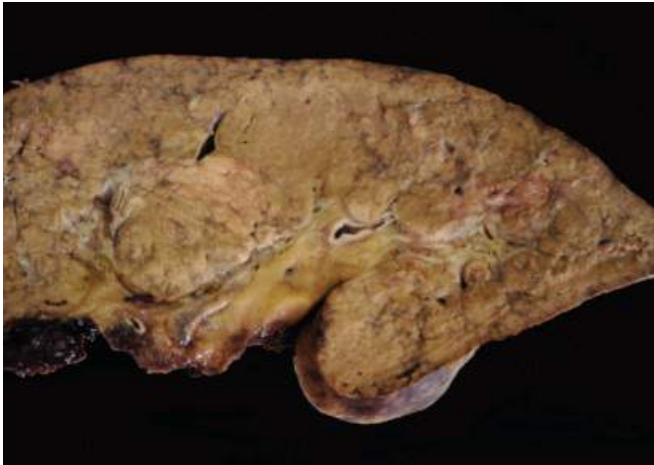



Figura 23.65 Hiperplasia nodular regenerativa. Nódulos regenerativos de tamanhos variados ocupam difusamente o fígado, mas sem fibrose.

Macroscopicamente, o fígado pode estar aumentado de volume e apresentar nódulos de distribuição difusa (Figura 23.65), com diâmetros entre 0,5 e 1,0 cm, mas que excepcionalmente podem atingir até 10 cm. Microscopicamente, a lesão tem três características: (a) ausência de fibrose em volta dos nódulos de regeneração, o que a diferencia de cirrose; (b)

distribuição difusa dos nódulos; (c) hipotrofia das trabéculas de hepatócitos entre os nódulos, com compressão dos sinusoides.

■ Neoplasias benignas

Adenoma hepatocelular

O adenoma hepatocelular, neoplasia benigna de hepatócitos que se forma em fígado não cirrótico, surge quase exclusivamente em mulheres na idade fértil. Estrógenos parecem ser o fator etiológico mais importante. O uso de anticoncepcionais hormonais aumenta o risco de sua incidência, correlacionando-se também com seu crescimento e com maior probabilidade de complicações, como ruptura e sangramento. Em homens, o tumor associa-se ao uso prolongado de esteroides anabolizantes. A lesão associa-se também às glicogenoses tipos I e III, nas quais sua incidência é de cerca de 50 e 25%, respectivamente, com apresentação mais precoce e maior frequência no gênero masculino.

O adenoma apresenta-se como nódulo solitário, subcapsular e bem delimitado, medindo entre 5 e 15 cm de diâmetro. Áreas de hemorragia são frequentes e, às vezes, extensas (Figura 23.66). Nas glicogenoses, são múltiplos, constituindo a adenomatose. Microscopicamente, o tumor é formado por hepatócitos de tamanho normal ou pouco aumentado, claros e às vezes com esteatose, que formam trabéculas simples ou duplas, separados por sinusoides com endotélio e células de Kupffer (Figura 23.67). Pode haver pleomorfismo celular e nuclear, especialmente em mulheres que tomaram contraceptivos por mais de 10 anos. A produção de bile, embora não frequente, pode ser intensa, dando ao nódulo coloração esverdeada. Às vezes, os sinusoides estão intensamente dilatados e congestos, produzindo aspecto semelhante ao da peliose hepática. Recomenda-se a ressecção da lesão, por causa do risco de hemorragia, que é potencialmente fatal.

Os avanços no conhecimento de genética molecular no adenoma hepatocelular possibilitaram a seguinte classificação morfomolecular (Figura 23.68): (1) adenoma associado a mutações no gene *HNF1*α, que ocorrem em aproximadamente 35 a 40% dos adenomas, associando-se a padrão morfológico peculiar, com extensa esteatose. Imuno-histoquímica revela negatividade das células neoplásicas para L-FABP, que é produto de um gene-alvo do *HNF1*α, contrastando com os hepatócitos não neoplásicos, que se mostram positivos; (2) adenoma hepatocelular associado a mutações no gene da β-catenina. Mutações que levam a ativação da via WNT/β-catenina são vistas em a 15% dos adenomas. Em geral, trata-se de neoplasias densamente celulares, com núcleos maiores, por vezes aberrantes, sendo às vezes difícil o diagnóstico diferencial com carcinoma hepatocelular; esta é também a forma com maior risco de transformação maligna. A expressão de glutamina sintase e o padrão de reatividade nuclear de β-catenina são importantes marcadores imuno-histoquímicos desses tumores; (3) adenoma hepatocelular inflamatório. Cerca de 50% dos adenomas são permeados por grande número de leucócitos, predominando linfócitos, além de acentuada dilatação dos sinusoides e artérias de parede espessa. Alterações na expressão de IL-6 são encontradas em aproximadamente dois terços desses casos. Tais neoplasias ocorrem mais em indivíduos obesos, sendo também encontradas mutações no gene da β-catenina, com risco de transformação maligna. O adenoma hepatocelular inflamatório é habitualmente positivo para amiloide sérica A e para proteína C reativa; (4) outros adenomas. Cerca de 10% dos adenomas hepatocelulares não exibem perfil morfológico ou molecular dos tipos anteriores.

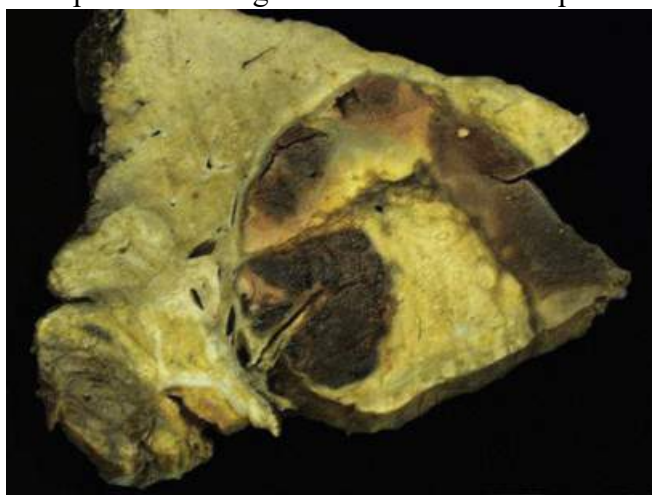



Figura 23.66 Adenoma hepático. Lesão nodular com extensas áreas de hemorragia (*áreas escuras*), em fígado não cirrótico. Tais lesões devem ser ressecadas, pelo risco de sangramento.

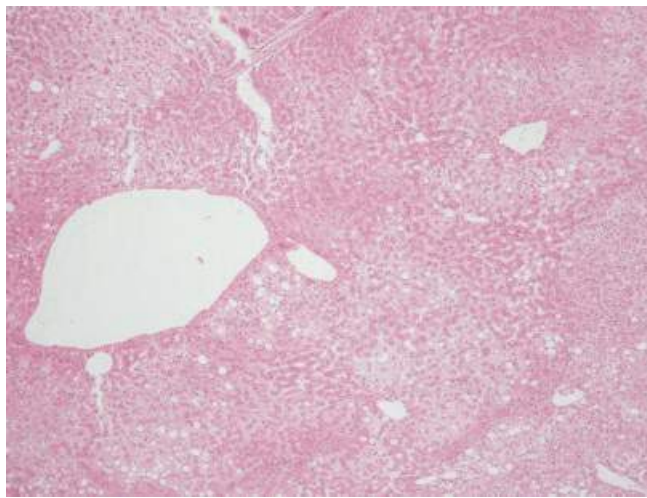



Figura 23.67 Adenoma hepatocelular. As células assemelham-se a hepatócitos normais, devido ao acúmulo de glicogênio; também há discreta esteatose. Não são identificados espaços portais.

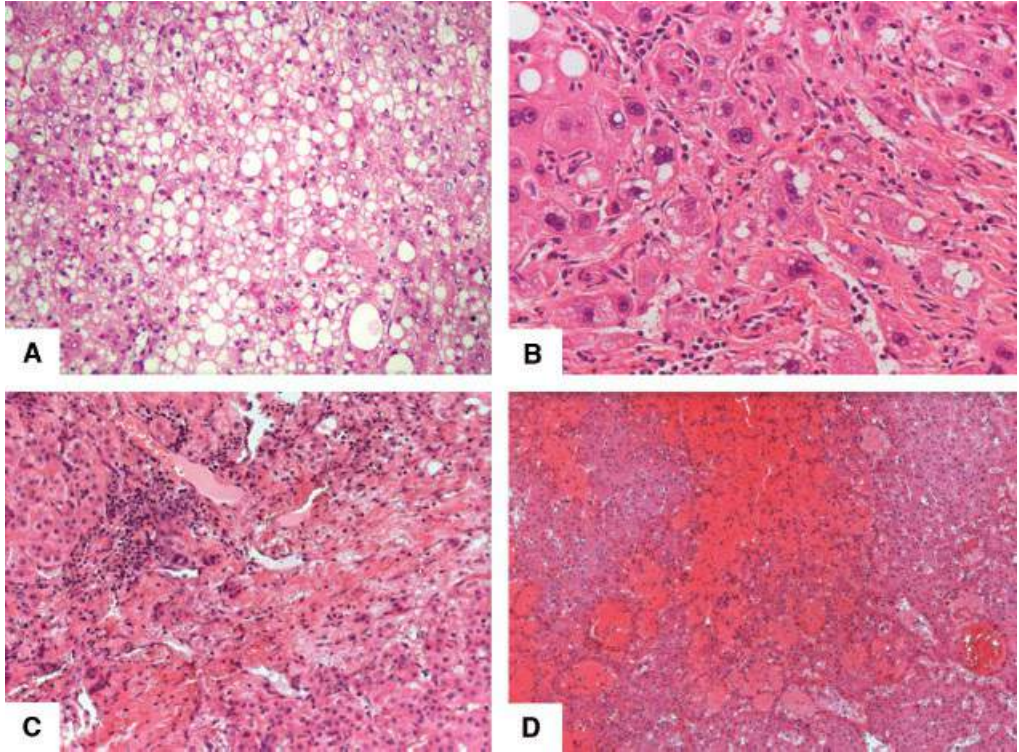



Figura 23.68 Classificação morfomolecular dos adenomas hepáticos. **A.** Adenoma com esteatose, típico de tumor com mutação no gene *HNF1*α. **B.** Adenoma com atipias, associado a mutação no gene da β-catenina. **C** e **D.** Adenoma inflamatório, com focos de infiltrado linfocitário e áreas telangiectásicas, associado a alteração em IL-6.

Neoplasias do epitélio biliar

São neoplasias raras, de três tipos: (1) papilomatose intraductal, que acomete a vesícula biliar ou a árvore biliar em vários níveis, inclusive o ducto hepático comum, sendo caracterizada por múltiplas lesões com aspecto similar ao de adenomas do cólon; (2) adenoma de ductos biliares, geralmente solitário e com menos de 2 cm, constituído por estroma fibroso delicado em meio ao qual se justapõem pequenos túbulos revestidos por epitélio cuboide e sem atipias. Pode haver secreção de muco, não devendo o processo ser confundido com metástase hepática de outra neoplasia; (3) cistadenoma biliar, que se situa preferencialmente no lóbulo direito do fígado e é mais comum em mulheres na quinta década de vida. Apresenta-se como lesão volumosa, multiloculada, contendo muco. Microscopicamente, os cistos são revestidos por epitélio cúbico ou cilíndrico mucinoso, circundado por estroma do tipo ovariano. A lesão pode evoluir para adenocarcinoma.

Hemangioma

Hemangioma, que ocorre em ambos os gêneros e em todas as idades, é o tumor benigno mais frequente do fígado. Estima-se que 5% dos indivíduos tenham hemangiomas hepáticos, a maioria com menos de 2 cm; lesões maiores que 5 cm, raras, podem causar sintomas de massa e desconforto abdominal ou, muito raramente, romper-se na cavidade abdominal. Microscopicamente, o tumor é formado por espaços vasculares de vários tamanhos, revestidos por células endoteliais e contendo trombos recentes ou antigos. Algumas lesões podem ter componente fibroso acentuado (hemangioma esclerosante). Calcificações e hemossiderina podem estar presentes nas áreas de fibrose.

Hamartoma mesenquimal

Ocorre em crianças nos dois primeiros anos de vida, havendo relato de casos na adolescência. A manifestação clínica é de massa abdominal que, geralmente localizada no lobo direito, pesa mais de 1.000 g. À superfície de corte, a lesão mostra espaços císticos preenchidos por líquido seroso ou gelatinoso (Figura 23.69). Histologicamente, predomina o componente mesenquimal, que é formado por estroma frouxo e edematoso, com áreas de transformação cística e linfáticos dilatados. Associam-se ductos biliares tortuosos, com ramificações irregulares, além de hematopoese extramedular. A lesão é benigna, curando-se com a ressecção do tumor.

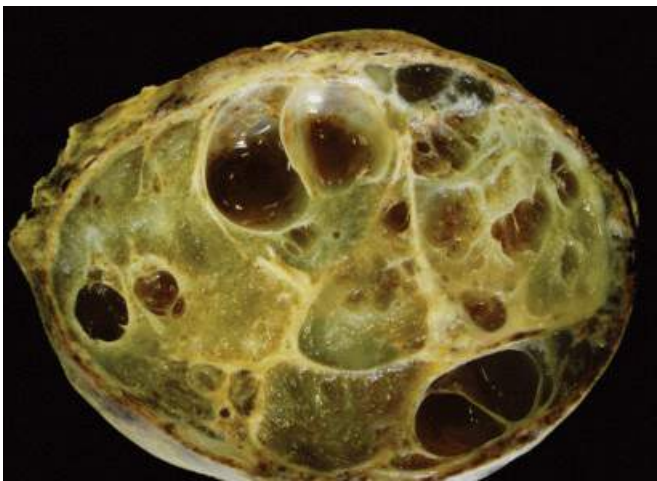



Figura 23.69 Hamartoma mesenquimal. Massa volumosa com estroma mixoide e numerosos cistos.

Outras neoplasias benignas

Assim como outros órgãos, o fígado pode ser sede de vários outros tumores, todos raros (fibroma, linfangiomas etc.). Entre esses, destaca-se o *hemangioendotelioma infantil,* que, apesar de raro, é o tumor mesenquimal mais frequente no fígado de crianças. O tumor manifesta-se nos primeiros meses de vida com hepatomegalia e insuficiência cardíaca, devido às numerosas comunicações arteriovenosas intratumorais. Microscopicamente, observam-se canais vasculares intercomunicantes de vários calibres e blocos de células neoplásicas de permeio. Embora se assemelhe ao angiossarcoma do adulto, o hemangioendotelioma infantil tem comportamento benigno. Pode, no entanto, levar à morte por insuficiência hepática, insuficiência cardíaca ou hemorragia.

■ Neoplasias malignas

Carcinoma hepatocelular

As neoplasias malignas primárias do fígado constituem a sexta causa de câncer e a terceira causa de morte por neoplasias em todo o mundo, índice influenciado por sua incidência muito alta no Extremo Oriente, especialmente na China. O carcinoma hepatocelular (CHC) responde por 80 a 90% das neoplasias malignas primárias do órgão. A incidência global estimada é de 500.000 a 1.000.000 casos novos de CHC por ano, com 600.000 mortes anuais. Cerca de 80 a 90% dos casos ocorrem em fígado com hepatopatia crônica avançada.

A distribuição geográfica heterogênea reflete a prevalência de seus principais fatores etiológicos: enquanto a infecção pelo VHC não apresenta variação expressiva ao redor do mundo, a hepatite crônica pelo VHB e a exposição à aflatoxina B1 são muito prevalentes na África subsaariana e no Leste da Ásia. O Brasil é considerado país de baixa incidência de CHC. Estudo realizado no Hospital das Clínicas da FMUSP mostrou incidência anual de 3,5% de CHC em pacientes cirróticos. Levantamentos recentes tanto no Brasil como na Europa e nos EUA indicam aumento da mortalidade por CHC. Nos EUA, o CHC é a causa de morte por câncer que apresenta maior crescimento, com aumento de 80% na incidência anual nas últimas duas décadas.

Etiopatogênese

Hepatopatias crônicas avançadas, geralmente na fase cirrótica, são condições favorecedoras do CHC. Nesses cenários, o estresse oxidativo favorece alterações na molécula de DNA. Moléculas envolvidas na resposta inflamatória, na neoformação vascular e na fibrogênese podem igualmente estar envolvidas na carcinogênese hepática. A reativação da telomerase, que impede o encurtamento dos telômeros, é outro fator que favorece a imortalidade das células. Este assunto ganhou importância maior nos últimos anos pelo desenvolvimento de substâncias terapêuticas que agem sobre a telomerase. Todas estas alterações podem ser fixadas nas gerações de hepatócitos oriundas da regeneração hepatocelular tão característica das hepatopatias crônicas, especialmente em fase cirrótica.

Em estudo recente feito no Brasil com 1.405 casos de CHC, 78 dos quais em homens, infecção crônica pelo VHC esteve presente em 54% dos casos, infecção pelo VHB em 16% e etilismo em 14% dos pacientes. Ainda que muito menos frequente, estudos ocupacionais mostram maior risco de CHC em certos grupos profissionais expostos a determinadas substâncias: (a) álcool em trabalhadores de bares e restaurantes; (b) pesticidas, principalmente arsênico e cobre em agricultores; (c) solventes orgânicos em tintureiros e frentistas de postos de gasolina; (d) hidrocarbonetos e anilinas, na indústria petroquímica.

Entre os carcinógenos químicos mais importantes, estão as aflatoxinas, micotoxinas produzidas pelo fungo *Aspergillus flavus*, altamente carcinogênicas para trutas, camundongos, cobaias e macacos. As aflatoxinas são encontradas em grãos ou frutas, especialmente quando armazenados em condições inadequadas de umidade excessiva. Estudos em vários países da África, como Quênia e Moçambique, demonstraram relação direta entre o grau de contaminação dos alimentos por aflatoxinas e a incidência de CHC. Além disso, é possível que nesses países haja ação sinérgica entre aflatoxinas e VHB. A aflatoxina B1 (AFB1) é capaz de induzir a formação de adutos de DNA e causar mutações e quebras no DNA, às vezes em genes supressores de tumor, como o gene *TP53* (particularmente mutação no códon 249). Em estudo realizado no laboratório dos autores, a mutação 249 no gene *TP53* foi encontrada em 28% dos CHC, cifra superior à relatada na Europa e nos EUA e pouco inferior à encontrada na África. A capacidade de reparar danos genômicos sofre variação individual, estando relacionada sobretudo com polimorfismos nos genes *XRCC1, XRCC3* e *XPD*.

Diabetes e obesidade têm sido cada vez mais associados ao CHC, quer por sua relação com cirrose, quer pela formação de radicais livres e ativação de citocinas no processo de esteato-hepatite não alcoólica. Tirosinemia, hemocromatose e deficiência de α_1-antitripsina têm forte associação com maior risco de CHC.

A hepatocarcinogênese pelo VHB, associada sobretudo à cirrose, pode ocorrer também em fase bem mais inicial da hepatopatia, principalmente em orientais que adquiriram o VHB por transmissão vertical ou no período perinatal. O principal mecanismo associado ao VHB inclui integração de sequências do genoma viral ao de hepatócitos infectados. Ainda que a inserção possa ocorrer de modo randômico, existem alguns sítios preferenciais, próximos a sequências repetitivas do DNA. A região 32 do gene *HBx*, preS2/preS e a região 52 dos genes preCore/core do vírus são as mais integradas a regiões promotoras ou intrônicas no genoma dos hepatócitos, podendo ativar a telomerase ou outros genes.

O VHC é um RNA-vírus que não possui transcritase reversa nem sofre integração do seu genoma ao do hepatócito. Quase todos os casos de CHC associados ao VHC apresentam hepatopatia avançada, geralmente cirrose, mesmo que eventualmente com algum grau de "regressão da fibrose", sobretudo nos casos em que o tratamento antiviral induziu resposta virológica sustentada (cura da infecção). Os mecanismos de ação do VHC, portanto, são indiretos e associados a inflamação crônica e distúrbios no metabolismo lipídico, tanto por comorbidade com síndrome metabólica, como pela esteatose induzida nas infecções pelo genótico 3 do VHC.

Lesões hepatocelulares pré-neoplásicas

O diagnóstico de um tumor volumoso, em estádio avançado e em paciente sintomático, que ainda é a regra na maioria dos casos, em geral significa mau resultado, qualquer que seja a terapia instituída. Como em outros tipos de câncer, a estratégia desejada é o diagnóstico precoce, que em grande parte pode ser alcançado por meio da vigilância dos pacientes com cirrose. Isto é feito em geral por avaliação periódica por ultrassonografia, combinada, quando necessário, com tomografia computadorizada, além de testes sorológicos, como a dosagem de α-fetoproteína. Esse conjunto de procedimentos possibilita o diagnóstico de tumores ainda pequenos e de suas lesões precursoras. As lesões pré-neoplásicas são macronódulos e displasias.

As lesões detectadas por exames de imagem enquadram-se no conceito de *macronódulo*, que é definido como um nódulo que se distingue dos nódulos cirróticos adjacentes pela cor, pela textura e, especialmente, pelo tamanho (são maiores que os nódulos cirróticos). Cada vez mais, importa reconhecer a variabilidade das cirroses conforme a sua causa. As cirroses mais associadas ao CHC são as causadas por hepatites. Os macronódulos têm diâmetro mínimo de 0,8 a 1,0 cm; raramente, ultrapassam 3 cm, quando praticamente todos já preenchem os critérios de CHC. Como o aspecto histológico dos nódulos varia, surgiram diversos sistemas de nomenclatura e classificação, que recentemente confluíram para um consenso internacional (Figura 23.70).

A frequência de macronódulos em fígados cirróticos varia de 14 a 52% (são mais comuns nas cirroses por VHC, VHB ou por álcool). Histologicamente, tais nódulos apresentam diferentes graus de displasia, que supostamente correspondem a diferentes fases de evolução em direção ao câncer. Em geral, encontram-se apenas poucos macronódulos dispersos no fígado cirrótico.

É possível reconhecer: (a) estágio em que o nódulo é maior do que os nódulos adjacentes, mas histologicamente semelhante a eles (macronódulo regenerativo); (b) estágio em que há atipias arquiteturais ou citológicas discretas (nódulo displásico de baixo grau); (c) estágio em que as atipias são mais acentuadas mas não suficientes para o diagnóstico de CHC (nódulo displásico de alto grau); (d) finalmente, CHC.

A *displasia hepatocelular*, não encontrada necessariamente no interior de um macronódulo, só pode ser identificada histologicamente. Existem dois tipos: (1) *displasia de grandes células*, caracterizada por aumento do tamanho celular, pleomorfismo e hipercromasia nuclear, com multinucleação dos hepatócitos. A lesão é comum em fígados cirróticos, sendo polêmica a sua natureza pré-neoplásica ou paraplásica (ocorre junto de neoplasias mas não participa diretamente do processo de transformação); (2) *displasia de pequenas células*, que se apresenta como pequena expansão nodular não delimitada por cápsula fibrosa, constituída por hepatócitos pequenos com citoplasma escasso, também só identificada histologicamente. O fato de células muito parecidas entre si crescerem com aspecto nodular sugere proliferação de natureza clonal e, portanto, é mais provável que seja lesão pré-neoplásica.

Existem vários indícios para a associação de macronódulos com o CHC. O mais óbvio é que os macronódulos são mais encontrados em fígados que apresentam CHC em outras regiões do que em fígados sem CHC. Algumas vezes, o CHC é identificado inclusive no interior de um macronódulo. As evidências mais convincentes vêm de estudos com acompanhamento dos pacientes com tais lesões que mais tarde desenvolvem CHC no próprio nódulo displásico. Em 50 a 90% dos nódulos displásicos de alto grau, a progressão acontece em poucos anos. Por causa disso, alguns centros tratam os nódulos displásicos de alto grau da mesma forma que CHC bem diferenciado.

AUTORES	NOMENCLATURA			
EGUCHI	Grande nódulo regenerativo	Hiperplasia adenomatosa	Hiperplasia adenomatosa atípica	Carcinoma hepatocelular
IWP	Nódulo regenerativo monoacinar multiacinar	Nódulo displásico de baixo grau	Nódulo displásico de baixo grau	Carcinoma hepatocelular

Figura 23.70 Nomenclatura de macronódulos em fígados cirróticos, segundo o International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia.

Entre as várias classificações macroscópicas do CHC, a proposta por Eggel em 1901 pode ser considerada protótipo e ainda é a mais utilizada, com três tipos (Figura 23.71): (a) *nodular*, formado por nódulos solitários ou múltiplos, bem delimitados; (b) *maciço*, com padrão que envolve um lobo hepático inteiro, ou que atinge as proporções de um lobo. O tumor não tem limites bem definidos e acompanha-se de metástases intra-hepáticas pequenas; (c) *difuso*, representado por numerosos pequenos focos circundados por tecido fibroso e espalhados por todo o fígado, sendo difícil a sua distinção com nódulos cirróticos. A forma nodular é a mais comum (65%), seguida da maciça (23%) (Figura 23.72) e da difusa (12%).

Em 1984, Okuda propôs nova classificação, baseada no padrão de crescimento da massa principal. Os tipos são: (a) *expansivo*, em que o tumor, de limite bem definido, comprime e distorce o parênquima adjacente. Pode ser subdividido em pseudoadenomatoso e esclerosante; (b) *invasivo*, no qual as bordas do tumor são mal definidas, sendo este padrão subdividido em cirroticomimético e infiltrativo.

Os progressos no diagnóstico por imagem tornaram possível a detecção de tumores bastante pequenos, a maioria compreendida no padrão nodular de Eggel e no expansivo de Okuda. Daí surgiu, segundo a OMS, o conceito de *carcinoma hepatocelular pequeno (CHCP)*, que compreende tumores menores que 2 cm. Mesmo tumores pequenos e encapsulados podem invadir vasos e parênquima adjacente, fator prognóstico importante. A classificação macroscópica do CHCP proposta por Kanai inclui quatro tipos (Figura 21.73): tipo 1, nodular isolado; tipo 2, nodular isolado com crescimento extranodular; tipo 3, multinodular confluente; tipo 4, nodular mal delimitado (margens indistintas). Tumores com até 1,5 cm apresentam margens indistintas e são bem diferenciados (Figura 23.74), enquanto lesões maiores do que 1,5 cm apresentam padrão nodular expansivo e pelo menos áreas moderadamente diferenciadas. Esses achados sugerem que o CHC inicia-se como tumor bem diferenciado, com margens indistintas, que cresce substituindo as células não neoplásicas, contendo trama reticulínica inicialmente preservada (podendo até incluir espaços portais em seu interior) e que, subitamente (em geral quando atinge 1 a 2 cm), torna-se menos diferenciado e passa a crescer de forma expansiva.

Embora heterogêneo do ponto de vista microscópico, o CHC forma trabéculas delimitadas por espaços semelhantes a sinusoides. A OMS reconhece os padrões histológicos trabecular, pseudoglandular e cirroso. A maioria dos casos tem padrão trabecular. A graduação histológica do CHC inclui: *grau 1*, tumor bem diferenciado, com trabeculação delicada; *grau 2*, estrutura trabecular mantida, com estruturas acinares ou glandulares e, eventualmente, áreas papilares. Os núcleos apresentam maior grau de atipia; *grau 3*, aumento da atipia nuclear, com múltiplos nucléolos, áreas com perda do arranjo trabecular e células gigantes; *grau 4*, padrão sólido ou medular de crescimento, em que as células não são coesas e mostram formas bizarras.

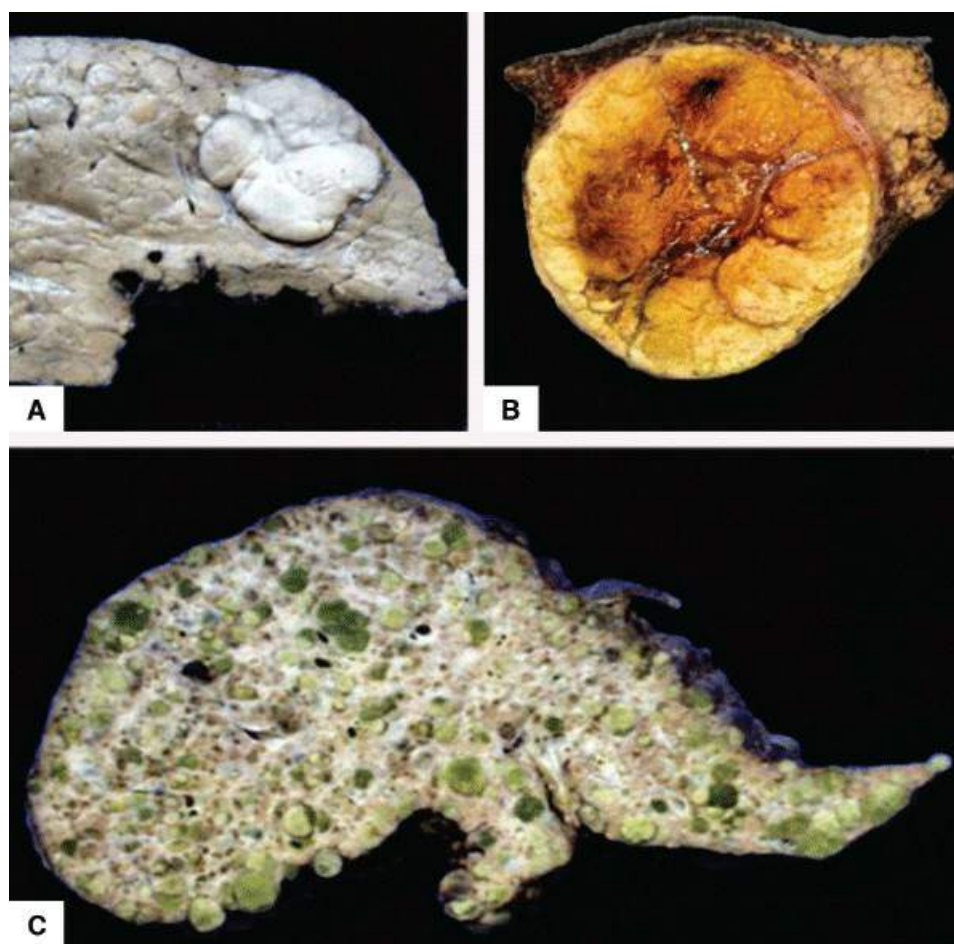



Figura 23.71 Aspectos macroscópicos do carcinoma hepatocelular avançado, segundo a *classificação de Eggel*. **A.** Nodular. **B.** Maciço (ocupando todo o lobo esquerdo do fígado, que foi ressecado). **C.** Difuso (também chamado cirroticomimético, representado por incontáveis nódulos em todo o fígado).

Nos tumores bem diferenciados (grau 1), o diagnóstico de malignidade pode ser difícil. Além do aumento da concentração de núcleos por área e da maior relação núcleo/citoplasma, áreas de deposição de gordura e, em especial, invasão dos espaços portais residuais em meio à neoplasia e invasão do parênquima adjacente são critérios importantes no diagnóstico diferencial com nódulos displásicos de alto grau. *Marcadores de transformação* (glipican-3, glutamina-sintase e proteína de choque térmico-70 (HSP-70) são úteis nos casos limítrofes.

No CHC grau 2 são encontrados: (a) macrotrabéculas (trabéculas com três ou mais camadas; (b) arquitetura pseudoacinar; (c) desaparecimento do arcabouço reticulínico em nódulo atípico. CHC muito bem diferenciado pode preservar o arcabouço reticulínico; (d) deposição de gordura (Figura 23.75), bile ou ferro favorece o diagnóstico de malignidade, pois sugere proliferação clonal; (e) inclusões citoplasmáticas, como hialino de Mallory-Denk, glóbulos de α_1-antitripsina ou partículas virais. Nos carcinomas pouco diferenciados (grau 4), a dificuldade maior é caracterizar a linhagem hepatocelular.

Figura 23.72 Carcinoma hepatocelular maciço. Lesão volumosa ocupando todo o lobo esquerdo de fígado cirrótico

(notar área não tumoral à direita), em grande parte esverdeada devido à produção de bile pelas células neoplásicas.

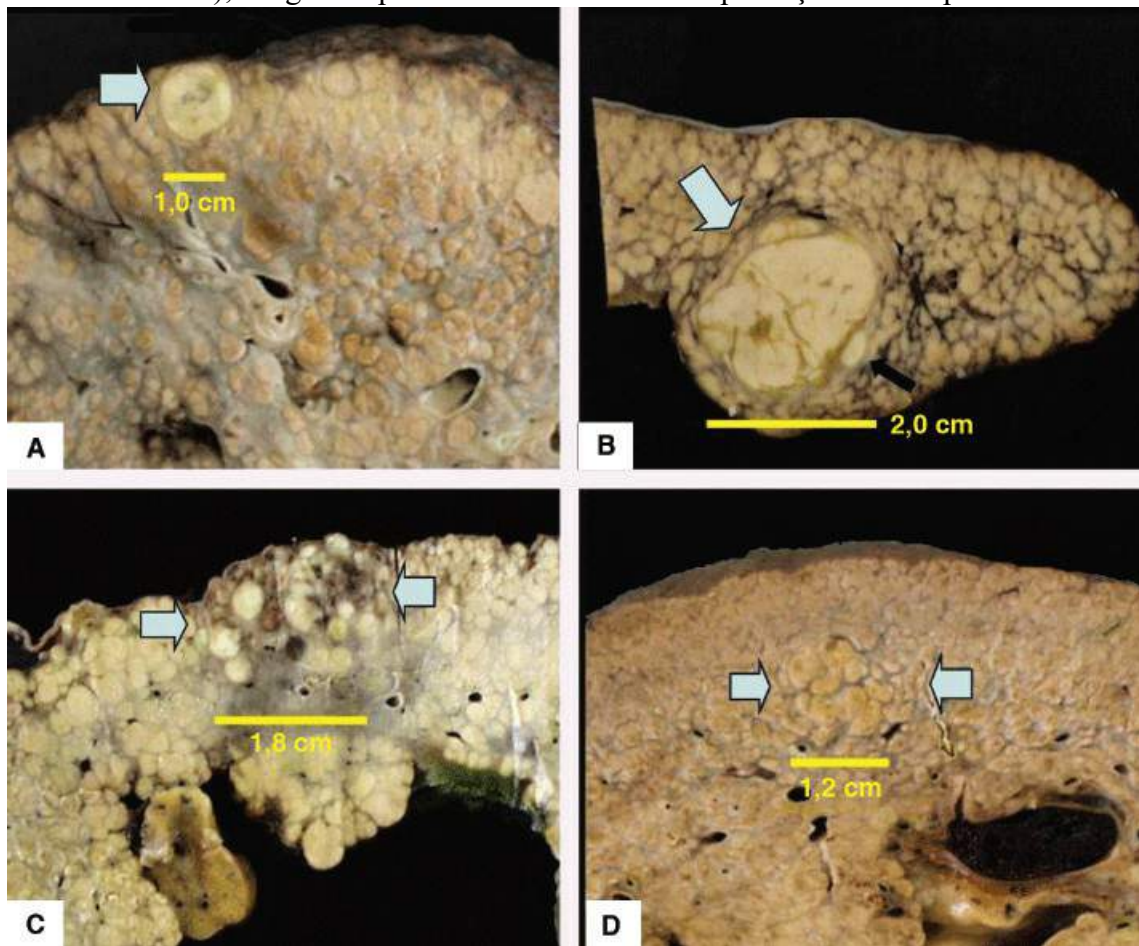



Figura 23.73 Apresentação macroscópica de carcinoma hepatocelular precoce, segundo a classificação de Kanai. **A.** Nodular (*seta*). **B.** Nodular (*seta azul*) com extensão extranodular (*seta negra*). **C.** Multinodular (*setas*). **D.** Forma com margens indistintas. Esta última é mais frequente em tumores menores, com 1 a 2 cm.

Figura 23.74 Carcinoma hepatocelular bem diferenciado. Lesão homogênea de margens mal delimitadas, não encapsulada (margens indistintas dificultam a identificação da lesão nos exames de imagem e são vistas caracteristicamente nas fases mais precoces do tumor, quando este tem tamanho entre 1 e 2 cm).

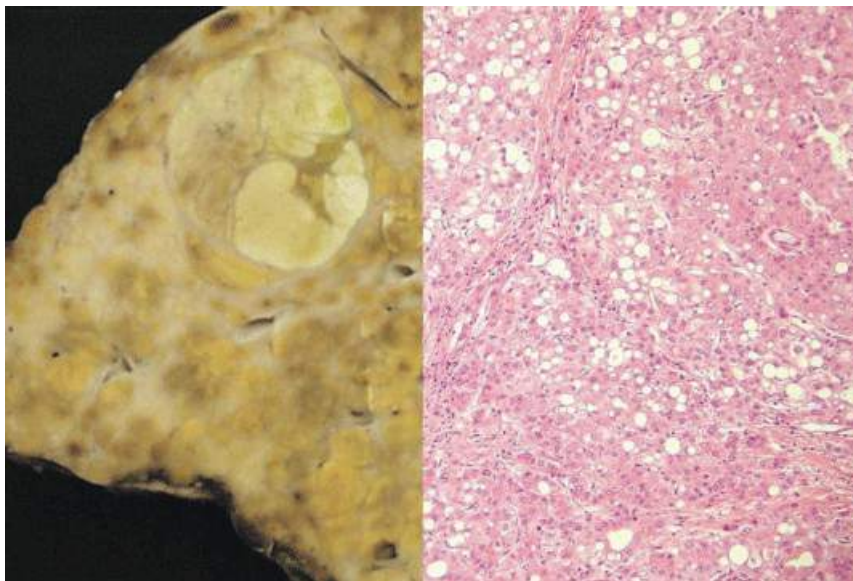



Figura 23.75 Carcinoma hepatocelular com esteatose. A coloração amarelada é facilmente observada macroscopicamente na maior parte do nódulo. O corte histológico revela neoplasia bem diferenciada, com esteatose.

A imuno-histoquímica pode ajudar na distinção entre CHC e outros adenocarcinomas. Os hepatócitos normais e as células do CHC expressam ceratinas 8 e 18, como os adenocarcinomas em geral. O epitélio ductal e os adenocarcinomas correspondentes, além do par 8/18, expressam difusamente ceratinas 7 e 19, ausentes ou apenas focais no CHC. De grande utilidade no CHC são os anticorpos contra o antígeno carcinoembrionário (CEA), que detectam a glicoproteína biliar I e desenham os canalículos biliares entre hepatócitos neoplásicos, contrastando com a coloração citoplasmática em outros adenocarcinomas. A arginase-1 e o antígeno reconhecido pelo anticorpo Hep-Par1, com reatividade granular citoplasmática, são os marcadores mais úteis na identificação da linhagem hepatocelular.

À microscopia eletrônica, as células são ricas em organelas e tendem a reproduzir a constituição do hepatócito. A formação de canalículos é útil no diagnóstico. Pode haver um polo sinusoidal com projeções citoplasmáticas em um espaço similar ao de Disse. O retículo endoplasmático liso pode apresentar arranjo em "impressão digital". Podem ser vistas ainda gotículas de gordura e glicogênio; peroxissomos são outro marcador da linhagem hepatocelular. Na variante fibrolamelar (ver adiante), há numerosas mitocôndrias.

Evolução

O CHC é neoplasia altamente maligna; tumores com mais de 5 cm dão sobrevida curta após o diagnóstico. O tumor dissemina-se precocemente dentro do próprio órgão, através dos ramos venosos portais. Metástases a distância são tardias e ocorrem sobretudo em pulmões, suprarrenais, trato gastrointestinal, ossos, baço, coração e rins. Metástases linfáticas são encontradas nos linfonodos hilares e peripancreáticos.

Na última década, com a introdução de sistemas de vigilância e triagem de pacientes cirróticos com ultrassonografia, melhor estratificação dos casos por meio de estadiamento proposto pela Barcelona Clinic (que considera o número e o tamanho dos tumores, a invasão de vasos e a função hepática) e judiciosa indicação de cirurgias segmentares e de transplantes, houve considerável melhora da sobrevida de subgrupos de pacientes com CHC. Casos muito iniciais (1 nódulo < 2 cm) ou iniciais (1 a 3 nódulos < 3 cm) devem ser submetidos a tratamento cirúrgico (ressecção ou transplante) com intuito curativo, também indicado a pacientes com tumores em estádio intermediário, com até 5 cm ou, segundo alguns, até 7 cm, desde que sem evidências radiológicas de invasão vascular. Acompanhamento de 3.892 pacientes em Taiwan mostrou sobrevida de um ano em 46,2% dos casos e de cinco anos em 16,6%; a mediana de sobrevida foi de 57,7 meses nos CHC em estádio "muito inicial", contrastando com 1,6 mês nos pacientes com diagnóstico em estádios avançados.

Carcinoma hepatocelular fibrolamelar

O carcinoma fibrolamelar é uma variante de CHC que acomete principalmente adolescentes e adultos jovens. Não há evidência de associação com cirrose, VHB, alcoolismo ou contraceptivos orais. O tumor apresenta-se habitualmente como massa volumosa, solitária, bem delimitada e de crescimento lento. Dois terços dos casos são encontrados no lobo esquerdo do fígado; por vezes, são vistos pequenos nódulos-satélites. Caracteristicamente, na superfície de corte observam-se largos septos fibrosos que sulcam o tumor, às vezes partindo de uma cicatriz central, aspecto similar ao da hiperplasia nodular focal e que pode confundir-se com esta nos exames de imagem. Microscopicamente, encontram-se septos fibrosos densos separando grupos ou traves de células neoplásicas (Figura 23.76), grandes, poligonais, com núcleos centrais geralmente grandes, vesiculares e com nucléolo evidente. Seu citoplasma amplo mostra-se granular e eosinofílico, com padrão oncocítico. O encontro de células oncocíticas, que possuem grande número de mitocôndrias, é essencial para o diagnóstico, mais até que o padrão de distribuição da fibrose. O perfil imuno-histoquímico, além dos marcadores do CHC convencional, inclui ceratina 7 e CD68. Mesmo em tumores muito volumosos, se for possível a ressecção completa da lesão existe alguma perspectiva de

cura, o que contrasta com o péssimo prognóstico do CHC convencional avançado. Estudo recente dos autores do capítulo mostrou que apenas 67% dos tumores foram passíveis de ressecção cirúrgica, dos quais 58% tiveram recidiva local ou metástases. A sobrevida de cinco anos, ainda que muito superior à do CHC convencional, foi de apenas 28%.

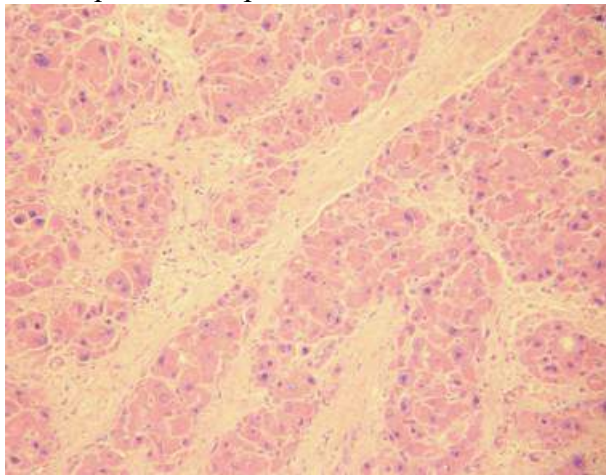



Figura 23.76 Carcinoma fibrolamelar. Trabéculas de hepatócitos neoplásicos com citoplasma eosinofílico amplo, de aspecto oncocítico, separadas por traves densas de tecido conjuntivo.

Colangiocarcinoma

Colangiocarcinoma (CC) é neoplasia maligna originária do epitélio dos ductos biliares. Menos comum do que o carcinoma hepatocelular, o CC representa não mais do que 10% a 20% de todos os tumores hepáticos primários. Sua incidência aumentou nas últimas décadas; nos EUA, o aumento foi de três vezes entre as décadas de 1970 e 1990. O tumor incide igualmente em ambos os gêneros, em geral após a quinta década de vida e, ao contrário do CHC, predomina em pacientes não cirróticos, apesar de parte do aumento de frequência da neoplasia dar-se justamente em cirróticos.

Macroscopicamente, as lesões são divididas em periféricas e centrais (tumor de Klatskin). No colangiocarcinoma periférico, a lesão é nodular, esbranquiçada e firme, podendo ser volumosa, por isso chamada de "tipo formador de massa" (Figura 23.77 A). Os tumores centrais costumam ser menores, pois causam sintomas obstrutivos mais rapidamente, e seu padrão de crescimento é tipicamente do "tipo infiltrativo periductal" (Figura 23.77 B). As lesões dos ductos biliares extra-hepáticos são em sua maior parte similares aos tumores centrais. Histologicamente, o tumor é um adenocarcinoma com padrão tubular ou papilar, em geral com acentuada desmoplasia. O achado de lesão *in situ* é importante para o diagnóstico do tumor (Figura 23.78). Imunorreatividade difusa para ceratinas 7 e 19, CA 19.9 e CEA no citoplasma ou na borda luminal contribui para a distinção entre CC e CHC e metástases de adenocarcinoma intestinal.

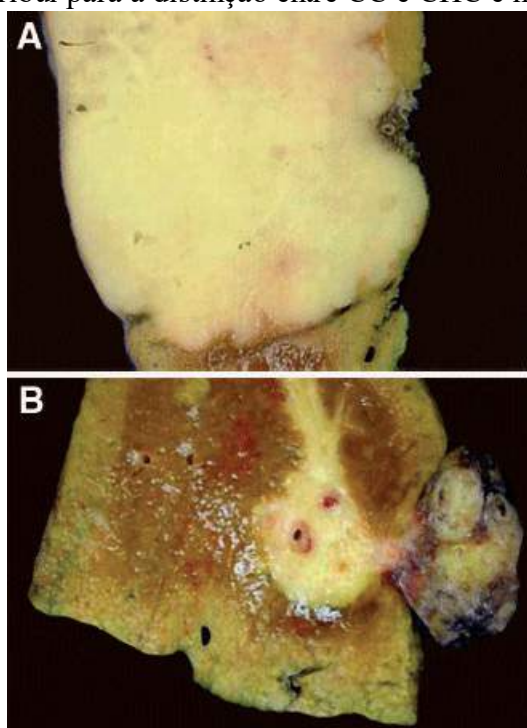



Figura 23.77 A. Colangiocarcinoma com padrão macroscópico do "tipo formador de massa", aspecto mais frequente nos

tumores periféricos. **B.** Colangiocarcinoma central (tumor de Klatskin), do tipo infiltrativo periductal.

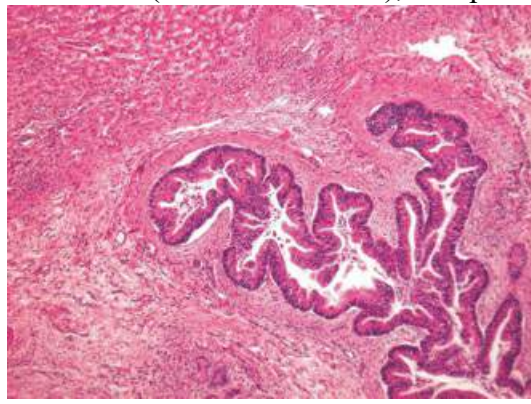



Figura 23.78 Colangiocarcinoma *in situ*. Ducto biliar revestido por células epiteliais com núcleos hipercromáticos e pseudoestratificados.

A etiopatogênese do CC é pouco conhecida. Classicamente, o tumor associa-se a inflamação das vias biliares. No Sudeste Asiático, o tumor é relacionado com infestação parasitária das vias biliares por *Clonorchis sinensis* ou *Opisthorchis viverrini*. Surtos repetidos de inflamação dos ductos biliares por litíase intra-hepática possivelmente contribuem para o desenvolvimento da neoplasia. Outros fatores são doenças congênitas com dilatação das vias biliares intra-hepáticas, cistos congênitos, doença de Caroli e colangite esclerosante primária, associada ou não a doença inflamatória intestinal. Estudos epidemiológicos apontam associação entre colangiocarcinoma periférico e cirrose pelo VHC.

O CC origina-se tanto nos grandes ductos biliares quanto nos ductos biliares interlobulares, com comportamento clínico diverso. Quando se origina nos grandes ductos (central), a principal manifestação é icterícia obstrutiva. Já os tumores de ductos menores (periféricos) demoram a provocar sintomas e têm apresentação semelhante à do CHC. Apesar de relativamente menores, os tumores centrais têm pior prognóstico, provavelmente porque a região é altamente vascularizada e favorece o aparecimento de metástases mais precocemente.

Cistadenocarcinoma biliar

Neoplasia rara resulta provavelmente da malignização de cistadenoma, já descrito. Deve-se fazer a distinção deste tumor com cânceres que surgem em cistos hepáticos preexistentes.

Carcinoma combinado

Previamente chamada de hepatocolangiocarcinoma, esta neoplasia é definida na classificação da OMS como *tumor raro contendo elementos inequívocos tanto de carcinoma hepatocelular como de colangiocarcinoma intimamente misturados*, devendo apresentar aspectos histológicos identificando cada componente, como a produção de bile (hepatocelular) e de muco (colangiocarcinoma). O componente hepatocelular pode ser confirmado pela produção de bile pelas células neoplásicas, por canalículos biliares intercelulares ou pelo padrão trabecular. A identificação de elementos ductais baseia-se na produção de mucina, na demonstração ceratina 19 ou pela formação glandular típica do epitélio biliar. A origem do hepatocolangiocarcinoma é desconhecida, havendo evidências de reprodução da origem embrionária comum de hepatócitos e ductos biliares a partir de uma célula progenitora epitelial hepática, situada nos canalículos de Hering periportais, análoga à *célula oval*. O prognóstico é ruim, aparentemente pior do que o do CHC e mais próximo do colangiocarcinoma.

Hepatoblastoma

Dos tumores embrionários da infância, o hepatoblastoma é o mais raro, correspondendo a aproximadamente um terço dos neuroblastomas e um sexto dos nefroblastomas. Em quase metade dos casos, o hepatoblastoma associa-se a anomalias congênitas, como hemi-hipertrofia, macroglossia, divertículo de Meckel e anormalidades cardíacas ou renais. O tumor é duas vezes mais comum em meninos do que em meninas, e suas manifestações clínicas ocorrem nos dois primeiros anos de vida, sendo muito raro após os cinco anos.

O tumor tem evolução rápida para o óbito, por ruptura da massa neoplásica, insuficiência hepática ou metástases linfáticas e hematogênicas, estas últimas para pulmões, cérebro, coração e ossos. Cura pode ocorrer se houver ressecção completa e precoce, associada a radioterapia e quimioterapia.

Macroscopicamente, o tumor apresenta-se como nódulo solitário (5 a 25 cm), mais comumente no lobo direito. A superfície de corte mostra lesão bem delimitada, podendo ser vistos necrose, hemorragia e cistos. Nos casos de ressecção após quimioterapia, a necrose pode ser extensa (Figura 23.79). Histologicamente, encontram-se componentes epitelial e mesenquimal. O primeiro apresenta dois tipos de hepatócitos: (a) tipo embrionário, em que células pequenas, às vezes fusiformes, organizadas em fileiras ou rosetas, têm pouco citoplasma e núcleos isomórficos e hipercromáticos;

(b) tipo fetal, que mostra células com padrão mais próximo do hepatócito adulto, organizadas em trabéculas às vezes múltiplas, delimitadas por sinusoides. Podem ser encontrados ainda focos de metaplasia escamosa. O componente mesenquimal é formado por colágeno e, às vezes, por material mixoide; deposição de osteoide é comum. O melhor marcador prognóstico é o grau de diferenciação epitelial.

Figura 23.79 Hepatoblastoma. Lesão volumosa que ocupa todo um lobo do fígado e apresenta necrose extensa (coloração amarelada com aspecto de "gema de ovo"). A necrose deve-se em grande parte à quimioterapia pré-operatória.

Tumores malignos não epiteliais

Angiossarcoma

Dos tumores mesenquimais, o angiossarcoma é aquele que, embora raro, tem atraído mais a atenção dos estudiosos, por sua associação com certas substâncias carcinogênicas e com alguns tipos de exposição ocupacional. O angiossarcoma pode ser provocado pelo cloreto de vinila, monômero de um plástico, o PVC, largamente usado em várias indústrias, inclusive a automobilística. Medidas de segurança adotadas depois de estabelecida a relação causal diminuíram a incidência do tumor. Até os anos 1950, o Thorotrast®, uma suspensão coloidal de dióxido de tório, foi utilizado como contraste radiológico. Depois de período de latência de aproximadamente 20 anos, apareceram várias lesões hepáticas nos indivíduos expostos, inclusive angiossarcomas e, mais recentemente, CHC e CC. Outras substâncias, como o arsênico e esteroides, anabolizantes e contraceptivos, têm sido apontadas como fatores etiológicos do angiossarcoma. O tumor é habitualmente multicêntrico e forma nódulos esponjosos e hemorrágicos, de limites imprecisos e coalescentes. A proliferação intrassinusoidal das células neoplásicas faz com que as trabéculas hepáticas se atrofiem. O arcabouço reticulínico aumenta, e o tumor pode invadir os espaços portais. Em alguns casos, ocorrem metástases viscerais e linfáticas.

Hemangioendotelioma epitelioide

Hemangioendotelioma epitelioide é tumor raro que ocorre também em outras localizações (pulmão, pele etc.) e acomete mais mulheres em torno de 50 anos de idade. O diagnóstico diferencial macro e microscópico pode oferecer dificuldades: macroscopicamente, os nódulos, múltiplos e umbilicados, em ambos os lobos hepáticos, podem sugerir metástases. Microscopicamente, as células endoteliais neoplásicas podem ser tomadas por elementos ductulares proliferados, o que, em meio à intensa reação fibroplásica e hialinizada, pode dar ideia de processo reparativo sobre área de necrose hepática. A identificação imuno-histoquímica de células endoteliais neoplásicas (CD31, CD34 ou fator VIII-R.Ag) define a histogênese da lesão.

O hemangioendotelioma epitelioide é incluído entre os tumores de baixo grau de malignidade, com progressão habitualmente lenta. Em estudo de 32 casos no Japão, a sobrevida média foi de 26,8 meses. Nesse estudo, a cirurgia ampla foi o método terapêutico mais eficaz; todos os cinco casos com neoplasias ressecáveis tiveram evolução favorável, enquanto apenas 14 entre 28 casos não operáveis estavam vivos ao final do acompanhamento.

Sarcoma embrionário

Tumor encontrado principalmente em crianças em torno de oito anos de idade, o sarcoma embrionário apresenta-se como massa abdominal de crescimento rápido. O tumor é grande, tem consistência frouxa e mostra, à superfície de corte, aspecto mixoide. Microscopicamente, o padrão é de mesênquima embrionário, com células pleomórficas, fusiformes ou estreladas, às vezes multinucleadas, imersas em matriz mixoide. Não há diferenciação muscular, gordurosa ou cartilaginosa. Encontram-se de permeio ductos biliares pouco diferenciados, cuja histogênese é controversa, sendo atribuída por alguns a processo neoplásico e por outros a proliferação não neoplásica englobada pelo tumor em expansão.

Outros tumores

Carcinoide no fígado geralmente é metastático; o primitivo é raro e origina-se em ductos biliares, podendo produzir vários polipeptídeos ativos, os quais determinam sua sintomatologia. O crescimento lento e a operabilidade do tumor fazem

com que a cirurgia seja curativa.

Linfomas primários do fígado são muito raros e geralmente do tipo não Hodgkin. Para sua caracterização, é indispensável excluírem-se definitivamente outros sítios extra-hepáticos. No Quadro 23.12 estão listadas as principais neoplasias primárias do fígado.

Tumores metastáticos

O fígado é sede comum de metástases. Cânceres de cólon, pulmões, estômago e mama são os que mais dão metástases hepáticas. Em geral, as metástases formam nódulos múltiplos e de tamanhos variados, provocando às vezes hepatomegalia enorme. As metástases reproduzem a estrutura dos tumores primários e nelas são frequentes degenerações, necrose (na região central do nódulo, que se mostra deprimido, umbilicado) e hemorragias. Adenocarcinomas metastáticos de alguns sítios podem apresentar características morfológicas peculiares (Figura 23.80). Com exceção dos adenocarcinomas do cólon, nos quais grandes avanços cirúrgicos e quimioterápicos têm trazido sobrevida mais longa e de maior qualidade, o encontro de metástases hepáticas implica, em geral, sobrevida curta e mau prognóstico.

Quadro 23.12 Neoplasias primárias do fígado
Benignas
Adenoma hepatocelular
Adenoma de ductos biliares
Cistadenoma de ductos biliares
Papilomatose biliar intra-hepática
Hemangioma
Hemangioendotelioma infantil
Hamartoma mesenquimal
Outros
Malignas
Carcinoma hepatocelular
Colangiocarcinoma
Hepatocolangiocarcinoma
Cistadenocarcinoma de ductos biliares
Hepatoblastoma
Angiossarcoma
Hemangioendotelioma epitelioide
Sarcoma embrionário
Rabdomiossarcoma
Outros
Lesões pseudoneoplásicas
Cistos
Peliose
Hiperplasia nodular focal
Hiperplasia nodular regenerativa
Hiperplasia lobar compensadora
Pseudotumor inflamatório

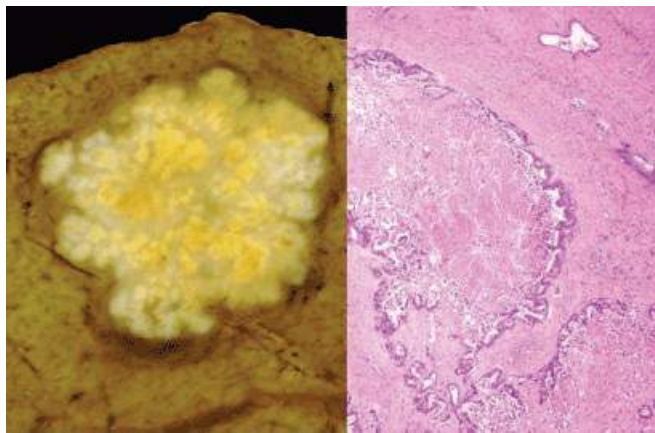



Figura 23.80 Metástase hepática de adenocarcinoma do cólon. Nos cortes histológicos, a necrose em mapa geográfico vista à macroscopia (*áreas amareladas*) está circundada por camada de epitélio neoplásico, configurando o característico aspecto “em guirlanda”.

Vesícula biliar e vias biliares extra-hepáticas

A vesícula biliar é uma víscera oca em forma de pera que se situa na face inferior do fígado e a ele fica firmemente aderida, sendo recoberta parcialmente pelo peritônio. Mede cerca de 10 cm de comprimento e sua capacidade é de aproximadamente 50 mL de bile. A vesícula biliar é dividida em três partes: fundo, corpo e istmo, sendo que este se continua com o ducto cístico, através de colo curto. Seu diâmetro é de aproximadamente 4 cm no fundo. A região ístmica pode apresentar uma dilatação sacular (*bolsa de Hartmann*), onde frequentemente se impactam cálculos biliares. No colo da vesícula e na parede do cístico, são encontradas dobras espiraladas que regulam o fluxo de entrada e saída da bile, chamadas *válvulas de Heister*.

A vesícula biliar tem três camadas. A mucosa é revestida por epitélio cilíndrico simples e possui lâmina própria constituída por tecido conjuntivo frouxo contendo vasos sanguíneos e linfáticos. A mucosa forma projeções para a luz, em número e forma variados, dependendo da quantidade de bile armazenada. Na região ístmica, tais projeções constituem as válvulas de Heister. O epitélio de revestimento é formado por células colunares altas que, à microscopia eletrônica, apresentam microvilos. O citoplasma apical tem pequena quantidade de sulfomucinas e, à imuno-histoquímica, encontram-se α_1-antitripsina, α_1-antiquimiotripsina e pequena quantidade do antígeno carcinoembrionário superficial. Na lâmina própria da região ístmica, são vistas glândulas tubuloalveolares mucosas, produtoras de sulfomucinas, sialomucinas e mucinas neutras. A camada muscular situa-se imediatamente abaixo da lâmina própria, não existindo muscular da mucosa. Em 10% das vesículas biliares removidas por colelitíase, observam-se ductos biliares aberrantes de Lushka, cuja função é incerta. Esses ductos são encontrados na adventícia adjacente ao fígado e aparentemente não se comunicam com a luz da vesícula biliar.

Colelitíase

Colelitíase é a doença mais prevalente do trato biliar. Fatores genéticos e ambientais fazem com que sua incidência varie muito de acordo com as populações estudadas: 15 a 75% dos indivíduos necropsiados têm cálculos biliares. Em populações do norte da Europa e tribos de índios norte-americanos, a prevalência é muito elevada, sendo atribuída a alteração genética no metabolismo que leva à secreção de bile com grande quantidade de colesterol e baixo nível de ácidos biliares.

Colelitíase predomina no gênero feminino (2:1), embora a incidência seja igual nos casos de cálculos pigmentares. Numerosas são as condições que contribuem para a colelitíase, sendo as mais importantes obesidade, dieta hipercalórica, diabetes, doença de Crohn, cirrose hepática, doença hemolítica, infestação parasitária, vagotomia troncular, gestações múltiplas e tratamento prolongado com hormônios sexuais.

Os cálculos da vesícula biliar são formados por várias combinações de componentes insolúveis da bile, incluindo-se colesterol, bilirrubinato de cálcio, sais orgânicos e inorgânicos de cálcio, sais biliares e glicoproteínas. Os cálculos podem ser puros, mistos ou pigmentares. Os *cálculos de colesterol* puros ocorrem em 5 a 10% dos casos, predominam em mulheres (2 a 4:1) e têm incidência crescente com a idade. Em geral são únicos, radiolucentes, com 2 a 4 cm de diâmetro, arredondados e cristalinos. Os *cálculos mistos* contêm 60 a 90% de colesterol, sendo o restante formado por bilirrubinatos e outros sais de cálcio; são os mais comuns (70 a 80% dos casos), com maior incidência em mulheres (2 a 4:1) idosas. Em geral são múltiplos, com 0,2 e 0,3 cm, tendo contornos facetados e superfície de corte cristalina; 5 a 10% são radiopacos. Tais cálculos associam-se frequentemente a colecistite. Os *cálculos pigmentares* contêm menos de 25% de colesterol e, por isso, sua coloração varia do negro ao marrom. Os cálculos pigmentares negros ou puros são constituídos por bilirrubinato de cálcio polimerizado e outros sais de cálcio. São em geral múltiplos, com 0,2 a 0,5 cm de diâmetro, brilhantes e de contornos irregulares; em 50% dos casos, são radiopacos. Quando contém cálculos pigmentares marrons, a vesícula geralmente encontra-se inflamada (ver Figura 7.21).

A patogênese dos cálculos puros ou mistos segue uma progressão em três estágios:

- Formação de bile supersaturada de colesterol, ou bile litogênica. A solubilidade do colesterol depende da formação de micelas, nas quais a superfície externa, hidrofílica, é constituída por sais biliares ligados a lecitina. Quando há desequilíbrio nesses componentes, com supersaturação pelo colesterol e/ou deficiência de secreção de lecitina e, principalmente, sais biliares, forma-se a bile litogênica. A quantidade de colesterol secretada na bile varia entre as pessoas e depende de informação gênica. Indivíduos que secretam maior quantidade de colesterol na bile têm maior risco de formar esses cálculos
- Nucleação ou cristalização. A partir da solução supersaturada, partículas como muco, sais de cálcio, bactérias, ovos de parasitos ou células descamadas atuariam como fatores de nucleação. A formação de *lama biliar* também pode responder pelo início da nucleação
- Crescimento. Processo pouco entendido, para o qual contribui a hipersecreção de muco. Hipomotilidade da vesícula favorece a nucleação. Acredita-se que glicoproteínas forneçam a matriz essencial para o crescimento progressivo dos cálculos, o qual aparentemente se faz por aposição de camadas, caracterizando gerações. Os cálculos de um mesmo tamanho pertenceriam à mesma geração, enquanto os menores seriam de gerações mais recentes.

A formação dos cálculos pigmentares está associada a hiperbilirrubinemia, estase biliar e infecções. Em condições normais, a quantidade de bilirrubina não conjugada na bile é pequena. Quando aumenta, sobretudo em anemias hemolíticas, pode iniciar a formação de cálculos, especialmente quando há infecções (bacterianas ou parasitárias) cujos microrganismos contenham β-glicuronidase; esta hidrolisa a bilirrubina conjugada, aumentando a concentração de bilirrubina não conjugada.

Clinicamente, a maioria dos pacientes com colelitíase é assintomática. A principal manifestação é cólica biliar, em consequência sobretudo de obstrução das vias biliares por cálculo impactado; colecistite associada também contribui para a dor. O risco de obstrução biliar depende do tamanho do cálculo; quando pequeno, migra para as vias biliares e pode obstruí-las. Muitos pacientes com litíase biliar queixam-se de dor no hipocôndrio direito e intolerância a alimentos gordurosos. A impactação de um cálculo na bolsa de Hartmann ou no colo da vesícula favorece colecistite aguda (ver adiante). Outra complicação da colelitíase é aumento do risco de adenocarcinoma da vesícula biliar. A ultrassonografia é o método de escolha para seu diagnóstico, pois detecta virtualmente todos os cálculos maiores que 3 mm de diâmetro. Cerca de 70% dos cálculos biliares são radiolucentes, e dois terços dos radiopacos são pigmentares.

Colesterolose

Consiste no acúmulo de lipídeos nos macrófagos subepiteliais e, em menor grau, nas próprias células epiteliais. Colesterolose é encontrada em cerca de 10 a 25% das vesículas biliares retiradas cirurgicamente e em 10% das necrópsias; aparece principalmente em mulheres na quinta e sexta décadas de vida. Melhora da sintomatologia clínica após colecistectomia sugere que a colesterolose produz manifestações clínicas, mesmo na ausência de litíase. A etiologia é desconhecida. Em 50% dos casos, associa-se a litíase biliar.

Macroscopicamente, observam-se numerosos depósitos puntiformes difusos na mucosa. Quando presentes, os cálculos são de colesterol. Histologicamente, a mucosa encontra-se hiperplásica, notando-se agregados de macrófagos xantomatosos na lâmina própria dos vilos alongados. Pólipos de colesterol, geralmente múltiplos, são encontrados em 10% dos casos de colesterolose difusa; são pequenos, pediculados, com o maior eixo entre 0,4 e 1,0 cm.

Colecistite aguda

Colecistite aguda é responsável por 5 a 10% das colecistectomias, e em 90 a 95% dos casos está associada a colelitíase; nesses casos, é mais comum no gênero feminino, com idade média de 60 anos. Impactação de cálculo no ducto cístico ou na bolsa de Hartmann parece ser fator patogenético inicial. A impactação provoca irritação e necrose da mucosa e obstrui a drenagem; retenção biliar comprime os vasos e leva a isquemia da parede, facilitando infecção bacteriana. Além de obstrução por cálculo impactado e contaminação secundária por bactérias (p. ex., *Escherichia coli*, enterococos e alguns anaeróbios), a ação de fosfolipases do epitélio gera lisolecitina, a qual altera a camada de muco protetora da mucosa e expõe o epitélio à ação de sais biliares. Liberação de prostaglandinas também contribui para a inflamação.

Em 10% dos pacientes, colecistite aguda não se acompanha de litíase. Nesses casos, a inflamação parece ser precipitada por isquemia. As principais condições associadas são traumatismos graves, cirurgias, parto, queimaduras, doenças sistêmicas (p. ex., diabetes melito, câncer), transfusões sanguíneas múltiplas, septicemia, obstrução da vesícula biliar não calculosa (carcinoma, fibrose, anomalia congênita) e arterites. Esta forma de colecistite aguda é mais comum em homens e incide preferencialmente em pacientes debilitados, com mais de 65 anos de idade.

Clinicamente, os pacientes apresentam dor no hipocôndrio direito, febre, náuseas, vômitos e flatulência; alguns mostram icterícia discreta que, quando pronunciada, indica coledocolitíase. Algumas vezes, o quadro é de emergência clinicocirúrgica. Na colecistite acalculosa, as manifestações são menos evidentes, e o diagnóstico pode ser difícil, o que torna o caso mais grave, pois a demora no reconhecimento da doença e na conduta terapêutica pode resultar em complicações sérias e óbito.

A vesícula encontra-se aumentada de volume, distendida, com áreas de hemorragia e deposição de fibrina na serosa. A parede é espessada, podendo atingir 2 cm. Quando ocorre em vesícula com colecistite crônica prévia, encontra-se fibrose e volume normal ou diminuído. O conteúdo consiste em mistura de bile, pus e sangue ou coágulos sanguíneos. Quando o conteúdo purulento predomina e há obstrução, forma-se o *empiema da vesícula biliar*. Em alguns casos, aparecem úlceras na mucosa; em outros, existe material necrótico na superfície interna, semelhante ao que se vê na colite pseudomembranosa. Nos casos mais graves, toda a parede sofre necrose e torna-se verde-escura (*gangrena*). Microscopicamente, encontram-se edema acentuado, hiperemia, hemorragia e deposição de fibrina; o infiltrado é neutrofílico e atinge seu pico entre o terceiro e o quinto dias. Proliferação fibroblástica ocorre na segunda semana, quando são encontrados também linfócitos, plasmócitos, eosinófilos e macrófagos fagocitando bile, hemossiderina ou lipofuscina. As complicações principais são gangrena (2,5% dos casos) e perfuração (5 a 10% dos casos).

Colecistite crônica

Colecistite crônica, a doença mais frequente da vesícula biliar, associa-se a litíase em 95% dos casos. A doença ocorre mais em mulheres (3:1) e acomete pacientes preferencialmente na quinta e sexta décadas de vida. A patogênese é pouco conhecida. Ao contrário da colecistite aguda, obstrução biliar não é necessária. Microrganismos são isolados apenas em cerca de 30% dos casos. A maioria das vesículas removidas por colelitíase apresenta algum grau de inflamação crônica.

As manifestações clínicas mais comuns de colecistite crônica são náuseas, vômitos, dor abdominal intermitente, flatulência ou fenômenos dispépticos mal definidos. Em alguns casos, o quadro inicial relaciona-se com complicações da doença calculosa, como coledocolitíase, pancreatite aguda ou íleo paralítico.

A vesícula pode estar contraída ou ter tamanho normal ou mesmo aumentado. A parede tem espessura variável, e podem ser vistas aderências na serosa. Denomina-se *vesícula em porcelana* a vesícula biliar contraída, com extensa fibrose e calcificação da parede. A importância desta condição (menos de 0,5% das colecistectomias) é a sua associação com adenocarcinoma (20% dos casos).

Microscopicamente, a mucosa pode ser normal, plana ou ulcerada. Seios de Rokitansky-Aschoff, que representam herniações diverticulares da mucosa por entre feixes da camada muscular, estão presentes em 90% dos casos. A mucosa pode estar hiperplásica ou apresentar focos de metaplasia pilórica ou intestinal. A camada muscular encontra-se hipertrofiada e dissociada por fibrose, esta mais intensa na adventícia. O infiltrado inflamatório é predominantemente linfocitário. Em 5% dos casos, são vistos agregados linfoides com centros germinativos difusos em toda a parede, caracterizando a *colecistite crônica folicular*. Esta associa-se à febre tifoide ou a infecção por salmonelas, tendo sido descrita também em pacientes com colangite esclerosante primária.

Em alguns espécimes, existem agregados de macrófagos xantomatosos esboçando arranjo granulomatoso, em meio aos quais são vistos cristais de colesterol e células gigantes do tipo corpo estranho. Esta lesão, denominada *granuloma biliar, colegranuloma* ou *colecistite xantogranulomatosa*, associa-se a bile impactada nos seios de Rokitansky-Aschoff. Em até 10% dos casos, os colegranulomas são proeminentes e formam lesão macroscópica que simula neoplasia.

Adenomiomatose

Adenomiomatose ou hiperplasia adenomiomatosa é lesão hiperplásica caracterizada por proliferação do epitélio de revestimento que se invagina na camada muscular espessada, condição que não deve ser confundida com colecistite crônica contendo seios de Rokitansky-Aschoff. A lesão pode ser generalizada ou localizada; esta, também denominada adenomioma, localiza-se na região fúndica e é constituída por nódulos de 0,5 a 2,5 cm de diâmetro, não encapsulados. O aspecto histológico é semelhante nas duas formas, notando-se epitélio colunar em meio a feixes de células musculares lisas, com aspecto papilífero na superfície. Há discreta reação inflamatória, podendo ser visualizados colegranulomas.

Adenomiomatose está presente em 1 a 33% das vesículas. A lesão é mais frequente em mulheres, e em 50% dos casos está associada a colelitíase. A etiologia é controversa, mas acredita-se que seja processo adquirido, secundário a aumento da pressão intraluminal. Entre as causas desta última, estão cálculos, dobras epiteliais na região ístmica ou feixes anormais de musculatura lisa. Hipertrofia da musculatura lisa na região ístmica é observada em vesículas com adenomioma fúndico.

Hiperplasia | Metaplasia | Displasia

Hiperplasia pode associar-se a outras entidades, como colelitíase, colesterolose, adenomiomatose e leucodistrofia metacromática, ou pode ser primária (5% dos casos). Há dois tipos: hiperplasia vilosa e esponjoide (ou adenomatosa). A hiperplasia vilosa consiste em vilos alongados e revestidos por camada única de epitélio colunar sem atipias; parece ser precursora da colesterolose. Hiperplasia esponjoide caracteriza-se por coalescência dos vilos, forma padrão glandular e deve ser diferenciada da metaplasia pilórica. Hiperplasia do epitélio de revestimento pura é mal definida e confunde-se com fenômeno regenerativo.

Metaplasia na vesícula biliar pode ser de três tipos: gástrica, intestinal e escamosa, esta muito rara. Metaplasia pilórica, presente em 65 a 85% dos espécimes, caracteriza-se por lóbulos de glândulas de padrão pilórico dispersos na lâmina própria da mucosa. A imuno-histoquímica mostra positividade para lisozima, também característica das glândulas pilóricas. Metaplasia do epitélio gástrico foveolar é menos comum e caracteriza-se por células cuboides contendo maior quantidade de mucina do que o epitélio normal. Metaplasia intestinal é observada em 12 a 52% das vesículas e está associada a metaplasia pilórica.

Displasia, atipia epitelial e hiperplasia atípica referem-se ao epitélio com vários graus de pleomorfismo e hipercromasia nuclear, pseudoestratificação, alteração na relação núcleo/citoplasma e desorganização estrutural. Em geral, é dividida em dois graus, baixo e alto, incluindo-se no último o carcinoma *in situ*.

Assim como em outros órgãos do trato gastrointestinal (p. ex., estômago e esôfago), parece que a sequência metaplasia ' displasia ' carcinoma também existe na vesícula biliar. Uma das evidências que favorecem essa hipótese é o encontro de focos de metaplasia (73 a 92%) e displasia (85%) na periferia de carcinomas invasivos. As alterações displásicas ocorrem, em geral, em focos de metaplasia, tanto pilóricas como intestinais.

Adenoma

Adenoma da vesícula biliar é raro. Pode ser pediculado ou séssil e mede 0,3 a 2,5 cm. Microscopicamente, pode ser tubular, tubuloviloso ou viloso, como os adenomas colônicos. O adenoma é constituído por epitélio colunar simples, podendo haver aumento de volume e hipercromasia nucleares e até displasia. Quando múltiplos, denomina-se adenomatose.

Adenocarcinoma

O adenocarcinoma da vesícula biliar tem incidência variável, com taxas de 13 a 21/100.000 mulheres no Equador, Paquistão, Chile, Índia e países do Extremo Oriente, mas são bem mais raros em outros países das Américas e da Europa. O tumor é mais frequente na sétima década de vida, sendo a neoplasia encontrada na proporção de três mulheres para um homem. Os principais fatores associados são cálculos e inflamação crônica, encontrados em cerca de 90% dos casos. A neoplasia associa-se também a vesícula em porcelana, infecções repetidas das vias biliares e anomalias na junção dos ductos pancreático e biliar.

As duas principais sequências evolutivas são: (a) transição metaplasia intestinal ' displasia ' adenocarcinoma, geralmente com lesões planas, sem evidências para o diagnóstico por exames de imagem; (b) menos frequentemente, existe a sequência adenoma (tubular ou papilífero) ' adenocarcinoma, em que lesões elevadas, principalmente de base larga, sésseis, podem ser vistas à macroscopia.

Ainda que pouco conhecidos, os mecanismos moleculares parecem envolver as vias da carcinogênese no sistema digestivo. Mutações no gene *K-RAS* são mais frequentes em adenocarcinomas da vesícula biliar relacionados com anomalias na junção dos ductos pancreático e biliar do que nos demais tipos. Mutações no gene *TP53* são relatadas em 27 a 70% dos adenocarcinomas, sendo mais comuns nos éxons 5 e 8. Algumas alterações gênicas parecem ter significado prognóstico: enquanto as neoplasias com amplificação do *HER-2* mostram pior evolução, o grupo com expressão aumentada de p27 e reduzida de p21 parece ter prognóstico um pouco melhor.

Macroscopicamente, o tumor apresenta-se como: (1) massa vegetante, volumosa; (b) placas neoplásicas infiltrativas, de limites imprecisos; (c) padrão nodular irregular (Figura 23.81). Microscopicamente, a lesão forma glândulas, com reação desmoplásica, tal como nos adenocarcinomas pancreático e de outros sítios da árvore biliar. Os padrões predominantes são o tubular e o papilar. A variante papilar, com crescimento predominantemente exofítico, tem melhor prognóstico. Podem ser encontrados também os tipos mucinoso e gigantocelular. O padrão escamoso é raro; mais raro ainda é o adenoescamoso. Os carcinomas anaplásicos, altamente malignos, correspondem a 5% dos carcinomas da vesícula biliar.

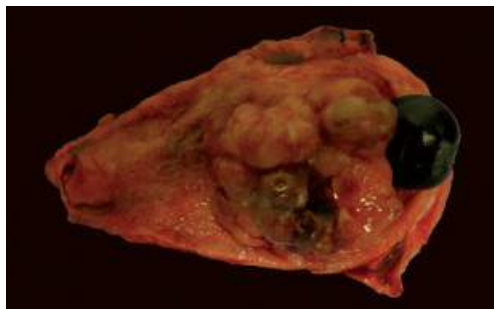



Figura 23.81 Adenocarcinoma da vesícula biliar. Lesão vegetante e infiltrativa, com áreas de necrose e hemorragia, associada a volumoso cálculo pigmentado. (Cortesia da Profa. Vivian Resende, Belo Horizonte, MG.)

As manifestações clínicas são inespecíficas e semelhantes às da colelitíase: dor abdominal, anorexia, icterícia, náuseas e

vômitos. Tais similaridades dificultam o diagnóstico pré-operatório, sendo tais neoplasias diagnosticadas, na maioria das vezes, em estádios muito avançados.

A disseminação do tumor se faz pelas vias linfática, sanguínea e intraperitoneal, sendo que metade dos pacientes apresenta metástases em linfonodos à época da cirurgia. A forma mais grave de disseminação é a extensão direta para os órgãos adjacentes, principalmente o fígado. Metástases a distância ocorrem sobretudo nos pulmões. Como o diagnóstico é geralmente tardio, o prognóstico é ruim, sendo que 95% dos pacientes têm sobrevida menor que cinco anos; as perspectivas prognósticas mais animadoras estão reservadas para os tumores papilares. Importante exceção são os carcinomas descobertos acidentalmente em colecistectomias. Para sua detecção, relatada em 0,1 a 6,5% das colecistectomias, dependendo da prevalência da neoplasia na região geográfica, os principais consensos internacionais recomendam o estudo macroscópico detalhado de todas as colecistectomias, com representação histológica de nódulos ou pólipos. Na ausência de lesões macroscópicas, a representação histológica de três fragmentos longos da vesícula parece suficiente para detectar aproximadamente 98% das neoplasias do órgão.

Uma vez vistas áreas displásicas ou neoplásicas, toda a vesícula precisa ser estudada microscopicamente, visando ao estadiamento, uma vez que as lesões iniciais, restritas à mucosa (pT1a), ou mesmo as que só invadem a muscular própria (pT1b) – a vesícula biliar não tem submucosa –, tendem a apresentar prognóstico muito melhor do que as que atingem a subserosa ou rompem a serosa. O acometimento de linfonodos regionais também é fator de pior prognóstico.

Outros tumores malignos podem acometer a vesícula biliar, entre eles sarcoma, que, embora raro, é muito agressivo, permitindo sobrevida de apenas alguns meses. A vesícula biliar pode ser sede ainda de melanoma, carcinoide, linfomas (sendo o primário muito raro) e, ocasionalmente, metástases de cânceres gástricos, pancreáticos ou pulmonares.

▸ Leitura complementar

Banff Working Group on Liver Allograft Pathology. Importance of liver biopsy findings in immunosuppression management: biopsy monitoring and working criteria for patients with operational tolerance. *Liver Transpl, 18*:1154-70, 2012.

BARASH, H R, GROSS, E, EDREI, Y *et al*. Accelerated carcinogenesis following liver regeneration is associated with chronic inflammation-induced double-strand DNA breaks. *Proc Natl Acad Sci USA*, 107(5):2207-12, 2010.

DI TOMMASO, L, SANGIOVANNI, A, BORZIO, M *et al.* Advanced precancerous lesions in the liver. *Best Pract Res Clin Gastroenterol, 27*:269-84, 2013.

FAUSTO, N, CAMPBELL, JS, RIEHLE, KJ. Liver regeneration. *J Hepatol, 57*:692-4, 2012.

FIEL, MI. Pathology of chronic hepatitis B and chronic hepatitis C. *Clin Liver Dis, 14*:555-75, 2010.

GEBHARDT, R, BALDYSIAK-FIGIEL, A, KRÜGEL, V *et al*. Hepatocellular expression of glutamine synthetase: an indicator of morphogen actions as master regulators of zonation in adult liver. *Prog Histochem Cytochem, 41*:201-66, 2007.

GOLDIN, RD, ROA, JC. Gallbladder cancer: a morphological and molecular update. *Histopathology, 55*:218-229, 2009.

HYTIROGLOU, P, SNOVER, DC, ALVES, V *et al*. Beyond “cirrhosis”: a proposal from the International Liver Pathology Study Group. *Am J Clin Pathol, 137*:5-9, 2012.

HÜBSCHER, SG. Transplantation pathology. *Semin Liver Dis, 29*(1):74-90, 2009.

International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. The International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. Pathologic diagnosis of early hepatocellular carcinoma: a report of the International Consensus Group for Hepatocellular Neoplasia. *Hepatology, 49*(2):658-64, 2009. Erratum in: *Hepatology, 49*(3):1058, 2009.

KLEINER, DE, BRUNT, EM, Van NATTA, M *et al.* Nonalcoholic Steatohepatitis Clinical Research Network. Design and validation of a histological scoring system for nonalcoholic fatty liver disease. *Hepatology, 41(6)*:1313-21, 2005.

KLEINER, DE, CHALASANI, NP, LEE, WM *et al.* Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology, 59(2)*:661-70, 2014. doi: 10.1002/hep.26709. Epub 2013 Dec 18. PubMed PMID: 24037963; PubMed Central PMCID: PMC3946736.

LIM, C, CAUCHY, F, AZOULAY, D *et al.* Tumour progression and liver regeneration – insights from animal models. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol, 10*:452-62, 2013.

NADER, LA, MATTOS, AA, BASTOS, GA. Burden of liver disease in Brazil. *Liver Int,34(6)*:844- 2014.

NAKANUMA, Y, TSUTSUI, A, REN, XS *et al.* What are the precursor and early lesions of peripheral intrahepatic cholangiocarcinoma? *Int J Hepatol*, 805973, 2014. doi: 10.1155/2014/805973. Epub 2014 Apr 22. Review. PubMed PMID: 24860673; PubMed Central PMCID: PMC4016917.

NAKANUMA, Y, SATO, Y. Hilar cholangiocarcinoma is pathologically similar to pancreatic duct adenocarcinoma: suggestions of similar background and development. *J Hepatobiliary Pancreat Sci, 21*:441-7, 2014.

NAULT, JC, BIOULAC-SAGE, P, ZUCMAN-ROSSI, J. Hepatocellular benign tumors–from molecular classification to personalized clinical care. *Gastroenterology, 144*:888-902, 2013.

NAVARRO, V, REDDY, R, TALWALKAR, JA *et al.*; Drug-Induced Liver Injury Network (DILIN). Hepatic histological findings in suspected drug-induced liver injury: systematic evaluation and clinical associations. *Hepatology, 59(2)*:661-70, 2014.

PARANAGUÁ-VEZOZZO, DC, ONO, SK, ALVARADO-MORA, MV *et al.* Epidemiology of HCC in Brazil: incidence and

risk factors in a ten-year cohort. *Ann Hepatol, 13(4)*:386-93, 2014.
PINATO, DJ, PIRISI, M, MASLEN, L, SHARMA, R. Tissue biomarkers of prognostic significance in hepatocellular carcinoma. *Adv Anat Pathol, 21*:270-84, 2014.
ROCKEY, DC, CALDWELL, SH, GOODMAN, ZD *et al.* Liver biopsy. *Hepatology, 49*:1017-1043. 2009.
ROSKAMS, T *et al.* Nomenclature of the finer branches of the biliary tree: canals, ductules and ductular reactions in human livers. *Hepatology*, *39*:1739-1745, 2004.
SASAKI, M, SATO, H, KAKUDA, Y *et al.* Clinicopathological significance of 'subtypes with stem-cell feature' in combined hepatocellular-cholangiocarcinoma. Liver Int. 2014 Apr 8. doi: 10.1111/liv.12563. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 24712771.
TRÉPO, C, CHAN, HL, LOK, A. Hepatitis B virus infection. *Lancet.* 2014 Jun 18. pii: S0140-6736(14)60220-8.
WANG, JH, CHANGCHIEN, CS, HU, TH *et al*. The efficacy of treatment schedules according to Barcelona Clinic Liver Cancer staging for hepatocellular carcinoma – Survival analysis of 3892 patients. *Eur J Cancer, 44*(7):1000-6, 2008.
WANLESS, IR. Physioanatomic considerations. *In*: SCHIFF, ER, SORREL, MF, MADDREY, WC. *Schiff's Diseases of the Liver*. 8. ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 1999: 3-37.
YEH, MM, BRUNT, EM. Pathological features of fatty liver disease. *Gastroenterology, 2014* Aug 7. pii: S0016-5085(14)00981-0. doi: 10.1053/j.gastro.2014.07.056. [Epub ahead of print] Review. PubMed PMID: 25109884.
YEH, MM, BRUNT, EM. Pathological features of fatty liver disease. *Gastroenterology, 147(4)*:754-64, 2014.
ZERBINI, MCN, GALLUCCI, SDD, MAEZONO, R *et al*. Liver biopsy in neonatal cholestasis: a review on statistical grounds. *Mod Pathol*, *10*:793-9, 1997.
ZUCMAN-ROSSI, J, JEANNOT, E, NHIEU, JT et al. Genotype-phenotype correlation in hepatocellular adenoma: new classification and relationship with HCC. *Hepatology. 43*(3):515-24, 2006.

24

Pâncreas Exócrino

Rosely Antunes Patzina

O pâncreas é uma glândula acessória do trato digestivo, retroperitoneal, posterior ao estômago e ao cólon transverso, localizado entre a curvatura do duodeno e o hilo esplênico. Trata-se de órgão alongado, com cerca de 20 cm de comprimento, lobulado, branco-amarelado, envolto por pseudocápsula de tecido conjuntivo frouxo. O pâncreas é dividido em cabeça, corpo e cauda. A drenagem da secreção para o duodeno é feita por: (1) ducto principal, ou de Wirsung, que se inicia na cauda do órgão e desemboca na papila maior ou de Vater, junto ao ducto biliar comum, recebendo ductos secundários em toda a sua extensão; (2) ducto acessório ou de Santorini, que recebe ductos secundários da porção anterossuperior da cabeça do órgão; pode desembocar na papila menor, presente em 40% dos adultos, localizada cerca de 2 cm acima da papila maior, ou fundir-se ao ducto principal, ainda dentro do pâncreas (Figura 24.1).

O pâncreas é composto por um componente exócrino e um componente endócrino (Figura 24.2). A porção endócrina, formada pelas ilhotas de Langerhans, será estudada no Capítulo 29. O pâncreas exócrino, que ocupa mais de 80% do órgão, é formado pelas *células acinares*, que produzem e secretam pró-enzimas digestivas, pelas *células centroacinares* e *ductulares*, envolvidas no metabolismo do bicarbonato, e pelas *células colunares ductais*, produtoras de mucina, que revestem todo o sistema de drenagem da secreção, desde os ductos interlobulares até os ductos de Wirsung e Santorini.

O pâncreas tem capacidade incomparável de síntese proteica, produzindo e secretando cerca de 20 diferentes tipos de enzimas necessárias para a digestão de proteínas, carboidratos e gorduras. Sua secreção ocorre em resposta a estimulação vagal e a dois hormônios produzidos no duodeno e no jejuno, a colecistocinina e a secretina, responsáveis, respectivamente, pela produção de suco pancreático rico em enzimas e bicarbonato. As enzimas pancreáticas têm atividades amilolítica (amilase), lipolítica (lipase e fosfolipase) e proteolítica (tripsina, quimiotripsina, carboxipeptidase e aminopeptidases). Como sua ativação ainda no interior das células pancreáticas poderia causar lesão celular, as enzimas são sintetizadas em forma de precursores inativos (pró-enzimas), ficando isoladas em grânulos de zimogênio intracelulares. A célula acinar protege-se ainda da ativação inapropriada de suas próprias enzimas por meio da produção e secreção de inibidores enzimáticos, como o PSTI (*pancreatic secretory trypsin inhibitor*). Na luz duodenal, uma enteropeptidase (enterocinase) presente na borda em escova dos enterócitos cliva o tripsinogênio em tripsina, e esta ativa as demais pró-enzimas.

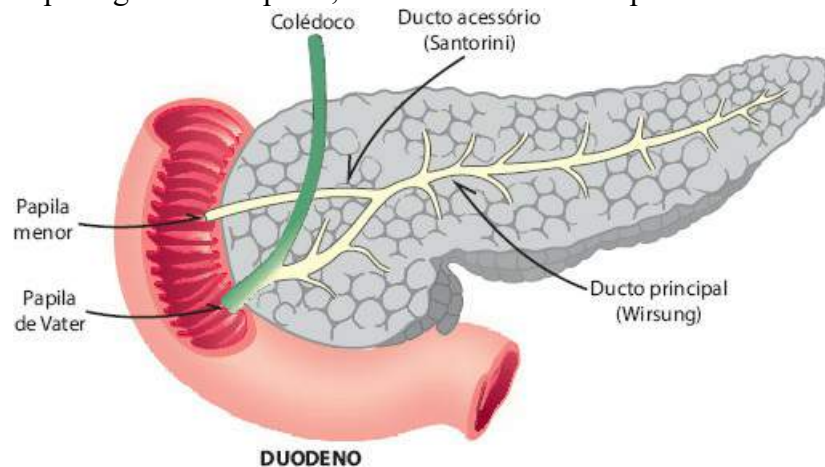



Figura 24.1 Aspecto macroscópico do pâncreas normal.

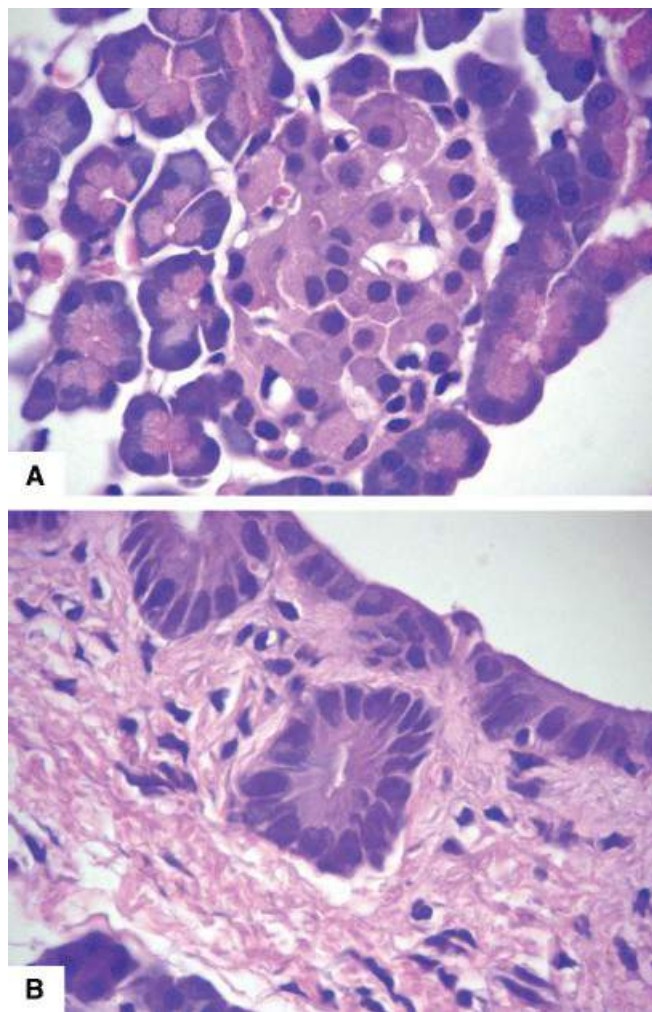



Figura 24.2 Aspecto histológico do pâncreas normal. **A.** Ácinos pancreáticos, com uma ilhota de Langerhans no centro. **B.** Epitélio ductal.

■ Fibrose cística

A fibrose cística é doença monogenética de herança autossômica recessiva, mais frequente em indivíduos caucasianos, que resulta de diversas mutações em um gene localizado no cromossomo 7 (gene *CFTR*). Diferentes mutações nesse gene provocam efeitos mais ou menos graves; a mais comum em caucasianos é a deleção do aminoácido fenilalanina na posição 508 da proteína CFTR (ΔF 508). O defeito funcional da proteína mutada é uma anormalidade no transporte de íons Cl^- na membrana apical de vários epitélios que resulta em secreções mais viscosas, mais espessas e de difícil eliminação. Com isso, formam-se rolhas ou tampões proteicos no interior dos ductos excretores, que acabam sendo obstruídos. Essa alteração é responsável por insuficiência pancreática, infecções pulmonares repetidas, bronquiectasia, obstrução intestinal no recém-nascido por mecônio espesso (íleo meconial), fibrose ou cirrose hepática e infertilidade masculina. Por tudo isso, trata-se de doença sistêmica, cujas manifestações iniciam-se geralmente na infância.

No pâncreas exócrino, a ausência do canal de Cl^- na membrana apical do epitélio dos ductos pancreáticos limita a secreção de bicarbonato de sódio e água para a luz ductal. Com isso, há hiperconcentração de proteínas na secreção que favorece sua precipitação na luz, resultando na formação de rolhas ou tampões proteicos e obstrução ductal. Como resultado, surgem atrofia acinar e fibrose progressivas, que resultam em insuficiência pancreática.

As alterações macroscópicas no pâncreas consistem em fibrose, cistos e substituição gordurosa do parênquima; litíase pode também ser encontrada. Os cistos podem ser microscópicos, medindo cerca de 1 a 3 mm, ou atingir até 5 cm. Algumas vezes, há substituição cística completa do parênquima ("cistose" pancreática). Microscopicamente, além da secreção eosinofílica nos grandes ductos, com graus variados de dilatação e fibrose periductal, vê-se precocemente dilatação acinar e de dúctulos, com acúmulo de material acidófilo (Figura 24.3), os quais vão sendo progressivamente destruídos e substituídos por fibrose. Pancreatite aguda é complicação pouco frequente, sendo devida à ruptura de ductos com extravasamento das enzimas proteolíticas.

Em virtude da perda do parênquima exócrino, há redução na síntese e na liberação das enzimas pancreáticas no duodeno, o que provoca má absorção intestinal, desnutrição e déficit de desenvolvimento. Manifestações clínicas e achados laboratoriais sugestivos de insuficiência pancreática são encontrados em 85 a 90% dos pacientes já durante os primeiros anos de vida. Um achado laboratorial valioso para o diagnóstico é a excreção aumentada de eletrólitos no suor (teste do suor).

O comprometimento do pâncreas endócrino é variável. O número de ilhotas de Langerhans pode estar aumentado, com

algumas ilhotas maiores que o normal, ou diminuído. Diabetes melito é relatado em apenas 1 a 2% das crianças acometidas, mas aumenta para 23% nos pacientes com 25 anos ou mais.

Hoje, o prognóstico da doença não é mais tão sombrio como no passado. Com diagnóstico cada vez mais precoce, os pacientes recebem suplementação das enzimas pancreáticas e podem ser convenientemente tratados das infecções pulmonares, muito comuns nesses indivíduos. Com essas medidas, a sobrevida média dos doentes aumentou bastante, podendo muitos deles chegar até a terceira década de vida.

▸ Anomalias congênitas

Pâncreas anular

Trata-se de anomalia rara do desenvolvimento embrionário na qual a cabeça do pâncreas envolve toda a circunferência do duodeno em sua segunda porção, como um anel, às vezes causando estenose deste. A anomalia é esporádica, mas pode ocorrer de forma familial, com aparente transmissão autossômica dominante. A lesão tem sido ainda associada a uma série de anomalias, como trissomia do cromossomo 21, atresia do esôfago com fístula traqueoesofágica e defeitos cardiovasculares. O pâncreas anular pode ser sede de pancreatite crônica.

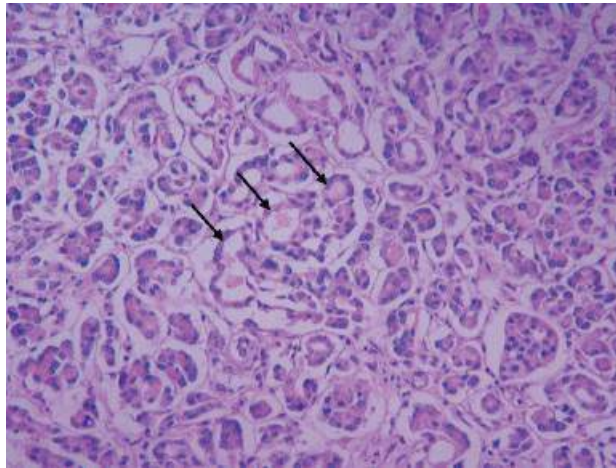



Figura 24.3 Fibrose cística. Alteração microcística dos ácinos, com retenção de secreção na luz (*setas*).

Pâncreas ectópico

Pâncreas ectópico ocorre nas fases iniciais do desenvolvimento embrionário do órgão e resulta na presença de parênquima pancreático em localização anômala. Pâncreas ectópico é mais frequente no estômago, seguido do duodeno e jejuno; raramente, pode ocorrer fora do trato gastrointestinal, como nos pulmões. A maioria localiza-se na submucosa do trato digestivo, evidenciando-se como uma lesão polipoide à endoscopia. Divertículo de Meckel pode também conter parênquima pancreático ectópico. O pâncreas ectópico é lesão incomum e raramente causa sinais ou sintomas clínicos, embora qualquer doença do pâncreas eutópico, inclusive neoplasias, possa também comprometê-lo. A lesão tem sido relatada ainda como componente da trissomia dos cromossomos 13 e 18.

Pâncreas *divisum*

Durante a sexta ou sétima semana do desenvolvimento embrionário, ocorre a fusão dos primórdios pancreáticos ventral e dorsal, formando o sistema ductal pancreático. O pâncreas *divisum* é uma anomalia caracterizada por fusão incompleta desses primórdios que resulta em drenagem independente das porções ventral (parte da cabeça) e dorsal (maior parte do órgão) do pâncreas por meio, respectivamente, das papilas maior e menor. Uma variedade mais rara resulta em drenagem de ambas as porções pela papila menor. Em função de a drenagem da secreção pancreática ser feita apenas ou predominantemente pela papila menor (estenose relativa), há maior risco de pancreatite crônica. O pâncreas *divisum* é a anomalia congênita pancreática mais comum, sendo sua incidência de 7% em necrópsias.

Cistos congênitos

As lesões císticas mais comuns do pâncreas são os pseudocistos, responsáveis por 75% dos cistos pancreáticos (ver *Pancreatites*). Outras lesões císticas incluem cistos neoplásicos (ver *Neoplasias*), cistos de retenção por obstrução e cistos congênitos; estes últimos são incomuns e raramente causam sintomas. Trata-se de cistos verdadeiros e, assim, são revestidos por epitélio colunar baixo e não se comunicam com o sistema ductal adjacente. Medem de poucos milímetros até 5 cm de diâmetro, e frequentemente são múltiplos e associados a doenças hereditárias, como a doença de von Hippel-Lindau e a doença policística renal. Lesões císticas únicas, grandes, não associadas a doenças genéticas, têm sido descritas em crianças.

▸ Pancreatites

Doença inflamatória do pâncreas ou pancreatite, na grande maioria das vezes de etiologia não infecciosa, pode ser aguda ou crônica. Os quadros morfológico e clínico das pancreatites variam bastante segundo a natureza, a duração e a intensidade das lesões. As principais formas de pancreatite estão descritas a seguir.

Pancreatite aguda

A pancreatite aguda apresenta amplo espectro de lesões, que varia desde a forma *edematosa* (ou intersticial), geralmente um quadro discreto e autolimitado, até a pancreatite *necro-hemorrágica*, cuja gravidade é proporcional à intensidade da lesão, podendo a mortalidade alcançar 10% dos casos se não houver infecção associada ou até 100% quando o tecido necrótico torna-se infectado. A incidência de pancreatite aguda tem grande variação geográfica e depende da causa. Relatos de necrópsia mostram prevalência que varia de 0,38 a 1,3% na população geral. Nos EUA, pancreatite aguda associa-se mais a ingestão abusiva de álcool, enquanto na Inglaterra e no Brasil a causa principal é a doença biliar calculosa; álcool e litíase biliar respondem por 80% dos casos de pancreatite aguda. Outras causas são obstrução dos ductos por outros agentes, hipercalcemia, hiperlipoproteinemia, traumatismos e fármacos. Porcentagem significativa (10%) dos casos é idiopática. A pancreatite aguda compromete preferencialmente adultos, da terceira à sexta décadas de vida, de ambos os gêneros. Se associada à doença biliar calculosa, é mais comum em mulheres; quando associada a alcoolismo, acomete mais homens.

Etiopatogênese

As causas mais importantes de pancreatite aguda são cálculos biliares e ingestão de álcool. Os mecanismos patogenéticos principais são obstrução ductal e lesão das células acinares. *Obstrução dos ductos pancreáticos* por qualquer causa, mas, sobretudo, por cálculos biliares impactados na papila de Vater, promove acúmulo de secreção a montante e aumento da pressão intraductal; com isso, há comprometimento do fluxo sanguíneo e isquemia, capaz de lesar células acinares. Com a destruição de células acinares, ocorre extravasamento de enzimas, as quais provocam lesões parenquimatosas e iniciam o processo inflamatório. Outras causas obstrutivas são menos comuns, como carcinoma pancreático ou da papila duodenal. Ascaridíase é causa frequente de pancreatite aguda em crianças de países em desenvolvimento, por causa da migração de vermes para o ducto pancreático e obstrução deste.

Agressão às células acinares também pode iniciar a pancreatite. Tal agressão é causada sobretudo pelo *álcool*, mas ocorre também por agentes infecciosos, medicamentos, traumatismos e isquemia. Muitas vezes, pancreatite aguda ocorre após consumo abusivo de álcool, embora somente 5% dos alcoólatras desenvolvam a doença. O etanol e seus metabólitos têm ação lesiva direta sobre as células acinares possivelmente pela geração de radicais livres. Lesão celular libera citocinas e induz inflamação. Além disso, o álcool estimula a secreção pancreática e promove contração do esfíncter de Oddi, o que aumenta a pressão intraductal. Como o álcool é em parte metabolizado no pâncreas, é aventado que seus metabólitos podem ativar a tripsina dentro das células acinares. Alguns autores admitem que o álcool não atua diretamente causando pancreatite aguda, mas torna o pâncreas mais sensível a outros agentes agressores.

Autodigestão do parênquima pancreático é o mecanismo patogenético mais aceito para explicar as lesões da pancreatite aguda, na qual ocorre ativação das enzimas digestivas dentro do próprio órgão, em vez de ocorrer apenas na luz intestinal. Em boa parte dos casos, as razões da ativação intrapancreática da tripsina são pouco conhecidas; hipóxia, traumatismos, infecções, endo e exotoxinas podem iniciar a ativação de pró-enzimas pancreáticas. Uma vez ativada, a tripsina, além de promover a autodigestão do parênquima, ativa outras pró-enzimas, como elastase e fosfolipase, que resultam, respectivamente, em lesão vascular (e, em consequência, hemorragia) e esteatonecrose. A tripsina também converte a pré-calicreína em calicreína, a qual promove liberação de bradicinina e substâncias vasoativas que produzem vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular e edema.

Pancreatite aguda associada a outras substâncias químicas corresponde de 2 a 5% dos casos. Tais agentes podem causar pancreatite por reação de hipersensibilidade ou por geração de metabólitos tóxicos. Quase uma centena de fármacos é relacionada com pancreatite aguda, sendo as mais comuns azatioprina, mercaptopurina, ácido valproico, estrogênios, tiazídicos, furosemida, metronidazol, pentamidina, sulfamidas e tetraciclinas. Veneno de escorpião e inseticidas organofosforados também têm sido implicados.

A *pancreatite aguda infecciosa* (1 a 3%), mais comum em crianças, tem como agentes etiológicos mais importantes o vírus da caxumba ou o vírus Coxsackie. Pancreatite aguda é mais comum em pacientes com AIDS do que na população geral, provavelmente por causa das várias infecções oportunistas que podem afetar o pâncreas. Causas traumáticas incluem traumatismo abdominal, cirurgias abdominais e pancreatite iatrogênica decorrente de colangiopancreatografia endoscópica, especialmente na esfincterotomia endoscópica.

A *pancreatite hereditária*, que se associa a anormalidades genômicas, caracteriza-se por crises recorrentes de pancreatite que se inicia na infância e pode tornar-se crônica. Os defeitos mais comuns são alterações nos genes do tripsinogênio (*PRSS1*) ou do inibidor de proteases tipo 1 (*SPINK1*). No primeiro caso, a tripsina torna-se resistente à inativação, enquanto no segundo a tripsina não sofre inibição. Nos dois casos, a maior atividade da tripsina leva a autodigestão pancreática. A Figura 24.4 resume os aspectos patogenéticos principais da pancreatite aguda necro-hemorrágica.

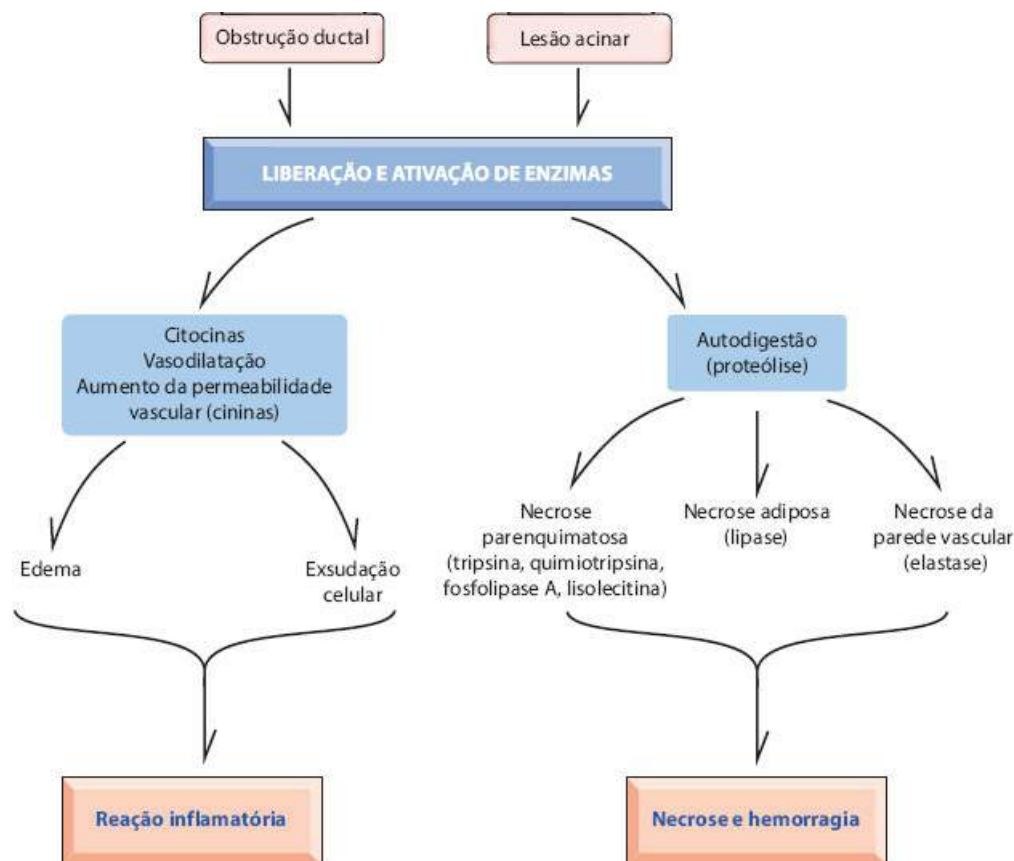



Figura 24.4 Aspectos patogenéticos da pancreatite aguda necro-hemorrágica. Obstrução ductal (litíase, etilismo, tumores etc.) reduz o fluxo sanguíneo e causa isquemia nos ácinos. Lesões acinares podem ocorrer também por agressão química (etilismo, medicamentos), traumatismos e infecções virais. Com a destruição das células acinares, há liberação de pró-enzimas, que são ativadas por mecanismos pouco claros e causam inflamação e audodigestão do parênquima.

A pancreatite aguda apresenta amplo espectro morfológico. As lesões básicas são: (1) edema; (2) necrose gordurosa (esteatonecrose); (3) necrose parenquimatosa; (4) destruição da parede vascular e hemorragia; (5) infiltrado inflamatório. O aspecto macroscópico da forma discreta é de intumescimento do órgão (pancreatite edematosa ou intersticial), com esteatonecrose focal, que se evidencia por pontilhado amarelo-gema, constituindo as chamadas "manchas em pingo de vela" (Figura 24.5). Necrose do parênquima pancreático ou hemorragia estão ausentes. Nos quadros graves, extensas áreas de esteatonecrose estendem-se por todo o órgão, acompanhadas de necrose do parênquima pancreático (pancreatite necrosante) e hemorragia (pancreatite necro-hemorrágica) (Figura 24.6). A hemorragia pode ficar restrita ao pâncreas ou comprometer também a gordura mesentérica. Por vezes, forma-se hematoma peripancreático. A necrose gordurosa situa-se na maioria dos casos na superfície do pâncreas, mas pode estender-se ao omento e ao retroperitônio, ou ainda à medula óssea e até mesmo ao tecido subcutâneo. Na cavidade peritoneal, encontra-se líquido turvo ou acastanhado, contendo, às vezes, glóbulos degordura.

Microscopicamente, na forma discreta (pancreatite edematosa) encontram-se afastamento dos lóbulos e ácinos por edema e escasso infiltrado inflamatório de polimorfonucleares. No tecido adiposo, encontram-se focos de esteatonecrose caracterizada por apagamento da estrutura tecidual, que adquire coloração basofílica devido à saponificação da gordura (Figura 24.7). Nesse processo, o glicerol e os ácidos graxos, liberados pela lise dos adipócitos, combinam-se com o cálcio. A forma edematosa é pouco observada na prática do patologista e costuma ser reversível. Na forma grave (pancreatite necro-hemorrágica), a esteatonecrose estende-se por áreas maiores e é acompanhada de necrose do parênquima pancreático e hemorragia. Inicialmente, observa-se necrose de grupos de ácinos, com infiltrado inflamatório de polimorfonucleares discreto (Figura 24.8); nas lesões mais graves, há destruição extensa de lóbulos e ductos, com infiltrado inflamatório polimorfonuclear exuberante, podendo formar abscessos (Figura 24.9). Nos casos graves, é frequente o encontro de trombos, o que agrava ainda mais a lesão parenquimatosa por causa da isquemia.

Como complicação, pode surgir pseudocisto pancreático, que se caracteriza por cavidade contendo suco pancreático, cuja parede, desprovida de revestimento epitelial, é constituída de fibrose ou tecido de granulação. Pode haver ou não comunicação com o sistema ductal do órgão. Pseudocisto resulta de autodigestão do parênquima e formação de um lago de suco pancreático extravasado, formando-se depois uma pseudocápsula. Os pseudocistos podem sofrer várias complicações, como fistulização para o intestino ou colédoco, hemorragia, ruptura e infecção. Esta última deve ser

diferenciada da necrose infectada do parênquima pancreático ou esteatonecrose, que costuma ser muito mais grave. Ruptura do pseudocisto pode causar peritonite.

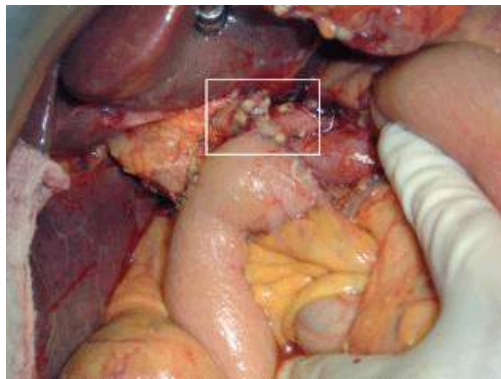



Figura 24.5 Pancreatite aguda. Focos de esteatonecrose na superfície pancreática ("manchas em pingo de vela").

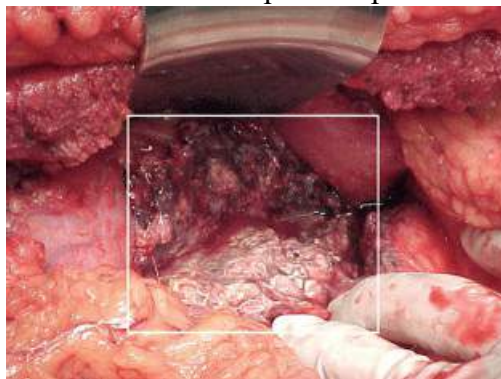



Figura 24.6 Pancreatite aguda necro-hemorrágica. Destruição total do pâncreas, que ficou transformado em uma massa necrótica e hemorrágica.

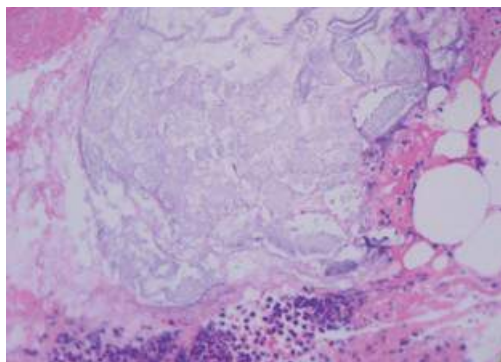



Figura 24.7 Esteatonecrose. Saponificação da gordura.

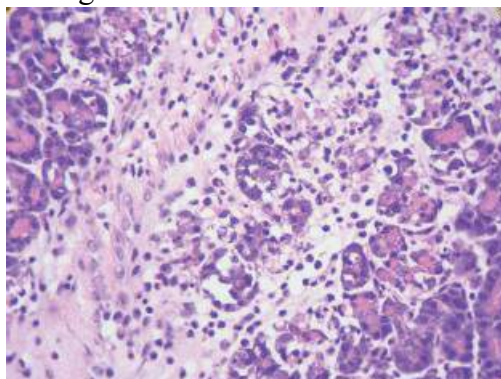



Figura 24.8 Pancreatite aguda. Necrose do parênquima e infiltrado inflamatório de polimorfonucleares.

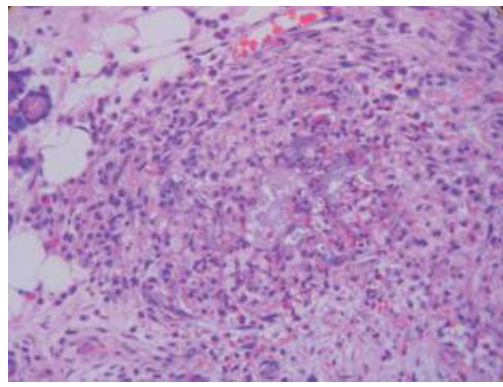



Figura 24.9 Pancreatite aguda com abscesso.

Aspectos clínicos

Pancreatite aguda manifesta-se por dor abdominal que se irradia para o dorso, em geral intensa, persistente, de início súbito, acompanhada de náuseas e vômitos. Febre baixa, taquicardia e hipotensão não são raros. Em muitos pacientes, a hipotensão arterial pode chegar ao estado de choque, em consequência da perda de líquidos para a cavidade, hemorragias e liberação de substâncias vasoativas. Quando intensa, a hemorragia pode dissecar planos de fáscias musculares e exteriorizar-se como equimose no flanco (sinal de Gray Turner) ou na região umbilical (sinal de Cullen). Obstrução do colédoco por compressão pode causar icterícia. Muitas vezes, pancreatite aguda constitui emergência médica, configurando-se quadro de abdome agudo.

Achados laboratoriais incluem níveis séricos elevados de amilase nas primeiras 24 h e, posteriormente, de lipase, no terceiro e quarto dias. Hipocalcemia resulta da deposição de cálcio no tecido adiposo necrótico (saponificação) e, quando persistente, é sinal de mau prognóstico. Exames de imagem, como tomografia computadorizada, mostram pâncreas aumentado de tamanho e, nos casos mais graves, evidenciam esteatonecrose e necrose pancreática.

A gravidade do quadro clínico depende da intensidade e da extensão da lesão pancreática. A maioria dos pacientes tem pancreatite discreta ou edematosa e recupera-se totalmente; nos casos de pancreatite grave ou necro-hemorrágica, no entanto, a mortalidade é alta. Síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA, ou dano alveolar difuso, ver Capítulo 14), coagulação intravascular disseminada e insuficiência renal aguda (necrose tubular aguda, Capítulo 17) são as complicações mais comuns. Complicações posteriores são abscessos e pseudocistos; estes últimos podem ou não se tornar infectados. O Quadro 24.1 resume as principais consequências e complicações da pancreatite aguda.

Quadro 24.1 Consequências e complicações da pancreatite aguda
Hipotensão arterial
Choque
Dano alveolar difuso (DAD) ou síndrome da angústia respiratória aguda (SARA)
Coagulação intravascular disseminada
Insuficiência renal aguda
Abscesso pancreático
Pseudocisto
Obstrução duodenal e do colédoco (icterícia)

Pancreatite crônica

Pancreatite crônica é a inflamação persistente do pâncreas acompanhada de destruição do parênquima, fibrose e, consequentemente, perda progressiva da função do órgão. Embora a prevalência da pancreatite crônica sofra variações geográficas, tem sido estimada em 0,04 a 5% da população geral; relatos de necrópsia mostram prevalência de 0,18 a 2,8%. De acordo com a extensão das lesões, a doença pode ser discreta, moderada ou grave. Habitualmente, evolui com quadro doloroso abdominal e insuficiência pancreática, acompanhada ou não de crises repetidas de pancreatite aguda. Na sua evolução, encontram-se hipotrofia acinar e fibrose, que podem ser focal, segmentar ou difusa, com perda inicial da função exócrina e, posteriormente, também da função endócrina.

Etiopatogênese

A causa mais comum de pancreatite crônica é o alcoolismo. Os pacientes geralmente têm história de ingestão alcoólica prolongada (10 a 15 anos), são homens em sua maioria e situam-se preferencialmente na quarta década de vida. A pancreatite crônica pode ainda ser hereditária, estar associada a outras doenças (p. ex., hiperparatireoidismo) ou representar complicação

de radioterapia abdominal. Qualquer fator que obstrua o sistema ductal pode também causar pancreatite crônica segmentar distal à obstrução, com hipotrofia acinar, fibrose e dilatação ductal. Anomalias congênitas (p. ex., pâncreas *divisum*), estenoses pós-inflamatórias ou pós-traumáticas, cálculos e neoplasias são exemplos de causas de pancreatite crônica dita obstrutiva. Existe ainda grande número de casos idiopáticos, representando 25% dos pacientes nos EUA.

Na *pancreatite alcoólica*, admite-se haver hipersecreção proteica pelas células acinares induzida pelo álcool sem haver secreção proporcional de água e bicarbonato pelas células centroacinares/ductulares; com isso, a secreção produzida, mais espessa, forma tampões proteicos intraductais que acabam por obstruir os pequenos ductos. A precipitação de cálcio sobre os tampões proteicos resulta na formação de cálculos intraductais comumente observados nessa pancreatite, razão pela qual ela é conhecida também como *pancreatite crônica calcificante*.

Muitos autores admitem a possibilidade de que crises repetidas de pancreatite aguda evoluiriam para pancreatite crônica. Trata-se da hipótese "necrose-fibrose", em que episódios repetidos de destruição parenquimatosa são seguidos de fibrose progressiva. Estudos recentes indicam que citocinas liberadas nesse processo estimulam as células estreladas pancreáticas a sintetizar fibras colágenas, a exemplo do que acontece com as células estreladas do fígado. Entre outros fatores, o álcool e seus metabólitos estimulariam tais células a produzir colágeno.

Uma forma recentemente descrita é a *pancreatite autoimune* (AIP), que é uma das manifestações da doença associada à IgG_4. Esta faz parte de uma doença autoimune sistêmica ou é lesão isolada. Clinicamente, o quadro pode simular adenocarcinoma do pâncreas. A doença responde bem aos corticosteroides.

O pâncreas mostra aumento da consistência e aspecto nodular grosseiro, por vezes considerado análogo ao aspecto do fígado com cirrose. O tamanho do órgão varia de acordo com a intensidade e a duração do processo, podendo apresentar-se normal, aumentado ou diminuído de volume. O sistema ductal encontra-se frequentemente dilatado, por causa de estenose cicatricial, de fibrose periductal ou de cálculos na luz dos ductos (Figura 24.10). Calcificações parenquimatosas são raras. Pseudocistos formam-se por autodigestão em um surto de pancreatite aguda ou por obstrução ductal, aumento da pressão e ruptura do ducto, com destruição parenquimatosa e formação de cavidade cuja parede é constituída por fibrose e infiltrado inflamatório mononuclear; pode haver ou não comunicação da cavidade com o sistema ductal. Esses cistos são indistinguíveis daqueles formados na pancreatite aguda, exceto pela sua localização mais central. Por vezes, porém, há preservação do epitélio do ducto dilatado, quando são chamados de cistos de retenção. As mesmas complicações comentadas para os pseudocistos na pancreatite aguda são também encontradas na pancreatite crônica: fistulização para o intestino ou colédoco, hemorragia, ruptura e infecção.

Microscopicamente, observam-se hipotrofia acinar, que se caracteriza no início por diminuição dos grânulos de zimogênio das células acinares e dilatação da luz dos ácinos, os quais se tornam semelhantes a dúctulos, mantendo-se a arquitetura lobular. Esses "dúctulos" e os ductos intra e interlobulares contêm material proteináceo eosinofílico na luz dilatada (Figura 24.11). Mais tarde, os ácinos desaparecem e são substituídos por fibrose, restando apenas elementos ductulares que parecem dúctulos verdadeiros em meio ao tecido conjuntivo. Os ductos maiores podem apresentar epitélio hipotrófico, hiperplásico ou com metaplasia escamosa. As lesões têm distribuição lobular, e lóbulos normais podem aparecer lado a lado com lóbulos lesados. Cálculos podem formar-se na luz dos ductos, principalmente quando a pancreatite é de etiologia alcoólica.

A fibrose, de início com distribuição intra e perilobular, preservando a arquitetura lobular, evolui com substituição acinar extensa. Na fase avançada, evidenciam-se somente estruturas ductais e ilhotas de Langerhans, que são mais resistentes. No início, as ilhotas mantêm-se preservadas e ficam envolvidas por tecido conjuntivo (Figura 24.12); com a evolução das lesões, elas também sofrem hipotrofia. Infiltrado inflamatório mononuclear permeia a fibrose, na maioria das vezes, é discreto.

Na pancreatite autoimune, encontram-se infiltrado de mononucleares, rico em plasmócitos produtores de IgG4, em correspondência com ductos e na parede de veias (venulite), além de fibrose acentuada.

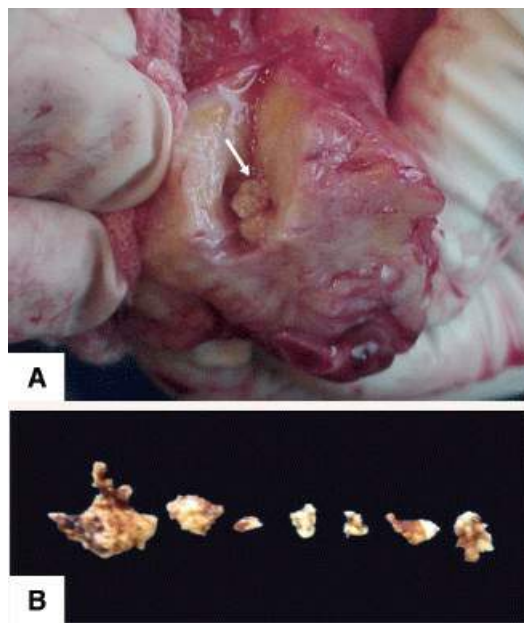



Figura 24.10 A. Pancreatite crônica com cálculo na luz ductal (*seta*). **B.** Vários cálculos pancreáticos.

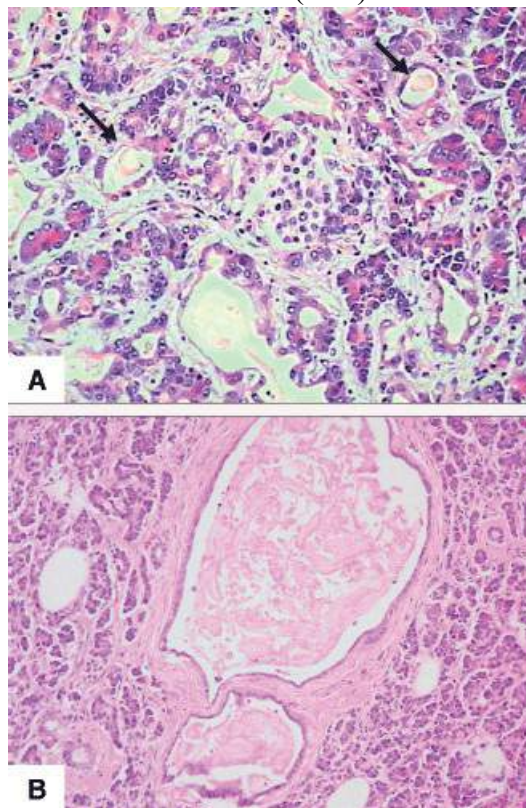



Figura 24.11 Pancreatite crônica. **A.** Atrofia acinar com dilatação dos lumens (*setas*). **B.** Material proteico na luz de grandes ductos.

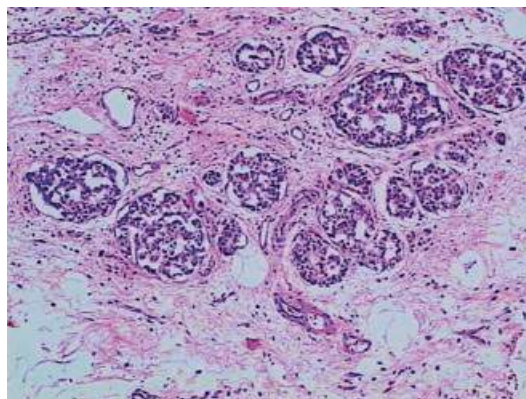



Figura 24.12 Pancreatite crônica. Ilhotas de Langerhans remanescentes e hiperplásicas em meio a fibrose.

Aspectos clínicos

As principais manifestações clínicas são dor abdominal e emagrecimento. Sinais de insuficiência pancreática exócrina e

endócrina podem estar presentes. A dor pode ser recorrente e semelhante à encontrada na pancreatite aguda ou contínua e de menor intensidade; pode ainda estar acompanhada de febre baixa e aumento da amilase sérica. A forma recorrente em geral é desencadeada pelo uso abusivo de álcool. Raramente, a doença é silenciosa e manifesta-se desde o início por insuficiência pancreática. Icterícia está presente em cercade 20% dos casos e deve-se a estreitamento fibroso do colédoco ou a compressão por pseudocistos. Emagrecimento e esteatorreia são os primeiros sinais de insuficiência pancreática, esta resultante da destruição do componente exócrino. Mais tarde, manifestações de diabetes melito denunciam o comprometimento da porção endócrina. Hipotrofia do órgão e calcificações vistas por exames de imagem sugerem o diagnóstico. Pseudocistos são encontrados em 10% dos casos.

▶ Neoplasias

As neoplasias pancreáticas originam-se dos três tipos celulares encontrados no pâncreas normal: células ductais dos grandes ductos e ductulares/centroacinares, células acinares (pâncreas exócrino) e células endócrinas (pâncreas endócrino). Este último grupo compreende as neoplasias neuroendócrinas e será estudado no Capítulo 29. De acordo com o seu comportamento, os tumores do pâncreas exócrino foram por muito tempo divididos em benignos e malignos. Recentemente, adicionou-se uma terceira categoria, a das lesões pré-malignas (*neoplasia intraepitelial pancreática*, de baixo ou alto grau). Em 2010, a Organização Mundial da Saúde (OMS) lançou a mais nova versão de sua classificação de tumores pancreáticos, que se baseia em critérios histológicos e de comportamento clínico (Quadro 24.2). Existem ainda tumores não epiteliais, que incluem neoplasias mesenquimais benignas e malignas e linfomas, ambos muito raros. As neoplasias pancreáticas podem ser sólidas ou císticas.

Quadro 24.2 Classificação histológica dos tumores do pâncreas exócrino (OMS, 2010)
Benignos
Cistadenoma seroso
Cistadenoma acinar
Lesões pré-malignas
Neoplasia intraepitelial pancreática grau III
Neoplasia cística mucinosa com displasia de baixo, moderado ou alto grau
Neoplasia mucinosa papilífera intraductal com displasia de baixo, moderado ou alto grau
Neoplasia túbulo-papilífera intraductal
Malignos
Adenocarcinoma ductal
Cistadenocarcinoma seroso
Neoplasia cística mucinosa associada a carcinoma invasivo
Neoplasia mucinosa papilífera intraductal associada a carcinoma invasivo
Carcinoma e cistadenocarcinoma de células acinares
Pancreatoblastoma
Neoplasia sólida-pseudopapilífera

Neoplasias císticas mucinosas

Neoplasias císticas mucinosas representam aproximadamente 2 a 5% das neoplasias do pâncreas exócrino e ocorrem quase exclusivamente em mulheres, na quinta década de vida. A grande maioria compromete corpo e cauda do pâncreas (80%). Macroscopicamente, trata-se de tumores pseudoencapsulados, uni ou multiloculares, que não se comunicam com o sistema ductal normal do pâncreas adjacente (Figura 24.13). Microscopicamente, a lesão é constituída por cistos revestidos por epitélio colunar produtor de mucina, podendo apresentar diferenciação intestinal e estroma de tipo ovariano (Figura 24.14). De acordo com o grau de atipia, os tumores são classificados como neoplasia cística mucinosa com displasia de baixo, moderado ou alto grau ou associada a adenocarcinoma invasivo. A principal manifestação clínica é dor abdominal. O prognóstico depende do grau de displasia e de eventual invasão do parênquima adjacente. Diferentemente dos tumores serosos, pode haver elevação dos marcadores tumorais séricos (CA19.9 e CEA). O prognóstico depende do grau de displasia e de eventual invasão do parênquima adjacente.

Figura 24.13 Neoplasia cística mucinosa. Lesão cística multiloculada contendo material mucoide.

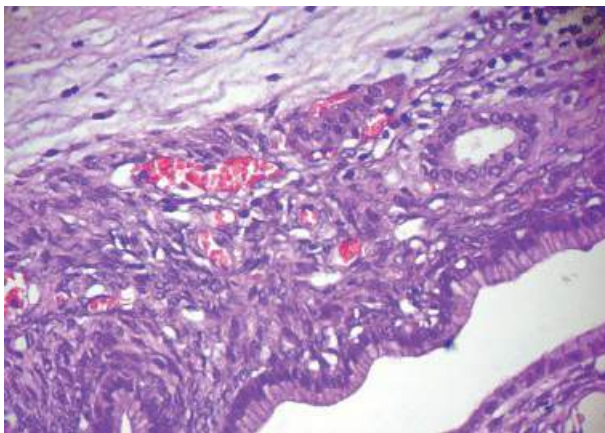



Figura 24.14 Neoplasia cística mucinosa com displasia de baixo grau. Lesão formada por epitélio colunar alto sem atipia e estroma do tipo ovariano.

Neoplasias mucinosas papilíferas intraductais

Neoplasias mucinosas papilíferas intraductais são tumores que se originam no epitélio colunar produtor de mucina que reveste os ductos, porém, em vez de formarem cistos não comunicantes com o sistema ductal normal do órgão, crescem para dentro da luz de grandes ductos formando estruturas vegetantes de aspecto papilífero, com dilatação destes (Figuras 24.15 e 24.16). De acordo com o grau de atipia, são também classificados como neoplasia mucinosa papilífera intraductal com displasia de baixo, moderado ou alto grau ou ainda associada a adenocarcinoma invasivo. Estes tumores foram separados dos tumores císticos mucinosos há poucas décadas; sua incidência, portanto, embora baixa, ainda não é bem determinada. Tais tumores acometem mais homens, na sexta década de vida.

Neoplasias císticas serosas

Neoplasias císticas serosas constituem neoplasias epiteliais císticas que se originam de células ductulares/centroacinares, ricas em glicogênio. A grande maioria corresponde a tumores benignos, representando 1 a 2% dos tumores do pâncreas exócrino. Comprometem mais indivíduos do gênero feminino (70%), na sexta década de vida. Trata-se de tumores solitários que se localizam mais no corpo e na cauda do pâncreas (50 a 75%) e apresentam área central fibrosa estrelada que facilita seu diagnóstico por imagem (Figura 24.17). Microscopicamente, são constituídos por vários microcistos revestidos por epitélio cuboide baixo (aspecto de esponja) (Figura 24.18). Um terço dos pacientes não apresenta sintomas, e os demais têm dor abdominal. O prognóstico é muito bom, com cura após ressecção cirúrgica. A variante maligna é muito rara, com poucos casos descritos.

Neoplasia sólida pseudopapilífera

Também conhecida como Tumor de Frantz, trata-se de um grupo de neoplasias raras, de origem indeterminada, na maioria dos casos de comportamento benigno, que comprometem preferencialmente mulheres adolescentes ou jovens. Muitas vezes, os pacientes são assintomáticos e não há elevação de marcadores tumorais séricos. Macroscopicamente, a lesão forma grande massa bem delimitada, habitualmente com extensa necrose e hemorragia. À microscopia, encontram-se padrões sólido e pseudopapilífero (Figura 24.19); suas células são positivas para α_1-antitripsina (Figura 24.20) e CD10. A remoção cirúrgica é curativa na quase totalidade dos casos.

Figura 24.15 Neoplasia mucinosa papilífera intraductal. Lesão vegetante no interior da luz ductal.

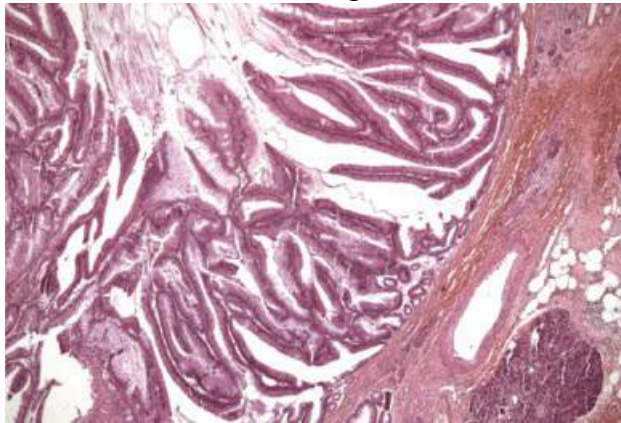



Figura 24.16 Neoplasia mucinosa papilífera intraductal. Tumor formado por epitélio colunar alto com atipias, formando papilas.

Figura 24.17 Cistadenoma seroso. Estrutura cística multiloculada contendo material seroso.

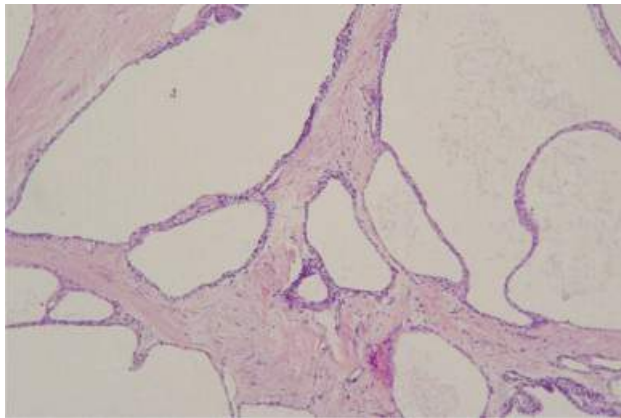



Figura 24.18 Cistadenoma seroso. Cistos revestidos por epitélio cuboidal baixo, sem atipia.

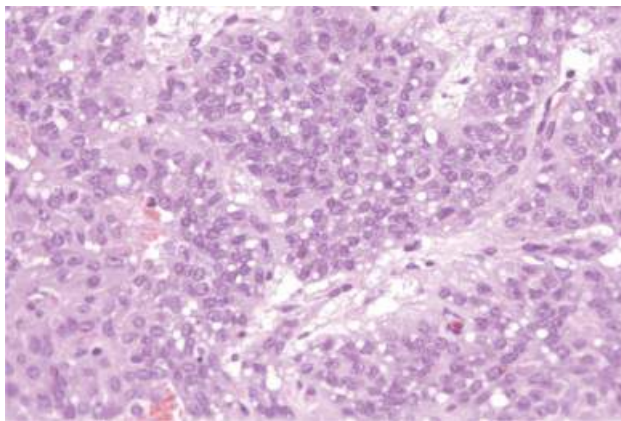



Figura 24.19 Neoplasia sólida pseudopapilífera. Padrão sólido.

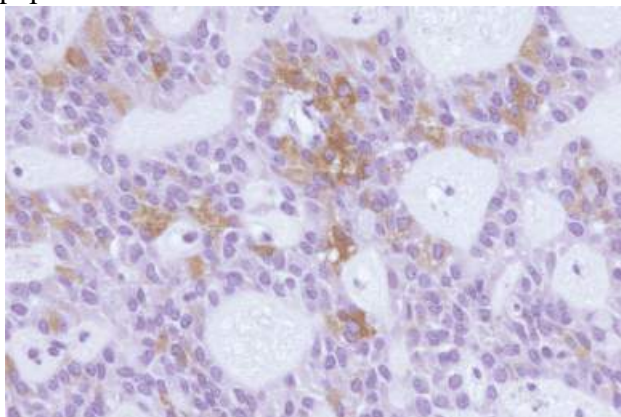



Figura 24.20 Neoplasia sólida pseudopapilífera. Imuno-histoquímica para α_1-antitripsina.

Adenocarcinoma ductal

O adenocarcinoma ductal origina-se do epitélio dos grandes ductos e é a neoplasia pancreática mais frequente e mais importante, correspondendo a 90 a 95% de todos os tumores do órgão. O tumor compromete predominantemente indivíduos do gênero masculino, é mais comum em negros, com idade entre 60 e 80 anos, sendo muito raro abaixo de 40 anos. Apesar de a associação não ser totalmente clara, a neoplasia é mais frequente em países desenvolvidos e áreas urbanas.

Embora inúmeros fatores tenham sido extensamente pesquisados, somente tabagismo e dieta rica em gordura e pobre em fibras mostram aumento de risco significativo. A associação entre adenocarcinoma e pancreatite crônica continua sendo assunto controverso. A pancreatite crônica hereditária, no entanto, associa-se comprovadamente a maior incidência dessa neoplasia.

Como em outros cânceres, também no adenocarcinoma pancreático existem anormalidades em oncogenes (*RAS*) e genes supressores de tumor (*TP53*), além de alterações na metilação de certos genes (*CDKN2A*).

A cabeça do pâncreas é a sede principal do adenocarcinoma ductal (60 a 70% dos casos). Devido à icterícia obstrutiva por obstrução do ducto biliar comum, os tumores da cabeça são diagnosticados mais precocemente do que os do corpo ou da cauda do pâncreas e são, por isso, lesões menores, em média 2,5 a 3,5 cm, enquanto os últimos têm diâmetro de 5,0 a 7,0 cm. Os tumores da cabeça do órgão frequentemente comprometem o ducto pancreático principal, provocando pancreatite crônica obstrutiva (obstrução dos grandes ductos provoca retenção de secreções e dilatação a montante). Nos casos avançados, o tumor pode atingir por contiguidade a papila duodenal e o duodeno. Os tumores da cauda do pâncreas, diagnosticados mais tardiamente, comumente invadem baço, suprarrenal esquerda e estômago. O tumor apresenta aos cortes consistência firme, coloração branco-amarelada e margens de padrão infiltrativo (Figura 24.21). Hemorragia e necrose são incomuns, porém microcistos podem ser vistos.

Histologicamente, os adenocarcinomas ductais são graduados como bem, moderadamente ou pouco diferenciados. A maioria é bem ou moderadamente diferenciada e forma estruturas ductais e glandulares revestidas por epitélio colunar ou cuboide, com atipia discreta ou moderada e evidente padrão infiltrativo (Figura 24.22). O estroma fibroso é abundante, o que confere consistência firme à lesão. O epitélio neoplásico produz mucinas sobretudo ácidas (como os ductos interlobulares) e, focalmente, mucinas neutras (como os grandes ductos do pâncreas normal) e, portanto, positivas nas colorações de azul alciano e PAS.

Atividade mitótica, hemorragia e necrose são encontradas mais nos tumores pouco diferenciados; nestes, o estroma fibroso é menos evidente, e a produção de mucinas é menor, por vezes ausente. Uma característica marcante dos

adenocarcinomas ductais pancreáticos é a tendência à infiltração perineural (Figura 24.23), frequentemente levando a extensão do tumor para o retroperitônio.

O adenocarcinoma ductal pancreático pode apresentar algumas variantes histológicas, com comportamento biológico semelhante, que são o carcinoma mucinoso não cístico ou coloide, o carcinoma de células em anel de sinete, o carcinoma adenoescamoso, o carcinoma hepatoide, o carcinoma medular e o carcinoma indiferenciado. O carcinoma indiferenciado (anaplásico ou com células gigantes tipo osteoclastos) tem evolução ainda menos favorável do que os demais.

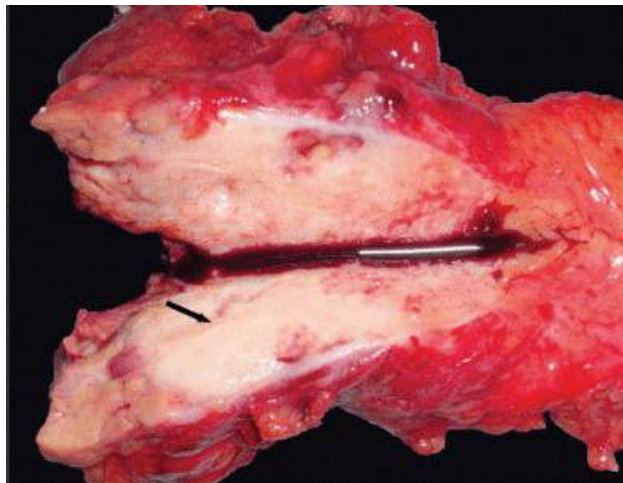



Figura 24.21 Adenocarcinoma ductal. Lesão pouco delimitada, esbranquiçada e firme (*seta*).

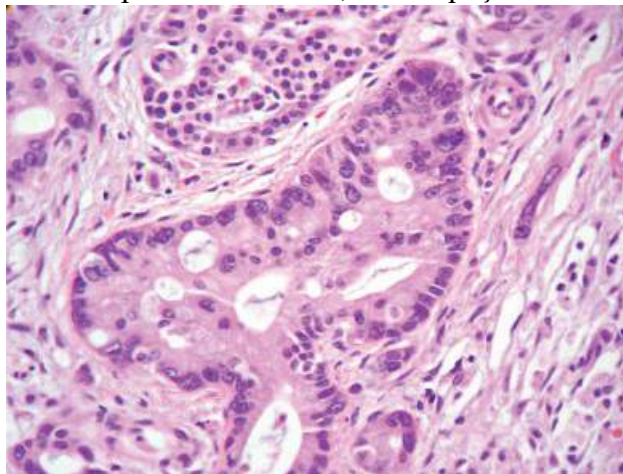



Figura 24.22 Adenocarcinoma ductal moderadamente diferenciado.

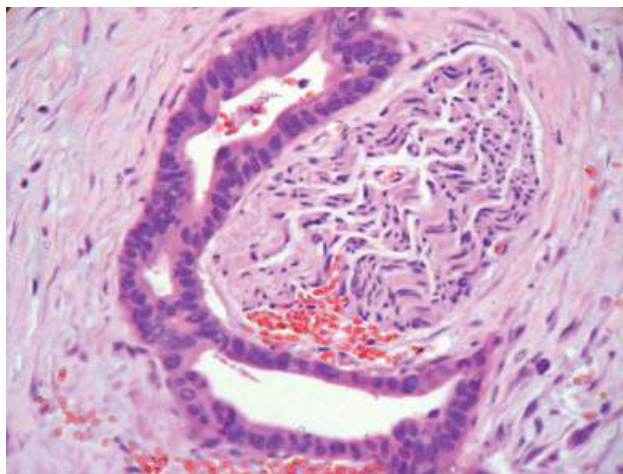



Figura 24.23 Infiltração perineural de adenocarcinoma ductal.

Aspectos clínicos

O tumor tende a ser insidioso, manifestando-se tardiamente por dor abdominal (50%), perda de peso (50%) e icterícia obstrutiva (20%). Diabetes melito, geralmente de início recente, ocorre em 70% dos casos. Outras manifestações incluem sinais e sintomas de pancreatite, tromboflebite migratória (síndrome de Trousseau), hipoglicemia, hipercalcemia e endocardite trombótica não infecciosa. Metástases em linfonodos (sobretudo peripancreáticos e mesentéricos) são comuns; pela via hematogênica, as metástases comprometem, em ordem de frequência, fígado, pulmões, suprarrenais, rins, ossos, cérebro e pele.

O diagnóstico pode ser feito por meio de métodos de imagem, como ultrassonografia e tomografia computadorizada, podendo-se associar quando possível a biópsia por endoscopia e a pesquisa de marcadores tumorais séricos, especialmente o CA19.9.

O prognóstico do adenocarcinoma ductal pancreático é muito ruim. Sobrevida de cinco anos ocorre em menos de 5% dos casos.

Carcinoma de células acinares

O carcinoma de células acinares é neoplasia que forma ácinos pancreáticos e produz enzimas pancreáticas. Representa 1% dos tumores do pâncreas exócrino e acomete mais homens na sexta década de vida. Manifesta-se por dor abdominal e perda de peso. Síndrome da hipersecreção de lipase, caracterizada por necrose da gordura subcutânea e poliartralgia, ocorre em 10 a 15% dos casos. Macroscopicamente, forma nódulos bem delimitados, por vezes múltiplos; raramente, pode formar cistos. O prognóstico é ruim e parece depender do tamanho do tumor no momento do diagnóstico.

Pancreatoblastoma

É neoplasia bastante rara que compromete crianças, com idade média de quatro anos, predominantemente no gênero masculino. O tumor tem diferenciação acinar, contém ninhos de células escamosas e, ocasionalmente, apresenta grupos de células neuroendócrinas.

▸ Leitura complementar

APTE, MV, HABER, TJ, APPLEGATE, TL. Periacinar stellate shaped cells in rat pancreas: identification, isolation, and culture. *Gut, 43*:128-133, 1998.

APTE, MV, WILSON, JS. Alcohol-induced pancreatic injury. *Best Practice and Research Clinical Gastroenterology, 17*:593-612, 2003.

BOSMAN, FT, CARNEIRO, F, HRUBAN, RH, THEISE, ND. WHO Classification of Tumors of Digestive System. Lyon, IARC, 2010.

BRAGANZA, JM, LEE, JH, McCLOY, RF *et al*. Chronic pancreatitis. Lancet, 377:1184-97, 2011.

FROSSARD, JL, STEER, ML, PASTOR, CM. Acute pancreatitis. Lancet, 371:143-52, 2008.

KEITH, RG. Definition and classification of chronic pancreatitis. *World J. Surg*. *27*:1172-1174, 2003.

KLÖPPEL, G, CAPELLA, C, SOLCIA, E. *Tumors of the Pancreas*. Washington, DC, AFIP, 1997.

LACK, EE. *Pathology of the Pancreas, Gallbladder, Extrahepatic Biliary Tract, and Ampullary Region*. New York, Oxford University Press, 2003.

MEWS, P, PHILLIPS, P, FAHMY, R. Pancreatic stellate cells respond to inflammatory cytokines: potential role in chronic pancreatitis. *Gut, 50*:535-541, 2002.

PANDOL, SJ, GUKOVSKY, I, SATOH, A. Emerging concepts for the mechanism of alcoholic pancreatitis from experimental models. *J. Gastroenterology, 38*:623-628, 2003.

PARK, DH, KIM, MH, CHARI, ST. Recent advances in autoimmune pancreatitis. *Gut, 58*:1680-1689, 2009.

25

Sistema Hemolinfopoético

Fernando Augusto Soares ■ José Vassallo ■ Roberto Pinto Paes ■ Tereza Cristina Bortolheiro ■ Tomás Zecchini Barrese

Organização geral do tecido linfoide

Os órgãos linfoides podem ser primários ou secundários. Os primários são aqueles em que ocorre a diferenciação de células linfoides a partir dos precursores hematopoéticos: medula óssea e timo. Os secundários são aqueles em que células linfoides maduras se alojam para proliferar em caso de estímulo imunitário: linfonodos, polpa branca do baço, anel de Waldeyer, placas de Peyer e tecido linfoide associado a mucosas (MALT, de *mucosa associated lymphoid tissue*). Nos órgãos linfoides secundários, a resposta imunitária está compartimentalizada nos folículos (resposta imunitária B) e no tecido linfoide parafolicular (resposta imunitária T). Órgãos ou estruturas que normalmente não possuem tecido linfoide, como o subcutâneo, podem sediar inflamações crônicas persistentes que se acompanham do desenvolvimento de tecido linfoide organizado, como existem nos órgãos linfoides secundários. Nesses casos, fala-se em tecido linfoide terciário (adquirido).

As células linfoides imaturas originam-se na medula óssea a partir de precursor hematopoético totipotente, CD34+, que também origina as demais séries hematopoéticas. O precursor linfoide comum dá origem a um precursor B e a um precursor T. O precursor linfoide T migra para o timo (órgão linfoide primário), onde sofre maturação até originar linfócito T maduro "virgem" ou *naive* (antes do contato com antígeno). O precursor linfoide B continua sua maturação até linfócito B maduro virgem na própria medula óssea. Esse fenômeno ocorre nos mamíferos, que não possuem, como as aves, a bolsa de Fabricius (órgão análogo ao timo, no qual ocorre a maturação de linfócitos B).

Uma vez maduros, os linfócitos B e T passam a circular e alojam-se eventualmente nos órgãos linfoides periféricos (secundários), onde podem encontrar um antígeno compatível, quando ocorre ligação deste com os receptores de células B (BCR, de *B-cell receptor*, ou seja, imunoglobulinas) ou receptores de células T (TCR, de *T-cell receptor*) (Figuras 25.1, 25.2, 25.3 e 25.4).

As células linfoides B e T virgens, desde a sua origem apresentam grande diversidade de receptores a partir do rearranjo das porções variáveis das imunoglobulinas. Porém, para responder a uma diversidade enorme de antígenos que podem alcançar o organismo, há necessidade de gerar uma diversidade ainda maior de anticorpos. Esta é atingida por meio da proliferação de células linfoides nos centros germinativos, nos quais ocorrem novos rearranjos, hipermutação somática e troca de classe de imunoglobulinas, gerando uma gama quase infinita de novos anticorpos. Tal fenômeno permite defesa mais eficiente contra uma diversidade enorme de antígenos, ao mesmo tempo em que aumenta o risco de mutações capazes de originar neoplasias linfoides.

Os *folículos linfoides primários* são encontrados nos órgãos linfoides periféricos (linfonodos = zona cortical; trato gastrointestinal = placas de Peyer; baço = polpa branca; anel de Waldeyer). São constituídos por células B em "repouso", de imunofenótipo IgM+, IgD+, CD5±, e células B recirculantes e de memória, além de uma trama de células reticulares dendríticas (CRD) foliculares em sua porção central, de imunofenótipo CD21+, CD23+ e CD35+. Por estimulação antigênica, surgem os *folículos secundários*, que deslocam as células do folículo primário para a sua periferia e formam a *zona do manto* do folículo secundário. A porção central do folículo constitui o *centro germinativo* (CG), que é dividido em uma porção "escura", formada sobretudo por centroblastos (CB), e uma porção "clara", constituída principalmente por centrócitos (CC) (Figura 25.5). A porção clara localiza-se na região apical do CG, voltada para a cápsula do linfonodo. As células T foliculares (CD4+ na sua maioria) localizam-se em maior número na porção clara do CG. Na porção escura encontram-se também numerosos macrófagos de corpos tingíveis, que contêm corpos apoptóticos no citoplasma. Por imuno-histoquímica, pode ser demonstrada uma trama densa de células reticulares dendríticas (apresentadoras de antígeno, que expressam CD21 e CD23); essa trama pode sofrer ruptura em processos patológicos, como na infecção pelo HIV. A resposta folicular é T-dependente, ou seja, é necessária uma resposta celular íntegra para que sejam formados os CG.

Em folículos linfoides de camundongos, existe ainda a *zona marginal*, que em humanos é mais evidente no baço e nos linfonodos mesentéricos; nos demais locais, é evidenciada pela imuno-histoquímica como uma população linfoide B diferenciada da zona do manto por ser IgM+, IgD– e fosfatase alcalina +. Tais células proliferam após estímulo por antígenos T-independentes, produzindo plasmócitos secretores de IgM; elas podem também ser responsáveis pelo transporte ativo de imunocomplexos para a superfície das células reticulares apresentadoras de antígeno.

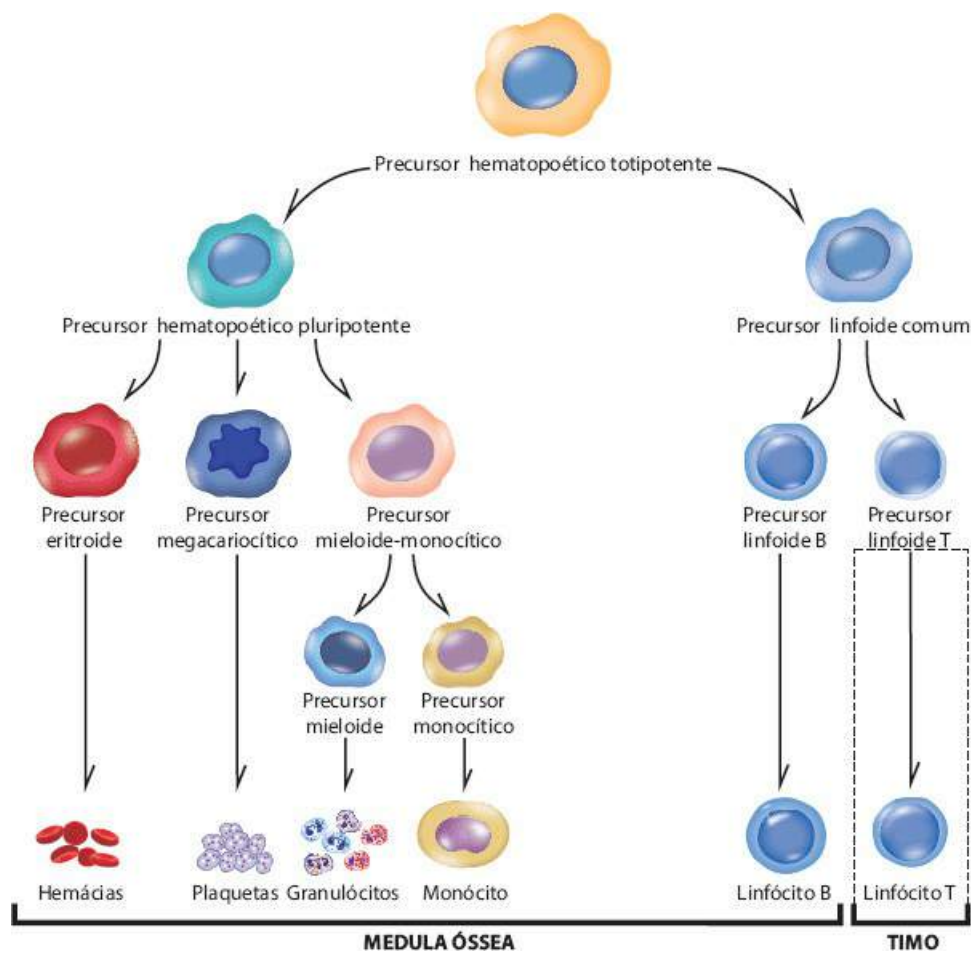



Figura 25.1 Ontogênese das linhagens linfo-hematopoéticas a partir da célula-tronco totipotente (CD34+).

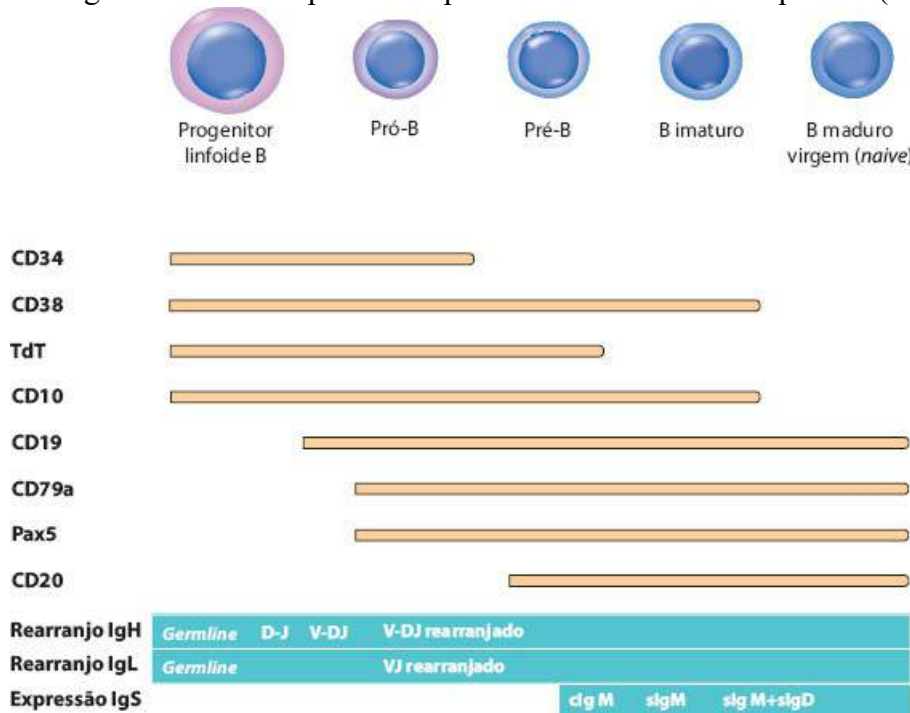



Figura 25.2 Desenvolvimento da célula linfoide B na medula óssea a partir do precursor linfoide, até a fase de célula B madura virgem ou *naive.* TdT = desoxinucleotidil transferase terminal; IgH = cadeias pesadas de imunoglobulinas; IgL = cadeias leves de imunoglobulinas; sIg = imunoglobulina de superfície; cIg = imunoglobulina citoplasmática; *germline* = configuração germinativa dos genes de imunoglobulinas, anterior aos rearranjos.

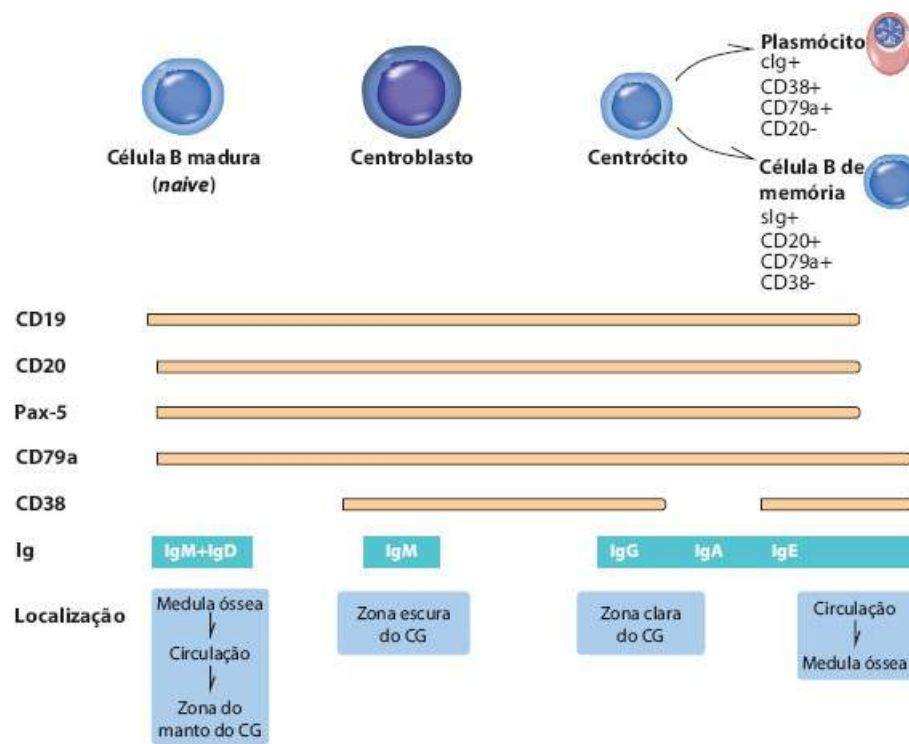



Figura 25.3 Desenvolvimento da célula linfoide B a partir da fase de célula B madura virgem ou *naive*. CG = centro germinativo dos órgãos linfoides periféricos.

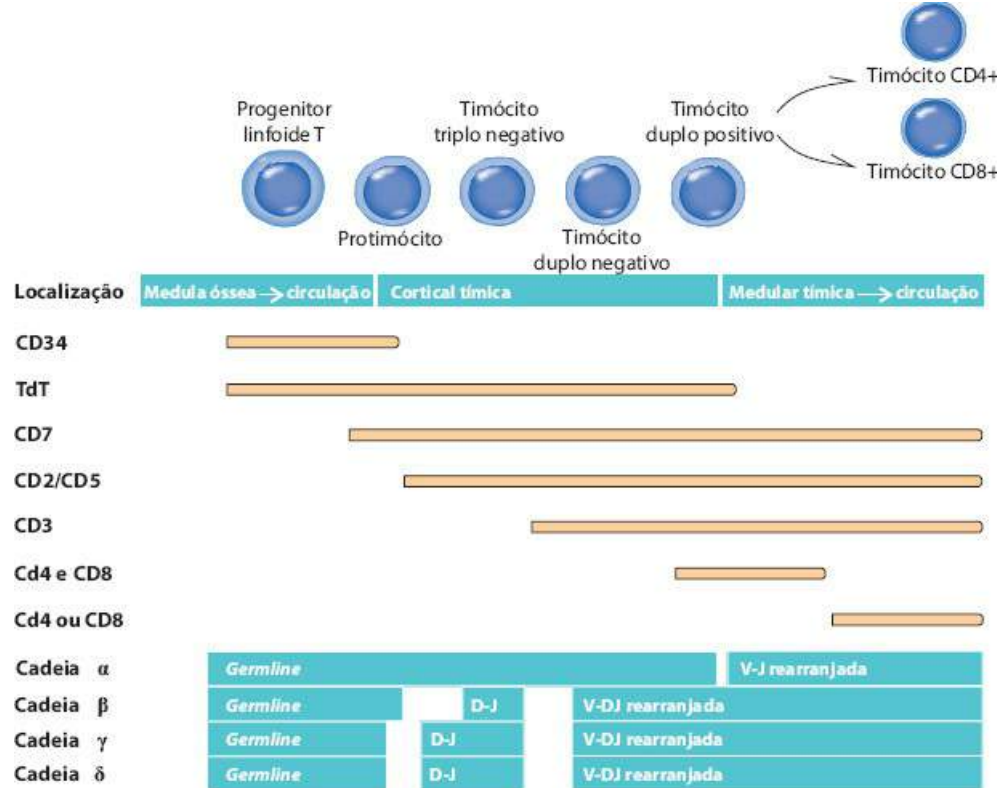



Figura 25.4 Desenvolvimento da célula linfoide T a partir da medula óssea, passando pelo timo, até a fase de célula T madura virgem ou *naive*. No timo, as células penetram na cápsula, sendo a maturação feita em direção à camada medular, na qual estão as células mais maduras. TdT = desoxinucleotidil transferase terminal; CD4 e CD8 = coexpressão de CD4 e CD8; CD4 ou CD8 expressão restrita de CD4 ou de CD8; *germline* = configuração germinativa dos genes de imunoglobulinas, anterior aos rearranjos; cadeias α, β, γ e δ = cadeias que formam os receptores de células T, aos pares, αβ ou γδ; timócito triplo negativo = fase negativa para CD3, CD4 e CD8; timócito duplo negativo = fase após a aquisição de CD3, mas ainda negativo para CD4 e CD8.

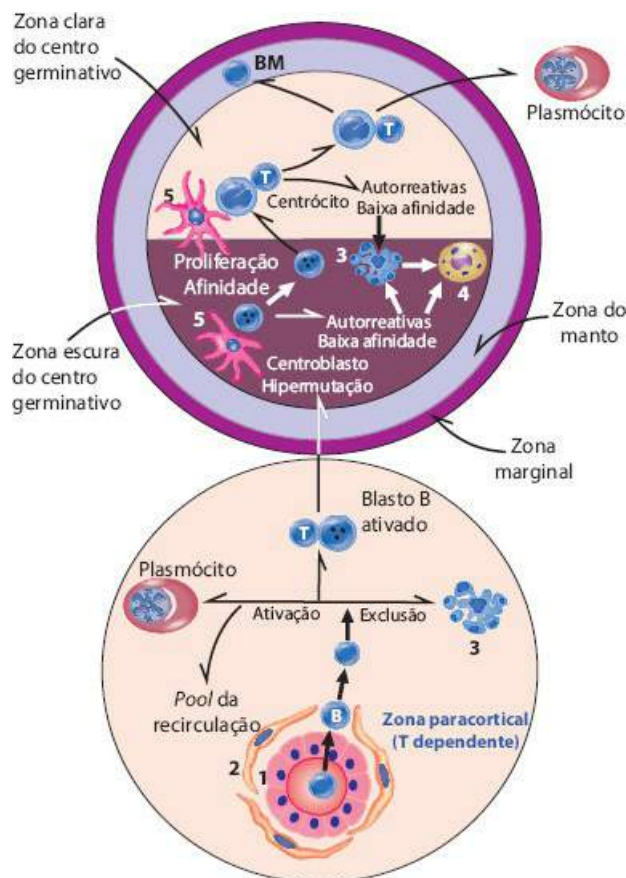



Figura 25.5 Esquema simplificado da produção de células B de memória e efetoras, a partir do recrutamento na corrente sanguínea, entrada na zona paracortical do linfonodo e migração para o centro germinativo. 1 = vênula de endotélio alto; 2 = célula reticular interdigitante; 3 = célula em apoptose; 4 = macrófago com corpos tingíveis; 5 = célula reticular dendrítica; 6 = linfócito T auxiliar; BM = célula B de memória; B = linfócito B *naive*.

O modelo de desenvolvimento das células linfoides B pode ser resumido da seguinte forma: células B virgens (*naive*) são produzidas em grande número na medula óssea, migram para os órgãos linfoides secundários por via sanguínea e chegam ao tecido linfoide passando através da parede das vênulas de endotélio alto (VEA), ou vênulas pós-capilares (VPC), presentes na região T ou paracortical. Uma trama concêntrica de fibras reticulares forma canais ou corredores concêntricos ao redor das VEA, por onde passam os linfócitos recém-chegados ao parênquima linfoide. Nesses canais e corredores, os prolongamentos das células apresentadoras de antígeno da região paracortical (células reticulares interdigitantes) entram em contato com os linfócitos B e T. Na zona T, as células B são selecionadas e ativadas e podem seguir os seguintes caminhos: (1) as que não apresentam reatividade específica para os antígenos expostos nas células reticulares apresentadoras e as autorreativas (potencialmente produtoras de autoanticorpos) são eliminadas por apoptose; tais células são maioria e sofrem o fenômeno de exclusão folicular; (2) as células B aí ativadas pelos linfócitos T por terem especificidade antigênica podem: (a) sofrer proliferação e diferenciação terminal para plasmócitos; (b) migrar para os folículos linfoides e formar os CG, ou migrar para a zona escura de CG já formados e dar continuidade à reação folicular. Nos CG, as células blásticas (centroblastos) sofrem mutações pontuais na região variável das imunoglobulinas (IgV), gerando a diversidade de anticorpos. As células produtoras de anticorpos com maior afinidade pelo antígeno são selecionadas (seleção clonal) e passam a proliferar; as que produzem imunoglobulinas com baixa afinidade e as autorreativas são eliminadas por apoptose. A taxa de apoptose é muito alta na zona de transição entre as zonas escura e clara do CG. Apenas as células produtoras de imunoglobulinas de alta especificidade para o antígeno continuam sua viabilidade na zona clara para se diferenciarem em células de memória ou plasmócitos. Na zona clara, sede dos centrócitos, que estão fora do ciclo celular, existe maior concentração de células T CD4+, indicando a importância destas na seleção clonal. As células de memória podem migrar para órgãos a distância, como medula óssea, onde se transformam em plasmócitos. A recirculação de células de memória do tecido linfoide para a corrente sanguínea se dá através do ducto torácico.

A apoptose é um fenômeno importante na regulação da função do sistema imunitário, pois promove a morte das células autorreativas ou com baixa especificidade para o antígeno. A proteína BCL-2 desempenha papel importante na regulação da apoptose, pois sua expressão tem efeito bloqueador da morte celular. Em 1985, foi descrita a translocação dos cromossomos t(14;18)(q24;q21) em linfomas foliculares. Essa translocação resulta na expressão exagerada da proteína BCL-2 nessas neoplasias, favorecendo o aumento das células por redução da apoptose. Cerca de 85% dos linfomas foliculares e 20 a 30% dos linfomas de grandes células B apresentam aumento da expressão de BCL-2. Nos folículos reativos, a expressão de BCL-2 se dá na coroa linfocitária e não no CG, o que se explica pela necessidade de grande atividade apoptótica nestes para excluir clones de baixa afinidade ou autorreativos. Tal diferença na expressão pode ser usada na distinção entre hiperplasias e

linfomas foliculares, inclusive em tecidos parafinados.

Este breve resumo do desenvolvimento e da proliferação das células linfoides contribui para melhor compreensão das reações hiperplásicas e das neoplasias originadas nesses células.

Linfonodos

Linfadenopatias reacionais

Os linfonodos respondem de várias maneiras a infecções ou estados de estimulação imunitária; tais respostas representam as linfadenopatias reacionais ou hiperplasias linfoides. De acordo com o compartimento histofisiológico envolvido, os padrões de resposta são diferentes. Quando o estímulo é preferencialmente da zona B do linfonodo, tem-se o *padrão folicular*; se ocorre no compartimento de células T, surge o *padrão paracortical*; quando a reação é preferencialmente histiocítica, fala-se em *padrão sinusal*. Muitas vezes, esses padrões se combinam, com respostas mistas.

Linfadenopatias reacionais de padrão folicular (hiperplasia folicular)

O achado característico é a presença de centros germinativos reacionais, com manutenção da sua polarização e da zona do manto. Os centros germinativos são o local de transformação e multiplicação de linfócitos que respondem à estimulação antigênica visando maior diversidade de anticorpos. Os centros germinativos reacionais são formados pela mistura de centroblastos, centrócitos, células dendríticas foliculares, pequenos linfócitos T CD4+/CD57+ e macrófagos de corpos tingíveis (Figura 25.6). Na primeira fase da resposta imunitária, predominam os centroblastos, com mitoses. Com a progressão da reação, são encontrados restos nucleares no citoplasma de macrófagos (*macrófagos com corpos tingíveis*), por apoptose de células que produziriam anticorpos com baixa especificidade ou autorreativos. Nessa fase, o aspecto histológico é de alternância entre células blásticas e as demais, levando ao conhecido aspecto de *céu estrelado*. Em seguida, há polarização do centro germinativo em duas regiões: (1) zona escura do CG, com centroblastos, macrófagos com restos de células apoptóticas e numerosas mitoses; (2) zona clara do CG, na face oposta, geralmente próxima ao seio marginal, ocupada por centrócitos (células linfoides selecionadas para originarem as células efetoras e de memória) e linfócitos T CD4+, mas menor número de mitoses e de macrófagos. As células linfoides em processamento nos centros germinativos são transitórias e deslocam-se entre os prolongamentos das células reticulares dendríticas foliculares (células apresentadoras de antígenos, marcadas pelos CD21, CD23 e CD35). Com a regressão da reatividade, os centroblastos tornam-se escassos, havendo predominância de centrócitos e células dendríticas foliculares. Durante o processo, a zona do manto é geralmente bem evidente, sendo mais espessada no polo centroblástico. As principais causas de linfadenopatia reacional de padrão folicular estão listadas no Quadro 25.1.

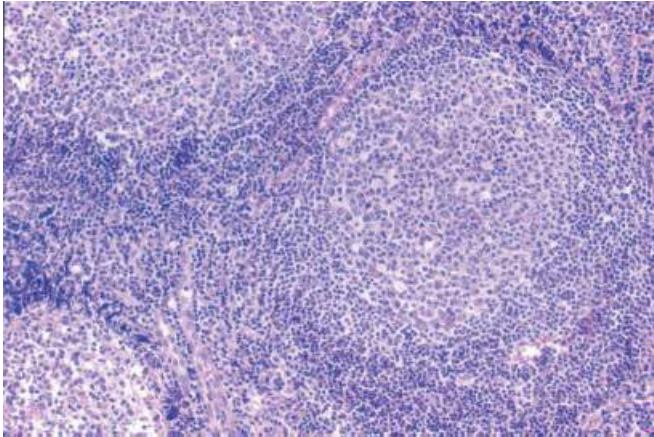



Figura 25.6 Hiperplasia folicular. Folículos linfoides volumosos e com centros germinativos evidentes.

Quadro 25.1 Principais linfadenopatias reacionais de padrão folicular
Linfadenopatia associada ao HIV
Toxoplasmose
Sífilis
Artrite reumatoide
Síndrome de Sjögren
Doença de Kimura
Doença de Castleman
Transformação progressiva dos centros germinativos
Hiperplasia folicular reacional inespecífica

▸ **Linfadenopatia associada à infecção pelo HIV.** Conforme discutido no Capítulo 33, linfadenopatia é comum nos indivíduos infectados pelo HIV, sendo o padrão folicular o mais encontrado; depleção linfocitária é vista mais em pacientes terminais. Na AIDS, a biópsia de linfonodos é feita em geral para se diferenciar quadros reativos de neoplásicos, como a infiltração linfonodal pelo sarcoma de Kaposi linfadenopático ou por linfomas. Linfadenomegalia por pelo menos três meses, com hiperplasia linfoide folicular, na ausência de outra doença ou fármaco causador de linfadenopatia, define a linfadenopatia persistente generalizada (LAP-HIV), que é parte do espectro da infecção pelo HIV. Na LAP-HIV, encontram-se pelo menos três padrões de resposta: (1) hiperplasia folicular intensa, com numerosos folículos linfoides secundários de formatos irregulares e, às vezes, confluentes. Não há hiperplasia significativa da zona do manto; (2) lise folicular, com invasão do CG por linfócitos pequenos CD8+, atraídos pela infecção das células dendríticas foliculares (também CD4+) pelo vírus; a trama de células dendríticas foliculares sofre lise, havendo desestruturação do CG. A zona paracortical não se encontra expandida e contém uma mistura de plasmócitos, macrófagos, eosinófilos, células B monocitoides e imunoblastos. Células gigantes do tipo Whartin-Finkeldey podem ser vistas, tanto nos folículos como na zona paracortical. Esta fase é conhecida como *padrão A ou I*, ou ainda como *linfadenite folicular florida*; mais tarde, os folículos sofrem involução hialinovascular, com aumento relativo das células dendríticas foliculares e expansão da zona paracortical, onde há numerosos plasmócitos. Este padrão misto com hiperplasia e lise folicular é conhecido como padrão *tipo B* ou *II*; (3) fase avançada da doença, em que há nítida depleção linfocitária, atrofia das zonas folicular e paracortical e proeminência dos seios marginais. Essa fase associa-se a imunodeficiência intensa e é conhecida como padrão *C* ou *III*. Nenhum desses quadros é diagnóstico da infecção pelo HIV; todavia, seu encontro sugere a infecção, devendo o clínico ser alertado sobre essa possibilidade.

▸ **Toxoplasmose.** A infecção pelo *Toxoplasma gondii* causa febre e linfadenomegalia cervical ou generalizada. Os linfonodos mostram hiperplasia folicular, proliferação de células B monocitoides e agregados de macrófagos epitelioides, estes sobretudo na região paracortical, podendo rodear ou invadir o centro germinativo; não há necrose (Figura 25.7). O parasito é raramente encontrado na coloração de HE.

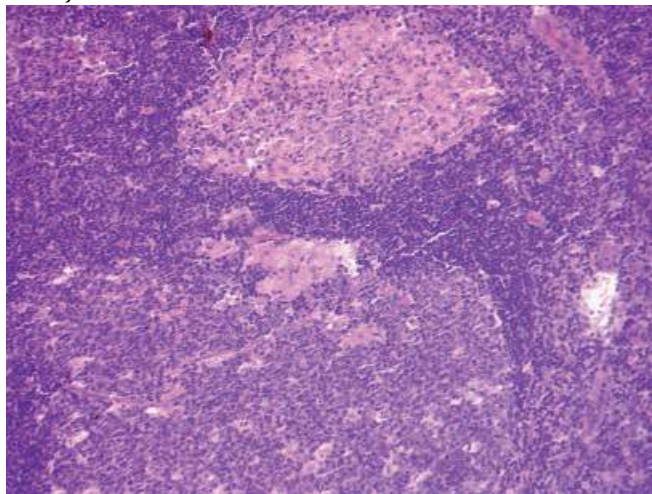



Figura 25.7 Toxoplasmose. Granulomas com células epitelioides na região interfolicular e em centros germinativos.

▸ **Sífilis.** Linfadenite pode ocorrer na sífilis primária ou secundária. Os achados mais evidentes são hiperplasia folicular e plasmocitose. Em geral, coexistem fibrose capsular e endarterite nos vasos do hilo do linfonodo. Os treponemas podem ser identificados em cortes submetidos à impregnação pela prata.

▸ **Imunopatias.** Muitos pacientes com *artrite reumatoide* ou *síndrome de Sjögren* apresentam linfadenomegalia representada por hiperplasia folicular e plasmocitose paracortical, semelhante ao da sífilis e outras colagenoses. O diagnóstico diferencial deve ser feito com linfomas de células da zona marginal (linfomas MALT).

▸ **Doença de Kimura.** Trata-se de doença inflamatória crônica, de origem provavelmente alérgica. Mais frequente em jovens, é comum na Ásia, sendo eventualmente encontrada no Brasil. Os pacientes apresentam linfonodomegalia cervical, com ou sem infiltração de glândulas salivares e tecidos moles. Os linfonodos mostram hiperplasia folicular, aumento do número de vasos e eosinofilia paracortical, que pode formar microabscessos; algumas vezes, surge necrose nos centros germinativos e deposição de material hialino proteináceo. O diagnóstico diferencial inclui outras doenças com eosinofilia, como reações a fármacos, linfoma de Hodgkin, infecções parasitárias e histiocitose de células de Langerhans.

▸ **Doença de Castleman.** Também conhecida como hiperplasia angiofolicular, hiperplasia linfonodal gigante ou hamartoma folicular gigante, consiste em proliferação de uma subpopulação de linfócitos B que produzem IL-6 anormalmente, o que leva a imunodeficiência. Há duas formas de apresentação clínica, localizada ou multicêntrica, e duas variantes histológicas, a forma hialinovascular e a plasmocitária.

Na *forma hialinovascular*, a doença apresenta-se como massa assintomática, sobretudo no mediastino, podendo envolver também abdome, pulmões, músculos esqueléticos e tecidos moles cervicais ou axilares. A lesão é geralmente localizada e acomete apenas um sítio anatômico. O quadro histológico caracteriza-se por folículos involuídos, com aumento da zona do manto, cujos linfócitos se apresentam distribuídos concentricamente em arranjos em casca de cebola ou em alvo. Os centros

germinativos são residuais, com células dendríticas foliculares e raras células B; geralmente há um vaso penetrando no folículo a partir da zona parafolicular. As regiões interfoliculares são vascularizadas e contêm quantidade variável de plasmócitos e monócitos plasmocitoides (Figura 25.8).

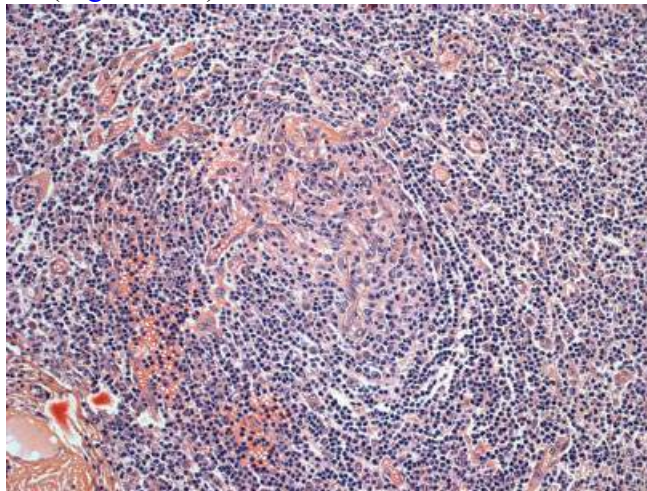



Figura 25.8 Doença de Castleman. Centro germinativo involuído com vaso penetrando-o e circundado por linfócitos em arranjo "em alvo".

Na *forma com predominância de plasmócitos* (10% dos casos), os pacientes apresentam febre, fadiga, erupção cutânea, sudorese, anemia e outras alterações hematológicas. O abdome é a sede preferencial, podendo haver comprometimento multicêntrico. O achado principal é infiltrado de plasmócitos intenso na zona paracortical. A vascularização não é tão proeminente, e os folículos linfoides apresentam maior número de células B.

A *forma multicêntrica*, mais frequente na sexta década de vida, é grave e tem evolução prolongada. Além de linfadenopatia generalizada, baço, rins, pele, fígado e sistema nervoso central podem estar envolvidos. Há hipergamaglobulinemia policlonal, e a medula óssea pode apresentar plasmocitose. Trata-se de doença agressiva, geralmente com evolução fatal. Em alguns casos, associa-se ao herpesvírus humano tipo 8 (HHV8), sobretudo em indivíduos infectados pelo HIV. Histologicamente, apresenta-se como a forma de predominância de plasmócitos, mas com regressão acentuada dos folículos linfoides. Em alguns com HHV8 presente, surge neoplasia de grandes células linfoides B.

▶ **Transformação progressiva dos centros germinativos (TPCG).** É uma forma especial de hiperplasia folicular em que alguns folículos linfoides tornam-se muito volumosos e constituídos por pequenos linfócitos da zona marginal e poucas células nos centros germinativos (Figura 25.9), podendo coexistir com folículos hiperplásicos. Existe também aumento da rede de células dendríticas foliculares. Acredita-se ser este fenômeno uma forma de reatividade a estimulação antigênica persistente. A TPCG ocorre em todas as idades, sobretudo em jovens masculinos. A apresentação clínica mais comum é de linfadenomegalia cervical isolada e assintomática. A importância de seu reconhecimento é que a TPCG pode coexistir com linfoma de Hodgkin ou que o linfoma se desenvolve mais tarde em alguns casos.

▶ **Linfadenopatia folicular reacional inespecífica.** Em muitos casos de linfadenopatia, não se consegue identificar a causa da hiperplasia folicular. Tais linfadenopatias só podem ser diagnosticadas uma vez excluídas as doenças conhecidas. Linfadenopatias inespecíficas encontradas em crianças geralmente têm resolução espontânea. O encontro de hiperplasia folicular em idosos é menos frequente, devendo-se afastar com cuidado o diagnóstico de linfoma.

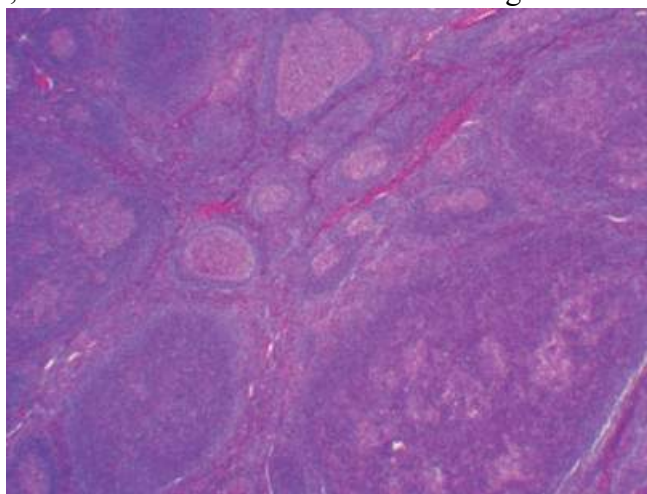



Figura 25.9 Transformação progressiva do centro germinativo. Notar aspecto expandido de alguns folículos linfoides.

Linfadenopatias reacionais de padrão interfolicular (hiperplasia paracortical)

A região paracortical (zona T do linfonodo) tem composição celular polimórfica com numerosas células T, em sua

maioria linfócitos auxiliares (CD4+), mais numerosos que os linfócitos T citotóxicos (CD8+); há ainda poucos linfócitos B, plasmócitos, macrófagos, células apresentadoras de antígenos e fibroblastos. Nas veias de endotélio alto, bem características nessa região, ocorre a migração dos linfócitos da circulação venosa para a circulação linfática. Quando estimulada, a zona paracortical se expande, e surgem células linfoides ativadas, aumentando o número de linfócitos T, B, plasmócitos e imunoblastos. Essa variedade de células é representada histologicamente pelo aspecto salpicado em pequeno aumento (Figura 25.10). A hiperplasia paracortical pode acompanhar-se de hiperplasia folicular. As principais linfadenopatias de padrão paracortical estão listadas no Quadro 25.2.

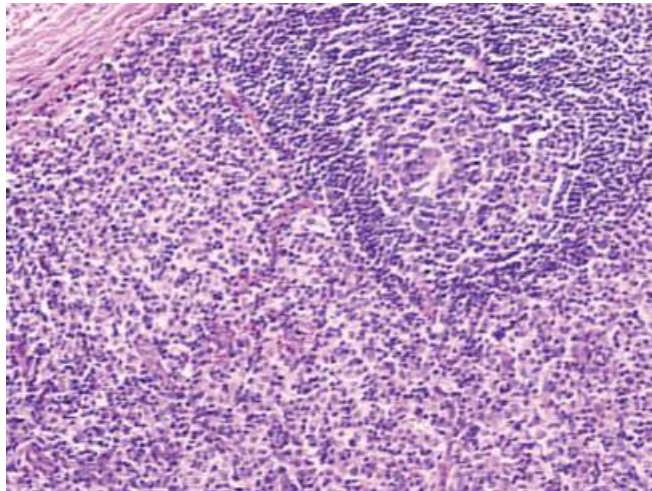



Figura 25.10 Hiperplasia da zona paracortical. Notar expansão da zona paracortical com um centro germinativo residual.

Quadro 25.2 Principais linfadenopatias reacionais de padrão interfolicular
Mononucleose infecciosa
Proliferação imunoblástica reacional
Pós-vacinal
Hipersensibilidade a fármacos
Linfadenopatia angioimunoblástica
Hiperplasia paracortical inespecífica

▸ **Linfadenites virais.** Infecções virais são causa frequente de linfadenopatia com hiperplasia paracortical. No início, a hiperplasia folicular é bastante evidente; com o tempo, a expansão da zona paracortical torna-se predominante. Algumas vezes, esta pode ser tão acentuada que altera a arquitetura normal do linfonodo, simulando linfoma. Em geral, há pequenos focos de necrose, e os seios exibem histiocitose sinusal com hemofagocitose. Os imunoblastos e as células B monocitoides podem ser muito numerosos. As principais linfadenites virais são a mononucleose infecciosa e as infecções pelo citomegalovírus e pelo *Herpes simplex*.

A **mononucleose infecciosa** aguda associada ao vírus Epstein-Barr (EBV) é o principal exemplo de linfadenopatia reacional de padrão parafolicular. O quadro clínico de febre, linfocitose com linfócitos atípicos e reações sorológicas para EBV geralmente estabelece o diagnóstico, sem necessidade de biópsia. Os linfonodos apresentam acentuada proliferação de imunoblastos, que muitas vezes tornam-se atípicos e mitoticamente ativos; tais células podem se agregar e formar grandes agrupamentos, simulando linfoma de grandes células. A arquitetura linfonodal, no entanto, não fica totalmente alterada. Os seios nodais também estão preservados e contêm células linfoides ativadas. Na região paracortical, são vistas ainda todas as células inflamatórias, como plasmócitos, pequenos linfócitos e macrófagos, o que dá um aspecto variegado à lesão. Células binucleadas, semelhantes às de Reed-Sternberg (ver adiante), podem estar presentes e levar ao diagnóstico errôneo de linfoma de Hodgkin. Trata-se de imunoblastos binucleados, e a principal característica morfológica que os difere das células neoplásicas é que os nucléolos são basofílicos, em vez de eosinofílicos, como nas células de Reed-Sternberg. A imuno-histoquímica pode auxiliar na diferenciação, pois os imunoblastos são em geral CD15 negativos, embora geralmente positivos para CD30 e proteína latente de membrana do vírus Epstein-Barr. Os imunoblastos B em geral são positivos para o EBV.

A linfadenite pelo **citomegalovírus** é também frequente, especialmente em imunossuprimidos. A inclusão viral nos linfócitos T é característica (inclusão nuclear, em "olho de coruja"), embora pouco frequente. Hiperplasia folicular é constante, levando quase sempre ao padrão misto de linfadenopatia. A imuno-histoquímica detecta antígenos do CMV no núcleo das células infectadas.

A linfadenite pelo **herpes-vírus simples**é comum em indivíduos com lesão cutânea e só muito raramente aparece como doença isolada em linfonodos. A linfadenopatia é inespecífica. Pode haver necrose extensa, com padrão geográfico (tecido

viável em torno) e exsudação inflamatória. A pesquisa do vírus é necessária.

▸ **Linfadenopatia induzida por fármacos.** Grande número de fármacos pode causar aumento de linfonodos, sendo o mais bem documentado a difenil-hidantoína. A linfadenopatia ocorre após algumas semanas de uso e normalmente perdura por outras semanas mesmo com a suspensão do medicamento. Nesses casos, além da hiperplasia paracortical, encontram-se eosinófilos. Ao contrário das linfadenites virais, não é vista hiperplasia folicular. O diagnóstico diferencial com linfoma de Hodgkin pode ser difícil, pois esta neoplasia apresenta infiltrado reacional. O diagnóstico diferencial baseia-se na presença de muitos imunoblastos, manutenção da arquitetura nodal e ausência de células de Reed-Sternberg. *Linfadenite pós-vacinal* também pode apresentar o mesmo quadro, mas atualmente esse tipo de reação é muito raro, uma vez que a vacina contra varíola era sua principal causa.

▸ **Hiperplasia paracortical inespecífica.** Nem sempre é possível estabelecer-se a etiologia da expansão paracortical, que é também um diagnóstico de exclusão. Uma vez afastadas as causas mais comuns desse padrão de resposta, devem-se pesquisar causas extranodais. Aliás, este é o padrão de reação mais visto em linfonodos na periferia de tumores malignos. Ao lado disso, lesões cutâneas podem causar expansão paracortical nos linfonodos regionais, proliferação de células dendríticas interdigitantes e acúmulo de melanina, quadro conhecido como *linfadenite dermatopática.*

Linfadenopatias reacionais de padrão sinusal (hiperplasia sinusal)

Linfadenopatias de padrão sinusal são prevalentes. Quase sempre inespecíficas, são encontradas em linfonodos de áreas de drenagem, como mesentéricos, inguinais, axilares e epitrocleares. Os seios linfáticos encontram-se dilatados e preenchidos por macrófagos com núcleos homogêneos e citoplasma abundante, podendo conter algum tipo de material citoplasmático ou hemácias. A distensão dos seios nodais por essas células é a marca registrada desse padrão de linfadenopatia. Algumas entidades estão associadas a hiperplasia sinusal e encontram-se listadas no Quadro 25.3.

Quadro 25.3 Principais linfadenopatias reacionais de padrão sinusal
Histiocitose sinusal inespecífica
Histiocitose sinusal hemofagocítica
Doença de Rosai-Dorfman
Doença de Whipple
Linfadenopatia por drenagem de lipídeos exógenos

▸ **Histiocitose sinusal hemofagocítica.** Quase sempre secundária a infecções, especialmente virais, associa-se a imunodeficiência congênita ou adquirida. O mecanismo patogenético parece ser hiper-reatividade do sistema imunitário, com ativação exacerbada da atividade macrofágica frente a estímulo antigênico. O achado constante é dilatação sinusal por macrófagos contendo hemácias e plaquetas fagocitadas no citoplasma. Existem três grupos principais: (a) síndrome hemofagocítica associada a infecções; (b) linfo-histiocitose hemofagocítica familial; (c) síndrome hemofagocítica associada a linfomas. Quando a causa não pode ser definida, fala-se em síndrome hemofagocítica idiopática. Independentemente da etiologia, o quadro histológico é similar. No início, aparecem histiócitos sinusais e expansão da zona paracortical por muitos imunoblastos. Com a progressão, os seios ficam dilatados pela infiltração maciça de histiócitos com citoplasma carregado de hemácias e plaquetas.

A *síndrome hemofagocítica associada a infecções* é uma proliferação não neoplásica de histiócitos, de caráter sistêmico, causada por algum agente infeccioso, geralmente em indivíduos imunossuprimidos. Trata-se de doença grave, em que os pacientes apresentam febre, sintomas constitucionais, hepatoesplenomegalia e linfadenopatia generalizada. Apesar de autolimitada, os pacientes podem morrer durante o episódio agudo. Quando associada a infecção viral, especialmente ao vírus Epstein-Barr e em crianças pequenas, é geralmente letal.

A síndrome congênita conhecida como *linfo-histiocitose hemofagocítica familial* é doença rara que acomete crianças abaixo de um ano de idade, tem herança autossômica recessiva e é geralmente fatal. No entanto, não se sabe se sua apresentação familial é uma entidade distinta da hemofagocitose associada a infecções; na verdade, trata-se da mesma patogênese, diferindo apenas na origem adquirida ou hereditária da imunodeficiência. Em praticamente todos os órgãos, encontram-se infiltração histiocítica e hemofagocitose.

▸ **Doença de Rosai-Dorfman.** Também conhecida como histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça, é afecção pouco usual, idiopática, caracterizada por proliferação histiocitária. A doença afeta todos os grupos etários, mas sobretudo crianças. Cerca de 90% dos casos apresentam-se com grandes linfadenopatias cervicais bilaterais. A doença pode acometer uma ou várias cadeias de linfonodos e é encontrada em todos os sítios extranodais. Os pacientes podem ser assintomáticos, mas geralmente têm febre ou outros sintomas constitucionais. Diferentemente de outras infiltrações histiocitárias, hepatoesplenomegalia é rara. Em geral, os pacientes apresentam involução espontânea, mas a doença pode durar meses a anos. Raramente é fatal.

Os linfonodos tornam-se bastante aumentados de volume por causa da dilatação sinusal provocada por infiltração histiocitária (Figura 25.11). Estas células são bastante características, pois têm núcleo frouxo, com inúmeros nucléolos e sem atipias. O citoplasma é abundante e geralmente contém linfócitos preservados (emperipolese); neutrófilos e plasmócitos também podem ser encontrados no citoplasma histiocitário. Os histiócitos expressam a proteína S-100 e outros marcadores macrofágicos (CD68 e CD163); não contêm marcadores de células de Langerhans (CD1a e CD207/langerina) e ultraestruturalmente não apresentam grânulos de Birbeck; também não exibem marcadores de células dendríticas foliculares (CD21, CD23 ou CD35) e não são clonais (não são neoplásicos).

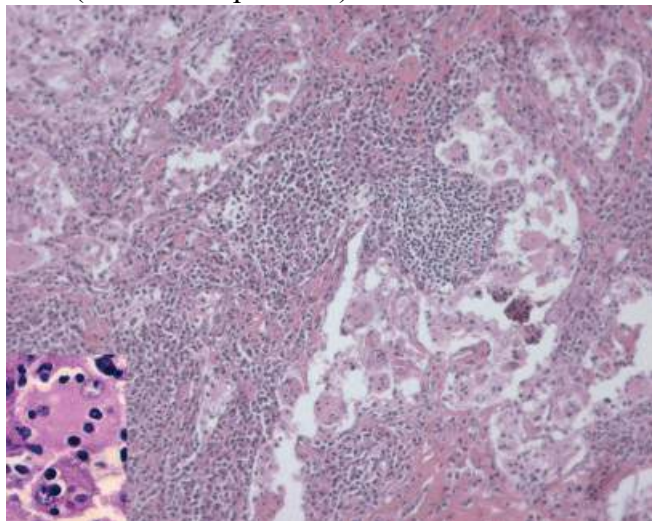



Figura 25.11 Doença de Rosai-Dorfman. Expansão sinusoidal com macrófagos contendo leucócitos no citoplasma (emperipolese, no detalhe).

▸ **Doença de Whipple.** Mais comum em adultos, resulta da infecção pelo *Tropheryma whipplei* e envolve o intestino delgado, levando a má absorção. Os linfonodos acometidos são locorregionais, raramente com linfadenopatia periférica. O quadro consiste em dilatação sinusal por macrófagos contendo bacilos intracitoplasmáticos, que se coram pelo PAS. Muito cuidado deve ser tomado no diagnóstico diferencial com micobacteriose atípica, que também possui bacilos PAS+, mas são álcool-acidorresistentes, o que não acontece com as bactérias da doença de Whipple. Além de bacilos, encontram-se também gotículas de lipídeos.

▸ **Drenagem de lipídeos exógenos.** Substâncias lipídicas exógenas, como as utilizadas em linfangiografias, próteses de silicone ou uso de polivinilpirrolidona, podem ser drenadas aos linfonodos, onde permanecem nos seios marginais e levam a reação granulomatosa do tipo corpo estranho. Este dado é relevante especialmente porque próteses à base de silicone, ou mesmo injeção desse material, vêm sendo muito utilizadas nos últimos anos. É importante a distinção entre deposição exógena de lipídeos e a que ocorre nas lipogranulomatoses; estas caracterizam-se por lipídeos endógenos e ocorrem após organização de esteatonecrose, hematomas ou depósitos de colesterol.

Linfadenopatias necrosantes

Necrose em linfonodos é pouco frequente e resulta de isquemia ou de processos imunitários. As principais linfadenopatias necrosantes estão descritas a seguir.

▸ **Infarto.** Infarto linfonodal é causado por trombose vascular ou isquemia relativa secundária a infecções ou iatrogênica, provocada por tratamento com ouro. Sua maior implicação é o diagnóstico diferencial com neoplasias malignas, sendo muito importante a exclusão de linfomas. Até cerca de dois anos após diagnóstico de infarto linfonodal espontâneo, é comum o paciente desenvolver linfoma; esse período curto fala a favor de linfoma preexistente. O risco de desenvolvimento de linfomas após dois anos de infarto linfonodal é desprezível.

▸ **Linfadenite de Kikuchi.** A linfadenite de Kikuchi (LK) é doença rara, autolimitada, de etiologia desconhecida e que acomete sobretudo mulheres jovens. Mais comum em países orientais, também é vista com alguma frequência no Brasil. Em geral, apresenta-se como linfadenopatia cervical; pode ocorrer em outras localizações, mas comprometimento generalizado é excepcional. Comumente não se acompanha de outras manifestações sistêmicas, estando o paciente em bom estado geral, eventualmente com história recente de virose discreta. Os testes laboratoriais são característicos de doença viral aguda, com neutropenia, linfocitose e aumento da velocidade de hemossedimentação. Alguns casos de lúpus eritematoso sistêmico têm morfologia idêntica à da LK; além disso, há vários relatos de aparecimento de lúpus em pacientes que previamente tiveram LK. Em geral, o quadro regride espontaneamente em dois meses, mas pode perdurar por mais de um ano.

Histologicamente, há necrose zonal ou total do linfonodo. Na porção remanescente, a zona paracortical é exuberante, podendo haver centros germinativos reacionais. Em torno das regiões necróticas, há proliferação macrofágica e de células citotóxicas (expressam grânulos citotóxicos à imuno-histoquímica). A evolução da lesão mostra diferentes padrões, por vezes em um mesmo caso, tendo a área necrótica aspecto zonal (Figura 25.12): no centro, predominam cariorrexe e macrófagos; na zona intermediária, existe mistura de vários tipos celulares e poucos detritos celulares; na porção externa, com limite abrupto

com o tecido remanescente, há predomínio de imunoblastos, sem necrose. Os macrófagos são característicos, mostrando o chamado aspecto em crescente, com núcleo periférico, reniforme e detritos celulares fagocitados no citoplasma.

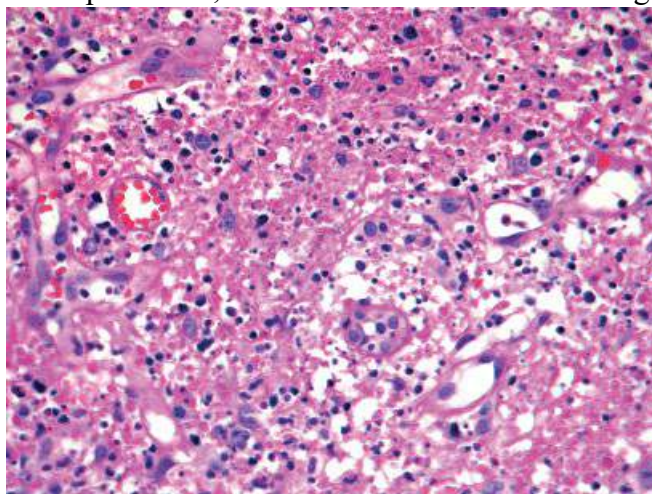



Figura 25.12 Linfadenite de Kikuchi. Áreas de necrose com detritos celulares, mas sem infiltração granulocítica.

A grande questão é a relação da LK com o lúpus eritematoso sistêmico e outras doenças autoimunes. O quadro histológico é muito similar entre eles, com a diferença do achado de corpos hematoxilínicos na linfadenite lúpica. Por tudo isso, é obrigatória a exclusão clínica de lúpus quando se faz diagnóstico de LK.

▸ **Linfadenopatia no lúpus eritematoso sistêmico.** Pacientes com lúpus eritematoso sistêmico frequentemente cursam com linfadenomegalia localizada ou generalizada, cujo quadro histológico pode ser somente de uma linfadenopatia reacional de padrão folicular ou, mais caracteristicamente, necrosante. A necrose é geralmente paracortical e acompanha-se de hiperplasia folicular, com centros germinativos evidentes; em torno da necrose, encontram-se células citotóxicas, macrófagos e imunoblastos. O achado de corpos hematoxilínicos, que consistem em glóbulos basofílicos de DNA nos seios linfonodais (Figura 25.13), confirma o diagnóstico.

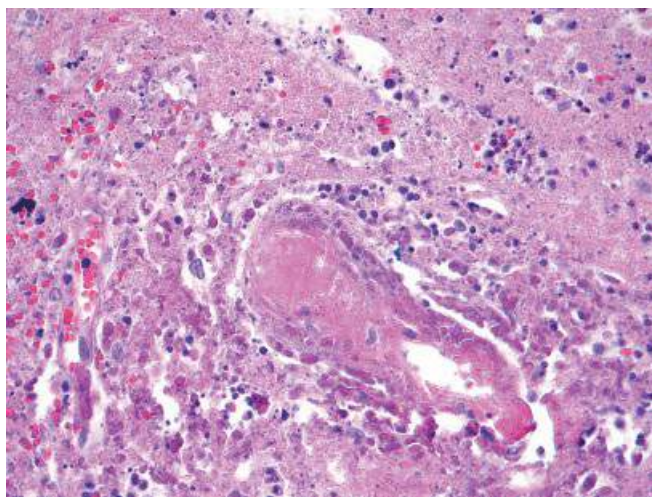



Figura 25.13 Linfadenopatia no lúpus eritematoso sistêmico. Notar extensa área de necrose do parênquima e, no centro, necrose da parede do vaso e corpos hematoxilínicos.

▸ **Doença de Kawasaki.** É uma síndrome febril que ocorre em crianças caracterizada por *rash* cutâneo, linfadenomegalia cervical, vasculite e aneurisma das coronárias. Apesar de a etiologia ser desconhecida, relatos de aparecimento da doença em surtos sugerem origem infecciosa. Ocorre estimulação sistêmica de linfócitos T e macrófagos, causando vasculite. Nos linfonodos, são vistos necrose na região paracortical e pequenos trombos fibrinosos nos pequenos vasos dos folículos. A pele exibe infiltrado inflamatório linfomacrofágico perivascular.

Linfadenopatias granulomatosas

Reação inflamatória crônica granulomatosa em linfonodos é frequente e faz parte de uma resposta sistêmica que em nada difere em sua patogênese da resposta em outros órgãos (informações mais detalhadas sobre a formação de granulomas estão no Capítulo 4). Entre as linfadenites granulomatosas mais prevalentes e importantes estão as de origem fúngica (paracoccidioidomicose), bacteriana (tuberculose, micobacteriose atípica e doença da arranhadura do gato) e as de etiologia desconhecida (sarcoidose).

▸ **Paracoccidioidomicose.** A linfadenopatia paracoccidioidomicótica é manifestação comum na doença causada pelo *Paracoccidioides brasiliensis*, descrita no Capítulo 34. A lesão característica é a formação de granulomas epitelioides com o fungo em células gigantes (Figura 25.14).

▸ **Micobacterioses.** Na *tuberculose* formam-se granulomas epitelioides com necrose caseosa que compromete as áreas

interfoliculares e progressivamente substitui todo o parênquima linfonodal. Os granulomas caracterizam-se por focos de macrófagos epitelioides com células gigantes do tipo Langhans, circundados por agregados de linfócitos T. Raramente encontram-se os bacilos. Nesses casos, a confirmação diagnóstica é feita pela pesquisa do agente por imunofluorescência, por técnicas moleculares ou por teste cutâneo. Em indivíduos com imunodeficiência, como na AIDS, o componente celular é escasso, predominando extensa necrose caseosa. Na micobacteriose atípica (*Mycobacterium avium intracellulare*) não se formam granulomas; encontra-se apenas proliferação macrofágica difusa em que o agente é facilmente visualizado no citoplasma dessas células na coloração de Ziehl-Nielsen (Figura 25.15).

▸ **Doença da arranhadura do gato.** Mais comum em crianças, é doença bacteriana causada pela *Bartonella henselae*, de caráter autolimitado, que se resolve em poucas semanas. Os granulomas apresentam microabscessos neutrofílicos no centro (Figura 25.16).

▸ **Sarcoidose.** É doença granulomatosa relativamente infrequente, de etiologia desconhecida, em que os granulomas são múltiplos, pequenos, sem necrose caseosa e com fibrose em torno. Em alguns casos, notam-se inclusões (corpos asteroides ou corpos de Schaumann) nas células gigantes multinucleadas. A doença é crônica, podendo ter períodos sintomáticos, alternados com outros assintomáticos. Pulmões e linfonodos são os órgãos mais comprometidos. O diagnóstico é sempre de exclusão, considerando-se as demais lesões granulomatosas e outros exames complementares.

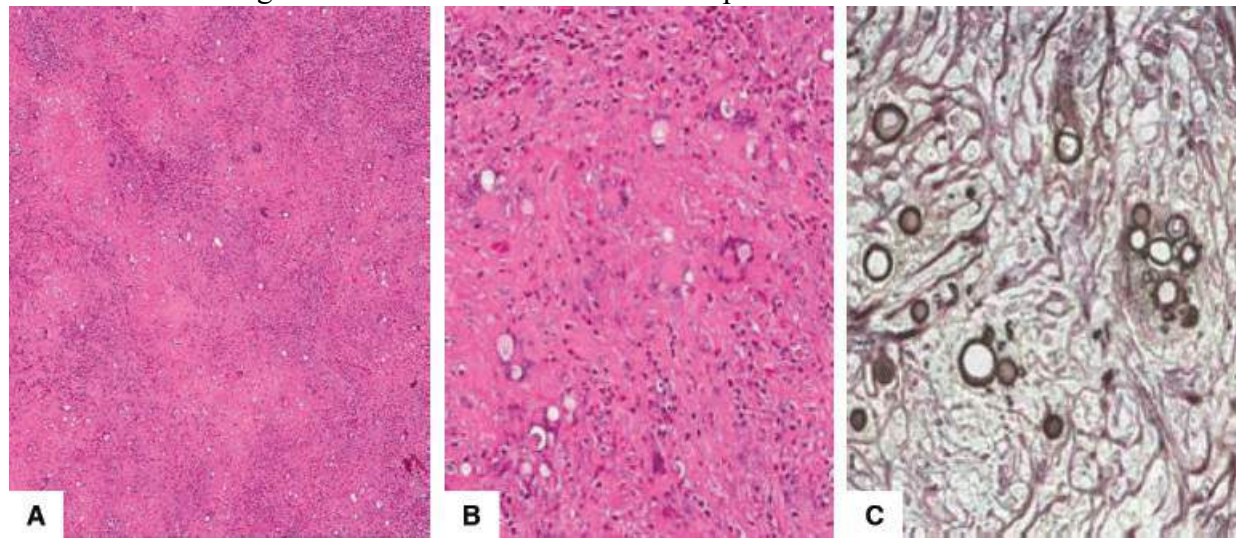



Figura 25.14 Paracoccidioidomicose. **A.** Substituição da arquitetura do linfonodo por granulomas com células epitelioides e células gigantes do tipo Langhans. **B.** Granulomas com fungos. **C.** Coloração pela prata para destacar o fungo, que tem cápsula espessa e brotamentos múltiplos.

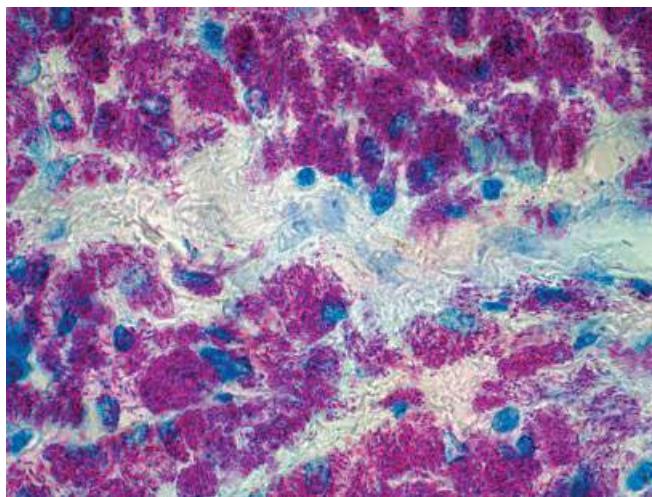



Figura 25.15 Micobacteriose atípica. Macrófagos repletos de bacilos álcool-acidorresistentes na coloração de Ziehl-Nielsen.

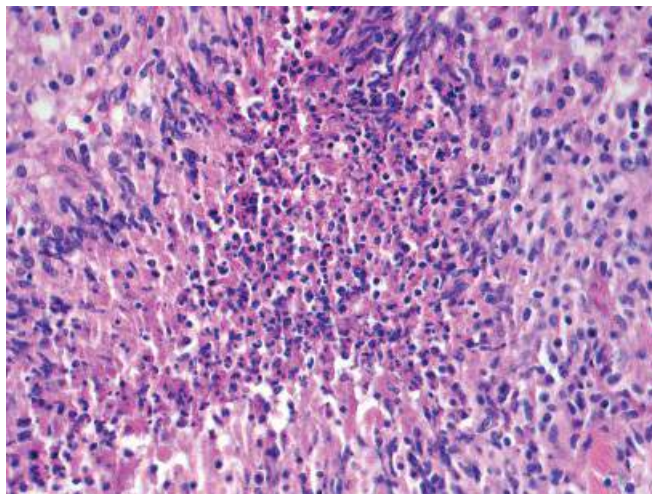



Figura 25.16 Doença da arranhadura do gato. Infiltração granulocítica no centro de um granuloma, em cuja periferia células epitelioides estão dispostas em paliçada.

▸ Neoplasias linfoides

As neoplasias linfoides correspondem a um grupo heterogêneo de lesões originadas em precursores hematopoéticos B, T ou NK, comprometidos com a diferenciação linfoide em diferentes etapas do desenvolvimento e em diferentes estágios evolutivos. Refletindo a heterogeneidade das células linfoides, são conhecidas mais de 50 entidades clinicopatológicas nesse grupo de neoplasias.

Em 1832, o médico inglês Thomas Hodgkin descreveu uma doença tumoral de linfonodos e do baço, o que representou o primeiro relato de neoplasia do sistema linforreticular. Em 1865, Wilks acrescentou outros casos semelhantes e chamou-os de *doença de Hodgkin*, cuja descrição histológica foi feita quase simultaneamente por Sternberg em 1899, na Áustria, e por Dorothy Reed, em 1902, nos EUA. Em 1858, Virchow empregou o termo *linfoma* e, em 1863, descreveu o *linfossarcoma* como tumor maligno do sistema linfoide.

As neoplasias linfoides são divididas em três grandes grupos: (1) neoplasias de células linfoides B; (2) neoplasias de células linfoides T/NK; (3) linfomas de Hodgkin (LH), também um linfoma de células B, com características especiais. Com isso, os linfomas são agrupados em duas grandes categorias: (1) linfoma de Hodgkin (LH); (2) linfomas não Hodgkin (LNH).

Estima-se que as neoplasias linfoides correspondam a 7,5% dos cânceres em homens e 6,4% em mulheres. No Brasil, segundo o Instituto Nacional do Câncer (INCA) em 2014 foram diagnosticados cerca de 10.000 novos casos de LNH e 2.100 novos casos de LH, ambos com predomínio no gênero masculino. Assim, os LNH variam do 9º ao 13º lugar em relação às demais neoplasias, enquanto os LH variam do 13º ao 17º lugar, dependendo do gênero e da região geográfica. A variação na incidência dos linfomas entre países é grande e depende de vários fatores. Em países industrializados, a incidência chega a 13 novos casos/100.000 habitantes/ano (hab/a), enquanto em regiões da Ásia é de três novos casos/100.000 hab/a. No Brasil, segundo estimativas do INCA, a incidência varia de três a sete casos/100.000 hab/a para os LNH e de 0,5 a 1,5 caso/100.000 hab/a para os LH. Existe crescimento real na incidência de linfomas no mundo de cerca de 4% ao ano, com variações geográficas. Em países em que a expectativa de vida cresce muito, como na Europa, o incremento na incidência pode chegar de 15 a 28%. O aumento da notificação de casos, a exposição ocupacional a vários agentes e a endemia pelo HIV parecem responder por 20% desse incremento, permanecendo desconhecida a maioria das causas de tal aumento.

Estudo concluído em 2012 envolvendo cinco instituições do estado de São Paulo reuniu e reviu 2.693 casos de linfomas diagnosticados entre 1954 e 2008. Entre eles, 889 foram LH (33%) e 1.804 LNH (67%). Tais cifras são semelhantes à de registros internacionais, nos quais os LH correspondem a cerca de um terço de todos os linfomas. A frequência dos subtipos de LH e dos principais subtipos de LNH é mostrada no Quadro 25.4, a qual é semelhante à de países industrializados.

Além da variação geográfica dos subtipos dos tumores, que podem ocorrer devido a fatores étnicos, socioeconômicos e ambientais, há variação dos tipos de linfomas em diferentes faixas etárias. Em crianças e adolescentes, predominam os LNH de Burkitt, de células B e T precursoras (linfoma linfoblástico/leucemia linfoide aguda), de grandes células B e de grandes células anaplásicas T/*null*. Com o avançar da idade, esses tipos reduzem de frequência e cresce a do linfoma difuso de grandes células B e de linfomas indolentes, principalmente foliculares. Considerando todos os LNH, há aumento na incidência de linfomas com a idade. Os LH começam a surgir por volta dos 10 anos de idade, atingem o pico de frequência em torno de 30 anos e decaem a partir daí. Os dados obtidos em estudos brasileiros não apoiam a existência de um segundo pico de maior incidência de LH por volta da sétima década de vida.

Quadro 25.4 Frequência de linfomas e seus principais tipos, no estado de São Paulo*

Tipo de linfoma	Porcentagem
Linfoma de Hodgkin	**33**

Predomínio linfocitário nodular	1
Clássico	32
Esclerose nodular	21,9
Celularidade mista	7
Rico em linfócitos	0,5
Depleção linfocitária	0,6
Não classificável	2
Linfomas não Hodgkin	**67**
Neoplasias de células linfoides B	**61**
Linfoma difuso de grandes células B	34,6
Linfoma folicular	11,6
Linfoma de Burkitt	4
Linfoma de células do manto	3,2
Linfoma linfocítico/leucemia linfoide crônica	3,1
Linfoma de grandes células B primário do mediastino	1,3
Linfoma da zona marginal esplênica	1,1
Linfoma da zona marginal extranodal	1,1
Neoplasias de células linfoides T/NK	**6**

*Segundo Moreira, AH, 2012.

Aspectos clínicos

Clinicamente, os linfomas manifestam-se de forma heterogênea. Os LNH podem ter início nos linfonodos ou em órgãos extranodais, principalmente no estômago e na pele. Cerca de 30 a 40% dos LNH são primários de órgãos extranodais, dependendo a sintomatologia do local de comprometimento: manifestações gástricas, cutâneas ou neurológicas etc. Os LH originam-se praticamente apenas em linfonodos. Em geral, os linfonodos mais comprometidos são os cervicais, embora os linfomas possam iniciar-se em qualquer cadeia linfonodal. Os linfonodos comprometidos apresentam aumento da consistência à palpação, redução da mobilidade, diminuição ou ausência de dor e sensibilidade à manipulação; em geral, o volume do órgão aumenta progressivamente, embora às vezes lentamente. Quando há manifestações gerais, além do aumento do tamanho dos linfonodos ou do comprometimento de órgãos extranodais, fala-se que o paciente apresenta sintomas B. As manifestações B são importantes, pois sua presença pode indicar prognóstico menos favorável que nos pacientes sem elas (denominados A). As manifestações B incluem: (a) febre, geralmente vespertina, sem outra causa aparente, superior a 38º C; (b) sudorese noturna abundante; (c) perda de mais de 10% do peso em menos de seis meses, sem causa evidente. Alguns autores incluem prurido como manifestação B, principalmente nos LH e nas neoplasias de células linfoides T/NK.

Em vista da suspeita clínica de linfoma, a conduta é o estudo histopatológico do linfonodo aumentado ou do órgão comprometido por meio de biópsia, que pode ser complementada com estudos imunológicos ou moleculares (ver Apêndice, no fim do capítulo). Feito o diagnóstico de linfoma, há necessidade de proceder ao estádio da doença, ou seja, avaliar sua extensão no organismo, com vistas ao *prognóstico*. Esta avaliação é feita por meio do preconizado pelo sistema Ann-Arbor, que gradua a extensão da doença em quatro níveis:

- Estádio I: apenas um linfonodo ou grupo de linfonodos está comprometido
- Estádio II: mais de um linfonodo ou grupo de linfonodos está comprometido, do mesmo lado do diafragma
- Estádio III: linfonodos estão comprometidos em ambos os lados do diafragma
- Estádio IV: a doença é disseminada, infiltrando outros órgãos, como medula óssea, fígado, pulmões etc.

Este sistema prevê algumas notações especiais:

- Inclusão da letra **E** em casos de comprometimento extranodal. Paciente com linfoma primário da parede gástrica ou do pulmão, com lesão única, está no estádio **IE.** Se o paciente apresenta lesão na parede gástrica e comprometimento dos linfonodos perigástricos (portanto, do mesmo lado do diafragma), considera-se que o estádio é **IIE**. Habitualmente, não se utilizam as notações IIIE e IVE, pois já se considera doença avançada apenas com as

notações III e IV

- Inclusão da letra **S** (do inglês, *spleen*), quando há comprometimento do baço. Assim, mesmo que os linfonodos afetados estejam abaixo do diafragma, se existe envolvimento esplênico utiliza-se a notação **IIIS**
- Inclusão da letra **X**, quando o tumor tem mais de 10 cm no seu maior diâmetro, ou, no caso do mediastino, se o tumor for maior que um terço do maior eixo do tórax à radiografia; neste caso, fala-se também em *bulky disease* (termo consagrado em inglês, para indicar que há grande massa neoplásica), indício de prognóstico menos favorável.

Todo esse conjunto de dados, porém, pode não ser suficiente para avaliar o prognóstico em um dado paciente, por causa da heterogeneidade desse grupo de neoplasias, mesmo dentro de um mesmo tipo histológico; além disso, outros fatores inerentes ao paciente também podem interferir no prognóstico. Assim, especialistas criaram consensos internacionais para padronizar níveis de prognóstico mais refinados. O Quadro 25.5 mostra os indicadores de prognóstico para os linfomas mais frequentes: os LH e os tipos difuso de grandes células e folicular dos LNH (respectivamente 33%, 34,6% e 11,6% de todos os linfomas). Além dos fatores clínicos e patológicos, cada vez mais são experimentados novos marcadores moleculares, os quais podem, adicionalmente, oferecer pistas para tratamentos mais específicos (terapias para alvos moleculares).

Etiopatogênese

Em geral, todas as neoplasias aumentam de incidência nos indivíduos mais velhos. A maioria dos LNH começa a aumentar sua incidência a partir de 40 anos. Alguns tipos, contudo, como o linfoblástico, Burkitt e os LH, preferem faixas etárias mais baixas. A maioria dos linfomas ocorre em homens; uma exceção é o linfoma de grandes células B primário do mediastino, que é mais comum em mulheres jovens.

Quadro 25.5 Índice de prognóstico dos linfomas mais prevalentes

Linfoma difuso de grandes células B		
Parâmetros	**Número de parâmetros**	**Grupos de prognóstico**
Idade > 60 anos		
Estado geral medido pelo ECOG > 2	0	Muito bom
Desidrogenase lática > limite superior	1 ou 2	Bom
Comprometimento de mais de um sítio extranodal	3 a 5	Ruim
Estádio III ou IV		
Linfoma folicular		
Parâmetros	**Número de parâmetros**	**Grupos de risco**
Idade > 60 anos		
Mais de 4 linfonodos comprometidos	0 ou 1	Baixo
Desidrogenase lática > limite superior	2	Intermediário
Hemoglobina < 12 g/dL	≥ 3	Alto
Estádio III ou IV		
Linfoma de Hodgkin avançado		
Parâmetros	**Número de parâmetros**	**Sobrevida global**
Idade > 45 anos		
Gênero masculino	0	89%
Estádio IV	1	90%
Albumina sérica < 4 g/dL	2	81%
Hemoglobina < 10,5 g/dL	3	78%

Leucócitos total ≥ 15.000/mL	4	61%
Número absoluto linfócitos < 600/mL e/ou < 8% do número de leucócitos totais	5 a 7	56%
Linfoma de Hodgkin precoce		
Indícios de prognóstico favorável	Estádios IA e IIA	
	Ausência de massa *bulky*	

Os dados disponíveis são controversos quanto ao papel da *etnia* e da *hereditariedade*. Alguns estudos mostram aumento do risco de neoplasia linfoide nos parentes próximos de pacientes com leucemia linfoide crônica. Esta, que corresponde a 5% das neoplasias linfoides nos países ocidentais, é muito rara no Japão.

Aumento do risco de linfomas é relatado quanto a *estilo de vida* (tabagismo, obesidade), *ocupação* (contato com agrotóxicos, solventes, indústria química) e *exposição ambiental* (pesticidas, agrotóxicos). O mecanismo de linfomagênese parece ser genotóxico. Estudos epidemiológicos são cercados de problemas metodológicos (número de indivíduos analisados, seleção de grupos controles) e podem ser contraditórios. Além disto, os fatores estudados podem levar a alterações em outros sistemas, como o imunitário, que seriam os responsáveis pelo risco aumentado de desenvolvimento de linfomas. Os principais fatores envolvidos na origem dos linfomas estão descritos a seguir.

- **Distúrbios da imunidade**. Alterações no sistema imunitário são importantes no aparecimento de linfomas, geralmente LNH de grandes células B e frequentemente associados ao vírus de Epstein-Barr (EBV, ver adiante). As principais condições são: (1) *imunodeficiência congênita* está presente em cerca de 10 a 25% dos pacientes com linfomas, sobretudo LNH. Cerca de 70% das neoplasias que ocorrem na imunodeficiência grave combinada ou na síndrome de Wiskott-Aldrich são LNH. Na imunodeficiência comum variável, na síndrome hiper-IgM e na ataxia-telangiectasia, 40 a 60% dos linfomas são LNH. LH corresponde a 10% das neoplasias que aparecem nos pacientes com essas síndromes; (2) *doenças autoimunes*. Risco aumentado de linfomas é bem estabelecido em lúpus eritematoso, artrite reumatoide, síndrome de Sjögren primária (SSP), dermatite herpetiforme, doença celíaca e tireoidite de Hashimoto. Em outras doenças autoimunes, a associação com linfoma é controversa, pois não se sabe com segurança se é a doença que aumenta o risco de linfoma ou se isso se deve ao tratamento com medicamentos imunomodulares, como acontece na doença de Crohn, colite ulcerativa, sarcoidose, psoríase ou espondilite anquilosante. Na SSP e na tireoidite de Hashimoto, o LNH de células B primário de glândulas salivares e o da tireoide, respectivamente, surgem na base de um processo inflamatório crônico. Além de doenças autoimunes, estimulação antigênica crônica localizada, como ocorre nas doenças pleuropulmonares infecciosas crônicas, podem facilitar o aparecimento de linfomas. Em 2008, a Organização Mundial da Saúde (OMS) reconheceu como entidade própria o linfoma difuso de grandes células B associado a infecções (geralmente após anos de processo infeccioso no pulmão ou pleura); (3) infecção pelo *vírus da imunodeficiência humana*. Também apresenta maior risco de linfomas, sobretudo LNH de grandes células B associado ao EBV. Alguns tipos de linfomas muito raros na população podem ocorrer em indivíduos infectados pelo HIV, como o linfoma primário de efusões e o linfoma de grandes células B associado ao HHV8 (herpes-vírus humano tipo 8) que surge na doença de Castleman sistêmica. O HIV não induz diretamente a transformação neoplásica das células B, já que seu alvo são os linfócitos T auxiliares e outras células que expressam CD4, nas quais o vírus tem ação citotóxica. A redução de células T auxiliares induzida pelo HIV reduz a imunovigilância, o que pode levar a prevalecer os mecanismos oncogenéticos de outros vírus linfotrópicos, como o EBV e o HHV8; (4) imunossupressão *iatrogênica*, como acontece em indivíduos submetidos a transplante de órgão ou quimioterapia para neoplasias, também mostra incidência aumentada de linfomas. Em alguns casos, o diagnóstico de linfoma pode ser difícil devido ao quadro polimórfico, não havendo critérios seguros para o diagnóstico de neoplasia. Tais casos correspondem às *lesões linfoproliferativas associadas a imunossupressão* e geralmente estão associadas ao EBV. As lesões podem regredir com a melhora da resposta imunitária ou evoluir para linfoma
- **Infecções.** Algumas infecções, principalmente virais, podem estar na base da oncogênese de vários linfomas. Os vírus mais importantes são: (1) vírus Epstein-Barr (EBV). Membro da família dos herpes-vírus, que são amplamente disseminados na população, o EBV penetra no organismo pela via oral e infecta células epiteliais e linfócitos B e T do anel de Waldeyer. A infecção primária em geral passa despercebida ou causa quadro febril inespecífico. Alguns indivíduos apresentam proliferação exuberante das células linfoides, aumento do tamanho dos linfonodos e baço, febre e queda do estado geral. Este quadro, conhecido como *mononucleose infecciosa*, tem curso autolimitado, e o paciente entra na fase de portador do vírus em raras células linfoides. As células linfoides B e T infectadas ficam contidas em indivíduos imunocompententes, mas podem proliferar e originar linfomas sob certas condições. O EBV associa-se também ao carcinoma nasofaríngeo (ver Capítulo 30). No Quadro 25.6 estão as neoplasias associadas ao

EBV, bem como a frequência com que o vírus é encontrado em cada tipo lesão; (2) herpes-vírus humano tipo 8 (HHV8). Compartilha com o EBV a via de penetração no organismo e a latência em subpopulações de células B e T. Sua soroprevalência é baixa na maioria dos países (inferior a 10% nos EUA, Europa e Ásia) e alta em algumas regiões (até 30% na região mediterrânea e acima de 50% na África sub-saariana). Além da associação com neoplasias linfoides, o vírus está relacionado com o sarcoma de Kaposi. Tanto os linfomas associados ao HHV8 quanto o sarcoma de Kaposi podem manifestar-se na forma endêmica, embora sejam raros. Nos indivíduos infectados pelo HIV, há aumento do risco de desenvolver essas neoplasias; (3) HTLV-1 (*human T-cell lymphotropic virus 1*). Retrovírus da família do HIV, o HTLV-1 enetra pela via parenteral, por contato com osangue ou pelo aleitamento materno. O vírus é endêmico em certas regiões do mundo, como sudeste do Japão e China, ilhas do Caribe, Papua-Nova Guiné e algumas regiões das Américas Central e do Sul. Em regiões não endêmicas, é mais prevalente em usuários de drogas injetáveis, em pessoas com múltiplos parceiros de sexo não seguro, indivíduos que sofreram transfusão sanguínea e imigrantes das áreas endêmicas. O risco de desenvolver linfoma/leucemia de células T do adulto em pacientes infectados pelo HTLV1 é alta, independentemente do estado imunitário, variando de 6% em homens a 2% em mulheres. A distribuição geográfica do linfoma/leucemia de células T do adulto superpõe-se à da distribuição da infecção pelo HTLV-1. Esse vírus é relacionado também com a mielopatia associada ao HTLV1/paraparesia espástica tropical (ver Capítulo 26). Em estudos realizados nas regiões Norte e Nordeste do Brasil, a prevalência de soropositividade chega a 4%. A incidência de linfoma/leucemia de células T do adulto é desconhecida no Brasil, porém certamente é baixa.

Quadro 25.6 Neoplasias linfoides associadas ao vírus Epstein-Barr e frequência de positividade em cada lesão

Tipo de linfoma	Porcentagem
Linfomas não Hodgkin de células B	
Linfoma de Burkitt endêmico (africano)	> 90%
Linfoma de Burkitt esporádico*	20 a 80%
Linfoma difuso de grandes células B com imunossupressão	> 90%
Linfoma plasmoblástico	70%
Linfoma difuso de grandes células B do idoso	100%
Linfoproliferação associada ao EBV e imunossupressão	100%
Linfoma B primário de efusões serosas	70 a 90%
Linfoma difuso de grandes células B associadas a inflamação crônica	100%
Granulomatose linfomatosa	100%
Linfomas não Hodgkin de células T/NK	
Linfoma T/NK extranodal do tipo nasal	100%
Linfoma T angioimunoblástico	100%**
Leucemia agressiva de células NK	100%
Linfoproliferação T da infância associada ao EBV (forma sistêmica e forma cutânea, semelhante à *hydroa vacciniforme*)	100%
Linfomas de Hodgkin (LH)	
LH predomínio linfocitário nodular	0
LH clássico, celularidade mista	70 a 90%
LH clássico, outros	20 a 45%
Carcinoma nasofaríngeo (carcinoma linfoepitelial)	**100%**

*Dados do Brasil, segundo Moreira, AH (2012): 58%. **Somente as células linfoides reativas são positivas para EBV; as neoplásicas são negativas.

Os vírus linfotrópicos transformadores (EBV, HHV8 e HTLV-1) atuam sobre a célula infectada alterando os mecanismos

de regulação da proliferação celular (oncogenes e genes supressores de tumor) e de apoptose. Esses e outros agentes infecciosos envolvidos na etiopatogênese de linfomas estão listados no Quadro 25.7.

Quadro 25.7 Neoplasias associadas a agentes infecciosos (exceto HBV)	
Agente infeccioso	**Porcentagem**
Herpes-vírus humano tipo 8 (HHV8)	
Linfoma B primário de efusões serosas	100
Linfoma de grandes células B associado à doença de Castleman sistêmica HHV8+	100
Vírus linfotrópico para células B humanas tipo 1 (HTLV-1)	
Linfoma/leucemia de células T do adulto	100
Agentes que causam estimulação antigênica prolongada	
Helicobacter pylori	Linfoma B extranodal da mucosa gástrica
Vírus B e C de hepatites	Linfoma B extranodal de mucosas Linfoma de grandes células B

Alterações moleculares

Os centros germinativos (CG) têm importante função na geração da diversidade de anticorpos para uma quantidade ilimitada de antígenos. Além da diversidade gerada pelo rearranjo dos genes de imunoglobulinas que ocorre na medula óssea, ao entrar em contato com um novo antígeno as células linfoides B adentram os CG, proliferam e sofrem variação no gene das imunoglobulinas por meio de hipermutação somática e recombinação para troca de classe (*class switch recombination*). Este fenômeno traz enorme vantagem por permitir a geração de uma quantidade ilimitada de anticorpos, mas carrega também risco de neoplasias, uma vez que implica em proliferação celular aumentada e maior probabilidade de mutações. Não é surpresa, portanto, que a maioria dos linfomas se origine nos CG, que são o compartimento com maior proliferação celular.

Nos CG, algumas proteínas têm papel importante tanto na fisiologia quanto na linfomagênese. A proteína BCL-6 é fator de transcrição expresso apenas nos CG, tem ação antiapoptótica e permite certo grau de tolerância a mutações fisiologicamente desejáveis para a geração da diversidade imunitária. Seu gene localiza-se no braço longo do cromossomo 3. Cerca de 60% das translocações que ocorrem no gene resultam em junção da região 3q27 ao gene da cadeia pesada de imunoglobulinas [translocação t(3;14)(q27; q32)], que resulta em hiperexpressão de BCL-6. Tal translocação é encontrada em 25% dos linfomas difusos de grandes células B e em 10% dos linfomas foliculares. Hiperexpressão de BCL-6 ocorre ainda por outras mutações no gene, o que ocorre em cerca de 15% dos linfomas difusos de grandes células B. Qualquer que seja o mecanismo, a hiperexpressão de BCL-6 confere à célula B do CG sobrevida maior, mesmo em face de danos ao DNA.

A manutenção da sensibilidade à apoptose de células B nos CG é fenômeno essencial na homeostase. Como visto no Capítulo 11, a apoptose é importante para que as células B sem afinidade suficiente pelo antígeno ou que possam gerar autoanticorpos sejam eliminadas. Nesse contexto, a proteína BCL-2, que tem ação antiapoptótica, é também muito importante. O gene *BCL-2* localiza-se no braço longo do cromossomo 18 (18q21); translocação dessa região se faz geralmente junto ao gene da cadeia pesada de imunoglobulinas, no cromossomo 14q32 [translocação t(14;18)(q32;q21)]. Esta translocação, que resulta na hiperexpressão de BCL-2 pelas células B do CG, tornando-as resistentes à apoptose, é encontrada em 85 a 90% dos linfomas foliculares e em cerca de 15 a 20% dos linfomas difusos de grandes células B. A hiperexpressão de BCL-2 também confere à célula B do CG sobrevida maior, mesmo em face de alterações não fisiológicas no DNA.

A proteína MYC, associada a proliferação e diferenciação celulares e apoptose, é importante na fase inicial de formação dos CG. O gene *MYC* localiza-se no braço longo do cromossomo 8 (8q24) e sua translocação, que ocorre em 80% dos casos junto ao gene da cadeia pesada de imunoglobulinas no cromossomo 14q32 [translocação t(8;14)(q24;q32)], está presente em quase todos os casos de linfomas de Burkitt (ver Figura 10.26). Outros genes podem estar envolvidos na translocação de *MYC*, como o gene da cadeia leve lambda, no cromossomo 22, ou o gene da cadeia leve kappa, no cromossomo 2. A translocação t(8;22) é a mais encontrada no linfoma difuso de grandes células B, linfoma que apresenta 3 a 10% de translocações no *MYC*.

Alguns linfomas B agressivos têm duas (*double hit lymphomas*) ou três (*triple hit lymphomas*) translocações, o que confere a essas neoplasias prognóstico muito desfavorável. Tais translocações não excluem o papel de vírus na linfomagênese; é o caso do linfoma de Burkitt, no qual, além de translocação no *MYC*, pode haver participação do EBV.

Os genes de ciclina D1, ALK e MALT encontram-se alerados em alguns linfomas. No linfoma de células do manto (célula B), há uma translocação que justapõe o gene da ciclina D1 ao gene da cadeia pesada de imunoglobulinas [translocação t(11;14)(q13;q32)], levando a hiperexpressão da *ciclina D1*, a qual aumenta a proliferação das células envolvidas. No linfoma de grandes células anaplásicas T/*null*, o aumento da proliferação resulta do acúmulo da proteína AKL por causa da translocação dos genes *ALK* e *NPM* [translocação (2;5)(p23;q35) e suas variantes t(2;var)]. Nessas neoplasias, a ALK corresponde a uma proteína quimérica, pois, ao contrário da ciclina D1, que existe normalmente nas células humanas, ela não évista em condições fisiológicas. A hiperexpressão de AKL, esta com atividade de cinase em tirosina, aumenta a replicação celular. Esta alteração é encontrada raramente em outras neoplasias, como linfoma B ALK+ e carcinoma pulmonar.

Nos linfomas B primários de mucosas (linfomas MALT, do inglês *mucosa associated lymphoid tissue*), a translocação t(11;18)(q21;q21) está presente em 24 e 54% dos tumores nas mucosas gástrica e broncopulmonar, respectivamente. Nessas neoplasias, a translocação de BCL-2 ocorre em 25% dos casos na mucosa de glândulas lacrimais e é mutuamente excludente com a t(11;18). Na translocação t(11;18), o gene *MALT1* fica justaposto ao gene da cadeia pesada de imunoglobulinas, aumentando a sua função de conferir maior capacidade proliferativa às células linfoides.

Além dessas alterações moleculares, mais estudadas e importantes no diagnóstico de linfomas, há muitas outras, como amplificações, deleções, mutações, alterações epigenéticas ou envolvendo microRNA, que devem ser consultadas em fontes especializadas.

Classificação

Antes da década de 1970, havia diversas classificações das neoplasias linfoides, baseadas unicamente na morfologia das células e no padrão de crescimento do tumor. A partir de então, começaram a ser incorporados elementos imunológicos e moleculares, de modo que, em 1994, surgiu uma nomenclatura unificada das neoplasias hematológicas, a qual foi adotada pela OMS em 2001 e atualizada em 2008. Esta nomenclatura não se baseia, como as anteriores, apenas na morfologia ou na imunofenotipagem das células tumorais. Além desses parâmetros, a nomenclatura da OMS leva em conta também dados clínicos e moleculares para definir uma entidade clinicopatológica. Tal nomenclatura abrange também as neoplasias mieloides (ver adiante). Nesta seção, serão estudadas apenas as neoplasias linfoides, que se dividem em:

- Neoplasias de células linfoides B
- Neoplasia de células linfoides B precursoras/imaturas
- Neoplasias de células linfoides B periféricas/maduras
- Neoplasias de células linfoides T/NK
- Neoplasia de células linfoides T precursoras/imaturas
- Neoplasias de células linfoides T/NK periféricas/maduras
- Linfoma de Hodgkin (LH).

▸ Linfoma de Hodgkin

O linfoma de Hodgkin (LH) é neoplasia linfoide caracterizada pela proliferação de células atípicas, denominadas *células de Reed-Sternberg (RS)*, ou suas variantes, imersas em substrato celular característico, de aspecto inflamatório. A célula RS, ou célula diagnóstica, é uma célula grande, com citoplasma amplo, binucleada ou multinucleada, com nucléolo evidente e eosinofílico (Figura 25.17 A); células mononucleadas com nucléolos evidentes também podem estar presentes e são chamadas *células de Hodgkin*. Outras variantes das células RS são a *célula lacunar* (Figura 25.17 B), presente na forma esclerose nodular, e a *célula linfocítico-histiocítica (L&H)*, nos casos de predominância linfocítica nodular (Figura 25.17 C). As células RS estão sempre circundadas por células inflamatórias reacionais, geralmente linfócitos T. Estudos moleculares realizados no final dos anos 1990 indicam que a célula RS origina-se de célula da linhagem B. Embora também corresponda a uma neoplasia de células linfoides B, diferenças biológicas fazem com que este tipo de linfoma fique em uma categoria separada. As principais diferenças entre linfomas de Hodgkin e linfomas não Hodgkin estão resumidas no Quadro 25.8.

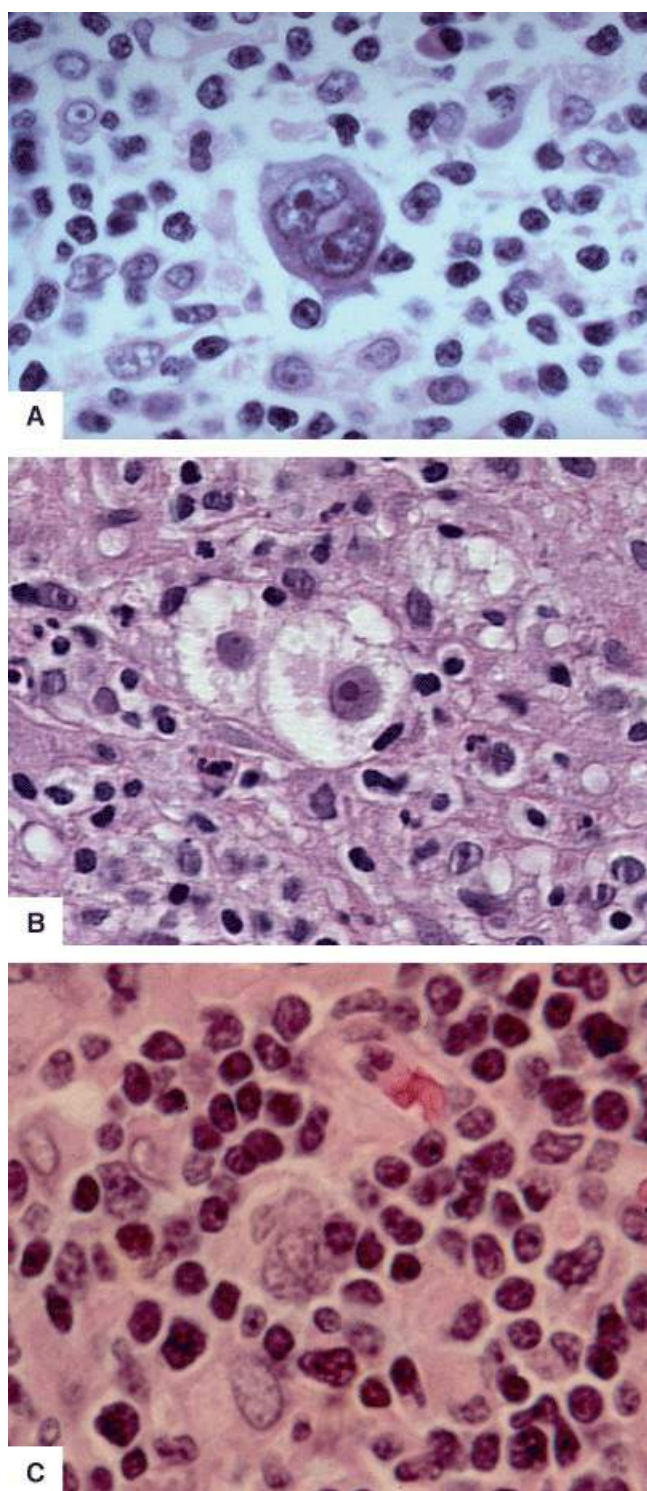



Figura 25.17 Linfoma de Hodgkin. Células de Reed-Sternberg. **A.** Padrão clássico. **B.** Forma lacunar. **C.** Forma linfocítica-histiocítica.

O LH corresponde a aproximadamente um terço de todos os linfomas. No Brasil, a doença inicia-se desde antes de 10 anos de idade, com pico de incidência em torno de 30 anos (em países em desenvolvimento, o LH é muito frequente em crianças, especialmente abaixo de 10 anos). Como a disseminação do LH se faz por contiguidade, é comum o comprometimento de cadeias vizinhas, como linfonodos cervicais, supraclaviculares e mediastinais. O vírus Epstein-Barr (EBV) é frequentemente associado ao LH (Figura 25.18), especialmente em crianças e em indivíduos imunossuprimidos, como os infectados pelo HIV. A incorporação do genoma do EBV às células RS é clonal.

Quadro 25.8 Principais diferenças entre linfomas de Hodgkin e não Hodgkin

	Linfoma de Hodgkin	Linfomas não Hodgkin
Progressão da	Início mais frequente em linfonodos	A progressão da doença não se faz necessariamente por contiguidade,

doença	cervicais, progredindo por contiguidade	podendo ocorrer acometimento sistêmico já ao diagnóstico, inclusive com leucemização
Localização do tumor primário	Quase sempre nos linfonodos; acometimento extranodal significa tumor secundário	Não é infrequente o acometimento primário de órgãos extranodais, o que ocorre em até 40% dos casos; os sítios extranodais mais frequentes são estômago, anel de Waldeyer e pele
Estádio ao diagnóstico	Mais frequentemente I e II	Depende do tipo histológico: nos linfomas indolentes e altamente agressivos, frequentemente no estádio IV; nos agressivos, estádios I, II ou III
Distribuição etária	A partir de 10 anos, com pico aos 30 anos; a partir daí, decresce	Distribuem-se por todas as faixas etárias, segundo o tipo histológico: linfomas indolentes acometem faixa etária mais avançada; os altamente agressivos atingem mais crianças e adultos jovens; os agressivos podem ocorrer em crianças e jovens, mas predominam em adultos mais velhos
Comprometimento do mediastino	Relativamente frequente, principalmente na forma esclerose nodular	Raro, presente consistentemente nos tipos que se originam no timo: linfoma linfoblástico T/leucemia linfoide aguda T e linfoma de grandes células B primário do mediastino

Classificação histológica

A OMS classifica o linfoma de Hodgkin conforme indicado no Quadro 25.9, tendo recomendado que se abandone a denominação doença de Hodgkin em favor de linfoma de Hodgkin. A OMS divide o LH em dois grandes grupos: (1) LH clássico; (2) LH com predominância linfocitária nodular. O LH clássico inclui as formas: (a) esclerose nodular (EN); (b) celularidade mista (CM); (c) depleção linfocitária (DL); (d) LH rico em linfócitos, subtipo reconhecido mais recentemente. No LH clássico, a célula RS apresenta características morfológicas e, sobretudo, imunofenotípicas diferentes das do tipo com predominância linfocítica nodular (PLN). No LH clássico, os marcadores linfoides podem ser negativos, e, caracteristicamente, as células são CD45– e CD30/CD15+ (Figura 25.19). O LH com predomínio linfocitário nodular é doença indolente, com células RS do tipo linfocítico-histiocítico que, imunofenotipicamente, expressam marcadores de células B e do antígeno leucocitário comum (CD45), diferentemente do tipo clássico. As principais características histológicas, fenotípicas e clínicas dos LH podem ser vistas nos Quadros 25.10 e 25.11, respectivamente.

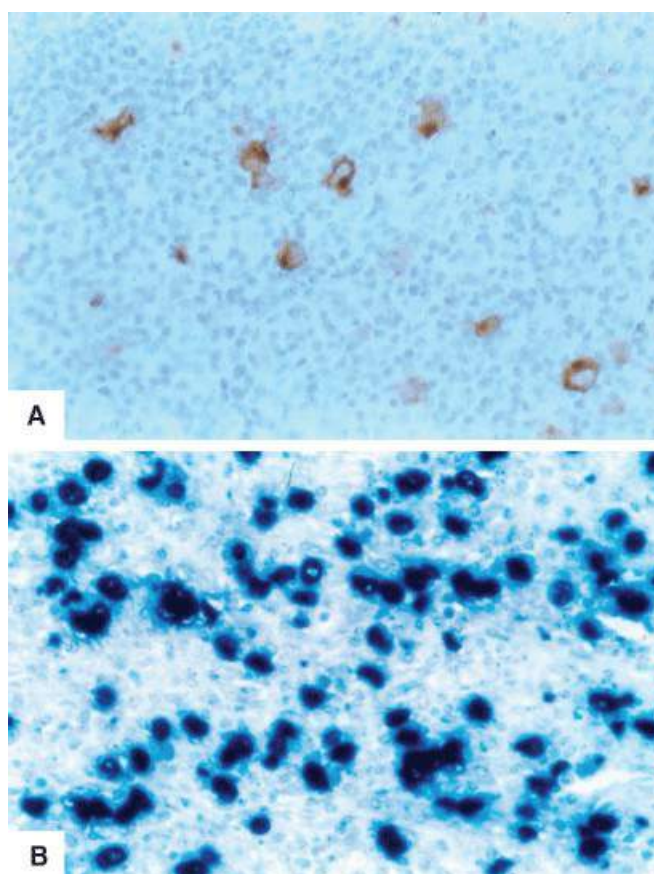



Figura 25.18 Linfoma de Hodgkin. **A.** Expressão imuno-histoquímica da proteína latente de membrana 1 (LMP-1) do vírus Epstein-Barr (EBV) em células de Hodgkin e de Reed-Sternberg. **B.** Numerosas células neoplásicas positivas para mRNA do EVB por hibridação *in situ.*

Quadro 25.9 Classificação do linfoma de Hodgkin segundo a OMS (2001)
Linfoma de Hodgkin, predominância linfocitária nodular
Linfoma de Hodgkin clássico
Linfoma de Hodgkin, esclerose nodular
Linfoma de Hodgkin, celularidade mista
Linfoma de Hodgkin, depleção linfocítica
Linfoma de Hodgkin, rico em linfócitos

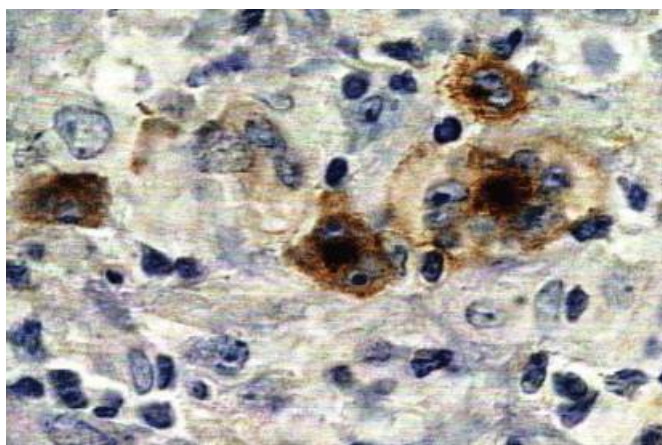



Figura 25.19 Células de Reed-Sternberg. CD30+ em padrão de membrana com reforço na região do complexo de Golgi.

Quadro 25.10 Aspectos morfológicos e imunofenotípicos das formas PLN e clássicas (RL, EN, CM e DL) do linfoma de Hodgkin (LH)

	LH PL nodular (PLN)	**LH clássico**
Padrão de crescimento	Nodular	Difuso ou nodular

Células tumorais	*Popcorn* ou L&H	Célula RS
Substrato do microambiente tumoral	Linfócitos, histiócitos	Linfócitos, histiócitos, eosinófilos, plasmócitos
Fibrose	Rara	Comum
Imunofenótipo	CD20+ CD45+ Pax5+ fraco	CD15+ CD30+ Pax5+ fraco
	CD15– CD30–	CD20–/+ CD45–
Associação com EBV	Ausente	Presente em certa porcentagem de casos

PL = predominância linfocitária; RL = rico em linfócitos; EN = esclerose nodular; CM = celularidade mista; DL = depleção linfocitária; L&H = linfocítica-histiocítica; RS = Reed-Sternberg; EBV = vírus Epstein-Barr.

Quadro 25.11 Aspectos clínicos principais do linfoma de Hodgkin (LH) nas formas de predominância linfocítica nodular e clássica

	LH PL nodular	LH clássico
Distribuição etária	Unimodal: principalmente homens jovens	Unimodal
Local comprometido	Principalmente linfonodos cervicais; ausente no mediastino	Linfonodos cervicais, mediastino, abdome, baço
Estádio ao diagnóstico	Geralmente estádio I	Estádios variados, dependendo do tempo de doença
Sintomas B (febre, sudorese, emagrecimento de pelo menos 10% do peso nos últimos 6 meses)	< 20%	> 40%

Uma das primeiras manifestações da doença é aumento de um único grupo de linfonodos, geralmente na região cervical (Figura 25.20). Os linfonodos apresentam superfície de corte homogênea e com consistência macia, tornando-se mais firme com o aumento da proliferação fibrosa. Em muitos casos, os linfonodos tornam-se aderentes e, às vezes, são vistas áreas de necrose (Figura 25.21). Em jovens, é frequente o comprometimento do mediastino, geralmente no tipo esclerose nodular (Figura 25.22).

LH com predominância linfocitária nodular. Pode surgir em qualquer idade, mas o pico de incidência é na quarta década; é mais frequente em homens. Há intensa proliferação de linfócitos pequenos com distribuição vagamente nodular, em meio aos quais se encontram células linfocítico-histiocíticas (L&H). Estas, ao contrário da célula RS, expressam CD20 e CD45, mas são negativas para CD15 e CD30. Os pequenos linfócitos agregados em torno das células L&H têm imunofenótipo T; os demais linfócitos pequenos apresentam imunofenótipo B. Este tipo de linfoma não tem associação com o EBV.

LH clássico. Pode apresentar-se nos seguintes padrões:

Esclerose nodular. É o tipo histológico mais comum, mais frequente em adultos jovens e, no Brasil, também em crianças. A principal característica histológica é a proliferação de faixas de tecido fibroso colagênico delimitando nódulos celulares irregulares (Figura 25.23), formados em maior ou menor grau por linfócitos, eosinófilos, plasmócitos e células RS, principalmente da variante lacunar. Pode ser subdividido em dois tipos: tipo 1, pobre em células neoplásicas, com predomínio de linfócitos; tipo 2, no qual mais de 50% do nódulo são constituídos por células neoplásicas.

Celularidade mista. Constitui o segundo tipo mais comum e caracteriza-se por aspecto celular heterogêneo, com numerosos eosinófilos, plasmócitos, neutrófilos e macrófagos, menor número de linfócitos e grande quantidade de células RS. Pode ou não apresentar fibrose difusa, irregular, não formando faixas. Este é o tipo que mais se associa ao EBV.

Depleção linfocítica. É a forma de pior prognóstico e a menos comum. Caracteriza-se por padrão reticular, com grande número de células RS pleomórficas e depleção linfocitária, ou por padrão de fibrose difusa, com grande número

de células pleomórficas, poucos linfócitos e fibrose difusa irregular.

Rico em linfócitos. É pouco frequente. Histologicamente, apresenta proliferação nodular ou difusa de linfócitos pequenos em meio aos quais encontram-se células RS clássicas, mas não as células L&H do LH com predominância linfocítica nodular.

Figura 25.20 Linfoma de Hodgkin. Linfadenomegalia cervical.

Figura 25.21 Linfoma de Hodgkin. Linfonodos coalescentes e com áreas de necrose.

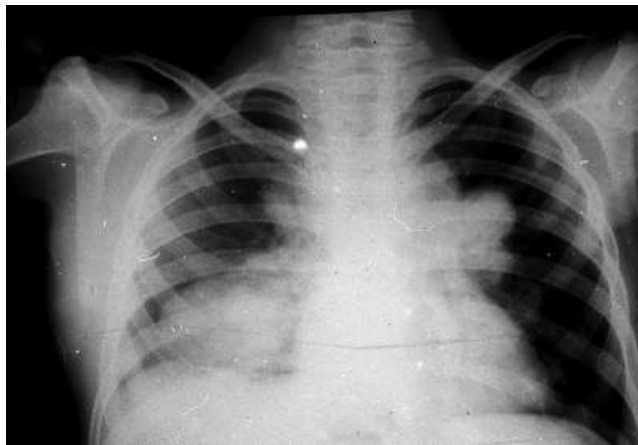



Figura 25.22 Linfoma de Hodgkin. Radiografia do tórax mostrando alargamento do mediastino por massa linfonodal.

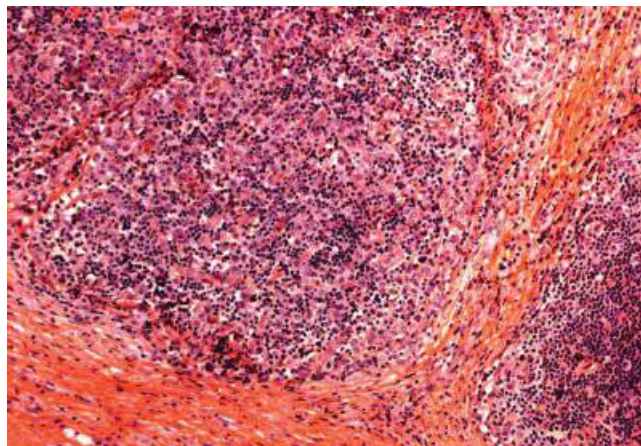



Figura 25.23 Linfoma de Hodgkin, esclerose nodular. Bandas espessas de colágeno separando os nódulos tumorais.

Linfomas não Hodgkin

Os linfomas não Hodgkin (LNH) são neoplasias importantes por vários motivos. De um lado, são prevalentes na população, alguns deles muito agressivos. Tais linfomas incluem tanto aqueles que se iniciam como tumores (linfomas) como os que são detectados pelo encontro de células malignas circulantes (leucemias linfoides). A histogênese de ambas as lesões é semelhante, porém as apresentações clínicas diferem. Uma neoplasia linfoide que se inicia como tumor (linfoma), pode, no decorrer da doença, leucemizar-se. Para que isso ocorra, a medula óssea e/ou o baço devem estar infiltrados pela neoplasia, uma vez que estes órgãos não têm vasos linfáticos, e as células linfoides neoplásicas aí localizadas ganham diretamente o sangue circulante, em quantidades detectáveis no hemograma rotineiro. A classificação da OMS dos LNH está indicada no Quadro 25.12.

Quadro 25.12 Classificação os linfomas não Hodgkin (OMS, 2008)
Neoplasias de células B
Célula B precursora
Leucemia/linfoma linfoblástico de células B
Célula B madura
Leucemia linfocítica crônica/linfoma linfocítico
Leucemia pró-linfocítica B
Linfoma B da zona marginal esplênica (LZME)
Tricoleucemia
Linfoma/leucemia esplênico de células B, inclassificável
Linfoma esplênico difuso da polpa vermelha, de linfócitos B pequenos
Tricoleucemia variante (TRL-V)
Linfoma linfoplasmocítico
Macroglobulinemia de Waldenström
Linfoma de células do manto
Linfoma folicular
Linfoma folicular pediátrico (LF-P)
Linfoma folicular intestinal primário
Linfoma da zona marginal extranodal do tecido linfoide associado a mucosa (linfoma MALT)
Linfoma da zona marginal nodal (LZMN)
Linfoma da zona marginal nodal pediátrico (LZMN-P)
Linfoma difuso de grandes células B, SOE

- Linfoma de grandes células B rico em células T e histiócitos (LGCB-RTH)
- Linfoma difuso de grandes células B do SNC (LDGCB-SNC)
- Linfoma difuso de grandes células B da pele, tipo da perna (LDGCB-perna)
- Linfoma difuso de grandes células B EBV-positivo do idoso (LDGCB-EBV+ idoso)

Linfoma de grandes células B mediastinal (tímico) primário

Linfoma difuso de grandes células B associado a inflamação crônica (LDGCB-IC)

Linfoma de grandes células B intravascular

Granulomatose linfomatoide (GL)

Linfoma de grandes células B ALK positivo

Linfoma plasmoblástico

Linfoma de grandes células B com origem na doença de Castelman multicêntrica associada ao HHV-8 (LGCB-DCM-HHV8+)

Linfoma primário de efusões

Linfoma de Burkitt

Plasmocitoma solitário do osso

Plasmocitoma extraósseo

Mieloma múltiplo

Doenças da cadeia pesada (DCP)

- Doença da cadeia pesada alfa
- Doença da cadeia pesada gama
- Doença da cadeia pesada mu

Linfoma de células B inclassificável, com características intermediárias entre LDGCB e linfoma de Burkitt (LBI-LDGCB/LB)

Linfoma de células B inclassificável, com características intermediárias entre LDGCB e linfoma de Hodgkin (LBI-LDGCB/LH)

Neoplasias de células T

Célula T/NK precursora

Leucemia/linfoma linfoblástico de células T

Célula T madura e célula natural killer *(NK)*

Leucemia pró-linfocítica T

Leucemia de grande célula T granular

Leucemia agressiva de célula NK

Linfoma de célula T/NK extranodal, tipo nasal

Doença linfoproliferativa sistêmica de células T EBV+ da infância (DLPST-EBV+I) [9724/3]

Linfoma *hydroa vacciniforme*-símile

Micose fungoide

Síndrome de Sézary

Linfoma angioimunoblástico de células T

Linfoma de células T periféricas, sem outras especificações
Linfoma/leucemia de células T do adulto (HTLV-1)
Linfoma de grandes células anaplásicas, ALK positivo
Linfoma de grandes células anaplásicas, ALK negativo
Linfoma cutâneo de grandes células anaplásicas (e doenças linfoproliferativas de célula T CD30 primárias da pele)
Linfoma de células T subcutâneo paniculite-símile
Linfoma de células T gamadelta primário da pele
Linfoma agressivo de células T citotóxicas CD8 positivas, epidermotrópico, primário da pele
Linfoma de células T pequenas/médias CD4 positivas, primário da pele
Linfoma de células T associado a enteropatia
Linfoma hepatoesplênico de células T

SOE = sem outra especificação.

A maioria dos LNH manifesta-se, inicialmente, com aumento volumétrico indolor de um ou mais linfonodos, originando linfonodomegalias volumosas, isoladas ou disseminadas, superficiais ou profundas. Quando são comprometidas as cadeias superficiais (a cervical é a mais atingida), a doença é descoberta em fase relativamente inicial; os linfonodos estão bem separados e têm consistência elástica. Mais tarde, os linfonodos fundem-se entre si e aderem aos tecidos vizinhos, formando massas volumosas (10 a 12 cm de diâmetro), de consistência elástica e que, ao corte, mostram tecido branco-acinzentado, homogêneo, com aspecto de "carne de peixe". Os aspectos microscópicos variam de acordo com o tipo histológico e estão descritos a propósito de cada linfoma.

Aspectos clínicos

Os LNH apresentam características clínicas e biológicas que dependem do seu subtipo histológico. De acordo com a evolução clínica, os linfomas podem ser agrupados em três categorias: indolentes, agressivos e muito agressivos.

Linfomas indolentes

Em geral, comprometem indivíduos idosos, sendo raros em jovens e praticamente inexistentes em crianças. O curso clínico é arrastado, podendo terminar em uma fase mais rápida, correspondendo histologicamente à progressão para linfoma de grandes células agressivo. Como regra, esses linfomas encontram-se disseminados ao diagnóstico, geralmente com comprometimento da medula óssea; por vezes, estão leucemizados. Como têm baixa taxa de proliferação celular, não têm boa resposta terapêutica. Pode-se cogitar conduta expectante, dependendo da idade do paciente e da quantidade de massa tumoral existente; a curva de sobrevida não apresenta um platô de estabilização dos óbitos. A doença progride lentamente, com óbito ao fim de muitos anos, apesar do tratamento. Exceção é o linfoma de células do manto, que tem comportamento ora indolente, ora mais agressivo (forma blastoide).

São exemplos deste grupo: linfoma linfocítico/leucemia linfocítica crônica; linfoma folicular; linfoma esplênico; linfoma MALT. Morfologicamente, as células neoplásicas têm aspecto de linfócitos maduros e o número de mitoses é pequeno.

Linfomas agressivos

São mais frequentes em adultos, porém podem incidir em qualquer idade. Têm curso clínico agressivo e necessitam de tratamento, pois podem levar ao óbito em pouco tempo. Comprometimento da medula óssea ou leucemização por ocasião do diagnóstico não são comuns. Respondem a quimioterapia agressiva. A curva de sobrevida após tratamento apresenta platô de cura ao redor de 60 a 80% dos pacientes; transplante de medula óssea e tratamento com anticorpos humanizados são opções terapêuticas.

São exemplos deste grupo: linfoma difuso de grandes células B e a maioria dos linfomas de células T periféricas. Morfologicamente, as células neoplásicas são volumosas, com tamanho semelhante ao de blastos ativados dos centros germinativos, e o número de mitoses é alto.

Linfomas altamente agressivos

Comprometem principalmente crianças. Têm curso clínico altamente agressivo, muito rápido, podendo levar à morte em poucas semanas ou meses, se não for instituído tratamento adequado. A medula óssea está frequentemente comprometida ao diagnóstico, havendo leucemização frequente. Há comprometimento do sistema nervoso central, devendo ser feita terapêutica

profilática. Tais linfomas respondem a terapêutica altamente agressiva e têm curva de sobrevida com platô por volta de 50 a 60% de pacientes curados; transplante de medula óssea é opção terapêutica.

São exemplos deste grupo: leucemia/linfoma linfoblástico B ou T e linfoma de Burkitt. Morfologicamente, as células neoplásicas têm tamanho intermediário em relação aos dois grupos anteriores (células médias), e o número de mitoses é excepcionalmente alto.

■ Linfomas não Hodgkin de células B

Os linfomas de células B constituem cerca de 85 a 90% dos LNH. Podem ter apresentação predominantemente leucêmica, predominantemente nodal ou predominantemente extranodal, divisão que pode ser vista no Quadro 25.13. A seguir, estão resumidos os aspectos clínicos, histológicos e genéticos e a correlação com a célula normal correspondente dos principais linfomas de células B. Aqueles com apresentação leucêmica estão descritos mais detalhadamente na seção sobre medula óssea. As neoplasias de plasmócitos (mieloma/plasmocitoma) serão estudadas mais adiante no tópico sobre doenças imunoproliferativas e também no Capítulo 27, uma vez que se apresentam frequentemente como tumores ósseos.

Quadro 25.13 Linfomas de células B e sua apresentação clínica
Linfomas B predominantemente leucêmicos
Linfoma/leucemia linfoblástica B
Leucemia linfocítica crônica
Leucemia pró-linfocítica B
Tricoleucemia
Linfomas B predominantemente nodais
Linfoma linfoplasmocítico
Linfoma da zona marginal nodal
Linfoma de células do manto
Linfoma folicular
Linfoma difuso de grandes células B
Linfomas B predominantemente extranodais
Linfoma de células da zona marginal esplênica
Linfoma da zona marginal de mucosas (MALT)
Linfoma de Burkitt
Mieloma/plasmocitoma

Linfomas de células B precursoras

Leucemia/linfoma linfoblástico B (leucemia linfoblástica aguda)

Linfoma linfoblástico B (LLb-B), morfologicamente indistinguível da leucemia linfoide aguda B (LLA-B), é neoplasia linfoide caracterizada pela proliferação de células blásticas imaturas, precursoras de linfócitos B. Para fins práticos, essas entidades são distintas de acordo com o número de blastos na medula óssea. Os casos em que mais de 25% de blastos substituem a celularidade mieloide são considerados LLA-B; casos em que o comprometimento medular por blastos é menor que 25% e têm envolvimento tecidual são considerados LLb-B. A forma leucêmica (LLA-B) constitui 80% das leucemias linfoides, sendo as demais da linhagem T; 75% dos casos acontecem em crianças com até seis anos de idade. LLb-B constitui apenas 10% dos linfomas linfoblásticos e tem distribuição etária muito mais ampla. A OMS reconhece ainda um subgrupo de neoplasias de células B precursoras associado a alterações genéticas recorrentes. Esse grupo de linfomas (LLb-B/LLA-B) tem algumas características clínicas e prognósticas particulares, como descrito a seguir.

Aspectos clínicos

- ■ Corresponde a 80% das LLA
- ■ Representa 10% dos linfomas linfoblásticos
- ■ Muito agressivo, mas responde bem a quimioterapia, tendo em geral bom prognóstico.

Aspectos morfológicos

- ■ Proliferação de linfoblastos, células pouco maiores que os pequenos linfócitos, com nucléolos pequenos e

cromatina delicada; figuras de mitose são muito frequentes (Figura 25.24).

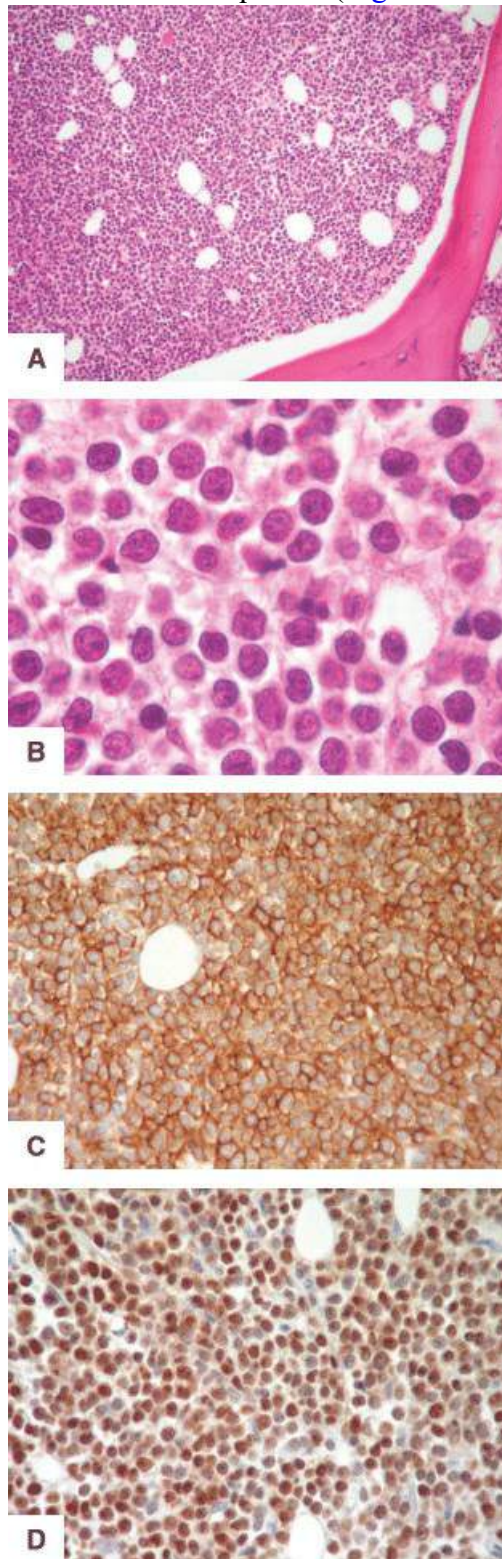



Figura 25.24 Neoplasia de células B precursoras: leucemia linfoide aguda/linfoma linfoblástico. **A.** Infiltração maciça da medula óssea pelas células neoplásicas. **B.** Detalhe das células neoplásicas, que têm citoplasma escasso. **C.** CD20+ na membrana citoplasmática. **D.** Expressão nuclear de TdT (desoxinucleotidil transferase terminal).

Imunofenótipo

- Marcadores positivos: TdT, CD19, CD10, CD79a, Pax5, HLA-DR
- Marcadores eventualmente positivos: CD20, CD22 e CD45 (LCA), CD34
- Marcadores negativos: Ig de superfície.

Aspectos genéticos e moleculares

- Alterações citogenéticas definidoras de grupos prognósticos: menos favorável nos casos com hipodiploidia e t(9;22); mais favorável nos casos com hiperdiploidia e t(12;21).

Célula normal correspondente

- Célula B precursora da medula óssea.

Linfomas de células B maduras

Leucemia linfocítica crônica B/linfoma linfocítico de linfócitos pequenos

A leucemia linfocítica crônica (LLC) é neoplasia de células linfoides B maduras, pequenas, com comprometimento primário quase sempre da medula óssea e do sangue. Provavelmente, é a neoplasia leucêmica mais comum no Brasil, com maior frequência em adultos idosos, com idade média de 65 anos. A maioria dos pacientes é assintomática; quando presentes, as manifestações clínicas incluem anemia hemolítica autoimune, linfonodomegalia, hepatomegalia e esplenomegalia. Quando o paciente apresenta apenas tumor sólido (linfoma), menos de 5.000 linfócitos/mL no sangue periférico e não tem citopenia, trata-se de linfoma linfocítico. Transformação para linfoma de alto grau (principalmente linfoma difuso de grandes células B) ocorre em 5% dos casos (síndrome de Richter). Alguns elementos indicam pior prognóstico, como deleção de 17q ou ausência de hipermutação no gene da cadeia pesada de imunoglobulinas (IgV_H).

Aspectos clínicos

- A forma de apresentação mais comum é a leucêmica
- É a leucemia mais comum em adultos, geralmente em idosos do gênero masculino
- A maioria dos pacientes apresenta comprometimento do sangue e da medula óssea no início, com ou sem linfonodomegalia ou hepatoesplenomegalia.

Aspectos morfológicos

- Nos linfonodos, há substituição do tecido normal por proliferação de pequenos linfócitos muito semelhantes aos linfócitos normais (Figura 25.25); há número variado de células linfoides maiores, com núcleos evidentes, dispostas frequentemente em “pseudofolículos” ou “centros de proliferação”
- Na medula óssea, o comprometimento pode ser nodular ou difuso (o padrão difuso associa-se a pior prognóstico).

Imunofenótipo

- As células neoplásicas apresentam imunofenótipo de linfócitos B (CD19/CD20/CD79a/Pax5 positivos) e expressam CD23 e um marcador de célula T (CD5); neste caso, o CD20 pode ter positividade fraca
- Marcadores negativos: ciclina D1, CD10, anexina A1
- IgS é sempre exclusivamente kappa ou lambda, o que demonstra clonalidade.

Aspectos genéticos e moleculares

- Rearranjo clonal de genes de imunoglobulinas
- Metade dos casos tem anormalidades genéticas, como trissomia do 12 ou translocação t(14;19) envolvendo o oncogene *BCL*-3, no cromossomo 19; deleção de 11q ou de 17q.

Célula normal correspondente

- Linfócito B periférico, circulante, CD5+.

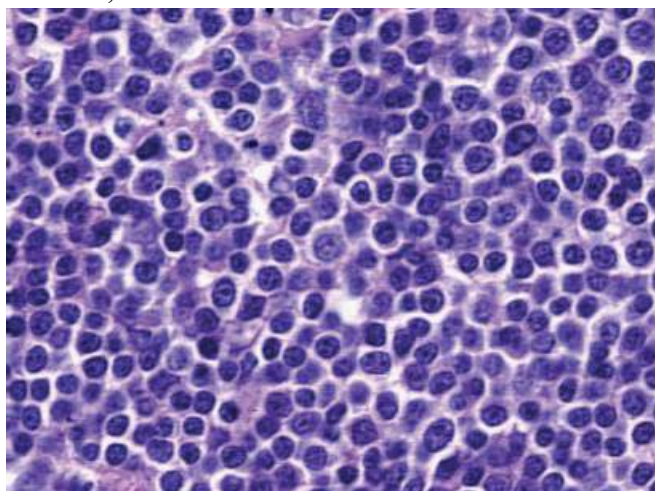



Figura 25.25 Linfoma linfocítico/LLC. Proliferação monótona de pequenos linfócitos maduros, com esparsos paraimunoblastos.

Linfoma linfoplasmocítico/macroglobulinemia de Waldenström

O linfoma linfoplasmocítico (LLp) é neoplasia de linfócitos B maduros com diferenciação plasmocitária, de adultos idosos, que quase sempre compromete a medula óssea e, com menor frequência, o baço e os linfonodos. Em geral, associa-se a paraproteína IgM (macroglobulinemia de Waldenström), com manifestações de hiperviscosidade sanguínea em cerca de 30% dos casos e crioglobulinemia em 20% dos pacientes. A produção de cadeias leves e pesadas de imunoglobulinas é equilibrada, ao contrário do que ocorre no mieloma múltiplo; por isso, complicações relacionadas com deposição de cadeia leve (amiloidose) são infrequentes no LLp.

Aspectos clínicos

- É raro, mais comum em idosos, com comprometimento da medula óssea, de linfonodos e do baço
- Muitos pacientes apresentam uma paraproteína sérica monoclonal do tipo IgM (geralmente associada a macroglobulinemia de Waldenström)

■ Evolução lenta e incurável com os tratamentos atuais.

Aspectos morfológicos

■ Mistura de linfócitos pequenos, linfócitos plasmocitoides e plasmócitos (Figura 25.26). Às vezes, observam-se inclusões intranucleares ou citoplasmáticas de imunoglobulinas (corpúsculos de Dutcher e Russel, respectivamente).

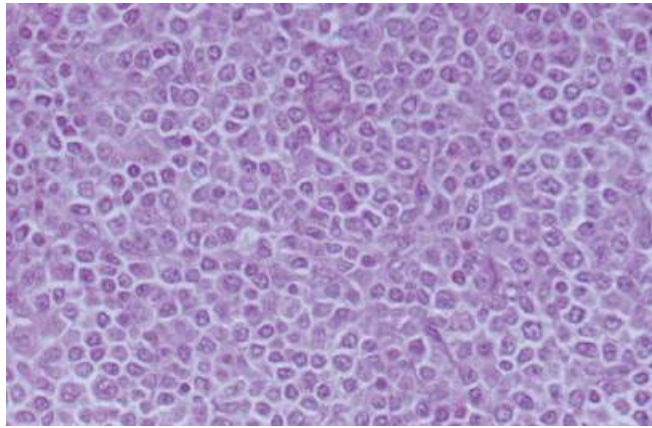



Figura 25.26 Linfoma linfoplasmocítico.

Imunofenótipo

■ Marcadores positivos: CD20, CD79a, Pax5, CD19, CD22 e Ig citoplasmática em padrão monoclonal, IgM

■ Marcadores negativos: CD5, CD10, CD23, ciclina D1, IgD, anexina A1.

Aspectos genéticos e moleculares

■ Rearranjo clonal de genes de imunoglobulinas

■ Mutação pontual no gene *MYD88* (L265P; o gene codifica uma proteína de sinalização de proliferação celular) em 90 a 95% dos casos.

Célula normal correspondente

■ Célula linfoide B terminal, em diferenciação para plasmócitos produtores de IgM.

Linfoma da zona marginal esplênica

O linfoma de células B da zona marginal esplênica é neoplasia indolente e primária do baço, que frequentemente compromete, no momento do diagnóstico, linfonodos do hilo esplênico e medula óssea. Consequentemente, leucemização é muito frequente. Trata-se de neoplasia de pequenos linfócitos semelhantes aos do linfoma MALT, mas com comportamento clínico diverso deste, pois compromete a medula óssea em quase 100% dos casos.

Aspectos clínicos

■ Raro, corresponde a 1 a 2% dos linfomas não Hodgkin

■ Acomete adultos idosos de ambos os gêneros

■ Compromete medula óssea, sangue e linfonodos abdominais

■ Em alguns casos, há boa recuperação após esplenectomia.

Aspectos morfológicos

■ Substitui as zonas do manto e marginal por células neoplási-cas envolvendo restos de centros germinativos (Figura 25.27)

■ Formado por células neoplásicas pleomórficas (linfócitos pequenos no manto e maiores na zona marginal)

■ Geralmente não compromete a polpa vermelha

■ Quando atingidos, os linfonodos apresentam padrão nodular ou da zona marginal, com centro formado por CG reativos

■ Frequentemente acomete o fígado

■ Compromete a medula óssea com padrão nodular intertrabecular; é característico o padrão intrassinusoidal.

Imunofenótipo

■ Marcadores positivos: CD19, CD20, CD79a, Pax5; sIg+, geralmente IgM e frequentemente IgD

■ Marcadores negativos: CD5, CD10, BCL-6, ciclina D1.

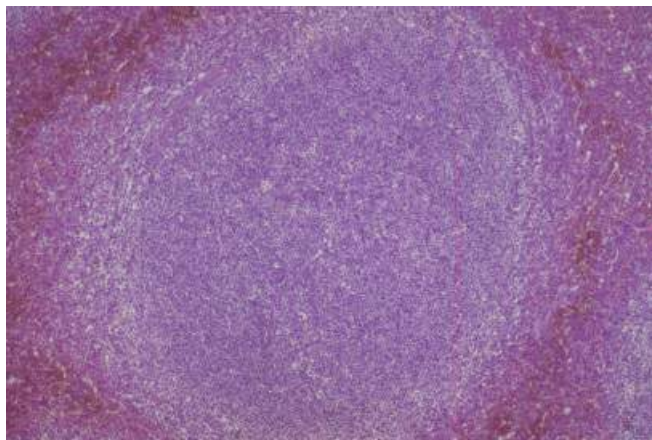



Figura 25.27 Linfoma da zona marginal esplênica.

Aspectos genéticos e moleculares

■ Rearranjo clonal de genes de imunoglobulinas

■ Deleção do 7q31 (40% dos casos).

Célula normal correspondente

■ Parte de células linfoides B *naive* e parte de células linfoides B de memória da zona marginal esplênica.

Tricoleucemia

Tricoleucemia (*hairy cell leukemia*) é neoplasia de células B maduras que predomina em homens, com idade média de 50 anos, cujos pacientes apresentam citopenias (especialmente monocitopenia), esplenomegalia e, às vezes, disfunção imunitária. A doença acomete principalmente medula óssea e baço. Consequentemente, leucemização é a regra. Recentemente, a imunomarcação de anexina A1 tem se mostrado importante no diagnóstico diferencial, já que este marcador não está presente em outros linfomas B. A tricoleucemia responde bem à quimioterapia. Pouco se conhece sobre aspectos genéticos e anormalidades moleculares específicas.

Aspectos clínicos

■ Acomete adultos (idade média de 50 anos), e é mais frequente no gênero masculino

■ Ocorrem esplenomegalia e pancitopenia.

Aspectos morfológicos

■ Pequenas células linfoides com núcleo oval, cromatina delicada, citoplasma abundante; à citologia, veem-se prolongamentos citoplasmáticos; fosfatase ácida resistente ao tartarato (TRAP +)

■ Compromete a medula óssea, com infiltração intersticial e aumento da trama reticulínica e da polpa vermelha do baço (Figura 25.28)

■ Envolvimento de linfonodos é raro.

Imunofenótipo

■ Marcadores positivos: CD19, CD20, CD22, CD79a, Pax5, CD11c, CD103, DBA44, anexina A1; geralmente a ciclina D1 é fracamente positiva em parte das células neoplásicas

■ Marcadores negativos: CD5, CD10, CD23.

Célula normal correspondente

■ Subpopulação de célula linfoide B de memória pós-centro germinativo.

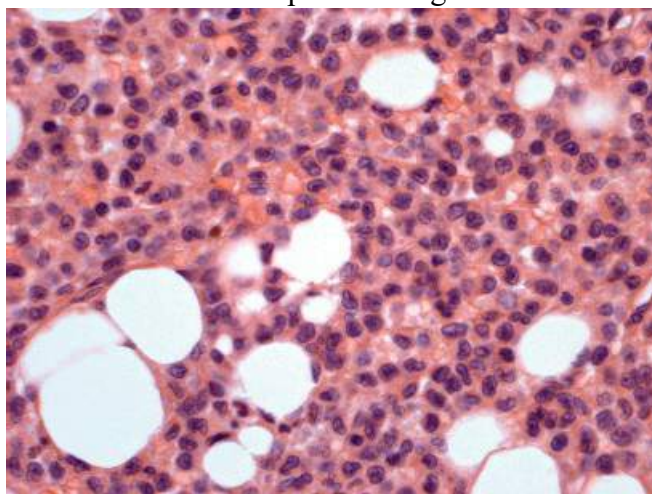



Figura 25.28 Tricoleucemia. Infiltração da medula óssea por células linfoides pequenas, alongadas ou reniformes.

Linfoma de células da zona marginal extranodal (tipo MALT)

Linfoma do tipo MALT (tecido linfoide associado a mucosas) corresponde a 8% dos linfomas de células B e a 50% dos

linfomas primários do estômago. Trata-se de doença de adultos idosos com idade média de 60 anos, pouco mais comum em mulheres; quase sempre, associa-se a estímulos infecciosos ou reação autoimune. Em 90% dos casos de linfoma gástrico MALT, existe associação com infecção pela bactéria *Helicobacter pylori*. Síndrome de Sjögren e tireoidite de Hashimoto, doenças autoimunes, precedem o linfoma do tipo MALT em glândulas salivares e tireoide. No linfoma MALT, encontram-se três translocações comuns, cuja prevalência varia conforme o órgão atingido. No estômago e no pulmão, a translocação mais frequente é t(11;18); em linfomas MALT de órbita e glândula salivar, a t(14;18) é mais comum; na tireoide, predomina a t(3;14). A translocação t(1;14) é a menos comum e envolve hiperexpressão de *BCL-10*. Em todas essas translocações, há ativação anormal do fator nuclear κB (NFκB).

Aspectos clínicos

- Mais frequente no estômago, pode ocorrer também no intestino, na órbita, na parótida, nos pulmões e na tireoide
- Associado a agentes infecciosos, como *H. pylori* no estômago
- Relacionado com doenças autoimunes (tireoidite de Hashimoto, síndrome de Sjögren)
- Geralmente localizado
- Pode ser curado com tratamento apropriado.

Aspectos morfológicos

- Proliferação de células da zona marginal, semelhantes a linfócitos pequenos, centrócitos ou células monocitoides; pode haver diferenciação para plasmócitos
- Folículos remanescentes reativos ao redor dos quais a neoplasia cresce
- Colonização folicular: infiltração de folículos pelas células neoplásicas
- Lesão linfoepitelial: agressão ao epitélio pelas células neoplásicas, formando pequenos ninhos epiteliais (Figura 25.29)
- Pode ocorrer transformação para linfoma de alto grau, quando a lesão adquire o aspecto de linfoma difuso de grandes células.

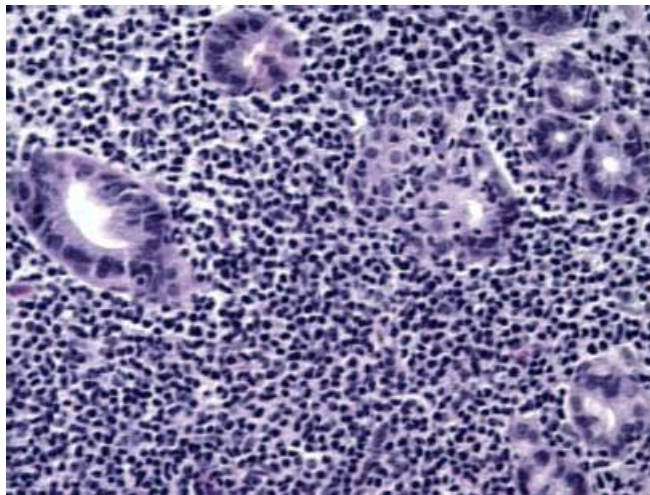



Figura 25.29 Linfoma da zona marginal extranodal no estômago (linfoma tipo MALT). Notar lesão linfoepitelial (infiltração e destruição de glândulas pelas células linfoides).

Imunofenótipo

- Marcadores positivos: CD20, CD79a, Pax5, IgM
- Marcadores eventualmente positivos: CD43, CD11c, IgA, IgG e BCL-10
- Marcadores negativos: CD5, CD23, CD10, DBA44, anexina A1 e ciclina D1.

Aspectos genéticos e moleculares

- Trissomia do cromossomo 3 (60% dos casos) e t(11;18) (25 a 50% dos casos), resultando no gene de fusão *API-MALT1*.

Célula normal correspondente

- Células linfoides B de memória da zona marginal.

Linfoma folicular

Linfoma folicular é o segundo tipo de linfoma não Hodgkin mais comum no Brasil, após o linfoma difuso de grandes células B, mais prevalente em torno de 60 anos de idade. Ao diagnóstico, a apresentação mais comum é aumento progressivo de linfonodos periféricos e centrais (abdominais e torácicos), podendo associar-se a esplenomegalia; ao diagnóstico, em até 70% dos casos a medula óssea está infiltrada (o padrão de infiltração é tipicamente paratrabecular), e o estádio é avançado (III ou IV de Ann Arbor). A despeito de a doença estar disseminada ao diagnóstico, a maioria dos pacientes não apresenta outras queixas além de linfonodomegalia. O linfoma está relacionado com redução da apoptose de células do centro germinativo por causa da translocação t(14;18), que resulta em hiperexpressão da proteína BCL-2 (antiapoptótica).

Aspectos clínicos

■ É um dos linfomas não Hodgkin mais comuns (20 a 30% dos casos)
■ Homens e mulheres adultos são igualmente acometidos
■ Compromete linfonodos, baço e trato digestivo; raramente, pode ser primário da pele.

Evolução clínica

■ Lenta, geralmente incurável
■ Cerca de 25 a 50% dos casos evoluem para linfoma difuso de grandes células B.

Aspectos morfológicos

■ Arranjo nodular (Figura 25.30)
■ Pode haver áreas difusas
■ Composição mista de centroblastos e centrócitos, em proporções variáveis, o que permite subclassificá-lo em três graus com possível valor prognóstico: grau I = 0 a 5centroblastos por campo de grande aumento; grau II = 6 a 15 centroblastos por campo de grande aumento; grau III = mais de 15 centroblastos por campo de grande aumento.

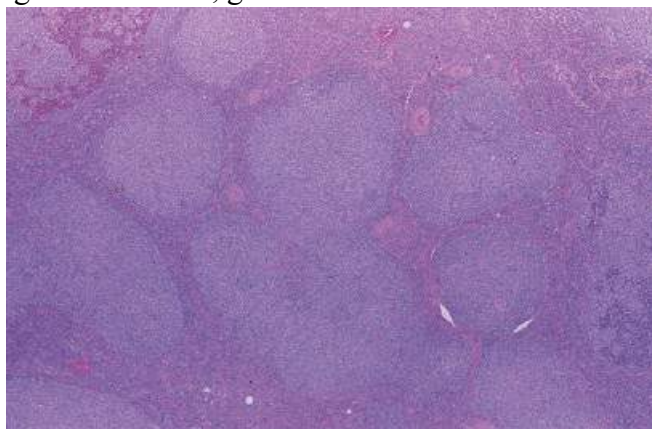



Figura 25.30 Linfoma folicular.

Imunofenótipo

■ Marcadores positivos: CD19, CD20, CD22, CD79a, Pax5, CD10, BCL-6 e IgM
■ Marcadores negativos: CD11c, ciclina D1, CD5, CD43
■ Oncoproteína BCL-2 no centro folicular, dado importante no diagnóstico diferencial com hiperplasia folicular.

Aspectos genéticos e moleculares

■ t(14;18) em 70 a 95% dos casos.

Célula normal correspondente

■ Células linfoides B do centro germinativo.

Linfoma de células do manto

No Brasil, o linfoma de células do manto corresponde a cerca de 5% dos LNH, incide preferencialmente na faixa etária de 60 anos e predomina em homens. Ao diagnóstico, a maioria dos pacientes tem comprometimento de linfonodos, intestino e baço; a medula óssea está comprometida em até 70% dos casos, e o estadiamento Ann Arbor é III ou IV. O tumor tem aparência morfológica de linfoma de baixo grau (em geral é constituído por células pequenas e homogêneas) ou de células médias, com mitoses frequentes (variante blastoide); o comportamento clínico pode ser indolente ou mais agressivo.

Aspectos clínicos

■ 5% dos linfomas não Hodgkin no Ocidente
■ Ocorre em adultos
■ Mais frequente em homens
■ Compromete linfonodos, baço, anel de Waldeyer, medula óssea e trato digestivo (polipose linfomatosa)
■ Relativamente agressivo e incurável com os tratamentos atuais.

Aspectos morfológicos

■ Pode ser difuso ou nodular, formado por células pequenas, em geral semelhantes a centrócitos (forma clássica) ou por células médias (forma blastoide).

Imunofenótipo

■ Marcadores positivos: CD19, CD20, CD79a, Pax5, IgM, CD43, CD5, ciclina D1 (BCL-1 ou PRAD1 – Figura 25.31)
■ Marcadores negativos: CD10, CD11c.

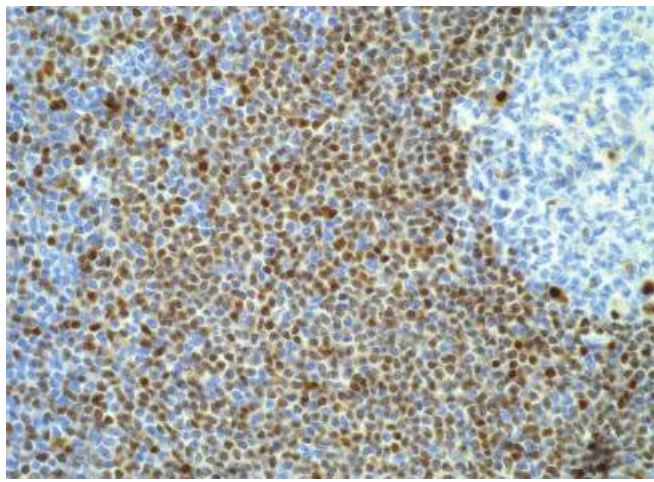



Figura 25.31 Linfoma de células do manto. Notar a positividade nuclear nas células neoplásicas para ciclina D1 (BCL-1), enquanto o centro germinativo residual é negativo.

Aspectos genéticos e moleculares

- ■ Rearranjo clonal de genes de imunoglobulinas
- ■ t(11;14) – translocação do gene da ciclina D1 (*PRAD 1*), envolvida no controle do ciclo celular.

Célula normal correspondente

- ■ Células B CD5+ *naive*, na maioria dos casos.

Linfoma difuso de grandes células B

Linfoma difuso de grandes células B (LDGCB) é o linfoma mais comum, representando 30 a 40% dos LNH. Trata-se de neoplasia com enorme variação morfológica, imunofenotípica e, sobretudo, prognóstica. Clinicamente, a lesão apresenta-se como massa localizada, nodal ou extranodal, de crescimento rápido, com ampla distribuição anatômica e etária. Com base no perfil genético, é possível subclassificá-lo em dois subtipos: (1) semelhante às células B do centro germinativo (CG), com melhor prognóstico; (2) assinatura genética semelhante à de células B ativadas (pós-centro germinativo, PCG), com prognóstico mais reservado. Além desses dois subtipos, a classificação de 2008 da OMS criou subgrupos ou possibilidades classificatórias de novas entidades, em geral com relevância clínica, que resumidamente são:

- ■ LDGCB sem outra especificação, classificado segundo sua morfologia (centroblástico, imunoblástico, de grandes células anaplásicas) e assinatura molecular ou imunofenotípica (tipos centro germinativo [CG] e pós-centro germinativo [PCG])
- ■ LDGCB classificado de acordo com o local anatômico (primário do mediastino, intravascular, primário do sistema nervoso cental, primário da pele, tipo perna)
- ■ LDGCB com características morfológicas, fenotípicas e genotípicas peculiares (linfoma de células B rico em linfócitos T/histiócitos; LGCB ALK+; LGCB CD5+)
- ■ LDGCB associado ao herpes-vírus (EBV, vírus do sarcoma de Kaposi ou herpes-vírus humano tipo 8 [KSV/HHV8])
- ■ Tipo inclassificável, por apresentar características morfológicas e moleculares intermediárias: (a) entre LDGCB e linfoma de Burkitt; (b) entre LDGCB e linfoma de Hodgkin clássico.

Aspectos clínicos

- ■ Idade média: sexta década
- ■ Corresponde a 30 a 40% dos linfomas não Hodgkin em adultos, maior proporção em países em desenvolvimento 40% são extranodais
- ■ Agressivo.

Aspectos morfológicos

- ■ Proliferação de grandes células blásticas (três a quatro vezes o tamanho de um linfócito maduro), com cromatina frouxa, nucléolos evidentes e citoplasma basofílico (Figura 25.32)
- ■ Geralmente as células são semelhantes a centroblastos e imunoblastos.

Imunofenótipo

- ■ Marcadores positivos: CD19, CD20, CD22, CD79a, Pax5, Ig de superfície
- ■ Marcadores eventualmente positivos: MUM1, CD10, CD5, CD138, BCL-2, BCL-6, CD30 (infrequente), ALK (raro)
- ■ Marcadores negativos: ciclina D1, Ig de citoplasma.

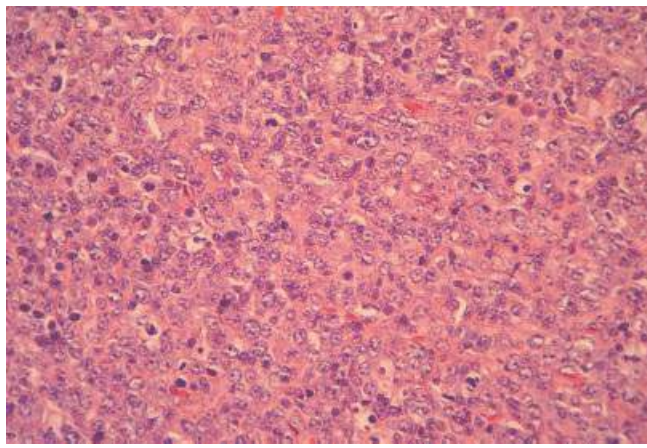



Figura 25.32 Linfoma difuso de grandes células B. Células volumosas, com núcleos não clivados e vários nucléolos próximos da membrana nuclear.

Aspectos genéticos e moleculares

- Rearranjo clonal de genes de cadeias leve e pesada de imunoglobulinas
- Rearranjo de *BCL-2,* t(14;18) em 15 a 20% dos casos
- Translocações ou mutações em *BCL-6*, em 40 a 50 dos casos
- Translocação de *c-MYC* em 5% dos casos, geralmente 6(8;22)
- Anormalidades citogenéticas complexas
- Com base no perfil genético, existem subtipos de linfomas de células semelhantes às células B do centro germinativo ou às células B ativadas pós-centro germinativo.

Célula normal correspondente

- Células centrofoliculares
- Células B ativadas pós-centro germinativo.

Linfoma de Burkitt

Linfoma de Burkitt (LB), neoplasia de linfócitos B maduros do centro germinativo, é mais frequente em crianças e adultos jovens. Existem três variantes clínicas/epidemiológicas: (1) forma endêmica, comum na África equatorial, onde foi descrito em 1958 por Dennis Burkitt, com comprometimento predominante da mandíbula. A relação com EBV é de 100%; (2) forma esporádica, que no Brasil é mais comum no trato gastrointestinal, com expressão de EBV em até 70% dos casos; nos países industrializados, o EBV está presente em 20 a 30% dos casos; (3) forma associada a imunodeficiência, sobretudo pelo HIV, na qual a relação com EBV é virtualmente 100%. Em qualquer dessas formas, o índice de proliferação celular é 100%, sendo notável a ausência de expressão da proteína BCL-2. Além disso, em todos os casos as alterações genéticas e moleculares envolvem sempre o oncogene *MYC* e os genes *IgH, IgK* e *IgL*, resultando em translocações t(8;14), t(2;8) e t(8;22). Embora muito agressivo, o LB responde bem à quimioterapia.

Aspectos clínicos

- O LB ocorre de forma endêmica na África equatorial, onde foi originalmente descrito, ou de forma esporádica, não endêmica, nas demais regiões. Há também uma terceira forma associada a imunodeficiência, especialmente na AIDS
- É mais comum em crianças e adolescentes
- É duas a três vezes mais frequente em homens
- Na forma endêmica, prefere a mandíbula (Figura 25.33)
- Na forma esporádica, é mais comum no trato gastrointestinal, principalmente na região da válvula ileocecal
- Embora seja muito agressivo, responde bem à quimioterapia.

Figura 25.33 Linfoma de Burkitt (forma endêmica) acometendo a mandíbula.

Aspectos morfológicos

- Proliferação de células linfoides de tamanho médio, monomórficas, com núcleos redondos e pequenos nucléolos, com citoplasma basofílico; o citoplasma apresenta numerosos microvacúolos
- Alto índice mitótico e numerosos macrófagos com corpos tingíveis (aspecto em "céu estrelado" – Figura 25.34).

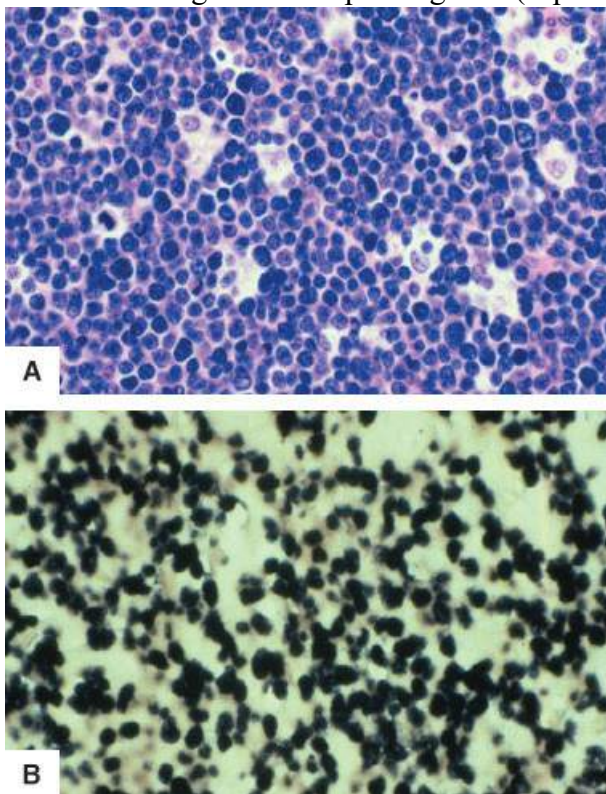



Figura 25.34 Linfoma de Burkitt. **A.** Aspecto monomórfico das células neoplásicas, entre as quais existem macrófagos fagocitando restos celulares (aspecto em "céu estrelado"). **B.** Imuno-histoquímica para o vírus de Epstein-Barr (EBV) fortemente positiva no núcleo das células neoplásicas.

Imunofenótipo

- Marcadores positivos: antígenos B (CD19, CD20, CD22, CD79a e Pax5), CD10 e BCL-6
- Marcadores negativos: CD5, CD23 e BCL-2
- Marcador de proliferação celular (Ki-67) próximo a 100% das células.

Aspectos genéticos e moleculares

- t(8;14): translocação do *MYC* do cromossomo 8 mais frequentemente para a região da cadeia pesada de imunoglobulinas no cromossomo 14 (ver Figura 10.26); o gene *MYC* pode translocar-se também para a região de cadeias leves kappa – t(2;8) – ou lambda – t(8;22)
- Genoma do EBV em praticamente todos os casos endêmicos e associados a imunodeficiência e em cerca de 20 a 30% dos casos esporádicos (países industrializados) ou em até 70% dos casos esporádicos no Brasil.

Célula normal correspondente

■ Provável célula B blástica do centro germinativo.

■ Linfomas não Hodgkin de linfócitos T e células NK

Linfomas derivados de linfócitos T são menos comuns do que os de células B. Sua frequência varia de acordo com a região geográfica; no Japão, representam 40% dos LNH. As diferenças na incidência refletem em geral a alta prevalência da infecção pelo vírus HTLV-1 em diferentes países. Os LNH de células T/NK têm aspectos anatomopatológicos e história natural diversos daqueles dos LNH de células B. Praticamente todos os LNH-T/NK podem ser classificados como linfomas agressivos, já que apresentam quadro clínico inicial quase sempre mais grave do que o de linfomas B. Quanto à apresentação clínica inicial, também podem ser divididos como predominantemente leucêmicos, nodais ou extranodais, divisão resumida no Quadro 25.14.

Os LNH de células T apresentam um ou mais marcadores característicos da ontegênese de linfócitos T (CD2, CD3, CD4/CD8, CD5 e CD7). Os LNH-T geralmente se originam de células do tipo auxiliares (CD4+) e, mais raramente, de células citotóxicas (CD8+). Como parte do fenótipo citotóxico, pode-se encontrar expressão de grânulos citoplasmáticos TIA-1, granzima B e perfurina. Entretanto, LNH-T podem apresentar expressão aberrante do fenótipo T, aspecto que auxilia no diagnóstico diferencial com proliferações T reacionais. Entre as expressões aberrantes, destacam-se a deleção de um ou mais marcadores T e a coexpressão ou ausência de CD4/CD8. A marcação de células NK é feita pelo CD56 e presença de grânulos citotóxicos.

Quadro 25.14 Linfomas de células T e sua apresentação clínica
Linfomas T predominantemente leucêmicos
Leucemia pró-linfocítica T
Leucemia linfocítica T de grandes células granulares
Leucemia de células NK
Leucemia/linfoma de células T do adulto (ATL)
Linfomas T predominantemente nodais
Linfoma angioimunoblástico
Linfoma de células T maduras, não especificadas
Linfoma de grandes células anaplásicas CD30+
Linfomas T predominantemente extranodais
Micose fungoide/síndrome de Sézary
Linfoma cutâneo primário CD30+
Linfoma angiocêntrico (T/NK nasal)
Linfoma T intestinal
Linfoma T hepatoesplênico

A seguir, serão discutidos de forma resumida os aspectos histológicos, clínicos, biológicos, genéticos e a correlação com a célula linfoide normal correspondente dos principais linfomas não Hodgkin T/NK.

Linfomas de células T precursoras

Linfoma/leucemia linfoblástica de células T

Aqui valem as mesmas considerações já mencionadas na LLA-B e no LLb-B. Nos linfomas de células T precursoras, a forma leucêmica é mais rara, enquanto a forma linfomatosa, muito mais comum, corresponde a 90% de todos os linfomas linfoblásticos. Comprometimento do mediastino é muito frequente. Como a LLA-B, a LLA-T tem prognóstico bom em crianças, com cura em 80 a 90% dos casos com protocolos atuais de quimioterapia. Em idosos, o prognóstico é menos favorável.

Aspectos clínicos

- Corresponde a cerca de 40% dos linfomas de crianças e 10 a 15% de LLA
- Preferência por adolescentes e jovens, predominando no gênero masculino
- Frequentemente forma massa mediastinal
- Quando não é tratado, o linfoma evolui para LLA
- Com frequência, compromete o SNC

■ Muito agressivo, mas responde bem à quimioterapia.

Aspectos morfológicos

■ As células tumorais têm tamanho médio (duas vezes o de um linfócito maduro), possuem cromatina frouxa, núcleos irregulares e nucléolos pequenos, são semelhantes a linfoblastos e apresentam crescimento difuso.

Imunofenótipo

■ Marcadores mais frequentemente positivos: CD3c, CD7, TdT

■ Outros marcadores positivos: CD1a, CD2, CD4, CD5, CD8.

Aspectos genéticos e moleculares

■ TCR *(T cell receptor)* reorganizado.

Célula normal correspondente

■ Linfócito T precursor (protimócito e timócito).

Linfomas de células T maduras

Micose fungoide/síndrome de Sézary

Os linfomas cutâneos de células T, que são provavelmente os linfomas T mais frequentes no Brasil, constituem os linfomas cutâneos mais comuns. Entre estes, encontram-se a micose fungoide (MF), a síndrome de Sézary (SS), os linfomas cutâneos primários CD30+ e o linfoma T paniculítico.

A *micose fungoide*, que é o tipo mais comum, é precedida comumente de lesões cutâneas inespecíficas, sobretudo eritema, em geral na parte superior do tórax. Tais lesões podem evoluir, anos depois, para placas, tumores e acentuada eritrodermia (síndrome de Sézary) ou progredir para sítios extracutâneos, principalmente linfonodos e medula óssea. A célula neoplásica é um linfócito T CD4+.

Aspectos clínicos

■ É o linfoma cutâneo mais comum

■ Ocorre em adultos

■ Lesões cutâneas em placas e eritrodermia (Figura 25.35)

■ Comprometimento posterior de linfonodos e sangue periférico

■ Pode transformar-se em linfoma agressivo em 35% dos casos, com óbito em boa parte dos casos transformados

■ Pacientes com síndrome de Sézary têm prognóstico menos favorável

■ Nos raros casos com fenótipo CD8+, o prognóstico é ruim

■ Os linfomas cutâneos primários de células anaplásicas CD30+ e o linfoma T subcutâneo/paniculítico são entidades distintas, mas com prognóstico favorável

■ O linfoma cutâneo primário Tγδ é raro e tem evolução muito agressiva, com prognóstico desfavorável.

Aspectos morfológicos

■ Infiltrado na derme superior com exocitose (epidermotropismo) de linfócitos cerebriformes, formando os abscessos de Pautrier (Figura 25.36)

■ Comprometimento de linfonodos geralmente associado a linfadenopatia dermatopática.

Imunofenótipo

■ Marcadores positivos: CD3, CD4, CD5

■ Marcadores negativos: geralmente CD8; frequentemente há deleção de marcadores pan T (CD7 e/ou CD2).

Célula normal correspondente

■ Linfócito T epidermotrópico CD4+.

Figura 25.35 Micose fungoide. Extenso comprometimento cutâneo.

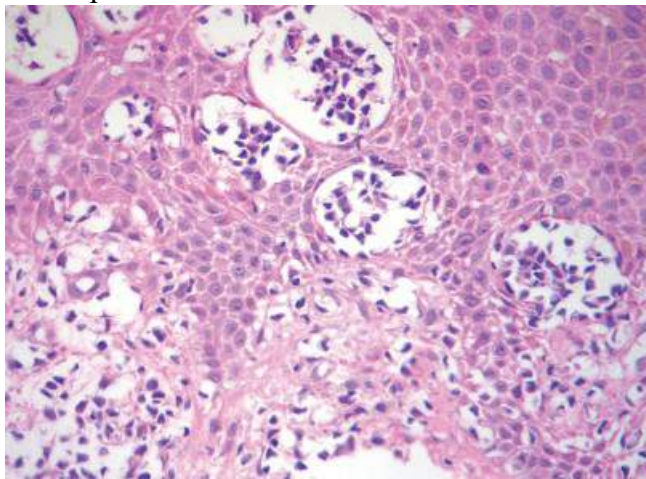



Figura 25.36 Micose fungoide. Intenso infiltrado linfocitário de células T com epidermotropismo, formando microabscessos de Pautrier.

Linfoma de células T/NK extranodal tipo nasal

O linfoma extranodal NK/T tipo nasal surge preferencialmente na cavidade nasal e no palato. O linfoma é mais prevalente na Ásia; no México, na América Central e na América do Sul, é mais comum em populações indígenas. No Brasil, é relativamente raro. A célula neoplásica é linfócito T/NK e raramente linfócito T CD8+. O tumor é associado constantemente ao EBV.

Aspectos clínicos

- Anteriormente conhecido como granuloma letal da linha média ou linfoma angiocêntrico
- Raro na Europa e nos EUA, é mais comum na Ásia e na América do Sul
- Acomete adultos, sobretudo homens
- Lesões ulcerativas, necróticas e destrutivas no nariz e no palato (Figura 25.37 A); pode comprometer a pele
- Muito agressivo, podendo às vezes responder à radioterapia; sobrevida de cinco anos ocorre em menos de 20% dos casos
- Associado ao vírus Epstein-Barr em 100% dos casos.

Aspectos morfológicos

- A biópsia em geral mostra lesão necrótica, ulcerada, com infiltrado linfocitário pleomórfico, angiocêntrico e angioinvasivo (Figura 25.37 B e C), associado a número variável de células inflamatórias reativas (plasmócitos, neutrófilos, eosinófilos e histiócitos).

Imunofenótipo

- Marcadores positivos: CD2, CD3c, CD8, CD45RO, CD56, TIA1, perfurina, granzima B
- Marcadores negativos: CD4, CD7.

Alterações genéticas e moleculares

- Ausência de rearranjo de TCR (*T cell receptor*)
- EBV integrado ao genoma da célula neoplásica (Figura 25.37 D).

Célula normal correspondente

- Células T/NK.

Linfoma/leucemia de células T do adulto

Neoplasia associada à infecção pelo vírus linfotrópico humano de linfócito T (HTLV-1), tem longo período de latência desde a infecção viral. Raro no Brasil, é mais comum emalguns locais, como Salvador, onde a manifestação cutânea não é incomum. Este linfoma/leucemia ocorre em cerca de 5% dos indivíduos infectados pelo vírus. O quadro clínico é variado. Há formas cutâneas e leucêmicas crônicas, com evolução arrastada, e formas linfomatosas, sistêmicas, que evoluem com hipercalcemia e são muito agressivas.

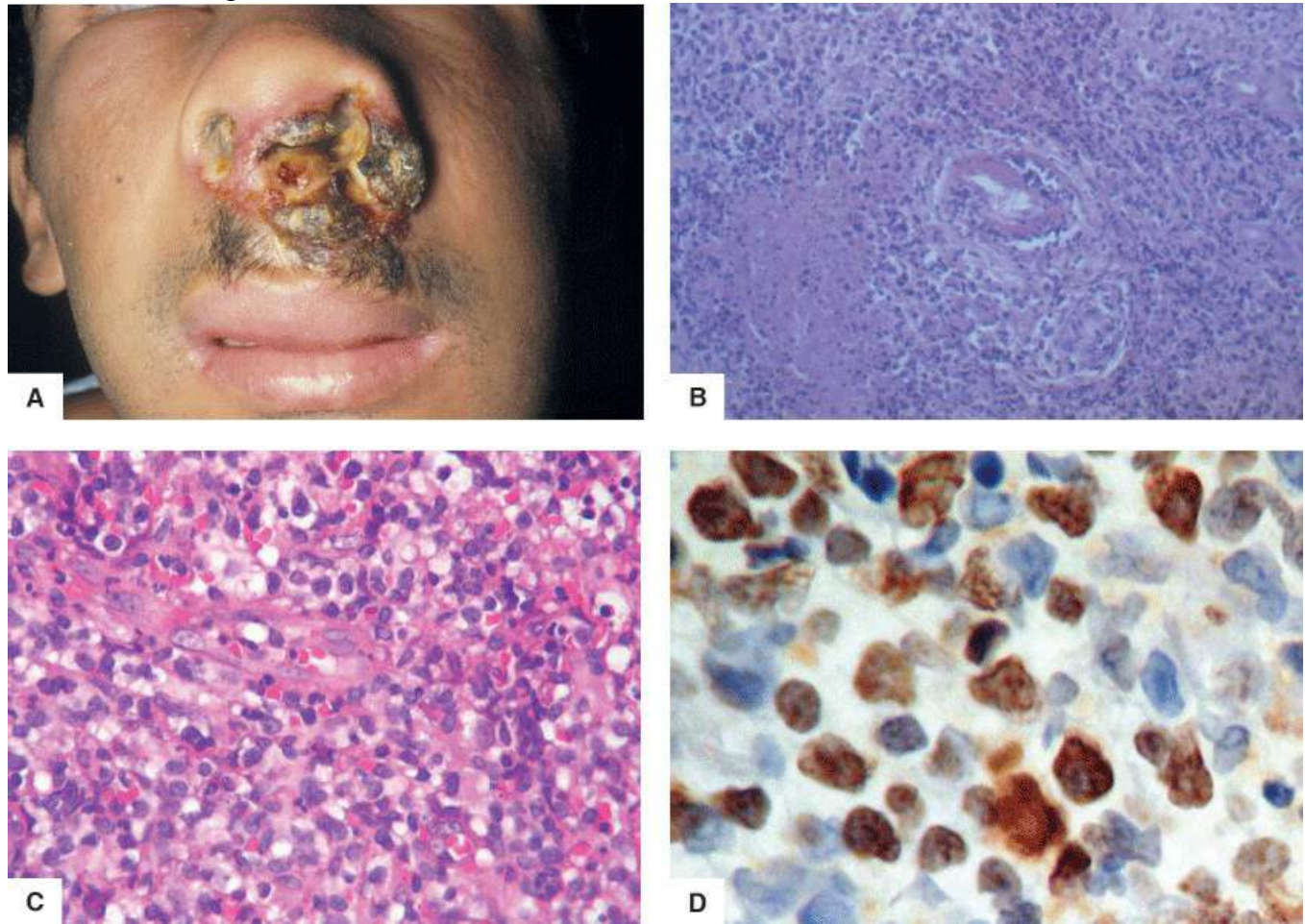



Figura 25.37 Linfoma T/NK nasal. **A.** Extensa destruição do septo nasal. **B.** Áreas de necrose e angiotropismo. **C.** Células neoplásicas pleomórficas. **D.** Positividade nuclear para EBV nas células neoplásicas por hibridação *in situ.*

Aspectos clínicos

- Neoplasia relacionada com o HTLV-1 (100%)
- Mais comum no Japão e Caribe
- Ocorrência esporádica no Brasil
- Muito mais frequente em adultos
- O HTLV-1 tem período de incubação longo
- Formas clínicas: aguda, crônica, indolente e linfomatosa (agressiva).

Aspectos morfológicos

- O quadro morfológico é muito variável
- Nos linfonodos: mistura de linfócitos atípicos, pleomórficos, pequenos e grandes. Algumas células são semelhantes à célula RS. No sangue, há células com núcleo hiperlobado (células em flor).

Imunofenótipo

- Marcadores positivos: CD2, CD3c, CD45RO, CD5, CD4 (a maioria), CD25 e FOX-P3
- Marcadores negativos: CD7 e CD8.

Aspectos genéticos e moleculares

■ Rearranjo de TCR (*T cell receptor*)
■ Genoma do HTLV-1 integrado à célula neoplásica.

Célula normal correspondente

■ Células T CD4+ reguladoras.

Linfoma de grandes células anaplásicas

O linfoma de grandes células anaplásicas (CD30+) origina-se de células T citotóxicas que: (a) em geral não expressam CD3 e CD8; (b) são positivas para CD4, CD5, CD45 (cerca de metade dos casos), CD43, TIA-1, granzima B e perfurina; (c) expressam CD30 tanto na membrana como na região paranuclear do aparelho de Golgi. Na classificação da OMS, há dois tipos de linfomas anaplásicos: (1) ALK positivo, que corresponde a cerca de 50% dos casos e possui a t(2;5), tem melhor prognóstico (sobrevida de cinco anos em 70 a 80% dos casos) e acomete faixa etária mais baixa; (2) ALK negativo, com prognóstico pior (sobrevida de cinco anos em 50% dos casos), acomete faixa etária mais alta. A expressão de ALK deve-se principalmente à t(2;5), a qual permite a justaposição do gene *ALK* (*anaplastic lymphoma kinase*) no cromossomo 2 ao cromossomo 5, próximo ao gene *NPM* (nucleofosmina), resultando em uma proteína de fusão, quimérica, a proteína ALK.

Uma forma cutânea primária desse linfoma é considerada entidade à parte: não expressa ALK e tem prognóstico muito favorável.

Aspectos clínicos

■ 5% dos linfomas não Hodgkin no Ocidente
■ A incidência é maior nas duas primeiras décadas de vida (ALK positivo)
■ Apresenta duas formas principais: sistêmica e cutânea.

Aspectos morfológicos

■ Proliferação de grandes células pleomórficas, em arranjo sincicial, infiltrando-se nos seios linfonodais (Figura 25.38 A)

Imunofenótipo

■ Marcadores positivos: CD30, CD45, CD3, CD4, CD5, CD7, CD43, EMA, TIA1, perfurina, granzima B
■ Expressão da proteína quimérica ALK em 50% dos casos, associada à t(2;5), com melhor prognóstico (Figura 25.38 B)
■ Marcadores negativos: linfoides B, EBV, CD15.

Aspectos genéticos e moleculares

■ t(2;5) em 50% dos casos das formas sistêmicas; ausente nos casos primários da pele
■ Outras translocações envolvendo o cromossomo 2 são menos frequentes.

Célula normal correspondente

■ Células T CD4+ efetoras/de memória.

Linfoma de células T maduras angioimunoblástico

O linfoma angioimunoblástico é um dos tipos mais comuns de linfomas nodais de células T. O linfoma, antigamente conhecido como linfadenopatia angioimunoblástica com disproteinemia, foi considerado lesão pré-neoplásica até 1994, quando foi classificado pela REAL como neoplasia desde o início, com clonalidade estabelecida; mais tarde, foi reconhecido pela OMS como linfoma. Trata-se de doença de adultos com idade média de 60 anos. Muito agressivo, o linfoma dá sintomas constitucionais e tem prognóstico ruim. Mesmo com a utilização de modernos esquemas quimioterápicos, a sobrevida média é de menos de dois anos.

Aspectos clínicos

■ 1,2% dos linfomas não Hodgkin no Ocidente e 15% dos linfomas de células T maduras
■ Linfadenopatia generalizada, hepatoesplenomegalia e erupção cutânea
■ Hipergamaglobulinemia policlonal e anemia hemolítica autoimune.

Aspectos morfológicos

■ Alteração difusa da arquitetura nodal, com proliferação em mantos ou difusa de imunoblastos T, em meio a rica trama vascular proliferada
■ Plasmócitos e eosinófilos em número variável.

Imunofenótipo

■ Linfócitos T CD4+ CD10+ BCL-6+ PD1+
■ CD21+ na malha de células reticulares dendríticas difusamente proliferada e fragmentada (Figura 25.39).

Aspectos genéticos e moleculares

■ Rearranjo no gene *TCR* (*T cell receptor*)
■ Genoma do EBV em linfócitos B reativos

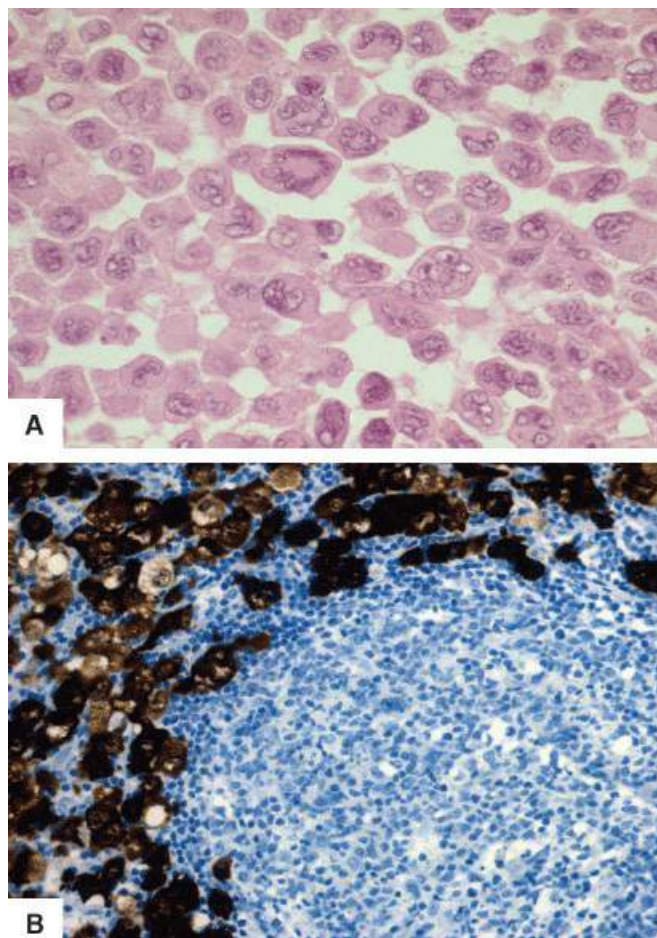



Figura 25.38 Linfoma de grandes células anaplásicas. **A.** Células pleomórficas em arranjo sincicial. **B.** Células ALK+ em torno de folículo linfoide.

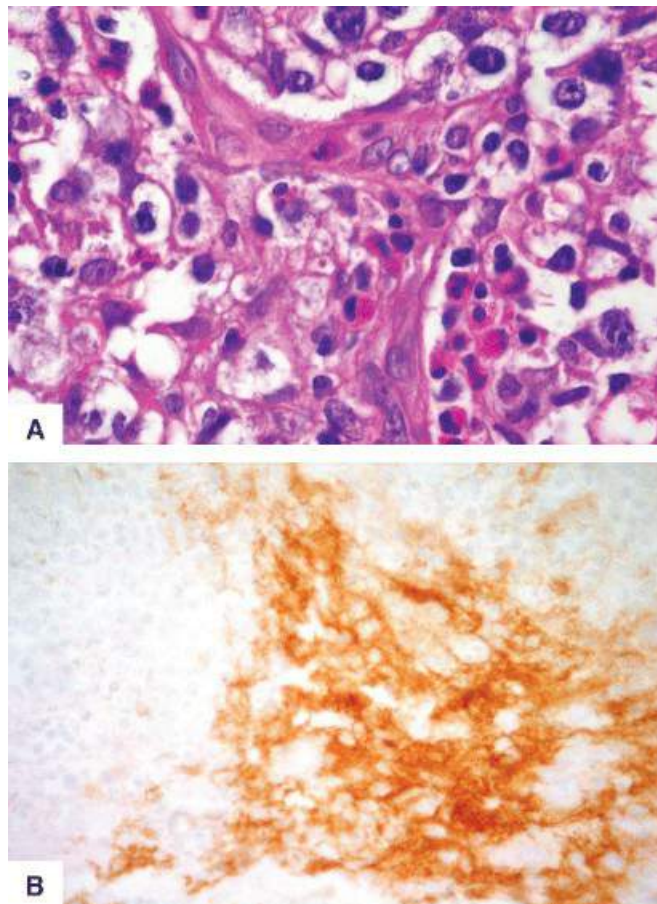



Figura 25.39 Linfoma T angioimunoblástico. **A.** Proliferação de imunoblastos em meio a alguns eosinófilos e trama vascular. **B.** CD21+ em células reticulares dendríticas.

- Trissomia dos cromossomos 3, 5 e X
- Cariótipo complexo, que pode estar relacionado com pior prognóstico.

Célula normal correspondente

- Células T CD4+ do centro germinativo.

Linfoma de células T maduras, sem outra especificação (SOE)

Trata-se de um dos mais frequentes diagnósticos histopatológicos de linfoma T. Possivelmente por causa da pouca informação que a morfologia e a imunofenotipagem quase sempre permitem em linfomas de células T, um grande número de linfomas é diagnosticado sob essa denominação. Mesmo linfomas que eram reconhecidos como entidades próprias em outras classificações, como linfoma de zona T, linfoma de Lennert, linfomas pleomórficos de grandes e pequenas células (presentes na classificação de Kiel), são hoje colocados nesta categoria, por pouca clareza sobre a natureza do processo, escassa informação clínica, baixa prevalência e desconhecimento de alterações moleculares e citogenéticas. Nesse grupo estão linfomas nodais com aspectos morfológicos, clínicos, fenotípicos e moleculares heterogêneos que não podem ser incluídos em nenhuma outra categoria de linfomas de células T.

Aspectos clínicos

- Acomete geralmente adultos idosos
- Linfadenopatia generalizada
- Sintomas B
- Agressivo, com sobrevida de 25% em cinco anos.

Aspectos morfológicos

- Geralmente nodal, às vezes com comprometimento extranodal
- Padrão de comprometimento frequentemente paracortical (zona T)
- Grande pleomorfismo celular
- Células semelhantes às de Reed-Sternberg
- Proliferação vascular frequente
- Número variável de células reativas.

Aspectos fenotípicos

- Imunofenótipo de células T maduras, às vezes aberrante
- Pode expressar CD30, mas este marcador não indica sempre linfoma de grandes células anaplásicas CD30+.

Aspectos moleculares e genéticos

- Ausência de genoma do HTLV-1
- Rearranjo clonal do receptor de células T (TCR)
- Anormalidades moleculares não recorrentes
- Perfil genético diferente daquele das demais entidades categorizadas.

Célula normal correspondente

- Células T CD4+ efetoras/de memória.

Outros linfomas de células T e de células NK são muito raros no Brasil. Recomenda-se consulta à publicação da OMS sobre classificação das neoplasias hematológicas (2008), que traz informações adicionais sobre o assunto.

Linfomas extranodais

Os linfomas extranodais, que se originam fora dos linfonodos ou de outros órgãos linfoides, são relativamente comuns, correspondendo a cerca de 40% dos LNH. Alguns, como o linfoma de Burkitt, linfoma de células da zona marginal, vários linfomas T e linfomas de indivíduos com imunodeficiência, têm apresentação preferencialmente extranodal. O sítio extranodal mais comum é o trato gastrointestinal, seguido de pele, órbita, pulmão, tireoide e glândulas salivares.

Alguns critérios devem ser estabelecidos para que um LNH seja aceito como extranodal. Em primeiro lugar, são considerados LNH extranodais apenas aqueles nos estádios clínicos restritos a IE e IIE. Linfomas nos estádios III e IV não devem ser considerados extranodais, porque o comprometimento extranodal pode ser manifestação de linfoma originalmente nodal, com progressão para outras áreas. Envolvimento extranodal de doença recidivada tampouco pode ser considerado LNH extranodal.

Diversos LNH extranodais apresentam características clínicas, morfológicas e fisiopatológicas comuns, como são os linfomas que se originam no tecido linfoide organizado presente em mucosas (MALT). Esse tecido linfoide pode ser primário ou adquirido secundariamente após estímulos inflamatórios ou imunitários. Por apresentarem aspectos clínicos e patológicos comuns, os LNH originados nesse tecido são chamados, em conjunto, de linfomas MALT. Desses, o mais comum é o linfoma gástrico primário tipo MALT (ver Capítulo 22), que se origina em linfócitos B da zona marginal do folículo. Uma das características histológicas mais importantes é a tendência de as células neoplásicas agredirem o epitélio glandular, formando a lesão linfoepitelial (ver Figura 25.29). No início, a neoplasia causa expansão da zona marginal e tem crescimento indolente.

Outro linfoma extranodal importante com comprometimento do trato gastrointestinal é o linfoma de Burkitt. No Brasil, este é um dos linfomas mais frequentes em crianças e compromete quase sempre a região da válvula ileocecal.

Alguns LNH de células T ocorrem preferencialmente em sítios extranodais. O linfoma cutâneo primário mais comum é a micose fungoide. Menos frequente é o LNH anaplásico de células T com comprometimento primário cutâneo. O LNH

angiocêntrico ou LNH nasal de células T/NK afeta primariamente a mucosa do nariz, o septo nasal e o palato.

O Quadro 25.15 relaciona os linfomas gastrointestinais e cutâneos com suas prevalências.

Quadro 25.15 Linfomas gastrointestinais e cutâneos primários

Linfomas gastrointestinais	**Localização**
Linfomas de células B	Maioria no estômago
Linfoma difuso de grandes células B	40% linfomas gástricos
Linfoma da zona marginal extranodal (MALT)	40% linfomas gástricos
Linfoma folicular gastrointestinal primário	Mais frequente no duodeno
Linfoma de células do manto (polipose linfomatosa)	Mais comum no cólon e no reto
Linfoma de Burkitt	Mais frequente na válvula ileocecal
Linfomas de células T	Maioria no intestino
Linfoma T enteropático	O mais frequente deste grupo no intestino
Linfoma T/NK	
Linfoma de grandes células anaplásicas CD30+	
Linfoma Tγδ	
Linfomas cutâneos	**Porcentagem**
Linfomas de células T/NK	*77*
Micose fungoide/síndrome de Sézary	52
Linfoproliferação T CD30+	18
Outros: T subcutâneo paniculítico; Tγδ, T/NK	7
Linfomas de células B	*23*
Linfoma folicular	11
Linfoma da zona marginal cutânea	7
Linfoma de grandes células B	3
Linfoma de grandes células B, outors	2

Medula óssea | Sangue

As doenças da medula óssea (MO), muito variadas, têm enorme importância por sua prevalência e potencial gravidade. O diagnóstico da maioria delas baseia-se em alterações na própria MO e/ou no sangue periférico (SP). Em geral, as doenças da MO têm reflexos no SP e, muitas vezes, podem ser diagnosticadas com um simples hemograma. Em muitos casos, porém, são necessários exames morfológicos mais detalhados. Tecido medular pode ser obtido por punção do esterno ou da crista ilíaca para estudo citológico, pela técnica de aspiração conhecida como *mielograma*. O estudo anatomopatológico de biópsias da MO é um campo de importância crescente.

Biópsia da MO (BMO) é indicada em diversas situações e obtida da crista ilíaca; o procedimento é simples e quase sem riscos, mas pode ser doloroso e exige treinamento especializado do profissional que a realiza; sedação é necessária em pacientes mais sensíveis ou ansiosos. A BMO é indicada formalmente em diversas situações, como mostrado no Quadro 25.16. Sempre que possível, a BMO deve ser avaliada em conjunto com o sangue periférico, mielograma e *imprint*. No fim do capítulo existe um Apêndice com informações úteis sobre aspectos técnicos do diagnóstico em hematopatologia.

Quadro 25.16 Indicações da biópsia de medula óssea

Investigação de:
Anemia ou outras citopenias não explicáveis pelos métodos rotineiros

Aumento numérico de células sanguíneas (citoses) não explicáveis pelos métodos rotineiros
Envolvimento da medula óssea por tumores não hematológicos
Lesões radiológicas focais inexplicadas
Tumores de difícil acesso à biópsia
Esplenomegalia inexplicável
Doenças de depósito
Avaliação de:
Depósito de ferro
Infecções (mielocultura)
Possíveis doenças hematológicas em doadores de medula óssea
Diagnóstico, estadiamento e acompanhamento de neoplasias hematológicas (linfomas, neoplasias mieloproliferativas crônicas, mielodisplasias)
Sempre que a punção medular for indicada, mas o exame citológico resultar em material inadequado (punção seca)

Aspectos da normalidade

Na vida extrauterina, a hematopoese é, em situações normais, restrita à MO. Os ossos são formados pelas zonas cortical (osso compacto) e medular (osso trabecular). A medular tem espaços preenchidos por células hematopoéticas (medula vermelha) e estroma vasculoadiposo (medula amarela). A celularidade da MO varia de acordo com a idade e é calculada pela relação entre medula vermelha e estroma. Em neonatos, a MO é formada quase totalmente por tecido hematopoético e está presente em virtualmente todos os ossos. À medida que a idade avança, há preenchimento progressivo da medula por tecido gorduroso, de modo centrípeto, sendo que a hematopoese em adultos jovens está confinada às vértebras, ossos chatos (crânio, costelas, clavícula, esterno, ilíacos) e terço proximal do fêmur e do úmero. A celularidade da MO decresce com a idade. A redução ocorre não só pela diminuição do tecido hematopoético, mas também pela perda óssea, que exige que o estroma adiposo o substitua. Indivíduos com intensa osteoporose podem ter quantidade de tecido hematopoético tão escassa quanto 20% dos espaços intertrabeculares. A célula-tronco multipotente dá origem a todas as células da medula vermelha. O tecido mieloide é composto pelos precursores das linhagens eritrocítica, leucocitária e plaquetária. Além das linhagens derivadas da célula-tronco, a MO possui mastócitos, linfócitos, plasmócitos, osteoclastos e osteoblastos.

▸ **Eritropoese.** As células que dão origem às hemácias do SP são os eritroblastos. Há pelo menos cinco estágios de diferenciação entre a célula eritroide primitiva (eritroblasto) e a hemácia. Os eritroblastos são divididos em pró-eritroblasto, eritroblasto basofílico, eritroblasto policromático precoce e eritroblasto policromático tardio. Nas células eritroides imaturas, o núcleo é maior e o citoplasma mais basófilo, sinal de elevada síntese proteica (hemoglobina e proteínas necessárias à divisão celular). À medida que maturam, as células eritroides perdem a capacidade de síntese proteica e de divisão celular, passando para a fase de aquisição de ferro (grupo heme). Os núcleos reduzem de volume, e o citoplasma adquire coloração mais acidófila, até que o núcleo seja eliminado, restando apenas o citoplasma com hemoglobina (restos de ácidos nucleicos podem permanecer nas hemácias jovens, constituindo os reticulócitos). A partir daí, as hemácias deixam a MO e ganham o SP. Em poucos dias, os reticulócitos perdem o conteúdo de ácidos nucleicos e assumem o aspecto de eritrócitos, que têm vida média de 120 dias, após o qual são removidos da circulação pelo sistema fagocitário mononuclear. Por isso mesmo, certo número de reticulócitos no SP é esperado: redução do número deles em paciente com anemia indica que há distúrbio na produção medular de hemácias; grande aumento de reticulócitos indica consumo periférico exagerado (perda sanguínea ou destruição aumentada de hemácias).

A eritropoese está resumida na Figura 25.40 A. Os eritroblastos são reconhecidos em preparações histológicas como agregados de células próximas aos sinusoides (praticamente aderidos uns aos outros, em vários estágios de maturação), pelo seu núcleo arredondado e pela cromatina condensada homogeneamente (Figura 25.40 B), aspecto este que faz sua diferença com linfócitos, que têm cromatina grumosa. Em preparados fixados em formalina 10%, encontra-se retração do citoplasma que forma pequeno halo perinuclear, o que auxilia na identificação dessas células.

▸ **Granulocitopoese.** A maturação dos granulócitos está ilustrada na Figura 25.41. Os granulócitos e os monócitos têm uma célula precursora comum, o mieloblasto (Figura 25.42), que é uma célula bastante similar ao eritroblasto, de tamanho equivalente, mas de forma mais irregular. O citoplasma é menos basofílico do que o dos eritroblastos e não tem grânulos, exceto em situações patológicas. A célula seguinte da maturação é o pró-mielócito, que possui núcleo ligeiramente indentado, nucléolos e grânulos citoplasmáticos, é maior do que os mieloblastos e mede 20 a 25 μm; o citoplasma é pouco basofílico, mas a diferenciação entre os pró-mielócitos que irão originar uma das três células granulocíticas (neutrófilo, eosinófilo ou

basófilo) não é possível. O próximo estágio de maturação é o de mielócito, que é menor do que seu precursor; o núcleo começa a apresentar certo adensamento cromatínico e não tem nucléolo. O citoplasma perde a basofilia e surgem grânulos específicos, sendo possível a distinção entre neutrófilos, eosinófilos e basófilos. Mielócitos diferenciam-se em metamielócitos, que caracteristicamente possuem núcleo em forma de U. Os metamielócitos não são mais capazes de se dividir, diferentemente dos mieloblastos, pró-mielócitos e mielócitos. A maturação dos metamielócitos resulta em bastões e estes, finalmente, em granulócito polimorfonuclear, podendo ser um neutrófilo, eosinófilo ou basófilo. Em cortes histológicos, a granulocitopoese progride a partir da região peritrabecular. Pró-mielócitos e mielócitos podem ser reconhecidos por sua granulação citoplasmática. Quando o estágio de metamielócito é atingido, estas células começam a se alinhar ao longo dos sinusoides até a disposição dos polimorfonucleares na região adjacente aos sinusoides.

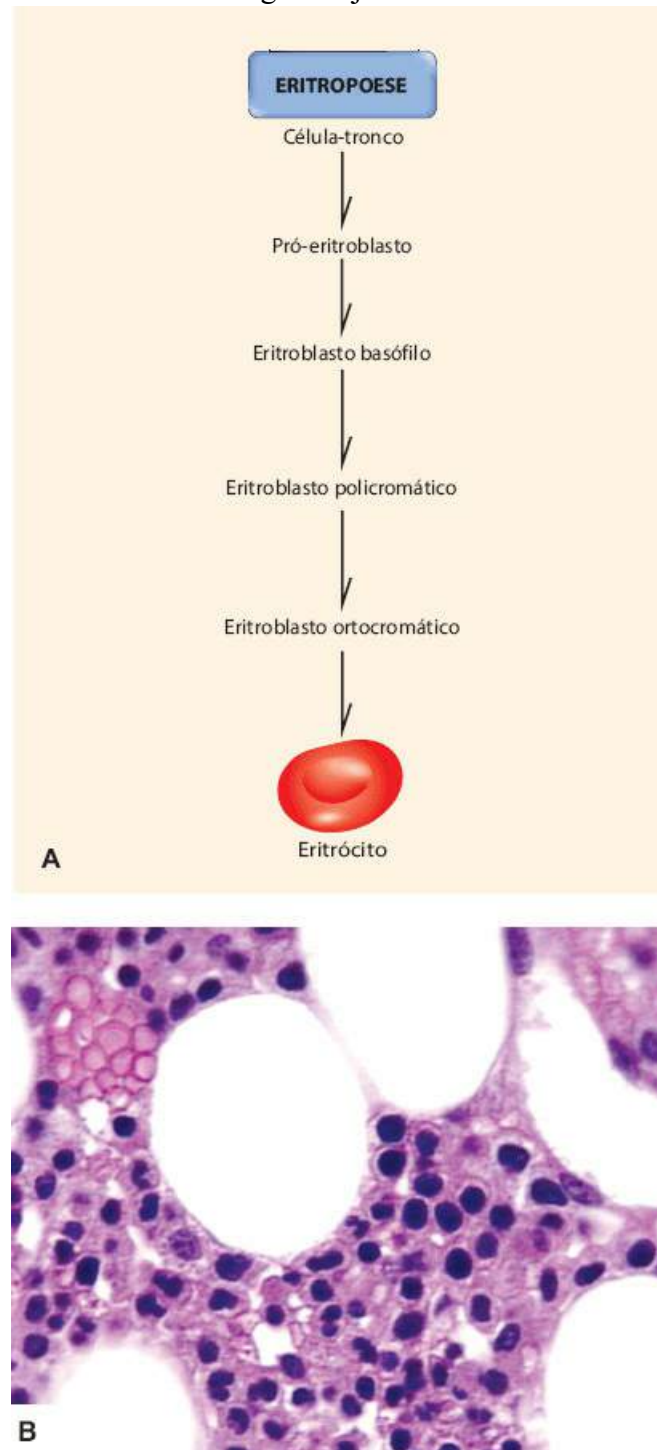



Figura 25.40 A. Representação esquemática da eritropoese. **B.** Ninhos de eritroblastos na medula óssea.

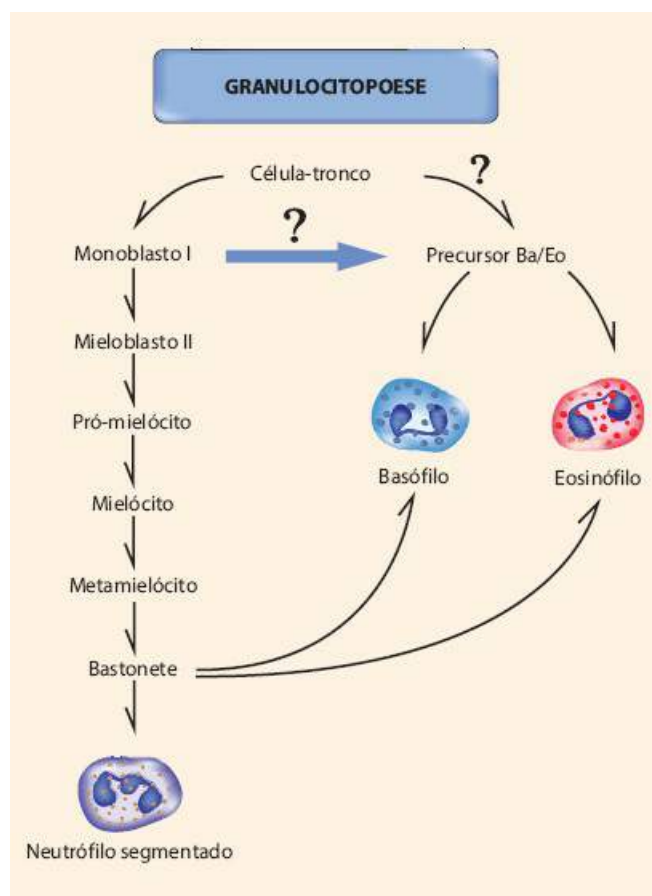



Figura 25.41 Representação esquemática da granulocitopoese.

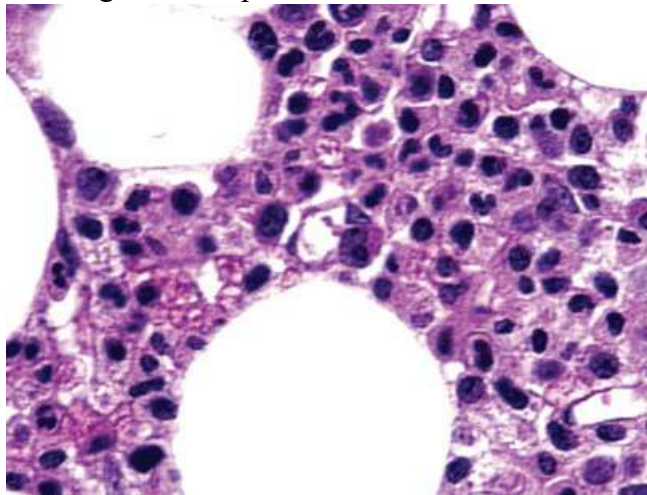



Figura 25.42 Celulas granulocíticas em diversos estágios de maturação.

▸ **Monocitopoese.** A primeira célula da linhagem monocítica reconhecível após o estágio granulocítico-monocítico é o monoblasto, que é maior do que o mieloblasto e possui citoplasma abundante, irregularmente basofílico, e núcleo arredondado ou lobulado. Os monoblastos são capazes de se dividir e maturar, dando origem aos pró-monócitos, células parecidas com os pró-mielócitos, exceto por terem o núcleo lobulado. O monoblasto dá origem ao monócito, que rapidamente migra para o SP. Ao deixarem os vasos, os monócitos transformam-se em macrófagos, tanto na MO como nos demais tecidos. Macrófagos são células grandes, com relação núcleo/citoplasma pequena e citoplasma volumoso, francamente basofílico, que pode ou não conter partículas fagocitadas, especialmente hemossiderina. A monocitopoese pode ser vista na Figura 25.43.

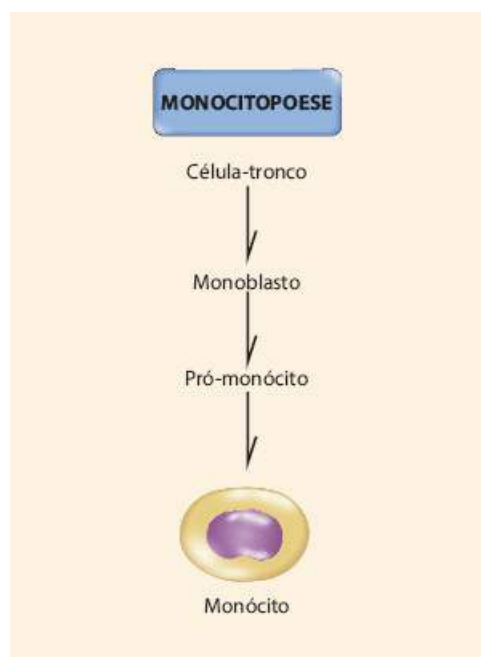



Figura 25.43 Representação esquemática da monocitopoese.

▸ **Megacariocitopoese | Plaquetopoese.** O megacariócito (MGC) é a primeira célula reconhecida na origem das plaquetas. É uma célula muito grande (30 a 150 µm) e altamente heterogênea quanto à ploidia de DNA (desde 4N até 32N). Com base na relação núcleo/citoplasma (N/C) e nas características tintoriais do citoplasma, há três tipos de MGC. Os MGC tipo I possuem citoplasma intensamente basofílico, relação N/C muito elevada e quase todos são 4N. À medida que maturam, a relação N/C e a basofilia citoplasmática diminuem e aparecem grânulos azurófilos. Os MGC tipo III têm citoplasma pouco basofílico e muitos grânulos, concentrados na região perinuclear, enquanto os MGC tipo II possuem aspecto intermediário. MGC podem conter outras células da MO em seu citoplasma. Este fenômeno, conhecido como *emperipolese* ou pseudofagocitose, difere da fagocitose porque as células penetram no citoplasma por fendas na membrana citoplasmática e não ficam dentro de fagossomos; disso resulta que as células "englobadas" têm sua morfologia preservada. MGC são células isoladas e raramente se agregam em grupos com mais de três elementos, exceto em condições patológicas, como em doenças mieloproliferativas.

Em cortes histológicos, os MGC ficam distantes das trabéculas ósseas, geralmente em posição perissinusoidal (Figura 25.44). Esta localização guarda relação com a maneira como as plaquetas são liberadas: os MGC projetam seu citoplasma entre as células endoteliais e liberam as plaquetas diretamente na luz sinusoidal. Este processo leva à formação de MGC senescentes, nos quais o núcleo está desprovido de citoplasma. Eventualmente, tais núcleos penetram na circulação, sendo vistos em outros órgãos, especialmente nos pulmões.

▸ **Outras células.** Os mastócitos derivam da célula-tronco mieloide e possuem núcleo único central e arredondado e citoplasma rico em grânulos. Quando os cortes histológicos são corados pelo azul de toluidina ou Giemsa, os grânulos coram-se metacromaticamente em vermelho. Os mastócitos são distribuídos irregularmente e encontrados próximos de agregados linfoides.

Os linfócitos B e T originam-se de um percursor comum, dificilmente observado nas preparações cito-histológicas; é uma célula pequena, de citoplasma escasso e núcleo arredondado com cromatina densa. Os linfócitos são pouco numerosos ao nascimento, mas seu número cresce muito durante os dois primeiros anos de vida, chegando a 30 a 50% de todas as células nucleadas da MO. A partir daí, seu número decresce e não chega a 10% em adultos. Linfócitos estão geralmente isolados no interstício mieloide, mas algumas vezes formam agregados nodulares (Figura 25.45). Os plasmócitos correspondem a menos de 1% das células nucleadas da MO. Sua morfologia é característica pelo núcleo excêntrico, cromatina grumosa e citoplasma abundante basofílico. Plasmócitos ficam dispersos no interstício e, em cortes histológicos, são característicos por sua forma de ovo cozido cortado longitudinalmente.

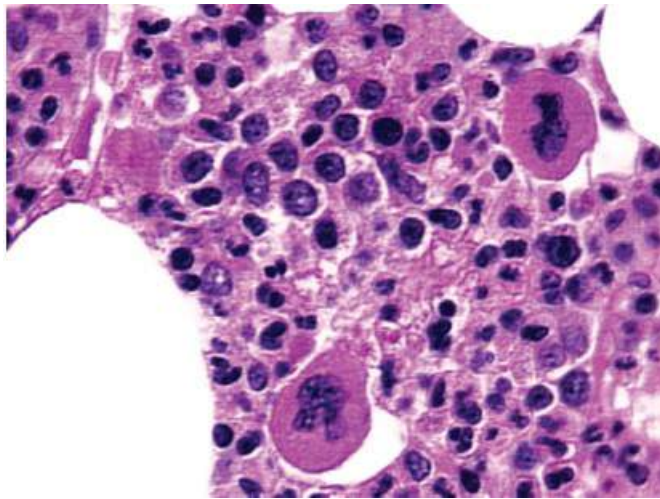



Figura 25.44 Megacariócitos na medula óssea.

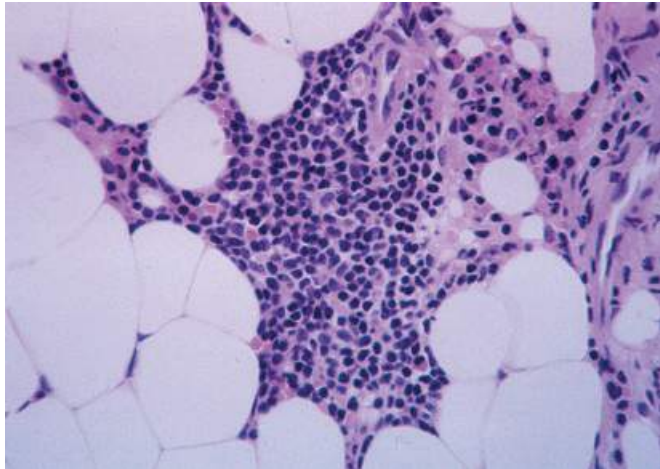



Figura 25.45 Agregado linfoide na medula óssea.

A topografia das demais células pode ser assim resumida: (1) precursores de granulócitos ficam em áreas paratrabeculares; (2) precursores de eritrócitos localizam-se nos espaços intertrabeculares; (3) megacariócitos são vistos nas áreas intertrabeculares, perivasculares e sinusoidais, quase sempre como células isoladas.

Ao se analisar uma BMO, é sempre importante lembrar que esses padrões são valiosos na interpretação do caso, pois distribuição anormal desses elementos pode ajudar na caracterização de algumas doenças. Na mielodisplasia e em neoplasias mieloproliferativas, por exemplo, pode haver inversão da localização da população celular, como ninhos de precursores imaturos de granulócitos longe das regiões paratrabeculares, grandes agrupamentos irregulares de megacariócitos etc. Linfócitos paratrabeculares sugerem comprometimento medular por linfoma. Nódulos linfoides reativos são vistos em pequeno número; são centrais e têm contornos nítidos.

Medula óssea em infecções e estados reacionais

Estados infecciosos levam a reação imediata da MO. O tipo de resposta depende do agente infeccioso, do tempo de evolução e do estado imunitário do hospedeiro. No diagnóstico de infecções, o hemograma é elemento valioso. Em adultos, infecção bacteriana leva a aumento de neutrófilos e bastões no SP e, eventualmente, de outras células imaturas da linhagem granulocítica, reação essa conhecida como *desvio à esquerda*. Infecções virais, ao contrário, causam linfocitose, sem grande aumento do número global de leucócitos no SP. Tais alterações no SP refletem o que se passa na MO, onde se encontra hiperplasia mieloide reacional (mielopatia reacional) transitória e inespecífica. Agentes infecciosos são raramente encontrados na MO. Quando presentes, causam reação inflamatória similar à vista em outros órgãos. Não há como descrever neste capítulo cada uma delas e, para tal, o tópico específico deve ser consultado. Todavia, algumas condições merecem ser comentadas.

Entre as doenças parasitárias, tem destaque a *leishmaniose visceral* (calazar), na qual o parasito é frequentemente encontrado em aspirados de MO. Histologicamente, podem ser vistos granulomas, mas aumento difuso de macrófagos com citoplasma carregado de trofozoítos é o achado mais comum. Os parasitos são pequenos e podem ser confundidos com fungos, como o *Histoplasma capsulatum*. Algumas parasitoses podem levar a aumento de eosinófilos na MO. Em geral, doenças parasitárias não são motivo para biópsia de MO, que pode ser feita em alguns casos de eosinofilia de causa obscura.

Inflamações granulomatosas são frequentes na MO. Podem ter diversas causas, desde infecciosas (40%), associadas a doenças neoplásicas (20%), reação a medicamentos (10%), doenças autoimunes (10%) e outras (10%), como sarcoidose, reação a corpo estranho ou mastocitose. Em cerca de 10% dos casos, não se encontra a causa dos granulomas. Processos granulomatosos aumentaram muito após o início da epidemia de AIDS.

Muitas alterações são encontradas na MO de indivíduos infectados pelo HIV. Durante a evolução da AIDS, os pacientes podem desenvolver citopenia isolada ou pancitopenia. Tais alterações podem ser causadas por infecções oportunistas ou por infiltração neoplásica; além disso, os doentes com AIDS apresentam uma mielopatia própria de etiologia incerta. Para explicar as citopenias e as alterações medulares, são levantadas algumas hipóteses: (a) destruição celular periférica com estímulo secundário à MO; (b) fenômeno autoimune mediado por imunocomplexos; (c) reação a fármacos; (d) estímulo do sistema macrofágico por infecções virais concomitantes; (e) dano ao estroma da MO (microambiente do tecido hematopoético); (f) ação direta do HIV em células-tronco. O quadro histológico da MO na AIDS com citopenia é variável. Em geral, a MO é hipercelular, com alteração da relação G/E, devido à neutrofilia; os megacariócitos podem estar aumentados em número e apresentar polimorfismo intenso, sendo a diseritropoese um achado constante. Apesar dessas alterações, aumento expressivo de células blásticas não é visto, tampouco alterações mielodisplásicas. Um achado quase constante é o aumento de plasmócitos e agregados linfoides. A trama reticular fica discretamente aumentada, mas fibrose intensa é rara. Nos estádios terminais da doença, a celularidade global pode estar diminuída, com dano ao interstício, que é caracterizado por degeneração gelatinosa do tecido adiposo e deposição de material amorfo PAS+; trata-se de alteração grave associada a pancitopenia.

Praticamente todas as infecções oportunistas que comprometem os pacientes com AIDS podem ser encontradas na MO, com os respectivos quadros morfológicos. No Brasil, adquire importância particular a infecção por micobactérias. Micobacterioses atípicas podem passar despercebidas pela confusão com histiócitos espumosos e células adiposas. Infecções fúngicas, especialmente criptococose e histoplasmose, podem ser encontradas. Curiosamente, apesar da sua alta prevalência no Brasil, a infecção mieloide pelo *Paracoccidioides braziliensis* não é encontrada em frequência mais elevada do que nos indivíduos jovens sem AIDS.

■ Doenças da eritropoese

As doenças da eritropoese são representadas por diminuição (anemia) ou aumento (policitemia) de hemácias, que são condições clínicas muito comuns e encontradas em todas as especialidades médicas. Alguns valores são fornecidos diretamente pelo hemograma: (a) a concentração de hemoglobina, geralmente em g/dL, varia entre 14 e 16 g/dL em homens e 12 a 14 g/dL em mulheres; (b) eritrócitos, hemácias ou glóbulos vermelhos (GV) apresentam valores normais de aproximadamente 4.000.000/μL para mulheres e 4.500.000/μL para homens. Hematócrito é a expressão da relação GV/plasma, sendo expresso em valores percentuais. O valor esperado é de cerca de 45% em homens e 40% em mulheres. Com esses valores, é possível calcular o volume de cada hemácia, chamado de volume corpuscular médio (VCM). O VCM é dado pela razão entre o hematócrito × 10 pelo número de hemácias; em adultos, valores normais variam de 80 a 100 fL.

Anemias

Conforme definida pela OMS, anemia é a diminuição da taxa de hemoglobina, em níveis inferiores a 14 g/dL em homens adultos, 12 g/dL em mulheres adultas e 11 g/dL em gestantes e crianças de seis meses a seis anos de idade. A hemoglobina é uma proteína tetramérica constituída por duas cadeias alfa de 143 aminoácidos cada e duas cadeias beta de 146 aminoácidos cada. Sua síntese é codificada por genes diferentes, sendo dois genes para as cadeias betas e quatro para as alfas. Cada cadeia contém um invólucro de protoporfirina III, uma proteína pigmentada contendo ferro. É neste sítio que ocorre a ligação com o O_2. A protoporfirina é sintetizada por uma via de múltiplos passos, multienzimática, nos eritroblastos nucleados da medula óssea.

Classificação

As anemias podem ser classificadas segundo o volume e a forma das hemácias e as suas causas. De acordo com a morfologia dos eritrócitos e conforme o valor do VCM, as anemias podem ser classificadas em microcíticas, macrocíticas ou normocíticas.

▸ **Anemias microcíticas.** São aquelas em que o VCM está diminuído, abaixo de 80 fL. Várias são suas causas: deficiência de ferro, aumento da retenção de ferro pelo sistema fagocitário, defeito na síntese das cadeias da hemoglobina, como nas talassemias, ou defeito na síntese da protoporfirina.

As *anemias microcíticas por deficiência de ferro* são as mais frequentes. Em geral, resultam de carência alimentar por motivos socioeconômicos. Redução de ferro ocorre também em casos de perda crônica, como em doenças hemorrágicas crônicas do trato gastrointestinal (sobretudo neoplasias) e ciclos menstruais abundantes. Homens adultos ou mulheres após a menopausa com anemia microcítica, sem outra causa aparente, devem ser investigados extensamente para exclusão de neoplasias do trato digestivo ou urogenital. Causas menos frequentes são defeitos na absorção de ferro causados por ressecção cirúrgica do duodeno e jejuno proximal. Deposição crônica de ferro nos tecidos por captação por macrófagos é outra causa de anemia microcítica discreta ou moderada; em geral, resulta de doenças inflamatórias crônicas com aumento da destruição precoce das hemácias.

As *talassemias* são doenças genéticas caracterizadas por síntese anormal da hemoglobina e classificadas de acordo com a cadeia defeituosa, sendo divididas em alfa ou beta. A doença é tanto mais grave quanto mais sério é o defeito genético; talassemia alfa com defeito nos quatro genes codificadores dessa cadeia, por exemplo, é incompatível com a vida. A talassemia beta é mais frequentes no Ocidente e, como apenas dois genes codificam essas cadeias, há duas condições:

talassemia homozigótica (ou *major*), que é grave, e talassemia heterozigótica (ou *minor*), que leva a anemia geralmente discreta e crônica.

Anemias microcíticas podem resultar também de defeito na síntese da protoporfirina, o que resulta em acúmulo de ferro. Deposição deste leva à formação de células conhecidas como sideroblastos, daí o nome de *anemia sideroblástica*. Há formas hereditárias e adquiridas.

▸ **Anemias macrocíticas.** São aquelas em que os GV são maiores do que o usual, ou seja, com VCM > 98 fL. São menos comuns do que as microcíticas e correspondem, na grande maioria dos casos, à anemia megaloblástica por deficiência de vitamina B_{12} (anemia perniciosa). Como comentado no Capítulo 22, para ser absorvida no intestino a vitamina B_{12} necessita ligar-se a uma proteína, o fator intrínseco (FI), que é secretado pelas células parietais do estômago. O complexo vitamina B_{12}-FI é absorvido no íleo e transportado pela proteína carreadora transcobalamina II para os sítios de estoque, especialmente o fígado.

Deficiência dietética de vitamina B_{12} pode ser encontrada em vegetarianos estritos, que evitam qualquer tipo de carne, ovos ou alimentos lácteos. A causa mais comum de anemia megaloblástica, no entanto, é a gastrite atrófica por agressão autoimune às células parietais que resulta na diminuição da síntese do FI (ver Gastrites crônicas, Capítulo 22). Outra causa de redução do FI é ressecção cirúrgica do corpo gástrico. Doenças do íleo (doença de Crohn, infecções bacterianas ou parasitárias) e uso abusivo de ácido aminossalicílico são também causas de anemia megaloblástica.

Deficiência de folatos também causa anemia megaloblástica, embora esta, sem a falta concomitante da vitamina B_{12}, não tenha grande repercursão clínica. Deficiência de folatos é usualmente dietética. Como o ácido fólico não é estocado no organismo, sua disponibilidade depende da ingestão alimentar e da absorção intestinal. O ácido fólico é encontrado em carnes e vegetais, mas é totalmente degradado pelo cozimento prolongado dos alimentos. Distúrbios na absorção de folatos são associados a doença intestinal crônica e grave. Na gravidez, é necessária maior ingestão diária de folatos, sendo as gestantes mais vulneráveis a esse tipo de anemia. Alguns medicamentos, como anticonvulsivantes e metotrexato (utilizado no tratamento do câncer e doenças autoimunes), podem causar defeitos na absorção de folatos. Outras causas de anemia macrocítica são perda aguda de grandes quantidades de sangue e doença hepática crônica.

Morfologicamente, a *anemia megaloblástica* é caracterizada por eritroblastos e granulócitos grandes, formando agregados na medula óssea (Figura 25.46). No sangue periférico, há macro-ovalócitos e neutrófilos hipersegmentados (com mais de cinco lobulações nucleares).

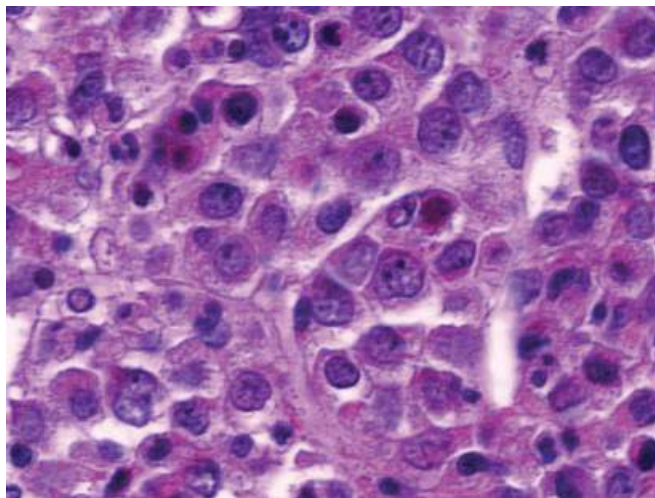



Figura 25.46 Anemia megaloblástica. Megaloblastos na medula óssea.

▸ **Anemias normocíticas.** Correspondem às anemias em que os GV conservam o VCM normal, entre 80 e 98 fL. A maioria das anemias normocrômicas é representada pela chamada *anemia de doença crônica*. Nesta, não falta nenhum elemento necessário para a síntese da hemoglobina, mas ocorre inibição da eritropese por citocinas inflamatórias (p. ex., IL-1, IL-6, TNF-α), razão pela qual é conhecida também como *anemia de doenças inflamatórias*. Anemia normocícitica surge também em pacientes com hipotireoidismo, colagenoses, neoplasias (hematológicas ou não), infecções crônicas, rejeição crônica de transplante e insuficiência renal crônica (deficiência de eritropoetina).

Anemia de doenças crônicas é explicada pela ativação de linfócitos T e monócitos por agentes infecciosos, células neoplásicas ou distúrbio imunitário, que induzem a síntese de citocinas. No fígado, IL-6 estimula a síntese de hepcidina, que inibe a absorção intestinal do ferro, reduz a transferência do ferro para o sangue e diminui a mobilização do metal dos depósitos em macrófagos. IFN-γ e TNF-α induzem captação do ferro por macrófagos estimulados e inibem a exportação do mesmo pela ferroportina (ligante da hepcidina), resultando em acúmulo de ferro em macrófagos e sua redução no plasma. IL-10 estimula o acúmulo de ferro em macrófagos e hepatócitos, aumenando a produção do receptor de transferrina, que estimula a captação do ferro ligado à transferrina.

Macrófagos ativados fagocitam e degradam hemácias senis para reciclagem do ferro, processo que é estimulado pelo TNF-α, que promove danos na membrana das hemácias e favorece a fagocitose delas por macrófagos. IL-1, IL-6, IL-10 e

TNF-α aumentam a síntese de ferritina, o que estimula a retenção de ferro por macrófagos. Tudo isso contribui para reduzir a disponibilidade do ferro circulante, afetando a eritropoese. Além disso, tais citocinas inibem a produção de eritropoetina nos rins e a proliferação e a diferenciação do progenitor eritroide.

Outra condição em que surge anemia normocítica e normocrônica é a aplasia da medula óssea (ver adiante). Nesta, as células progenitoras não proliferam nem se diferenciam nas células sanguíneas. As hemácias produzidas, no entanto, têm aspecto normal.

Anemias hemolíticas

Anemias hemolíticas, que podem ser congênitas ou adquiridas, surgem quando diminui o tempo de vida dos eritrócitos (vida média abaixo de 120 dias). Além da anemia, os pacientes apresentam icterícia e esplenomegalia. Os exames laboratoriais mostram aumento de bilirrubina indireta, desidrogenase lática e reticulócitos.

Anemias hemolíticas congênitas resultam de: (1) defeitos na membrana celular; neste grupo estão a esferocitose (a mais importante), a eliptocitose e a estomatocitose; (2) defeitos em enzimas citoplasmáticas, como deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase (G6PD); (3) defeito na formação da hemoglobina, sendo a mais importante a anemia falciforme.

A *anemia falciforme* é a hemoglobinopatia de transmissão genética mais comum no Brasil. O defeito molecular está na alteração de um único nucleotídeo no gene, que resulta na substituição de valina por ácido glutâmico na cadeia polipeptídica. Tal mudança leva a uma alteração estrutural na molécula da hemoglobina e modificação na forma das hemácias (GV em forma de foice) que resultam em sua retirada da circulação muito rapidamente (vida média 5 a 58 dias). Quando os dois alelos estão alterados, a anemia é grave, enquanto em heterozigotos a anemia é discreta, com crises mais esparsas de hemólise (falcização). Indivíduos heterozigotos têm aproximadamente metade de sua hemoglobina normal e a outra metade defeituosa. Pacientes homozigotos têm quadro grave, com anemia crônica intensa e necessidade de transfusões. Como a adesividade das hemácias fica também aumentada, microtrombos são relativamente frequentes. Em consequência, surgem crises de dor intensa, acidentes vasculares cerebrais, necrose asséptica da cabeça do fêmur, úlceras cutâneas, necrose das papilas renais, priapismo e autoesplenectomia; obstrução da circulação pulmonar leva ao *cor pulmonale.*

As **anemias hemolíticas adquiridas** (AHA) podem ser causadas por processos autoimunes, infecções, agentes químicos ou físicos, vasculites e síndrome de hemoglobinúria paroxística noturna; em muitas ocasiões, no entanto, sua causa é desconhecida. Agentes infecciosos podem ser causa direta de AHA e, no Brasil, merece destaque a malária (ver Capítulo 34). Hemólise ocorre também por alterações no fluxo sanguíneo com destruição mecânica dos GV, como ocorre em próteses valvares cardíacas, vasculites e síndromes trombóticas, sobretudo na coagulação intravascular disseminada e na púrpura trombocitopênica idiopática.

Na anemia hemolítica autoimune ocorre ligação de autoanticorpos às hemácias, sendo o teste direto antiglobulina humana positivo (teste de Coombs direto positivo). Essa anemia pode ser isolada ou preceder ou acompanhar uma doença imunitária (p. ex., lúpus eritematoso sistêmico) e algumas doenças linfoproliferativas (p. ex., leucemia linfoide crônica).

Policitemias

Policitemia é definida como elevação do hemotócrito acima de 55%, aumento da taxa de hemoglobina acima de 18 g/L ou número de hemácias acima de 6.000.000/μL. Estes índices foram estabelecidos pelas implicações fisiopatológicas, pois acima deles há aumento da viscosidade sanguínea e alterações hemodinâmicas. Nesses casos, o transporte de O_2 fica prejudicado pela diminuição do débito cardíaco. As manifestações clínicas são inespecíficas e incluem cefaleia, vertigem, desmaios, distúrbios visuais e rubor da pele (aspecto pletórico). As policitemias são classificadas em relativas, por diminuição do volume plasmático, ou absolutas, por aumento da massa de GV.

Policitemias relativas são as causadas por desidratação, queimaduras, uso abusivo e prolongado de diuréticos, vômitos incoercíveis ou traumatismos extensos. Em todos esses casos, há perda de fluidos e hemoconcentração; a eliminação da causa resulta em normalidade do hematócrito.

Policitemias absolutas resultam de distúrbios na produção de GV pela MO e podem ser primárias ou secundárias. A *policitemia vera* (primária) é causada por defeito autônomo em célula-tronco, sendo na realidade uma neoplasia. No caso, a MO continua produzindo GV a despeito dos níveis normais de eritropoetina e dos controles fisiológicos (ver adiante). Nas policitemias secundárias, a MO é normal mas existe aumento dos níveis de eritropoetina, o que ocorre nos estados de hipóxia tecidual, como em cardiopatias congênitas cianosantes, insuficiência cardíaca grave, insuficiência respiratória crônica, níveis excessivos de monóxido de carbono (fumantes ou trabalhadores de garagem) ou habitantes em altas altitudes. Este último aspecto tem sido muito utilizado por atletas que tentam melhorar seu desempenho treinando em regiões localizadas a 2.000 a 3.000 m acima do nível do mar. Excesso de eritropoetina pode ocorrer ainda por produção inapropriada e não fisiológica, como em cistos renais ou tumores malignos renais ou hepáticos.

■ Doenças da granulocitopoese

Alterações da granulocitopoese, em particular de neutrófilos, são vistas com frequência e geralmente se associam a resposta inflamatória a infecções ou outros estímulos. Tais doenças são de fácil diagnóstico, mas a pesquisa de sua etiologia pode ser complexa, demorada e onerosa. Alterações de monócitos, eosinófilos e basófilos são menos comuns.

▸ **Alterações quantitativas e qualitativas de neutrófilos.** Os neutrófilos são células implicadas na resposta inflamatória imediata. A interação entre sua produção na MO e liberação no SP compõem uma intrincada série de estímulos por várias citocinas. A maturação de neutrófilos na MO leva 8 a 10 dias; na circulação, têm vida média 8 a 10 h. O número de neutrófilos no SP varia de acordo com o grupo étnico; o número total varia entre 1.500 e 6.500/µL. Aumento do número global é conhecido como neutrofilia, enquanto sua diminuição constitui a neutropenia.

Neutrofiliaé definida como o aumento global e persistente do número de neutrófilos; para fins práticos, quando estão acima de 7.300/µL. Neutrofilia pode refletir aumento da produção medular ou aumento relativo comparado a outras células. Trata-se de resposta a estímulos variados à MO, como infecções ou processos inflamatórios, ou de fenômeno transitório, como reação ao estresse ou a medicamentos. Neutrofilia pode ser vista ainda como síndrome paraneoplásica em tumores sólidos, em decorrência da produção exagerada do fator estimulante de neutrófilos. Em neoplasias malignas, necrose tumoral também pode provocar neutrofilia. Infecções são a causa mais comum de aumento de neutrófilos no SP, o que é desencadeado pela liberação de mediadores inflamatórios, incluindo IL-2, TNF-α, produtos do complemento, IFN e outros; endotoxinas também estimulam a produção de neutrófilos. Quando o estímulo é intenso e persistente, têm-se o chamado *desvio à esquerda*, situação em que não há tempo de maturação completa dos neutrófilos na MO e suas formas mais jovens, como bastões e metamielócitos, são liberados na circulação. Uso de alguns medicamentos (p. ex., esteroides), estresse, exercícios, convulsões, intoxicações por metais pesados, ovulação, eclâmpsia, hipo/hipertermia e exposição ao monóxido de carbono são outras causas dessa reação inespecífica.

Neutropenia caracteriza-se por diminuição de neutrófilos circulantes, sendo grave quando atinge 500 células/µL, podendo ser causa de infecções e morte. As principais causas de neutropenia podem ser vistas no Quadro 25.17. Como as causas são múltiplas, o mecanismo patogenético varia muito de caso para caso.

Quadro 25.17 Causas de neutropenia
Medicamentos
Analgésicos, antipsicóticos, anticonvulsivantes, antibióticos, cardiotônicos, sulfa, agentes quimioterápicos
Doenças autoimunes
Lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide, tireoidite, púrpura trombocitopênica idiopática
Neoplasias
Timoma, linfomas, síndromes mielodisplásicas
Infecções
Vírus, bactérias, protozoários, septicemia
Neutropenia autoimune
Agranulocitose
Outras
Metais pesados, álcool, hipotireoidismo, esplenomegalia, radioterapia

▸ **Alterações estruturais e funcionais de neutrófilos.** Imunodeficiências por distúrbios estruturais/funcionais de neutrófilos podem causar falência da função neutrofílica. Os principais distúrbios e sua etiologia estão listados no Quadro 25.18. Embora essas afecções não sejam comuns, sua ocorrência geralmente leva a doença grave e incompatível com a vida em virtude de infecções recorrentes. Algumas, contudo, são transitórias e, uma vez eliminada a causa, há volta à normalidade.

Quadro 25.18 Principais alterações estruturais e funcionais dos neutrófilos

Alteração	Etiopatogênese
Defeito de adesão leucocitária	Deficiência de CD18
Doença granulomatosa congênita	Disfunção da NADPH-oxidase
Deficiência de mieloperoxidase	Produção insuficiente de mieloperoxidase
Síndrome de Chediak-Higashi	Formação defeituosa dos grânulos e lisossomos
Síndrome da hipergamaglobulinemia E	Disfunção de células T

Hipersegmentação neutrofílica	Deficiência de vitamina B12/folato, síndrome mielodisplásica, quimioterapia
Inclusões basofílicas	Estresse e infecções

▸ **Alterações quantitativas de monócitos.** Monócitos são ontogeneticamente células muito próximas dos neutrófilos; ambos derivam do mesmo precursor e sua maturação depende da influência de citocinas. Monócitos são menos numerosos do que neutrófilos no SP e dão origem a macrófagos (histiócitos), que são células muito importantes na resposta imunitária, pois são capazes de secretar citocinas, fagocitar, remover detritos celulares e apresentar antígenos para os linfócitos.

Monocitopenia (diminuição do número global de monócitos no SP) é vista em casos de falência da MO e, em geral, ocorre simultaneamente com neutropenia. Monocitose é geralmente uma reação inespecífica a vários estados mórbidos; os principais estão listados no Quadro 25.19.

Quadro 25.19 Causas de monocitose
Infecções bacterianas crônicas
Tuberculose, sífilis, endocardite
Outras infecções
Malária, tripanossomíase, ricketsioses, mononucleose infecciosa
Doenças autoimunes
Lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide
Neoplasias
Leucemias agudas e crônicas, linfomas, mieloma múltiplo, carcinoma mamário
Miscelânea
Sarcoidose, doença inflamatória intestinal

▸ **Alterações de eosinófilos.** Eosinófilos possuem receptores para IgE e liberam o conteúdo dos seus grânulos em processos inflamatórios ou infecciosos. Os eosinófilos respondem a diferentes estímulos, alguns específicos, outros comuns aos demais granulócitos. Os eosinófilos atuam sobretudo em infecções por helmintos, reações de hipersensibilidade e danos teciduais. Seu aumento numérico no SP é conhecido como *eosinofilia*, definido como mais de 700 eosinófilos/µL. As principais causas de eosinofilia estão listadas no Quadro 25.20. Embora existam eosinofilias primárias (idiopáticas), na maioria das vezes pode-se identificar um agente causal. A *síndrome hipereosinofílica idiopática* é definida por eosinofilia persistente por mais de seis meses e sem causa definida. Os pacientes desenvolvem alterações cardíacas, com miosite e fibrose, que podem ser causa de morte. Outras manifestações incluem fasciite e pneumonite eosinofílicas. *Eosinopenias* são geralmente transitórias e aparecem em estados de estresse agudo, por destruição periférica de eosinófilos.

Quadro 25.20 Causas de eosinofilia
Síndrome hipereosinofílica idiopática
Doenças parasitárias
Triquinose, ascaridíase, esquistossomose, filariose, ancilostomose, síndrome de Loeffler
Doenças autoimunes
Poliarterite nodosa, artrite reumatoide
Neoplasias
Leucemias, linfomas, carcinomas mucinosos
Miscelânea
Sarcoidose, hepatite crônica, pênfigo, doença inflamatória intestinal

▸ **Alterações de basófilos.** Basófilos são células similares aos eosinófilos, mas encontrados apenas em pequeno número no SP. Nos estados de hipersensibilidade, existe uma intrincada relação entre eosinófilos, basófilos e monócitos. Basofilia, definida como mais de 150 basófilos/µL, é vista nas mesmas situações de eosinofilia.

■ Distúrbios da coagulação sanguínea

A fluidez do sangue e a sua permanência no interior dos vasos e do coração são essenciais à vida. A hemostasia depende da integridade do sistema vascular, de componentes teciduais, da função plaquetária e da ação das proteínas do sistema de coagulação sanguínea. Distúrbios em qualquer desses compartimentos podem causar hemorragias, que podem ser suficientemente graves para levar ao óbito. Existe grande número de testes laboratoriais para avaliar o funcionamento do sistema de coagulação. Como discutido no Capítulo 9, deficiência no sistema de coagulação sanguínea leva a hemorragias, enquanto coagulação excessiva favorece trombose; ambos esses processos são muito prevalentes e importantes na prática médica.

Doenças hemorrágicas

Sangramentos podem ocorrer por alterações nos vasos sanguíneos, nas plaquetas ou no sistema da coagulação sanguínea.

Alterações em vasos sanguíneos

Hemorragia resultante de dano vascular ocorre por: (a) agressão mecânica (traumatismo com ruptura do vaso); (b) defeitos na formação; (c) fragilidade vascular causada por lesões variadas, como ocorre em inflamações (vasculites). Dependendo da magnitude do sangramento, pode ser fatal se não corrigido. As manifestações clínicas resultam do acúmulo de sangue nos tecidos e dependem da intensidade e da duração do sangramento. Este pode manifestar-se por lesões puntiformes (petéquias), manchas maiores (sufusões hemorrágicas), coleções de líquido que se organizam (hematomas) ou sangramentos cavitários, como hemoperitôneo ou hemartrose. O conjunto de lesões hemorrágicas na pele e tecido celular subcutâneo é conhecido como *púrpura*.

A *púrpura de Henoch-Schönlein* é doença autoimune que surge mais em crianças e adultos jovens. A síndrome é geralmente precedida por infecções por estreptococos ou uso de medicamentos, mais comumente penicilina. Histologicamente, trata-se de vasculite que acomete pele, mucosas e serosas. As lesões são geralmente simétricas, palpáveis e ocorrem nas extremidades distais. Complicações importantes são sangramento digestivo e lesão glomerular (ver Capítulo 17).

Infecções também podem causar púrpuras. Dois mecanismos atuam na gênese de lesões hemorrágicas por microrganismos: microtrombose capilar e dano endotelial direto. O exemplo clássico de sangramento em processo infeccioso é a endocardite infecciosa (p. ex., aneurisma micótico).

Deficiência de vitamina C (escorbuto, ver Capítulo 13) é causa frequente de pequenas hemorragias, que resultam de defeito vascular secundário à síntese anômala do colágeno por carência da vitamina; com isso, a parede vascular torna-se frágil e rompe-se com facilidade. Outra condição em que há defeito na estrutura microvascular é a *telangiectasia hemorrágica hereditária*, que é doença de herança autossômica dominante em que os pequenos vasos são muito frágeis e têm defeitos na sua capacidade contrátil, sendo muito sensíveis a pequenos traumatismos.

Outras condições resultam em fragilidade vascular, como uso prolongado de corticoesteroides, paraproteinemias, amiloidose e crioglobulinemia. Em indivíduos idosos, é comum a ocorrência de púrpura senil, decorrente de atrofia cutânea e transformação do colágeno por causa do envelhecimento.

Alterações de plaquetas

Alterações plaquetárias, numéricas ou qualitativas, são a causa mais importante de sangramento, uma vez que são elas fundamentais no processo da formação do coágulo. Alterações plaquetárias podem ser numéricas ou funcionais. As plaquetas são elementos de 2 a 3 μm de diâmetro, anucleados e com mitocôndrias e grânulos no citoplasma. Em condições normais, o SP possui 150.000 a 400.000 plaquetas/μL. Com vida média no SP de 7 a 10 dias, sua função primordial é a hemostase primária, ou seja, a fromação de um tampão plaquetário que se forma imediatamente após dano vascular. O fenômeno inicia-se pela adesão de elementos sanguíneos à parede do vaso, que envolve receptores específicos e uma proteína plasmática, o fator von Willebrand. Uma vez aderida, inicia-se a agregação plaquetária, que se completa com a formação de uma massa de células suficiente para estancar o sangramento. Formado o tampão plaquetário, ocorre liberação do conteúdo dos grânulos citoplasmáticos. Tudo isso é seguido de vasoconstrição e ativação da coagulação sanguínea, que completam o processo de hemostasia (ver Figura 9.13). No processo de coagulação sanguínea, ocorre polimerização do fibrinogênio, formando-se uma malha de fibrina no meio da qual se encontram hemácias, leucócitos e plaquetas (coágulo). *Alterações numéricas* de plaquetas podem ser trombocitopenia (diminuição do número) ou trombocitose (aumento do número).

▸ **Trombocitopenia.** Pode resultar de: (1) distúrbio na produção de plaquetas, geralmente por falência ou infiltração neoplásica da MO; (2) aumento da destruição periférica, que ocorre na púrpura trombocitopênica autoimune ou é secundária a fármacos, hipertireoidismo, coagulação intravascular disseminada ou destruição mecânica por próteses vasculares. Quando o número de plaquetas é menor do que 10.000/μL, a trombocitopenia é grave e representa risco de morte.

A *púrpura trombocitopênica imunitária* (PTI) é a forma mais comum de trombocitopenia, na qual se formam autoanticorpos antiplaquetas. Usualmente, trata-se de diagnóstico de exclusão e exige diversos testes diagnósticos no sentido de se afastarem outras causas de plaquetopenia. Clinicamente, existe diminuição acentuada do número de plaquetas e fenômenos hemorrágicos discretos, como metrorragia, petéquias e púrpura; sangramento intenso é raro. Outras púrpuras por ação de anticorpos podem ocorrer em algumas afecções autoimunes, como no lúpus eritematoso sistêmico ou na doença de

Graves. Certos medicamentos (procainamida, sulfas, hidralazina ou penicilina) também podem desencadear destruição plaquetária mediada por mecanismos imunitários. Infecções podem causar respostas imunitárias cruzadas com plaquetas e resultar em trombocitopenia; atualmente, a mais importante é a dos indivíduos infectados pelo HIV.

Outra causa de trombocitopenia é a *púrpura trombocitopênica trombótica* (PTT), que, além da plaquetopenia, exibe anemia hemolítica microangiopática, disfunção renal, manifestações neurológicas e febre. A doença resulta da deficiência de ADAMTS13, uma metaloprotease que promove a clivagem do fator von Willebrand (FVW). Sem degradação, o FVW forma multímeros que induzem agregação plaquetária. Suas consequências resultam da formação de microtrombos ricos em plaquetas e FVW na microcirculação. A deficiência de ADAMTS13 pode ser hereditária ou adquirida. A primeira resulta de mutação no gene. Na forma adquirida, mais frequente, surgem autoanticorpos contra a enzima. O tratamento consiste em plasmaférese, que remove autoanticorpos e repõe a ADAMTS13 normal.

Na *coagulação intravascular disseminada* (CID) também se formam microtrombos disseminados, resultando em plaquetopinia. Redução de plaquetas pode se dever também a destruição mecânica causada por próteses valvares ou vasculares.

▸ **Trombocitose.** É muito menos frequente e em geral resulta de defeitos intrínsecos da MO. Os principais exemplos são as doenças mieloproliferativas crônicas, descritas adiante. Eventualmente, pode haver trombocitose transitória e autolimitada, considerada reacional.

Alterações qualitativas da função plaquetária são menos comuns do que as quantitativas. Podem ser provocadas por defeitos de adesão (doença de von Willebrand e doença de Bernard-Soulier), de agregação (trombastenia de Glanzmann) ou de secreção granular. A doença de von Willebrand é a mais comum e importante das alterações qualitativas das plaquetas. Existem numerosas formas da doença, que resultam de redução do fator von Willebrand ou de sua menor atividade. Na hemofilia, as plaquetas são intrinsecamente normais, mas o fator VIII está reduzido em quantidade ou função. Existe uma grande gama de variantes decorrentes de deficiências absolutas ou parciais desse fator.

Alterações da função plaquetária podem ser secundárias a outras condições, como uso de medicamentos e uremia. O ácido acetilsalicílico (AAS) leva à acetilização da ciclo-oxigenase plaquetária, diminuindo sua agregação. Esta propriedade tem sido utilizada como ação terapêutica quando se deseja diminuir a possibilidade de formação de microtrombos, como na aterosclerose coronariana. A alteração induzida pelo AAS é permanente e só deixa de existir quando há hemocaterese completa das plaquetas. Esse fato é importante sobretudo no planejamento de intervenções cirúrgicas em indivíduos em uso crônico de AAS. Efeito similar é induzido por outros anti-inflamatórios não esteroides.

Alterações no sistema da coagulação

O terceiro mecanismo fisiológico de hemostasia é o sistema proteico da coagulação sanguínea, que, quando recebe estímulo adequado, resulta na formação de um coágulo insolúvel a partir da interação complexa entre proteínas plasmáticas e componentes sanguíneos. O sistema de coagulação sanguínea foi descrito no Capítulo 4 e está resumido nas Figuras 4.8 e 4.9. Alterações no sistema da coagulação podem ser hereditárias (hemofilia A, doença de von Willebrand, defeitos na síntese dos fatores envolvidos na cascata de coagulação) ou adquiridas (doenças hepáticas, deficiência de vitamina K, CID, amiloidose e iatrogênica, como na circulação extracorpórea).

Trombose e estados de hipercoagulabilidade

Embora a maioria das alterações da coagulação resulte em sangramento, em algumas situações pode haver hipercoagulabilidade. Nesta, formam-se trombos e êmbolos em diferentes locais, com consequências variadas e, às vezes, letais. Hipercoagulabilidade sanguínea pode ser congênita ou adquirida.

Hipercoagulabilidade por defeitos gênicos e suas repercussões são de conhecimento relativamente recente. O mais importante é uma mutação na molécula do fator V da coagulação (conhecido como fator V de Leiden); indivíduos com essa mutação (presente em cerca de 4% dos brasileiros) têm risco elevado de trombose. Outro defeito é a deficiência qualitativa ou quantitativa da antitrombina III, condição na qual os pacientes apresentam elevada frequência de trombose venosa nos membros inferiores e podem falecer por embolia pulmonar. Outras anormalidades são deficiência da proteína S, formação anormal de fibrinogênio ou alterações metabólicas, como na homocistinúria.

Trombocitose adquirida é encontrada em várias condições, sendo as mais comuns e importantes: (1) uso de fármacos, como contraceptivos orais; (2) gravidez, que se associa a maior risco de trombos; (3) neoplasias malignas (ver Síndromes paraneoplásicas no Capítulo 10). Pacientes cancerosos apresentam com certa frequência manifestações trombóticas muitas vezes sob a forma da síndrome de Trousseau (tromboflebite migratória).

■ Falências da medula óssea

A síndrome de falência da MO inclui uma variedade de doenças com manifestações clínicas associadas a citopenias. O que une esse grupo de doenças é um defeito na célula primordial (célula-tronco) hematopoética, muitas vezes clonal. As principais são anemia aplásica, hemoglobinúria paroxística noturna, aplasia eritroide pura, agranulocitoses e trombocitopenia amegacariocítica. Alguns autores incluem ainda nesse grupo as síndromes mielodisplásicas, que neste capítulo serão abordadas junto com as doenças mieloproliferativas.

Anemia aplásica

Falência global da medula óssea é conhecida como anemia aplásica (AA), que é definida como pancitopenia no SP associada a hipocelularidade da MO. As manifestações clínicas dependem da intensidade do comprometimento da medula óssea; em geral, trata-se de quadros graves de pancitopenia, às vezes fatais. Anemia aplásica grave é definida quando estão presentes duas das seguintes condições: (1) neutropenia abaixo de 500/µL; (2) índice de reticulócitos menor que 1%; (3) plaquetopenia inferior a 20.000/µL. Na maioria das vezes, a anemia aplásica tem causa conhecida, como visto no Quadro 25.21. O quadro histológico é representado por grande predomínio do interstício gorduroso sobre o tecido hematopoético, que se encontra em pequena quantidade (Figura 25.47); não são encontrados os elementos celulares usuais, sendo os linfócitos escassos. Megacariócitos são caracteristicamente ausentes, podendo haver pequenas ilhas de eritroblastos e granulócitos esparsos.

Quadro 25.21 Condições clínicas associadas à anemia aplásica
Agentes infecciosos
Hepatites, infecção pelo vírus Epstein-Barr, tuberculose
Doenças imunitárias
Fasciite eosinofílica, reação do enxerto *versus* hospedeiro
Doenças genéticas
Anemia de Fanconi
Exposição exógena
Radiação, quimioterapia, fármacos, agentes químicos, agrotóxicos

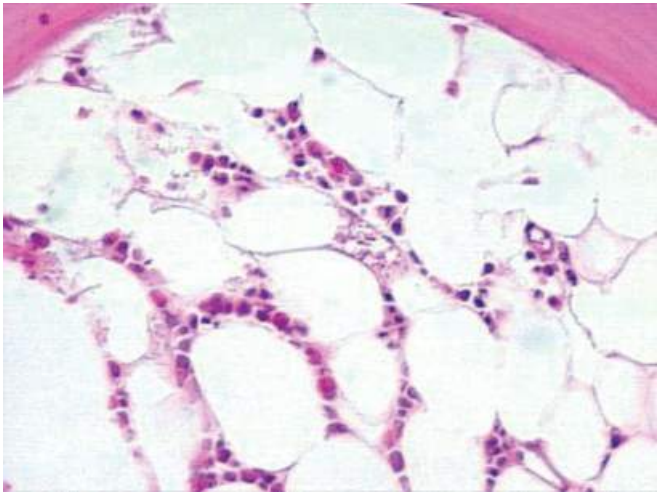



Figura 25.47 Aplasia da medula óssea: substituição total do tecido hematopoético por tecido adiposo.

Hemoglobinúria paroxística noturna

Hemoglobinúria paroxística noturna (HPN) é doença clonal rara que se caracteriza pela associação de anemia hemolítica, falência da MO e fenômenos trombóticos. Nos últimos anos, houve grandes avanços na caracterização molecular e biológica da doença, o que resultou em melhora no diagnóstico e no desenvolvimento de tratamento eficaz. Por tratar-se de doença clonal adquirida das células primordiais da medula óssea, o transtorno pode se expressar em hemácias, leucócitos e plaquetas. O defeito básico reside na estrutura do glicosilfosfatidilinositol (GPI), molécula que promove a ancoragem de proteínas na membrana plasmática das células. Recentemente, foi identificada uma proteína de função desconhecida, codificada pelo gene *PIG-A*, localizado no cromossomo 22, que também se encontra defeituosa nas células da HPN. Em consequência, as células-tronco da HPN e toda a sua progênie mostram redução ou ausência de proteínas ancoradas pelo GPI, sendo que duas dessas proteínas, CD55 e CD59, são reguladoras do complemento; a ausência delas está ligada à fisiopatologia da doença. Desse modo, existe favorecimento da hemólise intra e extravascular mediada pelo complemento. A maioria das manifestações clínicas é causada por hemólise intravascular, responsável pela morbidade e mortalidade da doença.

A despeito do nome HPN, hemoglobinúria é encontrada em apenas 20% dos casos, sendo as manifestações decorrentes de citopenias a apresentação mais comum. A celularidade global da MO é normal ou aumentada, com hiperplasia eritoblástica; mais de 60% dos granulócitos são GPI-deficientes. Além de reticulocitose, há aumento (2 a 10 vezes) da desidrogenase lática.

O diagnóstico definitivo pode ser feito por citometria de fluxo no sangue periférico, que utiliza anticorpos monoclonais anti-CD55 e anti-CD59. Baixos níveis de CD55 e CD59 em pelo menos duas linhagens é compatível com a doença. As hemácias são menos usadas, pois os pacientes são geralmente politransfundidos.

O único tratamento curativo é o transplante de medula óssea (TMO) alogênico. O eculizumab, anticorpo monoclonal que bloqueia a ativação terminal do complemento, pode controlar a evolução da doença por reduzir a hemólise e o risco de trombose. Entretanto, este medicamento é muito caro, não elimina o clone celular anormal (não cura a doença) e deve ser usado por toda a vida, sendo reservado para pacientes muito sintomáticos, com grande porcentagem de células HPN e que não sejam candidatos a TMO alogênico.

Aplasia eritroide pura

Aplasia eritroide pura (AEP) é doença rara caracterizada por anemia, reticulocitopenia e ausência de eritroblastos na MO. As manifestações clínicas estão relacionadas com anemia grave, como astenia, fadiga e sinais de sobrecarga cardíaca. A doença afeta adultos idosos, embora seja muito semelhante à síndrome de Diamond-Blackfan (aplasia eritroide congênita). A doença é geralmente idiopática, mas o quadro pode ser precedido por infecções, toxicidade a fármacos ou transtornos imunitários. A infecção mais correlacionada com a AEP é a causada pelo parvovírus B19.

Agranulocitoses

Agranulocitoses adquiridas manifestam-se por ausência de precursores granulocíticos na MO ou parada de maturação na fase blástica, resultando em neutropenia acentuada. Em geral, os pacientes são assintomáticos, sendo a afecção detectada durante hemograma de rotina ou em pesquisa de febre de etiologia obscura. Nos casos sintomáticos, associa-se a infecções, geralmente orofaríngea, urinária ou pulmonar. A causa mais comum de agranulocitose é a ação de algumas substâncias químicas na MO. A agressão pode ser de natureza imunitária, como no uso de anti-inflamatórios não esteroides ou medicamentos antitireoidianos, ou por ação tóxica direta, como no tratamento com fenotiazina.

Trombocitopenia amegacariocítica

Trata-se de síndrome muito rara caracterizada por dimimuição do número de plaquetas circulantes, ausência de megacariócitos na MO e fenômenos hemorrágicos. A maioria dos casos ocorre em mulheres entre 50 e 60 anos de idade, não havendo descrição de nenhuma alteração genética. A etiologia é desconhecida, embora existam casos associados a medicamentos ou anticorpos ou que surgem após infecções. Amegacariocitose congênita é doença de herança autossômica recessiva que inclui deformidades esqueléticas e malformações cardiopulmonares.

▸ Neoplasias

As neoplasias primárias da MO são classificadas pela Organização Mundial da Saúde (OMS) segundo suas características clínicas e biológicas, o que orienta o seu diagnósticoe tratamento. Tais neoplasias são divididas em doenças mieloproliferativas crônicas, neoplasias com aspectos mieloproliferativos e mielodisplásicos, síndromes mielodisplásicas, leucemias mieloides agudas, leucemias de linhagem ambíguas e doen-ças linfoproliferativas. Habitualmente, tais neoplasias manifestam-se como leucemia.

Leucemias (do grego *leukos* = branco) são neoplasias malignas do sistema hematopoético caracterizadas por proliferação clonal de célula-tronco cujas células-filhas substituem progressivamente a medula óssea normal e são liberadas no sangue periférico. A alteração clonal resulta de mutação em uma única célula-tronco, após sofrer uma série de alterações genéticas que contribuem para a transformação neoplásica, como expressão inadequada de oncogenes e perda da função de genes supressores de tumor. A transformação leucêmica pode ocorrer em precursor pluripotente ou em precursores mieloides ou linfoides.

Em todas as leucemias, a MO está comprometida. Células blásticas neoplásicas podem estar presentes ou não no SP; em geral, são encontradas em proporções variáveis e podem substituir quase totalmente as células normais presentes na circulação. O numero de leucócitos circulantes pode estar normal, diminuído ou aumentado. O diagnóstico de leucemia é feito usualmente através de mielograma associado a citometria de fluxo, para caracterização da linhagem comprometida e do estágio de diferenciação das células. Grande número de marcadores caracterizam a linhagem celular neoplásica, tanto na citometria quanto no quadro histológico (Quadro 25.22).

Quadro 25.22 Principais marcadores em hematopatologia

Marcador	Expressão predominante	Neoplasia correspondente
CD1a	Timócitos; células de Langerhans	Linfoma linfoblástico T; histiocitose de células de Langerhans
CD2	Linfócitos T	Linfomas T
CD3	Linfócitos T	Linfomas T

CD4	Linfócitos T auxiliares	Linfomas T
CD5	Linfócitos T e alguns linfomas B	Linfomas T, leucemia linfoide crônica B, linfoma de células do manto (B)
CD7	Linfócitos T	Linfomas T
CD8	Linfócitos T citotóxicos/supressores	Linfomas T (os CD4+ são mais frequentes que os CD8+)
CD10	Células do centro germinativo	Linfomas de células precursoras e linfomas dos centros germinativos
CD15	Granulócitos	Linfoma de Hodgkin (célula RS) e LMA
CD19	Linfócitos B	Linfomas B
CD20	Linfócitos B	Linfomas B
CD21	Células dendríticas foliculares	Tumor de células dendríticas
CD23	Subpopulações B e T, células dendríticas	Leucemia linfoide crônica; tumor de células dendríticas
CD30	Células linfoides ativadas	Linfoma de Hodgkin, linfoma de grandes células anaplásicas T/*null*, alguns outros linfomas B e T
CD34	Célula-tronco	Leucemias mieloides, linfomas linfoblásticos
CD43	Linfócitos T	Linfomas T, neoplasias mieloides, alguns linfomas B
CD45	Células hematolinfoides	Linfomas B e T, neoplasias mieloides
CD45RO	Linfócitos T, células mieloides	Linfomas T
CD56	Células NK	Linfomas NK
CD57	Células NK	Linfomas NK
CD61/Glicoproteina IIIa	Megacariócitos	Leucemia megacarioblástica
CD68; CD163	Macrófagos	Histiocitoses
CD79a	Linfócitos B, plasmócitos	Linfomas B, plasmocitomas
CD138	Plasmócitos	Neoplasias de plasmócitos, alguns linfomas B
CD207/Langerina	Células de Langerhans (apresentadoras de antígeno)	Histiocitose de células de Langerhans
CD235a/Glicoforina A	Eritroblastos	Eritroleucemia
CD246/ALK	Proteína de fusão envolvendo o loco 2p23	Linfoma de grandes células anaplásicas, ALK+
DBA44	Subpopulações de células B	Tricoleucemia
Grânulos citotóxicos*	Linfócitos T citotóxicos e células	Linfomas T/NK

	NK	
TdT	Células linfoides precursoras	Linfomas e leucemias linfoblásticas (células precursoras)
PAX-5	Fator de transcrição de linfócito B	Linfomas B, linfoma de Hodgkin
MUM1	Fator de transcrição de linfócito B terminal	Neoplasias de plasmócitos, alguns linfomas B agressivos (tidos como originados em células B ativadas ou pós-centros germinativos)
Mieloperoxidase	Células da linhagem granulocítica	Leucemias mieloides
Ciclina D1 (BCL-1)	Marcador de ciclo celular	Linfoma de células do manto
BCL-2	Proteína antiapoptótica	Útil para diferenciar linfoma folicular de hiperplasia linfoide folicular; marcador tido como de mau prognóstico em alguns tipos de linfomas agressivos
BCL-6	Células do centro germinativo	Linfomas do centro germinativo
Marcador para o vírus Epstein-Barr (proteína LMP1)	Células infectadas pelo EBV	Cerca de 30 a 50% dos linfomas de Hodgkin clássicos; alguns linfomas B
Marcador para o herpes-vírus tipo 8 (LANA1)	Células infectadas pelo HHV8	Linfomas B primários das cavidades serosas (coexpressam EBV); linfomas B originados na doença de Castleman sistêmica
Pesquisa do genoma do EBV por hibridização *in situ*	Células infectadas pelo EBV	Cerca de 30 a 50% dos linfomas de Hodgkin clássicos; linfomas associados a imunossupressão, linfoma T/NK tipo nasal, alguns linfomas B específicos em pacientes imunocompetentes

Tdt = desoxinucleotidil transferase terminal; célula RS = célula de Reed-Sternberg; LMA = leucemia mieloide aguda.
*Grânulos citotóxicos: TIA1, granzina B, perfurina.

As leucemias são tradicionalmente divididas de duas maneiras: (1) quanto à linhagem celular de origem, são reconhecidos dois grandes grupos: leucemias mieloides e leucemias linfoides (ou não mieloides). *Leucemias mieloides* são as que têm origem nas células hematopoéticas-tronco, podendo ser de células que dão origem a granulócitos, eritrócitos ou plaquetas. *Leucemias linfoides* originam-se da linhagem linfoide; (2) quanto ao grau de infiltração da MO e ao número de blastos. Nesse sentido, as leucemias são divididas em agudas e crônicas. *Leucemias agudas* caracterizam-se pela substituição da MO por células imaturas, conhecidas como blastos (estes devem exceder 20% das células nucleadas no caso de leucemias mieloides agudas), com alta taxa de proliferação celular e parada de maturação; as linhagens celulares normais são substituídas progressivamente por células imaturas, o que se reflete em quadros clínicos graves e rapidamente progressivos, com anemia, neutropenia e plaquetopenia. Em geral, os pacientes manifestam a tríade de sangramentos espontâneos, astenia e infecções decorrentes da falência da hematopoese normal. *Leucemias crônicas* são caracterizadas por alta taxa de proliferação mas com manutenção da maturação celular. É um quadro de instalação mais lenta, insidiosa e progressiva, não havendo citopenias ao diagnóstico.

■ Neoplasias mieloproliferativas crônicas

As neoplasias mieloproliferativas (NMP) constituem um grupo de doenças que têm em comum o fato de apresentarem: (1) proliferação clonal de células hemopoéticas totipotentes; (2) proliferação de células hemopoéticas (medula óssea geralmente hipercelular) com pouco ou nenhum componente displásico à morfologia; (3) hemopoese eficaz, pelo menos nas fases iniciais da doença (diferentemente das síndrome mielodisplásica e leucemia mieloide aguda); (4) mielofibrose em alguma fase da evolução do processo, a qual pode levar ao esgotamento da hemopoese e à morte do paciente por insuficiência medular ou em decorrência de crise blástica, ou seja, transformação em leucemia aguda (quando a quantidade de blastos, geralmente inferior a 10% na fase crônica, ultrapassa 20%); (5) aspectos clínicos comuns, como uma fase inicial que pode passar despercebida por muito tempo e ser diagnosticada em hemogramas de rotina, seguida por uma fase clínica, com sinais e sintomas variados, como aumento de uma ou mais das séries hemopoéticas no sangue periférico e esplenomegalia acentuada.

As NMP são divididas em leucemia mieloide crônica (LMC), policitemia vera (PV), trombocitemia idiopática ou essencial (TE) e mielofibrose primária (MFP).

A partir do melhor conhecimento das bases molculares de vários eventos celulares, as NMP têm sido alvo de grandes avanços diagnósticos e terapêuticos, estes pelo desenvolvimento de inibidores de cinases em tirosina. Quando ativadas por estímulos ou defeitos variados, tais cinases induzem proliferação celular; por isso mesmo, elas têm papel importante em muitas neoplasias. Com base no perfil dessas moléculas, as NMP crônicas (NMPC) são divididas em:

- Neoplasias positivas para o cromossomo Philadelphia (leucemia mieloide crônica, LMC Ph+). O defeito genômico consiste em translocação recíproca que envolve os braços longos dos cromossomos 9 e 22 (ver Figura 10.26); a translocação pode ser detectada pela citogenética, por hibridação *in situ* fluorescente (FISH) ou por PCR (ver Capítulo 2). Com essa modificação, o gene *BCR* (22q11) fica justaposto ao gene *ABL* (9q34). Além do diagnóstico, a quantificação do produto dessa translocação por PCR em tempo real é útil para acompanhamento da resposta terapêutica. Tal translocação resulta na hiperexpressão (constitutiva) da proteína de fusão BCR-ABL (p210), que tem atividade de cinase em tirosina e é responsável por proliferação celular descontrolada e redução da apoptose. Existe medicamento capaz de inibir a proteína anômala
- Neoplasias negativas para o cromossomo Philadelphia, que correspondem a todas as demais NMPC. Nestas existem também anormalidades genômicas, sobretudo mutação pontual no gene *JAK2*, que também se associam a ativação de cinases em tirosina e a proliferação celular aumentada. Mutação em *JAK2* é vista em 90% dos casos de policitemia vera e em 50% dos pacientes com trombocitemia essencial ou mielofibrose primária. Tais anormalidades podem ser detectadas por PCR e o tratamento monitorado por PCR em tempo real.

Em conjunto, a incidência das NMPC é de 6 a 10 casos/habitante/ano. Na LMC, a incidência é de 1 a 2 casos/100.000 habitantes/ano, enquanto a da PV é de 0,7 a 2,6 casos/100.000 habitantes/ano, a da TE é de 0,6 a 2,5 habitantes/ano e a da MFP de 0,5 a 1,5 caso/100.000 habitantes/ano. As demais formas, também listadas no Quadro 25.23, são raras.

Leucemia mieloide crônica

Leucemia mieloide crônica (LMC) corresponde de 15 a 20% das leucemias. A mediana de idade ao diagnóstico é de 55 a 60 anos, com menos de 10% dos casos em pacientes com menos de 20 anos. Trata-se de doença caracterizada por leucocitose com desvio à esquerda, esplenomegalia e cromossomo Philadelphia (Ph). A proteína BCR-ABL está presente em todos os pacientes com LMC, e sua hiperatividade estimula a proliferação celular e inibe a apoptose, sendo tais efeitos os responsáveis pelo evento inicial na doença. A descoberta dessa alteração molecular não só aprimorou o diagnóstico da doença como também possibilitou o desenvolvimento de terapia dirigida contra esse defeito molecular (inibidores de cinase em tirosina, atualmente na terceira geração) e, posteriormente, de métodos de monitoração de doença residual mínima. A doença evolui em três fases: crônica, acelerada e aguda.

Na *fase crônica*, o paciente é geralmente assintomático (leucocitose e esplenomegalia são encontradas em consultas de rotina). O hemograma mostra leucocitose com desvio à esquerda e poucos mieloblastos. Nessa fase não há anemia, e o número de plaquetas pode estar normal ou aumentado. Na MO ocorre proliferação clonal maciça das células granulocíticas (Figura 25.48), mantendo estas a capacidade de diferenciação, o que explica o hemograma com desvio à esquerda.

Mais tarde, em geral após dois a quatro anos, o clone leucêmico perde a capacidade de diferenciação e a doença passa a ser de difícil controle (*fase acelerada*) e progride para leucemia aguda (crise blástica). Na fase acelerada, o paciente apresenta quadro clínico mais instável, havendo piora do hemograma ou aumento da esplenomegalia. A fase acelerada é diagnosticada quando ocorre um dos seguintes eventos: (1) aumento persistente da leucocitose ou da esplenomegalia, apesar do tratamento; (2) plaquetose persistente, acima de 1 milhão/mm^3, apesar do tratamento; (3) plaquetopenia persistente, abaixo de 100.000/mm^3, não relacionada com o tratamento; (4) anormalidades citogenéticas adicionais; (5) 20% ou mais de basófilos no SP; (6) 10 a 19% de blastos no SP ou na MO.

Quadro 25.23 Classificação das neoplasias mieloproliferativas e síndromes mielodisplásicas, segundo a OMS (2008)
Neoplasias mieloproliferativas crônicas
Leucemia mieloide crônica BCR-ABL positiva
Leucemia neutrofílica crônica (LNC)
Policitemia vera (PV)
Mielofibrose primária (MFP)
Trombocitemia essencial (TE)
Leucemia eosinofílica crônica, SOE (LEC, SOE)
Mastocitose

Mastocitose cutânea (MC)
Mastocitose sistêmica indolente (MSI)
Mastocitose sistêmica agressiva (MSA)
Mastocitose sistêmica associada a doença clonal hematológica de linhagem não mastocitária (MS-DCHNM)
Leucemia de mastócitos (LM)
Sarcoma de mastócitos (SM)
Mastocitoma extracutâneo (MEC)
Neoplasia mieloproliferativa não classificável (NMI)
Neoplasias mieloproliferativas/mielodisplásicas
Leucemia mielomonocítica crônica
Leucemia mieloide crônica atípica BCR-ABL negativa
Leucemia mielomonocítica juvenil
Neoplasia mieloproliferativa/mielodisplásica, não classificável
Síndromes mielodisplásicas
Citopenia refratária com displasia de uma linhagem
Anemia refratária (SMD-CR/AR)
Neutropenia refratária (SMD-CR/NR)
Trombocitopenia refratária (SMD-R/TR)
Anemia refratária com sideroblastos em anel
Citopenia refratária com displasia de múltiplas linhagens
Anemia refratária com excesso de blastos
Síndrome mielodisplásica associada à del(5q) isolada
Síndrome mielodisplásica inclassificável (SMD-I)
Síndrome mielodisplásica da infância (SMD-P)
Citopenia refratária da infância (CR-P)
Leucemias mieloides agudas
Leucemias mieloides agudas com anomalias citogenéticas recorrentes (p. ex., leucemia promielocítica aguda com t(15;17)(q22;q12)
Leucemia mieloide aguda com displasia multilinear, com ou sem síndrome mielodisplásica prévia
Leucemia mieloide aguda e síndrome mielodisplásica secundárias a fármacos
Leucemia mieloide aguda, SOE
Leucemia mieloide aguda com mínima diferenciação
Leucemia mieloide aguda sem diferenciação
Leucemia mieloide aguda com diferenciação
Leucemia mielomonocítica aguda
Leucemia monoblástica e monocítica aguda
Leucemia eritroide aguda (eritroleucemia)

Leucemia megacarioblástica aguda
Leucemia basofílica aguda
Mielofibrose e pan-mielose agudas
Sarcoma mieloide
Neoplasia de célula dendrítica plasmocitoide blástica (NCDPB)
Leucemia aguda de linhagem ambígua

SOE = sem outra especificação.

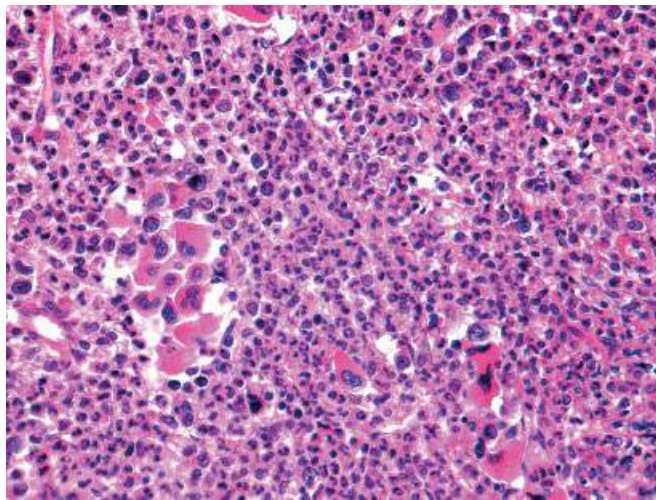



Figura 25.48 Leucemia mieloide crônica. Numerosos granulócitos maduros e megacariócitos atípicos.

A *fase aguda* ou *crise blastica* caracteriza-se pelo surgimento de 20% ou mais de blastos no SP ou MO ou quando aparece sarcoma mieloide. Em cerca de 70% dos casos, a transformação é para leucemia mieloide aguda; crise blástica linfoide ocorre em 25 a 30% dos casos.

Policitemia vera

Policitemia vera (PV) caracteriza-se por aumento dos elementos eritrocitários na medula óssea e do número de hemácias no SP, podendo acompanhar-se de elevação discreta ou moderada de componentes das séries granulocítica e megacariocítica (os critérios diagnósticos estão listados no Quadro 25.24). A proliferação é clonal, tendo sido demonstrado que, quando há participação de outros elementos mieloides e linfoides, estes podem ter origem no mesmo clone celular. Os níveis de eritropoetina estão aumentados nos casos de policitemia secundária, mas reduzidos ou normais na PV.

A PV acomete principalmente indivíduos na sexta ou sétima década de vida, com predomínio discreto em homens (a relação homem/mulher pode chegar a 2:1). Dados epidemiológicos sugerem a existência de fatores étnicos predisponentes, como a frequência até quatro vezes maior da PV em certas populações judias oriundas do Leste Europeu. A doença é rara no Japão.

O quadro clínico varia de acordo com o estádio da doença. Na fase inicial, caracterizada pela proliferação dos elementos eritrocíticos, o grande aumento do número de hemácias circulantes traduz-se por congestão vascular, levando a *fácies pletórica* e a distúrbios circulatórios, incluindo tromboses, infartos e hemorragias. Superada essa fase, advém a fase estável, quando o número de hemácias pode se reduzir ou até se normalizar. Por fim, surge a fase de esgotamento, quando aparecem sinais de insuficiência medular (anemia) decorrente da mielofibrose, acompanhada de esplenomegalia; esta, porém, não é tão acentuada quanto na LMC. Alguns pacientes podem desenvolver crise blástica, mas muito menos frequentemente do que na LMC (apenas cerca de 5% na PV). Em metade dos casos, a crise blástica é precedida por fase de mielodisplasia; portanto, o surgimento de atipias ou displasias no mielograma durante o seguimento de pacientes com PV deve ser motivo de preocupação. Enquanto na LMC a sobrevida média é de cinco a sete anos, na PV é de 10 anos ou mais. Causas secundárias de policitemia (p. ex., doença pulmonar obstrutiva crônica) devem ser descartadas.

Quadro 25.24 Critérios diagnósticos das doenças mieloproliferativas crônicas
Policitemia vera
Critérios maiores
1. Hemoglobina > 18,5 g/dL (em homens) e > 16,5 g/dL (em mulheres) ou outra evidência de aumento do volume das hemácias

2 Mutação em *JAK-2V617F* ou outra correspondente funcional
Critérios menores
1. Baixos níveis séricos de eritropoetina
2. Hipercelularidade das três séries da medula óssea (pan-mielose)
3. Formação de colônia eritroide *in vitro*
O diagnóstico pode ser feito se estiverem presentes: (a) ambos os critérios maiores e um menor; (b) o primeiro critério maior e dois menores
Mielofibrose primária
Critérios maiores (todos exigidos)
1. Proliferação megacariocítica atípica + fibrose reticulínica ou colágena
Se a fibrose reticulínica ou colágena estiver ausente: proliferação megacariocítica acompanhada de granulocítica (fase celular da mielofibrose primária)
2. Sem critérios para outras DMP, SMD e BCR-ABL negativo
3. Mutação em *JAK2* ou correspondente
Na ausência de mutação em *JAK2*, excluir causas secundárias de fibrose medular: infecção, doença inflamatória crônica, tricoleucemia, metástases, mielopatias tóxicas crônicas
Critérios menores (pelo menos 2)
1. Leucoeritroblastose
2. Aumento de desidrogenase lática sérica
3. Anemia
4. Esplenomegalia
Trombocitemia essencial
Todos os quatro critérios exigidos
1. Número de plaquetas sempre > 450.000/mm3
2. Medula óssea com hipercelularidade, pleomorfismo e elementos volumosos da série megacariocítica, sem alterações significativas das séries eritrocítica e granulocítica
3. Sem critérios da OMS para outras NMP, SMD (BCR-ABL negativo)
4. Mutação em *JAK2* ou correspondente
Se não existir mutação em *JAK2*, não pode haver causas secundárias de trombocitose: deficiência de ferro, esplenectomia, cirurgia, infecção, colagenose, neoplasia metastática, doenças linfoproliferativas

Os achados na medula óssea podem ser totalmente inexpressivos em alguns casos; pode ocorrer apenas hiperplasia da série eritroblástica, indistinguível da policitemia secundária. O quadro histológico característico da medula é de hipercelularidade à custa das três séries hemopoéticas, com predomínio da eritroblástica e da megacariocítica (Figura 25.49). A série eritroblástica apresenta maturação preservada. Os megacariócitos estão aumentados em número, encontram-se agrupados e alguns são muito mais volumosos e com núcleos hiperlobados. Os depósitos de ferro em macrófagos, evidenciados pela coloração do azul da Prússia (ou de Perls), estão praticamente ausentes, ao contrário da hiperplasia reativa da série vermelha, na qual estão aumentados. A trama reticulínica está normal ou apenas discretamente aumentada, diferenciando-se da fase celular da mielofibrose primária, que pode apresentar alterações histológicas semelhantes às da PV, porém já com intensa mielorreticulose. Na fase de esgotamento, vê-se densa fibrose colágena, envolvendo agrupamentos de células hemopoéticas remanescentes. Este quadro é indistinguível do de outros tipos de NMPC em fase de mielofibrose.

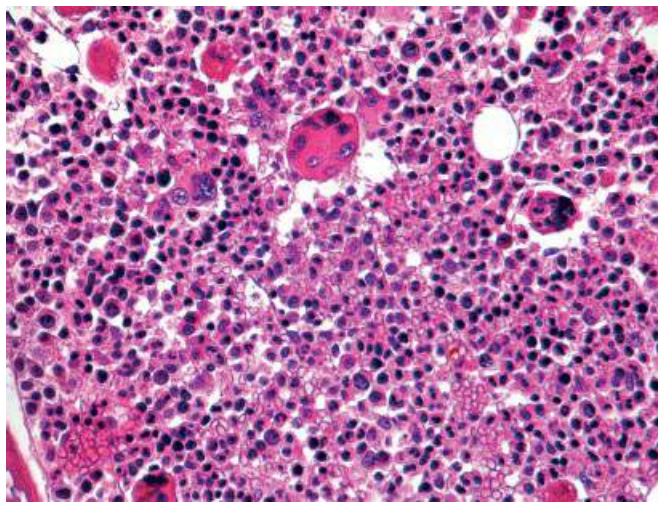



Figura 25.49 Policitemia vera.

Trombocitemia essencial

Na trombocitemia essencial (TE), a linhagem mais afetada é a megacariocítica; número de plaquetas no SP acima de 1.000.000/μL não é infrequente. Trata-se de doença que afeta indivíduos a partir da sexta década de vida e que tem curso clínico crônico, com sobrevida média de 10 anos ou mais. Seu diagnóstico é difícil, porque várias outras doenças podem cursar com elevação acentuada de plaquetas. Por isso mesmo, o diagnóstico de TE depende, em grande parte, da exclusão de outras causas de trombocitemia.

Clinicamente, a TE manifesta-se por fenômenos hemorrágicos ou tromboembólicos, alternados com períodos de acalmia, sem sintomas. Em alguns pacientes, os fenômenos hemorrágicos e tromboembólicos causam danos mais sérios, podendo ser fatais. Em menos de 5% dos casos, a doença evolui para crise blástica; quando esta ocorre, a leucemia aguda mais frequente é a mielomonocítica ou a megacariocítica. Grande parte dos indivíduos com TE tem história de tratamento anterior com substâncias mielotóxicas.

No sangue periférico, as plaquetas variam de forma e tamanho, podendo apresentar formas gigantes ou bizarras; podem ser encontrados também megacariócitos ou seus fragmentos. A leucocitose é discreta (10.000 a 14.000/μL), raramente atingindo 40.000/μL. Ao contrário da LMC, não há basofilia. O número de hemácias pode estar normal ao diagnóstico, evoluindo tardiamente com anemia.

A morfologia da medula óssea não é totalmente diagnóstica de TE. Em geral, há hipercelularidade exclusiva da série megacariocítica, com células normais ou aumentadas de volume e com núcleos hiperlobados (Figura 25.50). A trama reticulínica é normal ou pouco aumentada e a fibrose colágena, quando existe, é discreta. Esplenomegalia é menos pronunciada do que na LMC; como o baço sequestra plaquetas, sua retirada cirúrgica aumenta mais ainda a plaquetose. A presença do gene de fusão *BCR/ABL* exclui o diagnóstico de TE; em cerca de 50% dos casos há mutação em *JAK2*.

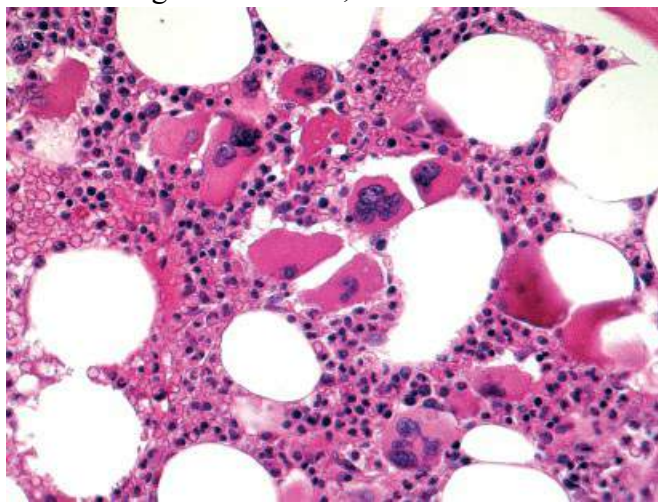



Figura 25.50 Trombocitemia essencial (idiopática).

Mielofibrose primária

Mielofibrose primária é uma proliferação clonal de células totipotentes caracterizada por aumento de todas as séries, mielofibrose, hepatesplenomegalia acentuada e hemopoese extramedular. A doença acomete indivíduos na faixa de 60 anos ou mais, tem curso clínico crônico e evolui para crise blástica em 5 a 20% dos casos.

As manifestações clínicas iniciais resultam de insuficiência medular, devido à fibrose: fraqueza e palidez (anemia), infecções (neutropenia), fenômenos hemorrágicos ou tromboembólicos (plaquetopenia ou plaquetose). O exame físico revela hepatoesplenomegalia, que decorre da intensa hemopoese extramedular, característica da doença. No sangue periférico,

encontram-se leucoeritroblastose e hemácias descritas como “em lágrimas” (dacriócitos). Pode haver leucopenia ou leucocitose, esta quase sempre em torno de 12.000 a 20.000/μL. As plaquetas podem estar numericamente reduzidas ou haver plaquetose, sendo bizarra a morfologia das mesmas.

Na *fase celular*, a medula óssea exibe hipercelularidade intensa das três séries e frequentes nódulos linfoides reativos. As séries granulocítica e eritroblástica mostram maturação preservada; a megacariocítica é hipercelular, com agrupamentos de seus elementos, que são frequentemente volumosos. Os seios venosos estão dilatados devido à retração do estroma adjacente pela fibrose. A trama reticulínica está muito espessada desde o início, podendo haver também extensas áreas de fibrose colágena (Figura 25.51). Na *fase avançada*, encontra-se mielofibrose difusa, indistinguível das demais NMPC. Quando a biópsia é realizada nessa fase, o patologista deve excluir outras causas de fibrose da medula, que incluem outras NMPC, neoplasias hematológicas (p. ex., linfomas), metástases e processos reacionais não neoplásicos ou infecciosos (p. ex., tuberculose). O cromossomo Philadelfia deve estar obrigatoriamente ausente, mas em 50 a 60% dos casos existe a mutação JAK2. No Quadro 25.24 estão resumidos os critérios diagnósticos das neoplasias mieloproliferativas crônicas.

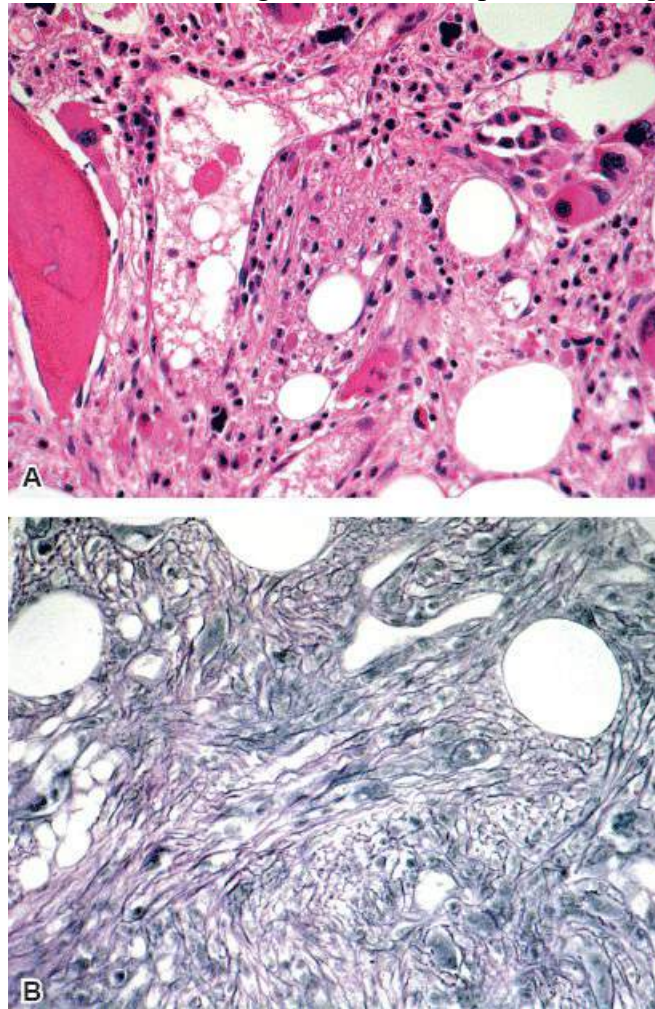



Figura 25.51 Mielofibrose primária. **A.** Fibrose da medula, com proliferação de megacariócitos atípicos e dilatação sinusoidal. **B.** Aumento acentuado da trama reticulínica.

Doenças com características mieloproliferativas e mielodisplásicas

Trata-se de um grupo infrequente de neoplasias hematológicas, das quais será comentada apenas a leucemia mielomonocítica crônica. Em geral, essas doenças apresentam características intermediárias entre as síndromes mieloproliferativas, como as organomegalias, e as mielodisplásicas, como as displasias morfológicas nos elementos hemopoéticos. A hemopoese pode ser eficaz (como nas neoplasias mieloproliferativas crônicas) ou ineficaz (como na síndrome mielodisplásica).

Leucemia mielomonocítica crônica

Leucemia mielomonocítica crônica (LMMC) é uma forma rara de leucemia, definida pela presença de monocitose absoluta no SP (> 1.000/μL), com frequente aumento do número de granulócitos, com ou sem disgranulopoese. O número de blastos deve ser menor que 20% e haver displasia em pelo menos uma linhagem. A doença pode cursar com citopenias ou com leucocitose. Em alguns casos, o diagnóstico diferencial com a leucemia mieloide crônica (LMC) é difícil. No entanto, esta apresenta o marcador citogenético característico, o cromossomo Philadelphia, que falta na LMMC; na LMC falta a monocitose característica da LMMC; por último, a esplenomegalia da LMMC é muito menos pronunciada do que a da LMC. Ambas podem evoluir para leucemia aguda, sendo que a LMMC frequentemente progride para leucemia mielomonocítica aguda.

Síndrome mielodisplásica

A síndrome mielodisplásica (SMD) é um grupo heterogêneo de doenças originadas da proliferação clonal da célula primordial hemopoética. Sua principal característica é a hemopoese ineficaz e displásica, que resulta em citopenia(s) periférica(s) com medula óssea geralmente hipercelular (hipocelularidade medular é vista em 10 a 15% dos casos). A morbidade e a mortalidade na síndrome estão relacionadas com as citopenias periféricas, a hemopoese ineficaz e a evolução para leucemia aguda. SMD pode surgir como doença primária (*de novo*) ou ser secundária a tratamento quimioterápico ou radioterápico de outras neoplasias. Em cerca de 30% dos pacientes, a SMD evolui para leucemia aguda, após período variável, geralmente entre seis meses e dois anos nos subtipos de alto risco. A maioria dos pacientes com SMD falece em consequência de complicações decorrentes de citopenias, como infecções (neutropenia), hemorragias (plaquetopenia) ou anemia.

A prevalência exata da SMD na população é difícil de ser avaliada, embora existam estimativas de incidência de cerca de 4,1/100.000 habitantes por ano. Em indivíduos acima de 70 anos, a incidência anual aumenta para 22,8/100.000 hab/a.

Os diferentes tipos de SMD foram reconhecidos como entidades clínicas primeiramente em um grande grupo de anemias refratárias (AR) a tratamento (em oposição às anemias decorrentes de carência alimentar, que respondem à reposição dos elementos em falta no organismo). Os pacientes com AR necessitam de reposição de hemocomponentes (concentrado de hemácias e plaquetas), como ocorre nos indivíduos com anemia aplásica (AA). Diferentemente desta, entretanto, na AR a medula óssea é geralmente normo ou hipercelular.

A etiopatogênese da SMD primária é desconhecida. Estudos sugerem que SMD e LMA ocorram por exposições cumulativas a substâncias tóxicas ambientais, em indivíduos geneticamente predispostos. No passo seguinte, ocorreria inibição da apoptose, associação de mecanismos imunológicos e imunossupressão. Persistindo a agressão imunitária, haveria aumento da produção de citocinas pró-apoptóticas, que, associadas a fatores do estroma e do endotélio medular, poderiam ser a causa da hemopoese ineficaz e da falência medular.

Acredita-se que fatores inerentes à senescência hemopoética associada à idade desempenhem papel importante como elemento iniciador, levando à expansão de um clone geneticamente instável. Alterações moleculares (detectadas mais tardiamente no curso da doença) representariam fatores adicionais que confeririam vantagem seletiva de proliferação celular. Nas últimas décadas, tem ficado mais evidente que indivíduos submetidos a radio ou quimioterapia, ou expostos cronicamente a fatores ambientais (radiação, benzeno), têm maior risco de desenvolver leucemia aguda e SMD. Nesses casos, pelo fato de haver história de exposição prévia a agentes tóxicos, a SMD é designada como secundária (tSMD). Além do contato com agentes tóxicos, a tSMD difere da primária porque atinge qualquer faixa etária, apresenta quase invariavelmente alterações citogenéticas e cursa com medula óssea mais frequentemente hipocelular e fibrótica. O aspecto morfológico das séries hemopoéticas isoladamente é indistinguível da SMD primária. O Quadro 25.25 resume as principais diferenças entre SMD primária e secundária.

Clinicamente, a SMD manifesta-se preferencialmente por volta de 70 anos, sendo rara em crianças ou em jovens. A sintomatologia depende da linhagem hemopoética acometida, sendo mais frequentes os sinais e sintomas secundários à anemia. Em alguns casos, o diagnóstico de insuficiência medular é feito por hemograma rotineiro, no qual se constata uma ou mais citopenias. Nessas situações, o curso clínico é crônico, e o quadro hematológico corresponde ao de anemia refratária. Nesta, o número de blastos na MO é inferior a 5%; além disso, os blastos estão ausentes no sangue periférico ou, se presentes, não excedem 1% dos elementos nucleados. Em outro grupo de anemia refratária, o mielograma revela grande número de sideroblastos em anel (pelo menos 15% dos eritroblastos, o que constitui a *anemia refratária com sideroblastos em anel* – ARSA). Os sideroblastos em anel são vistos como eritroblastos contendo depósitos granulares perinucleares de ferro formando um colar (reação de Perls – Figura 25.52). Essa deposição anômala ocorre pelo fato de o ferro ficar dentro das mitocôndrias, em vez de estar dissolvido no citosol. A ARSA pode apresentar displasia apenas na série eritroblástica ou também nas séries granulocítica e megacariocítica. A sobrevida de cinco anos difere nos dois casos, sendo de 70% quando a displasia ocorre somente na série eritroide e de 20% quando esta encontra-se presente também nas demais séries.

Quadro 25.25 Características diferenciais da síndrome mielodisplásica (SMD) primária e secundária

	SMD primária	SMD secundária
Idade média	Mais avançada	Mais jovem
Evolução clínica	Em geral, menos agressiva, dependendo do subtipo	Mais agressiva
Alterações citogenéticas	40 a 60% dos pacientes; mais comumente isoladas	Mais de 80% dos casos; em geral complexas

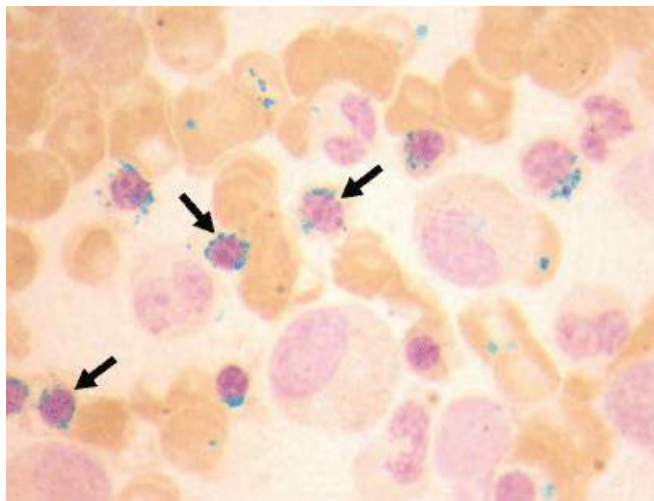



Figura 25.52 Anemia refratária com sideroblastos em anel. Mielograma com sideroblastos em anel (grânulos de hemossiderina em torno do núcleo).

O número de blastos pode aumentar. Quando o número de blastos está entre 5 e 19% na MO e inferior a 5% no SP, o quadro é chamado de *anemia refratária com excesso de blastos (AREB)*. Os blastos medulares não devem exceder 20%, acima do que faz-se o diagnóstico de leucemia aguda.

A evolução clínica pode ser de poucos meses na AREB, que tem maior risco de transformação leucemica, ou de até alguns anos na AR e ARSA. A leucemia aguda que surge na SMD é mais frequentemente mieloide, mas pode ser linfoide ou mista. Este fato corrobora o defeito molecular em células hemopoéticas totipotentes.

Além da história clínica, do exame físico e do hemograma, o diagnóstico de SMD inclui o estudo da medula óssea (citologia, citoquímica e histologia). Nos esfregaços citológicos, além de blastos pode ser observada displasia nas três séries hemopoéticas: na eritroblástica, encontra-se *diseritropoese* (sideroblastos em anel, multinucleação de células, fragmentação nuclear de vários tamanhos, irregularidades nos contornos nucleares e alterações na coloração citoplasmática, hemoglobinização anômala); na granulocítica *(disgranulopoese)*, podem-se encontrar redução ou ausência de grânulos (hipo ou agranulação), persistência de basofilia nas células maduras, hipossegmentação nuclear (anomalia semelhante à de Pelger-Huët, também denominada pseudo-Pelger-Huët), ou hipersegmentação nuclear; a *dismegacariopoese* é representada por micromegacariócitos, megacariócitos grandes mononucleados ou megacariócitos com múltiplos pequenos núcleos separados, além de grânulos grosseiros e anormais.

A citoquímica (reação de Perls) deve ser realizada em todos os casos suspeitos para detectar depósitos anômalos de ferro (sideroblastos em anel). A biópsia da MO ajuda na avaliação da celularidade (geralmente esta encontra-se normal ou aumentada), de anomalias topográficas dos elementos hemopoéticos (agrupamentos de megacariócitos atípicos, grupos de elementos imaturos longe do seu local habitual, que é a trabécula óssea) e de atipias de elementos isolados (Figura 25.53). Nos casos de MO hipocelular, a experiência dos autores do capítulo indica que megacariócitos atípicos agrupados são forte indício de SMD hipocelular, afastando o diagnóstico de anemia aplásica. O exame histológico da medula óssea ajuda também a afastar causas secundárias de dismielopoese (atipias das séries hemopoéticas), como é o caso de certas infecções (como pelo vírus HIV) e infiltração por neoplasias, em particular por linfomas.

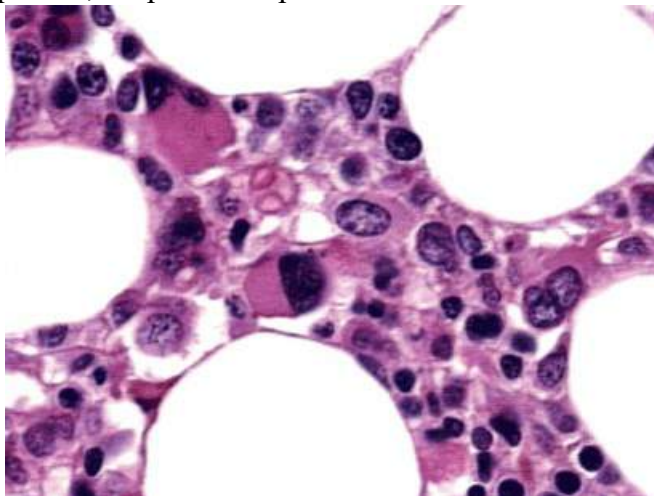



Figura 25.53 Síndrome mielodisplásica. Micromegacariócitos em biópsia de medula óssea.

A citogenética constitui importante ferramenta no diagnóstico e no prognóstico da SMD, havendo anormalidades em cerca de 50% dos casos. Embora a ausência de anomalias citogenéticas não afaste SMD, a presença delas é achado muito favorável ao seu diagnóstico. A deleção de parte do braço longo do cromossomo 5 corresponde a um quadro clinicopatológico distinto,

conhecido como *síndrome do 5q- (ou del5q)*: predomínio no gênero feminino, idade avançada, anemia refratária com VCM elevado, número de plaquetas normal ou elevada, megacariócitos caracteristicamente mono ou binucleados (Figura 25.54), curso clínico benigno e baixo risco de evolução para leucemia aguda. Deleção em 17p está associada a SMD ou a LMA com pseudo-Pelger-Huët, mutação em *TP53* e curso clínico desfavorável, aparecendo com frequência em tSMD. Cariótipos complexos (três ou mais anormalidades) incluem alterações nos cromossomos 5 e/ou 7 e também estão associadas a mau prognóstico e a rápida transformação para leucemia aguda. Alterações em 20q geralmente estão presentes em casos com maior displasia eritroblástica e megacariocítica; anormalidades no cromossomo 3 são associadas a displasia megacariocítica. A compreensão das bases moleculares das SMD progrediu enormemente nos útimos cinco anos, pelo encontro de várias anormalidades, como no gene *TET2*; esta associa-se a hipermetilação do DNA e pode responder a agentes hipometilantes (azacitidina e decitabina).

A SMD é um diagnóstico de exclusão, sendo imprescindível a análise de dados clínicos, morfológicos e citogenéticos em conjunto, permitindo eliminar doenças que possam também cursar com displasia, como anemias carenciais, infecções, insuficiências hepática, renal e tireoidiana e outras neoplasias.

Fígado e baço geralmente não estão aumentados na SMD, ao contrário do que ocorre nas NMPC. A porcentagem de blastos é o fator prognóstico isolado mais importante na SMD. O risco de evoluir para leucemia aguda é de menos de 10% na síndrome do 5q-, AR e ARSA e mais de 30% na AREB. O prognóstico geral de mortalidade nos subtipos de SMD também é significativamente pior na AREB do que na AR e ARSA. Na citopenia refratária com displasia multilinear, o prognóstico é variável e relaciona-se com o grau de citopenia e displasia. Idade mais avançada e SMD secundária constituem fatores de pior prognóstico.

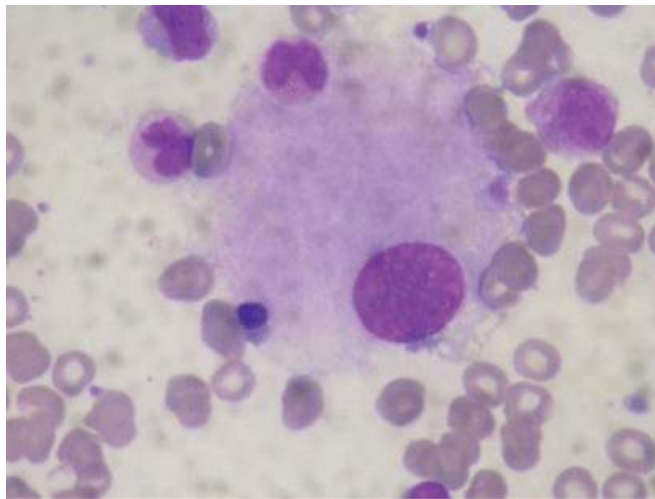



Figura 25.54 Síndrome do 5q. Micromegacariócito mononucleado.

O tratamento visa o controle das complicações: infecções, anemia e hemorragia. Atualmente, a única possibilidade de cura da SMD é o TMO alogênico, que está restrito a uma pequena parcela desses pacientes pela necessidade de um doador HLA compatível. A faixa etária na qual a doença ocorre, geralmente mais avançada, aumenta a mortalidade com este procedimento. A quimioterapia está indicada quando ocorre transformação leucêmica e em pacientes com estado clínico preservado para suportá-la. Nesses casos, a resposta à quimioterapia tende a ser pior do que em indivíduos cuja leucemia aguda não tenha sido precedida por SMD. Os agentes hipometilantes podem ser usados nos pacientes com risco intermediário a alto e naqueles com transformação leucêmica que não tenham condições clínicas de suportar a quimioterapia convencional.

■ Leucemias mieloides agudas

As leucemias mieloides agudas (LMA) correspondem a um grupo heterogêneo de neoplasias hemopoéticas que se originam de células totipotentes, com diferenciação distinta da linfoide. Sua subclassificação depende da diferenciação em linhagens mieloide, monocitária, eritroblástica ou megacariocítica (ver Quadro 25.23). LMA ocorre predominantemente em adultos, nos quais representa 80% das leucemias agudas.

A exemplo das leucemias linfoides agudas, as LMA têm em comum início clínico abrupto e evolução rápida para óbito caso não haja tratamento. Os sinais e sintomas resultam de insuficiência medular por substituição dos elementos hemopoéticos normais por blastos neoplásicos: anemia, infecções pela granulocitopenia e hemorragias pela plaquetopenia, inclusive hemorragia cerebral. Em 25% dos casos, as LMA são secundárias, precedidas pela SMD ou pelas neoplasias mieloproliferativas crônicas (NMPC), em particular leucemia mieloide crônica (LMC). A porcentagem limite de blastos entre SMD ou NMPC e LMA é de 20%, ou seja, mais de 20% de todas as células nucleadas da medula óssea ao exame citológico devem ser blastos mieloides para que se defina uma LMA. Há casos em que o diagnóstico original é de LMA, porém o estudo das outras linhagens hemopoéticas revela associação com aspectos displásicos. Esse tipo de associação é conhecido como *LMA com displasia multilinhagem*. Essa associação parece reduzir a chance de remissão completa nos pacientes afetados.

A evolução natural da LMA é óbito em poucos meses, caso não seja instituído o tratamento adequado, que inclui

quimioterapia, eventualmente com transplante de medula óssea. A morte do paciente não tratado ocorre por infiltração de múltiplos órgãos pelos blastos, hemorragias ou infecção generalizada. Durante a quimioterapia, ocorre uma fase de aplasia da medula, e o paciente pode sofrer complicações hemorrágicas ou infecciosas e falecer. A grande maioria dos casos necropsiados de indivíduos em tratamento para LMA mostra infecções graves, principalmente fúngicas, muitas vezes não diagnosticadas em vida. O agente mais envolvido é o *Aspergillus sp*, em geral comprometendo extensamente os pulmões. Menos frequente é o encontro de candidíase, septicemia bacteriana ou associação de mais de um agente.

Os blastos leucêmicos infiltram inicialmente a medula óssea, onde substituem totalmente os elementos hemopoéticos normais e o tecido adiposo. Em consequência, a hemopoese pode ser vista em sedes anômalas, na medula de ossos longos (p. ex., fêmur e tíbia); à necrópsia, o exame desses ossos mostra medula avermelhada, em vez de amarelada. A infiltração dos blastos leucêmicos pode ocorrer em quase todos os órgãos, no início principalmente na região perivascular; posteriormente, pode formar nódulos tumorais. O baço e o fígado estão aumentados de volume, não sendo sempre evidentes nódulos tumorais, em decorrência de a infiltração ser difusa. A esplenomegalia na LMA é menos pronunciada do que a da LMC, atingindo até cerca de 500 g. Pele e linfonodos também podem estar infiltrados. Na casuística dos autores em 68 casos de LMA, foram encontrados 16 com linfonodomegalia ao diagnóstico.

Em alguns pacientes, pode ser encontrado tumor formado por blastos mieloides simulando neoplasia sólida, quadro denominado *sarcoma granulocítico* ou *sarcoma mieloide* ou, ainda, *cloroma*. O termo cloroma deve-se à coloração esverdeada que o tumor adquire ao ser seccionado, por causa da reação das enzimas dos grânulos mieloides em contato com o ar. O sarcoma granulocítico pode aparecer em qualquer órgão, como ossos, linfonodos, tecidos moles, tanto durante como após tratamento, ou mesmo precedendo o quadro de LMA.

O diagnóstico de LMA inclui história de anemia e hemorragias ou infecção de surgimento rápido. No hemograma, são vistos anemia e blastos leucêmicos, geralmente acompanhados de neutropenia e plaquetopenia.

A classificação do tipo de LMA é feita pela citologia da medula óssea (mielograma ou *imprint* de biópsia medular), em esfregaços de material medular secos ao ar e corados com corantes hematológicos (Leishmann, May-Grünwald-Giemsa). No entanto, são necessárias análises em citômetro de fluxo para melhor classificar as células imaturas (p. ex., diferenciar mieloblastos de monoblastos) ou detectar marcadores aberrantes ou que possam ajudar a estabelecer parâmetros prognósticos.

O esforço para classificar as leucemias agudas precisamente não tem interesse apenas acadêmico. Desde muito tempo é bem conhecida a diferença de comportamento entre as leucemias agudas mieloides e linfoides. As LLA, por exemplo, envolvem mais frequentemente o sistema nervoso central, devendo ser feita quimioterapia profilática da infiltração leucêmica no SNC. Em crianças, as LLA mais comuns têm prognóstico melhor do que as LMA. Além disso, há diferentes esquemas terapêuticos para LMA e LLA. Entre as LMA, embora não haja esquemas terapêuticos específicos para cada subtipo, algumas particularidades merecem destaque:

- Distúrbios hemorrágicos são mais comuns na leucemia promielocítica, necessitando-se de profilaxia adicional. Esta é a única LMA com tratamento diferenciado, feito com um agente de diferenciação celular (ácido transretinoico = ATRA) associado a um quimioterápico, podendo ser curada sem TMO. A leucemia promielocítica associa-se à translocação t(15;17)(q24;q21), que justapõe os genes *PML* e *RARA*, o que torna as células mais sensíveis ao ATRA
- Na LMA monoblástica ou monocítica aguda, ocorre mais frequentemente infiltração gengival, caracterizada clinicamente como “hiperplasia gengival”, e infiltração cutânea ou do sistema nervoso central, além de distúrbios hemorrágicos que cursam geralmente com fibrinólise
- A LMA megacarioblástica aguda evolui mais comumente com fibrose medular e fase aleucêmica (ou oligoleucêmica), necessitando de estudo histológico da medula óssea para o diagnóstico; acredita-se que esta tenha pior prognóstico do que os demais subtipos.

Alterações citogenéticas ocorrem em cerca de 70 a 80% das LMA. Sua detecção se presta a melhor compreensão da gênese dessas neoplasias e pode servir como marcador diagnóstico; ao lado disso, a comparação de alterações citogenéticas antes e depois do tratamento é útil na avaliação da eficácia da terapêutica e na detecção de doença residual mínima. Essas alterações podem indicar prognóstico melhor (p. ex., translocação dos cromossomos 15 e 17, translocação dos cromossomos 8 e 21, inversão ou deleção do cromossomo 16), intermediário (citogenética normal, translocação 9;11) ou pior (múltiplas aberrações cromossômicas, translocação 6;9).

Além de alterações citogenéticas, nas LMA ocorrem também mutações específicas, que incluem anormalidades nos genes da cinase em tirosina 3 (*FLT3*), nucleosfosmina (*NPM1*) e *CEBPA, KIT, MLL, WT1, N-RAS* e *K-RAS*. Tais mutações podem ocorrer em pacientes com cariótipo normal, o que modifica o prognóstico. Muitos esforços têm sido feitos na busca de terapias relacionadas com esses alvos moleculares.

Apesar dos conhecimentos e avanços acumulados nas últimas décadas, no presente espera-se que cerca de 65 a 75% das leucemias agudas do adulto entrem em remissão após tratamento (quimioterapia intensiva sozinha ou seguida de transplante de medula óssea). Desses, cerca de 40% continuarão em remissão prolongada após três anos de seguimento, o que vale dizer que, ainda hoje, a probabilidade de cura de leucemia aguda do adulto é de apenas 25 a 30%.

■ Doenças linfoproliferativas

Doenças linfoproliferativas que afetam primariamente linfonodos ou sítios extranodais são conhecidas genericamente como *linfomas*; quando comprometem predominantemente a medula óssea e o sangue, são designados *leucemias*. Apesar do comprometimento maior ou menor da medula óssea, os linfomas são tratados tradicionalmente à parte e foram discutidos entre as neoplasias dos linfonodos. As neoplasias linfoides da MO podem ser divididas em leucemia linfoide aguda, doenças linfoproliferativas crônicas e doenças imunoproliferativas (discrasias plasmocitárias).

Leucemia linfoide aguda

A leucemia linfoide aguda (LLA) origina-se de células progenitoras linfoides com características imunológicas e genéticas próprias. Distúrbios na diferenciação e maturação dessas células determinam acúmulo de linfoblastos leucêmicos em múltiplos órgãos, sobretudo na medula óssea; com isso, surge falência medular, o que resulta em alguns dos sinais e sintomas mais comuns da doença, como infecções, febre, anemia e sangramento.

Em crianças, cerca de 80% das leucemias agudas são linfoides e 20% são mieloides; em adultos, ocorre o inverso. LLA é a doença neoplásica mais comum em crianças. O pico de incidência é em torno de cinco anos de idade, sendo mais comum no gênero masculino. LLA-B corresponde a 85% das leucemias agudas em crianças. Cerca de 90% das neoplasias de células linfoides precursoras (linfomas linfoblásticos) são do imunofenótipo T.

A LLA é um grupo complexo de doenças neoplásicas. A OMS propôs uma classificação para as leucemias linfoides com base sobretudo nos aspectos de maturação e diferenciação entre as linhagens de células B e T (ou seja, no imunofenótipo); a classificação da OMS é vista no Quadro 25.26. As LLA são classificadas em dois tipos principais, de células B e T, a partir da análise de marcadores linfoides para células B (CD19, CD79a, CD10) e células T (CD2, CD3, CD7). Todos os tipos são positivos para TdT (desoxinucleotidil transferase terminal), exceto a forma mais madura da LLA-B. Com o emprego de marcadores mais específicos, as LLA-B e T podem ser subclassificadas em diferentes subgrupos com base na expressão de antígenos de diferenciação linfoide. Tais diferenças têm valor prognóstico, principalmente pela possibilidade de prever possível recidiva da doença após quimioterapia.

Quadro 25.26 Classificação das leucemias linfoides agudas, segundo a OMS
Leucemia linfoide aguda de célula B precursora
LLA pré-B ou B-I (célula B precursora primitiva CD10+)
LLA comum ou B-II (CD 10+)
LLA pré-B ou B-III (IgM citoplasmática +)
LLA B madura ou B IV (Ig superfície +)
Leucemia linfoide aguda de célula T precursora
LLA pré-T ou T-I (CD7+, CD3+ citoplasmático)
LLA pré-T ou T-II (CD2+ ou CD5+ ou CD8+)
LLA-T cortical ou T-III (CD1 a CD7+)
LLA-T madura ou T-IV (CD3 membrana +)
Leucemia aguda, bifenotípica e mista

Doenças linfoproliferativas crônicas

As doenças linfoproliferativas crônicas constituem um grupo heterogêneo de afecções caracterizadas por proliferação clonal de células linfoides capazes de atingir certo grau de maturação, baixo índice de proliferação e vida média prolongada. Trata-se de grupo extenso de doenças que varia desde alguns dos mais conhecidos processos linfoproliferativos, como a leucemia linfocítica crônica (LLC), até outros mais raros (linfoproliferações T/NK – Quadro 25.27).

▸ **Leucemia linfocítica crônica (LLC).** Caracteriza-se por proliferação e acúmulo de linfócitos B funcionalmente imaturos mas com aspecto morfológico de linfócito maduro; é a mais comum das doenças linfoproliferativas crônicas. Os critérios diagnósticos são linfocitose (> 5 a 10.000/μL), células linfoides com restrição da cadeia leve kappa ou lambda, positivas para CD5 e CD23, e imunoglobulina de superfície (IgS) fraca. LLC tem origem na MO e mais raramente em linfonodos, com gradual expansão para os demais órgãos hematopoéticos. A doença ocorre em adultos acima de 50 anos, principalmente em torno de 60 anos, mais frequentemente em homens. Quando há comprometimento predominante de linfonodos, prefere-se a denominação de *linfoma linfocítico de pequenos linfócitos*. O comprometimento da MO pode ter padrão nodular, com melhor prognóstico (Figura 25.55 A), ou padrão difuso (Figura 25.55 B). Quando ocorre transformação para linfoma de grandes células, constitui a síndrome de Richter.

Quadro 25.27 Doenças linfoproliferativas e imunoproliferativas
Doenças linfoproliferativas B
Leucemia linfoide crônica (linfoma linfocítico)
Leucemia pró-linfocítca B
Tricoleucemia (clássica e variante)
Linfoma da zona marginal esplênica
Doenças linfoproliferativas T/NK
Leucemia pró-linfocítica T
Leucemia de linfócitos grandes T granulares
Doenças linfoproliferativas crônicas de células NK
Leucemia NK agressiva
Leucemia/linfoma de células T do adulto (HTLV-1+)
Micose fungoide/síndrome de Sézary
Doenças imunoproliferativas de linfócitos B
Mieloma múltiplo
Variantes: plasmocitoma ósseo solitário, plasmocitoma extramedular, mieloma não secretor, leucemia plasmocítica
Macroglobulinemia de Waldenström
Doença da cadeia pesada
Gamopatia monoclonal de significado indeterminado
Leucemia plasmocítica

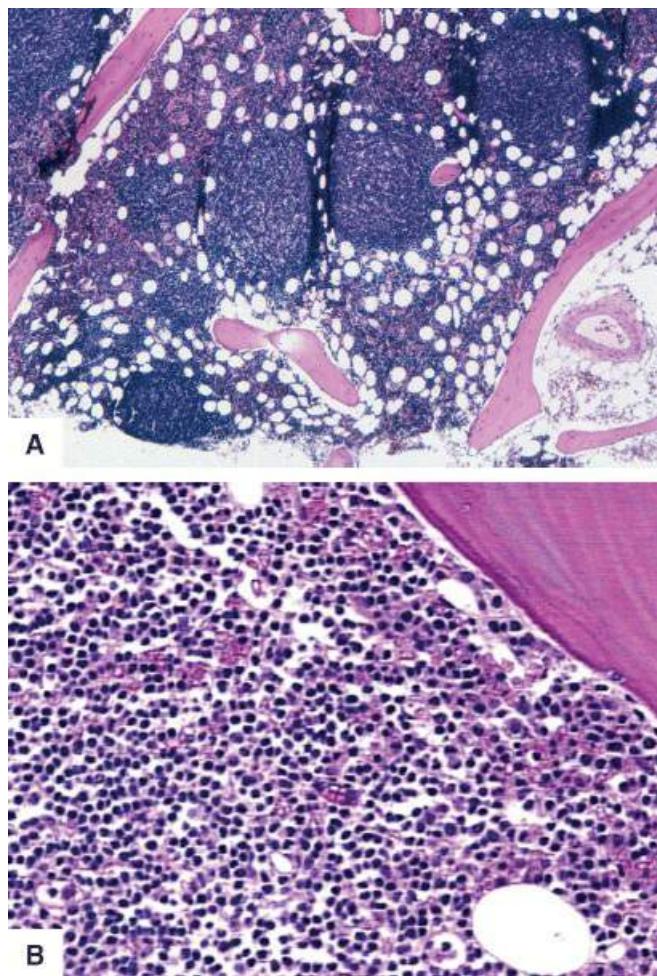



Figura 25.55 Leucemia linfoide crônica. **A.** Infiltração focal (padrão nodular). **B.** Infiltração difusa (padrão difuso).

▸ **Leucemia pró-linfocítica B (LPL-B).** Tem como aspectos clínicos principais esplenomegalia, ausência de linfadenopatia e leucocitose > 100.000/μL; anemia e trombocitopenia ocorrem em 50% dos casos. O diagnóstico diferencial com a LLC é feito principalmente pelo exame citológico (predomínio de pró-linfócitos) e pela clínica (a LPL-B tem curso mais agressivo). As células da LPL-B são mais imaturas do que as da LLC e apresentam imunofenótipo diferente: CD5 é quase sempre negativo, e imunoglobina de superfície é positiva.

▸ **Tricoleucemia.** Mais comum em homens do que em mulheres (5:1), corresponde a 2% de todas as doenças linfoproliferativas crônicas. A idade média dos pacientes é em torno de 50 anos. O quadro clínico é dominado por pancitopenia e esplenomegalia; linfadenopatia é rara. Por causa da fibrose medular precoce, o diagnóstico por aspirado medular é difícil, sendo necessária biópsia, que mostra infiltração linfoide intersticial em meio a abundante trama reticulínica. Comprometimento esplênico ocorre na polpa vermelha. As células neoplásicas apresentam núcleos irregulares, citoplasma amplo e imunofenótipo positivo para CD19, CD20, CD11c, CDw76/DBA44 (Figura 25.56), CD103 e imunoglobulina de superfície, sendo negativo para CD5.

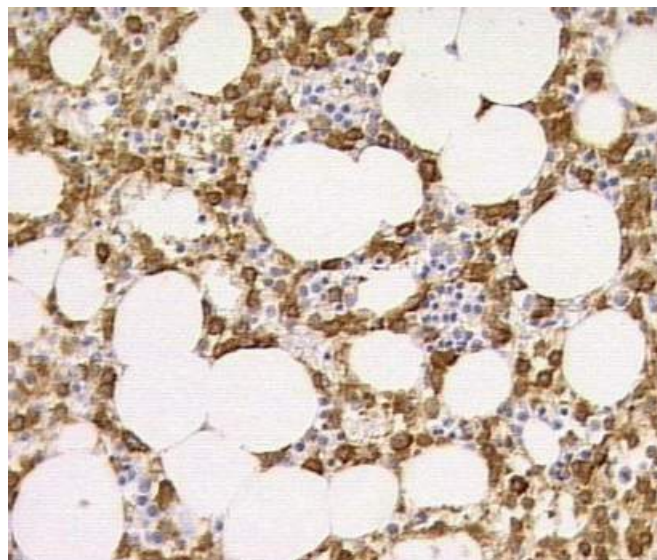



Figura 25.56 Tricoleucemia. Positividade das células neoplásicas para o marcador DBA44.

▸ **Leucemia pró-linfocítica T (LPL-T).** É a forma mais comum de leucemia de linfócito T maduro, apesar de ser muito

mais rara do que a de linfócito B maduro; difere desta também por ter evolução muito mais agressiva. Os principais sinais clínicos são esplenomegalia, hepatomegalia, linfonodomegalia e derrames serosos; leucocitose > 100.000/μL é comum. Em 70% dos pacientes, o imunofenótipo é CD4+ e CD8–. Em 20% dos casos, há coexpressão de CD4 e CD8.

▸ **Leucemia/linfoma de células T do adulto (ATLL).** Foi descrita em 1977 no Japão e posteriormente identificada em outras regiões, principalmente no Caribe e no Sul dos Estados Unidos. No Brasil, é esporádica e tem incidência diversa em diferentes regiões do país, mais comum no Nordeste. Pode apresentar-se sob as formas aguda, crônica, linfomatosa e indolente; recentemente, foi incluída a forma tumoral primária da pele. A doença caracteriza-se pela proliferação de célulasneoplásicas pleomórficas, com quadro clínico variado, geralmente com linfonodomegalia, hepatoesplenomegalia, infiltração cutânea e hipercalcemia. As células neoplásicas apresentam imunofenótipo de célula T auxiliar madura, expressando CD2, CD3, CD4, CD25 e Fox-P3. A ATLL aparece em cerca de 5% dos indivíduos infectados pelo vírus linfotrópico para células T humanas 1 (HTLV-1).

▸ **Leucemia de linfócitos grandes granulares e leucemia de células NK.** São raras, acometem indivíduos preferencialmente na idade de 60 anos e predominam em homens. Apresentam, respectivamente, imunofenótipo de célula T supressora (CD2, CD3 e CD8) ou de célula NK (CD56 e CD57). O quadro clínico inclui infecções bacterianas recorrentes por causa da granulocitopenia; pode haver ainda esplenomegalia moderada e, mais raramente, linfonodomegalia. Trata-se de doença agressiva, e o paciente geralmente morre em consequência da granulocitopenia.

Doenças imunoproliferativas de linfócitos B (discrasias plasmocitárias)

Constituem um grupo de doenças que se caracterizam pela proliferação clonal de células que produzem imunoglobulinas monoclonais. Nesse grupo, são incluídas doenças seguramente neoplásicas, como o mieloma múltiplo e a macroglobulinemia de Waldenström, e outras sem confirmação da natureza neoplásica, como a gamopatia monoclonal de significado indeterminado. As principais doenças do grupo estão indicadas no Quadro 25.27.

▸ **Mieloma múltiplo.** Trata-se de proliferação neoplásica clonal de plasmócitos associada à síntese de imunoglobulina monoclonal completa ou incompleta (em 1% dos casos, não se identifica secreção de imunoglobulina). Trata-se de doença de adultos idosos, sendo rara em jovens. O aspecto celular varia desde plasmócitos morfologicamente normais até células com pleomorfismo e anaplasia (plasmoblastos). Os plasmócitos neoplásicos normalmente não expressam marcadores de célula B (CD19, CD20 e CD10 são geralmente negativos). O quadro clínico caracteriza-se por uma constelação de sinais e sintomas variados. Anemia, trombocitopenia, lesões osteolíticas (Figura 25.57 A), osteoporose generalizada e dor óssea são muito frequentes; imunodeficiência, hipercalcemia e alterações renais são comuns. Na medula óssea, há plasmocitose acima de 20% (Figura 25.57 B). Isoladamente, porém, nenhum desses sinais ou sintomas é suficiente para o diagnóstico. O quadro histológico é característico, com infiltração da MO por plasmócitos maduros e formas jovens.

Os *plasmocitomas solitários* e extramedulares podem localizar-se nos ossos ou em tecidos moles. São constituídos por células plasmocitárias neoplásicas, monoclonais, frequentemente com produção monoclonal de imunoglobulinas. Em 50 a 70% dos casos, evoluem para mieloma múltiplo após períodos variados de doença (até 15 anos).

▸ **Macroglobulinemia de Waldenström.** Descrita na década de 1930 como uma síndrome com hipergamaglobulinemia, hiperviscosidade e hemorragia, caracteriza-se por hepatesplenomegalia, linfadenopatia e comprometimento da MO pela proliferação de linfócitos; estes variam desde linfócitos pequenos, passando por outros com diferenciação linfoplasmocítica, até plasmócitos. Nessas células, é frequente o encontro de inclusões nucleares de imunoglobulinas, PAS positivas, conhecidas como corpúsculos de Dutcher. Além dessas características de linfoma, há também secreção de uma imunoglobulina particular (proteína M), que consiste em uma IgM de alto peso molecular responsável pela síndrome de hiperviscosidade, por fenômenos hemorrágicos e por crioglobulinemia.

▸ **Doença da cadeia pesada.** Corresponde a neoplasias linfoplasmocíticas raras, caracterizadas pela produção de fragmentos monoclonais de cadeia pesada de imunoglobulinas. A mais importante é a doença da cadeia pesada alfa, que ocorre em jovens, ao contrário das demais gamopatias. Também conhecida pelo nome de linfoma do Mediterrâneo ou doença imunoproliferativa do intestino delgado (IPSID), caracteriza-se por intensa infiltração de células com diferenciação linfoplasmocítica na mucosa intestinal e propagação frequente para os linfonodos mesentéricos. Tais células estão relacionadas com as células da zona marginal do tecido linfoide associado a mucosas e, na verdade, corresponde a linfoma tipo MALT do intestino delgado. Pode haver progressão para linfoma de alto grau. A doença parece ter relação com infecções intestinais.

▸ **Gamopatia monoclonal de significado indeterminado.** É entidade ainda não muito bem caracterizada. Em 3% das pessoas normais, podem ser encontradas imunoglobulinas monoclonais; em idade mais avançada, a prevalência é ainda maior, podendo atingir 10% dos indivíduos acima de 80 anos. Como o surgimento de mieloma ou linfoma linfoplasmocítico é mais comum nesses indivíduos quando sistematicamente seguidos por longos períodos, sugere-se que, pelo menos em alguns casos, essa gamopatia representa o estágio inicial de uma dessas doenças ou trata-se de lesão pré-neoplásica.

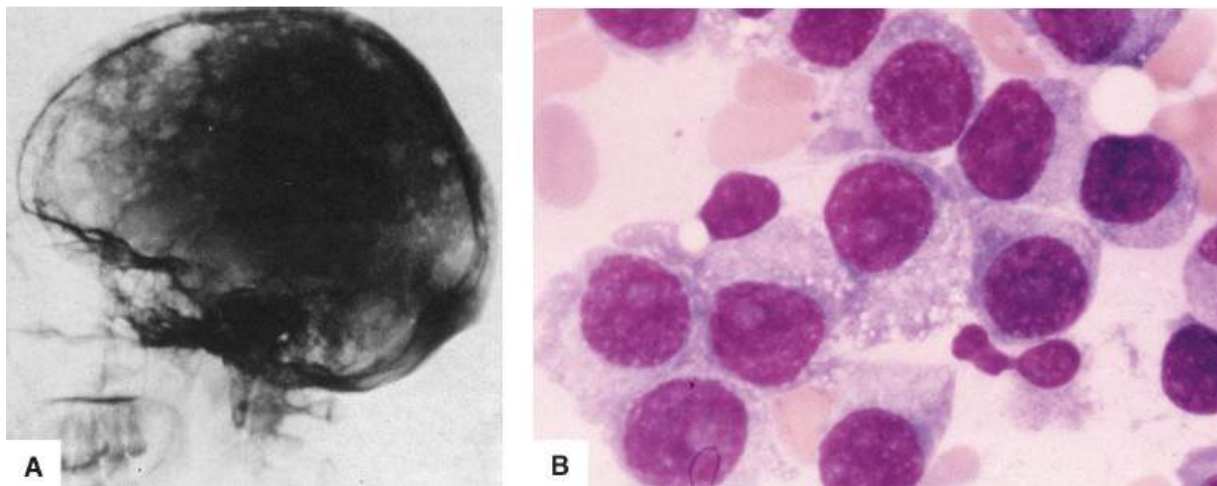



Figura 25.57 Mieloma múltiplo. **A.** Lesões osteolíticas no crânio. **B.** Aspecto citológico, mostrando diversos plasmócitos neoplásicos.

▸ **Leucemia plasmocítica.** Complicação rara (menos de 1%) da fase terminal do mieloma múltiplo, caracteriza-se por número crescente de plasmócitos no sangue periférico, acima de 20%. Em raros casos, não é possível se comprovar mieloma preexistente. O quadro é grave, com substituição da medula óssea por plasmócitos, hepatoesplenomegalia, anemia e hemorragias; quase sempre, a sobrevida é inferior a seis meses.

Infiltrações celulares na medula óssea

A MO pode ser infiltrada por células de diversas origens, tanto em processos reacionais como em neoplasias de outros sítios. A infiltração pode ser focal, sem grande comprometimento da sua função, ou maciça, a ponto de levar à falência da hematopoese normal. De acordo com o tipo celular predominante, as infiltrações podem ser linfocitárias, histiocitárias ou por neoplasias metastáticas.

Infiltrações linfocitárias

Linfócitos são normalmente encontrados na medula óssea, e sua porcentagem varia de acordo com a idade do indivíduo. Em recém-nascidos, correspondem a cerca da metade das células hematopoéticas; em crianças pré-escolares, cai para 20%. Após essa fase, os linfócitos passam a ser esparsos. Em idosos, há aumento relativo do tecido linfoide. Mais de 20% das MO retiradas ao acaso em necrópsias mostram agregados linfocitários. Alguns autores dividem esse achado em hiperplasia linfoide, quando os agregados são pequenos (< 0,6 mm) ou pouco frequentes (quatro ou menos por campo de pequeno aumento), e em folículos linfoides. Infiltração linfocitária da MO tem certa associação com doenças autoimunes, infecções recentes ou imunodeficiência.

O grande problema quando se encontram nódulos linfoides na MO é a sua diferenciação com infiltração por doenças linfoproliferativas, distinção essa particularmente importante em duas situações: (a) pacientes com linfomas que mostram agregados linfoides na MO, pois é importante decidir se se trata de aspecto reacional ou se representa infiltração neoplásica. A distribuição aleatória (em vez de agregados peritrabeculares), constituição polimórfica com mistura de células (portanto sem monomorfismo celular) e centros germinativos falam a favor de agregado linfoide reacional; (2) achado fortuito de agregados linfoides em indivíduos sem doenças linfoproliferativas. Embora não se possa dar importância demasiada para o achado, alguns estudos mostram que mais de 30% desses casos acabam desenvolvendo doença linfoproliferativa.

A MO é afetada frequentemente em linfomas nodais e extranodais. Esse dado é tão importante que os pacientes com linfomas são submetidos obrigatoriamente a biópsia da crista ilíaca para estadiamento. O achado de neoplasia na medula óssea indica que o linfoma encontra-se no estádio IV.

A prevalência de infiltração da medula óssea em *linfomas não Hodgkin* é muito variável em diferentes séries. Estima-se que a prevalência de infiltração em linfomas esteja em torno de 50 a 60%, porcentagem essa que cai quando são analisados somente linfomas de grandes células, que infiltram a medula óssea em apenas 15% dos casos. Ao contrário, os linfomas de pequenas células (baixo grau) muito comumente afetam a MO. Linfomas de células T envolvem a medula óssea mais frequentemente do que os linfomas de células B. *Linfoma de Hodgkin* infiltra infrequentemente a MO ao diagnóstico; a frequência aumenta no tipo depleção linfocitária e é muito baixa no tipo predominância linfocitária nodular.

A infiltração linfomatosa na MO pode seguir diferentes padrões: intersticial, nodular, paratrabecular e difuso; combinação desses padrões é comum e independe do tipo de linfoma. Linfomas de células centrofoliculares (foliculares), por exemplo, mais frequentemente têm padrão paratrabecular. Por outro lado, nem sempre infiltração linfomatosa na MO corresponde à existência de células neoplásicas circulantes. Todavia, em alguns casos há envolvimento do SP pelo linfoma, tornando difícil a diferenciação entre um linfoma leucemizado e uma leucemia com formação de massas tumorais.

Infiltrações de células histiocitárias

Um dos assuntos mais complicados em hematopatologia são as doenças histiocitárias, apesar do melhor entendimento

atual dos processos graças ao desenvolvimento de marcadores celulares. Os histiócitos podem ser divididos em dois grupos: (a) células apresentadoras de antígenos, que incluem as células de Langerhans, células reticulares interdigitantes e células reticulares dendríticas; b) células processadoras de antígenos, que incluem os macrófagos residentes, como os alveolares, células de Kupffer e microglia, e macrófagos do baço. Esses grupos consituem o *sistema fagocítico mononuclear e imunorregulatório efetor*.

A classificação das doenças da MO acompanhadas de infiltração histiocitária é confusa e muito variável de acordo com diferentes autores. Neste texto, o assunto será tratado conforme mostrado no Quadro 25.28.

As histiocitoses reacionais inespecíficas são quadros transitórios, autolimitados, secundários a alguma infecção ou aumento da renovação celular. Granulomas são outro exemplo de infiltrações histiocitárias. As doenças de depósito e as síndromes hemofagocíticas foram tratadas com as doenças de linfonodos e doenças específicas. As leucemias de monócitos foram discutidas a propósito das neoplasias mieloides.

▸ **Histiocitose maligna.** Afecção rara que aparece em todas as idades, é neoplasia maligna sistêmica de histiócitos que afeta simultaneamente todos os órgãos do sistema fagocítico mononuclear. Os pacientes apresentam febre, hepatoesplenomegalia e linfonodomegalia generalizada; lesões cutâneas são comuns, e certos pacientes apresentam grandes tumores ulcerados envolvendo até o tecido celular subcutâneo. A MO geralmente está acometida difusamente pelos histiócitos neoplásicos, que têm aspectos citológicos malignos. São células grandes (> 50 μm^3), com alta relação núcleo/citoplasma, núcleo irregular, nucléolo evidente e material fagocitado no citoplasma. O limite entre histiocitose maligna, sarcoma histiocítico e leucemia monocítica aguda não está ainda bem estabelecido. Para seu diagnóstico, é necessário serem excluídos todos os tipos de linfomas com todos os métodos disponíveis, inclusive estudo de rearranjos gênicos.

Quadro 25.28 Principais histiocitoses na medula óssea
Proliferações histiocitárias reacionais
Histiocitoses reacionais inespecíficas
Granulomatoses
Doenças de depósito
Síndromes hemofagocíticas
Doenças histiocíticas proliferativas clonais
Leucemia monocítica aguda
Leucemia mielomonocítica crônica
Histiocitose maligna
Histiocitose de células de Langerhans

▸ **Histiocitose de células de Langerhans.** Trata-se de grupo de afecções caracterizadas pela proliferação de histiócitos, com duas formas: (1) *granuloma eosinófilo*, que geralmente é localizado, mas pode acometer múltiplos sítios da MO. Quando se manifesta pela tríade de lesões ósseas no calvário, exoftalmia e diabetes insípido, constitui a *doença de Hand-Schüller-Christian*; (2) *doença de Letterer-Siwe*, mais comum em crianças e que representa a forma disseminada da doença, com envolvimento do fígado, baço e linfonodos, além de erupção cutânea; o envolvimento ósseo é multifocal. Em todas elas, encontram-se células de Langerhans em meio a linfócitos, plasmócitos e, principalmente, eosinófilos. As células de Langerhans são CD1a e proteína S-100 positivas e têm aspecto morfológico característico, pois são grandes e possuem núcleo ovalado, cromatina clara e uma dobradura característica no meio do núcleo, dando o aspecto em grão de café. Células gigantes multinucleadas podem estar presentes, sendo obrigatório o diagnóstico diferencial com granulomas inflamatórios.

A proliferação de células de Langerhans é clonal. O granuloma eosinófilo representa provavelmente a lesão precoce dentro do grupo, de modo semelhante ao que ocorre na gamopatia de significado incerto e o mieloma múltiplo.

Neoplasias metastáticas

Metástases de neoplasias sólidas na MO são relativamente frequentes. Em certos tumores, como o neuroblastoma e o carcinoma indiferenciado de pequenas células do pulmão, a biópsia da medula óssea faz parte do estadiamento clínico. A frequência de envolvimento medular varia de acordo com o tipo de abordagem, mas, de modo geral, estima-se que 10% dos cânceres comprometam a MO, sobretudo as neoplasias da mama e da próstata (Figura 25.58). Além desses, são comuns metástases de carcinomas neuroendócrinos, sarcoma de Ewing e neuroblastoma.

A infiltração da MO por metástases pode ser focal ou difusa; muito frequentemente, causa fibrose na MO, levando a pancitopenia que pode estar representada no SP como anemia leucoeritroblástica. Células epiteliais neoplásicas circulantes são evento raro, referido como *carcinoleucemia*. Técnicas mais sensíveis de detecção de micrometástases têm sido

desenvolvidas e ganham importância quando parte do planejamento inclui o transplante autólogo de MO.

Transplante de medula óssea

Transplante de medula óssea (TMO) constitui um dos grandes avanços da Medicina no século 20. Sua técnica se popularizou e, hoje, mais de 10.000 transplantes são feitos anualmente em todo o mundo. No Brasil, muitos são os centros que o realizam. Nos últimos anos, ampliaram-se as indicações de TMO, que hoje são muito numerosas, conforme mostrado no Quadro 25.29. Ao mesmo tempo, existe hoje melhor controle dos efeitos adversos. De qualquer modo, trata-se, ainda, de procedimento com altas morbidade e mortalidade, mas que permite a cura de doenças antes sem nenhuma possibilidade terapêutica efetiva.

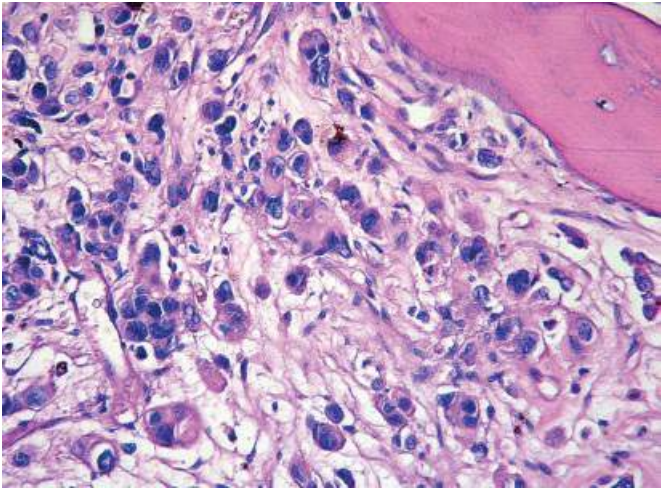



Figura 25.58 Metástase de adenocarcinoma na medula óssea.

Quadro 25.29 Principais indicações de transplante de medula óssea
Enxertos alogênicos
Anemia aplásica
Leucemias
LLA, LMA, LMC, síndrome mielodisplásica
Outras neoplasias linfo-hematopoéticas
Linfoma de Hodgkin, linfomas não Hodgkin, LLC, mieloma múltiplo, histiocitose maligna, hemoglobinúria paroxística noturna
Doenças congênitas
Imunodeficiências, doenças metabólicas, hemoglobinopatias, talassemias, anemia de Fanconi
Enxertos autólogos
Doenças linfoproliferativas
Linfoma de Hodgkin, linfomas não Hodgkin
Leucemias
LLA, LMA
Tumores sólidos
Carcinoma da mama, carcinoma do ovário, neuroblastoma, tumores de células germinativas do testículo, outras neoplasias

O TMO pode ser autólogo ou alogênico. *TMO autólogo* é indicado quando não há comprometimento da MO pela doença de base, como no carcinoma da mama e linfomas resistentes ao tratamento usual. Nesses casos, a MO é do próprio receptor e é enriquecida em células-tronco e estocada para manuseio futuro. Outro procedimento é a coleta e cultura de células-tronco CD34+ do SP. O *TMO alogênico*, utilizado em doenças primárias da MO, é aquele em que a medula óssea é obtida de doadores HLA-compatíveis. Melhores resultados são obtidos quanto mais idênticos geneticamente forem o doador e o receptor. TMO entre gêmeos univitelinos têm grau muito baixo de complicações.

O TMO é uma transfusão de células nucleadas da MO com o mesmo sentido de uma transfusão de SP. A técnica usual é a

injeção intravenosa de MO total, embora a remoção de células não desejadas ou enriquecimento de células-tronco sejam usualmente utilizados. O ideal a ser buscado é que as células-tronco sejam transfectadas com DNA do receptor, tornando-se verdadeiramente autólogos todos os TMO. Esse transplante dirigido por manipulação genética já é possível experimentalmente e mesmo em certos ensaios clínicos. Até que esse tipo de TMO autólogo puro seja obtido, ainda teremos de conviver com as complicações do TMO, como toxicidade, imunodeficiência, rejeição do enxerto e reação do enxerto *versus* hospedeiro.

A técnica do TMO é a mais simples de todos os transplantes. Cerca de 1.000 mL de MO é aspirada da crista ilíaca de hospedeiro geneticamente compatível, anticoagulado e filtrado para retirada de pequenos fragmentos ósseos. Células indesejadas para o transplante, como linfócitos T do doador, podem ser excluídas. Uma vez obtida a MO, ela é injetada intravenosamente no receptor do enxerto, que é tratado previamente com quimio e/ou radioterapia. As células da MO do doador procuram a MO do receptor, ancoram-se no interstício e começam a produzir nova MO. A nova MO deve *"pegar"* em cerca de 20 a 30 dias, já tendo reflexos no SP. Os eritroblastos e os mieloblastos aparecem antes dos megacariócitos. Este período, incluindo a semana pré-transplante, é crítico para o paciente, pois nele há completa imunossupressão.

As complicações do TMO são geralmente muito graves. As mais frequentes são falha de "pega" do enxerto, rejeição, reação do enxerto *versus* hospedeiro (ver Capítulo 11), infecções oportunísticas e recidiva da doença primária.

Baço

Aspectos da normalidade

O baço, o maior órgão linfoide do corpo humano, atua na resposta imunitária, é órgão linfo-hematopoético, remove da circulação células sanguíneas senescentes ou anormais e funciona como reservatório sanguíneo. O órgão localiza-se no hipocôndrio esquerdo, entre o estômago e o diafragma; pesa 150-250 g e mede cerca de 10 × 6 cm, mas tem enorme capacidade de reação, podendo chegar a mais de 1 kg sob diferentes estímulos e condições. Na velhice, há redução acentuada do seu volume, podendo pesar menos de 50 g. O órgão é envolvido por fina cápsula de tecido conjuntivo denso recoberta pelo peritônio visceral. O baço é irrigado pela artéria esplênica (ramo do tronco celíaco), que, no hilo, divide-se em vários ramos (quatro a seis). A drenagem venosa é feita pela veia esplênica, que desemboca na veia porta.

Macroscopicamente, o órgão tem superfície opaca e cinzenta. O parênquima é predominantemente vinhoso (*polpa vermelha*) e está entremeado por pequenos pontos esbranquiçados de até 2 mm de diâmetro (*polpa branca*). Como é friável, seu manuseio deve ser cuidadoso, pois ruptura ocorre facilmente por manobras mais bruscas.

Histologicamente, encontram-se quatro compartimentos: árvore vascular, polpa vermelha, polpa branca e zona perifolicular. A *árvore vascular* ramifica-se no hilo do órgão e forma um complexo arterioveno-linfático envolto por fibras colágenas. Quando as ramificações arteriais adquirem o tipo arteriolar, passam a ser envolvidas por tecido linfoide. Quando as arteríolas ramificam-se em capilares, surgem os *capilares em bainha* (*sheathed*) ou *elipsoides*. O revestimento endotelial dos capilares sofre interrupção abrupta, onde se forma uma grande concentração de histiócitos entre as células que compõem a bainha. O sangue passa por essas bainhas, que têm papel de filtro, e atinge a árvore sinusoidal. A rede sinusoidal forma seios venosos que desembocam em veias que correm junto com as artérias. Pequenos vasos linfáticos acompanham as arteríolas e penetram nos agregados de linfócitos T da polpa branca.

A *polpa vermelha* constitui três quartos do volume do baço e é formada pelos capilares, pela rede sinusoidal e pela trama de fibras reticulares. Os sinusoides são revestidos por células endoteliais que expressam moléculas encontradas nas células que revestem o endotélio venular da zona T dos linfonodos. A função da polpa vermelha é fundamentalmente de filtro e hemocaterese. Os capilares não possuem a bainha celular; somente pequenos agregados celulares de linfócitos B e T e macrófagos podem ser vistos além dos sinusoides e capilares.

A *polpa branca* é formada por tecido linfoide com células B e T. Os linfócitos T se agregam em torno da árvore arterial. Quando cortados transversalmente, os agregados têm uma arteríola excêntrica chamado *agregado linfoide periarteriolar*. Em algumas áreas, os agregados distanciam-se da artéria e formam folículos linfoides compostos principalmente por células B. Sob estimulação imunitária, formam-se centros germinativos semelhantes aos dos linfonodos. Os folículos secundários são compostos por centros germinativos circundados pela *zona do manto* e por linfócitos que formam uma área mais clara, a zona marginal, externa ao manto. A *zona marginal* é assim denominada por ficar entre os agregados de linfócitos da polpa branca e a porção não linfoide da polpa vermelha; nesta, encontram-se linfócitos B de memória pós-foliculares. A zona marginal é encontrada também em linfonodos mesentéricos. Os linfócitos B são de tamanho pequeno ou médio e têm núcleos redondos ou ligeiramente indentados e escasso citoplasma pálido; diferentemente daqueles da zona do manto, estes linfócitos são IgD negativos.

A *área perifolicular* encontra-se entre a polpa branca e a vermelha e é formada por capilares, capilares elipsoides, leucócitos e hemácias; a densidade de fibras reticulares é menor do que na polpa vermelha; corresponde a 10% do baço e sua função está ligada à passagem mais lenta do sangue, permitindo sua filtragem.

Esplenose

Esplenose corresponde a uma condição adquirida definida como autotransplante do parênquima esplênico principalmente

na cavidade peritoneal, pélvica, ou torácica, que ocorre após ruptura traumática ou iatrogênica do baço. Parece que a condição resulta da semeadura de fragmentos esplênicos em superfícies serosas no momento da ruptura traumática ou iatrogênica do baço. Em geral, a esplenose é assintomática.

Baço acessório | Fusão esplenogonadal

Baços acessórios, solitários ou múltiplos, são congênitos e têm suprimento sanguíneo a partir de um ramo da artéria esplênica. Quase sempre, são achados de necrópsias (20 a 40% das autópsias). Localizam-se no hilo esplênico, no ligamento gastroesplênico ou na cauda do pâncreas.

A *fusão esplenogonadal*, também congênita, resulta da fusão do baço com uma gônada durante o desenvolvimento embriológico. É mais frequente em homens, comprometendo o testículo esquerdo. Há duas formas: (1) fusão contínua, quando existe um cordão fibroso entre as duas estruturas; (2) fusão descontínua, quando não há ligação anatômica entre as estruturas. Cerca de 30% dos casos associam-se a outras anomalias congênitas. A maioria dos pacientes é assintomática, mas pode causar tumorações dolorosas escrotais e inguinais.

Cistos

Cistos esplênicos, raros, podem ser parasitários ou não parasitários. Os cistos não parasitários podem ser verdadeiros (com revestimento epitelial) ou falsos ou pseudocistos (sem revestimento epitelial). Os pseudocistos correspondem a 75% dos cistos não parasitários.

Os *cistos parasitários*, raros, são causados por larvas do *Echinococcus granulosus* (hidatidose ou cisto hidático). Após ingestão do ovo do parasito, as larvas penetram na mucosa intestinal e migram para o fígado ou outros órgãos. Poucos dias depois, forma-se cisto cheio de líquido, em torno do qual há resposta inflamatória com predomínio de mononucleares e eosinófilos. O paciente pode apresentar massa no hipocôndrio esquerdo, referir dor e dispepsia ou ter constipação por compressão do cólon.

Cistos verdadeiros são encontrados principalmente em crianças, adolescentes e adultos jovens. Tais cistos possuem revestimento de células epiteliais ou mesoteliais. Quando sintomáticos, manifestam-se com desconforto abdominal, pois geralmente são volumosos.

Cistos falsos, mais frequentes do que os verdadeiros, não têm revestimento epitelial, e sua parede é fibrosa e tem calcificações. Parece que resultam da organização de hematomas, pequenos infartos ou necrose, relacionados ou não com traumatismos.

Ruptura

O baço é especialmente vulnerável a lesões traumáticas, pela sua localização e fragilidade. O exame cuidadoso da área de ruptura, mesmo que traumática, é muito importante para se excluir doença que facilita o rompimento do órgão. Doenças infecciosas têm maior risco de ruptura espontânea do que neoplasias, especialmente a mononucleose infecciosa aguda e a malária. Nódulos de linfomas ou metastáticos raramente sofrem ruptura espontânea, exceto quando são subcapsulares.

Infarto

Infartos esplênicos são achados relativamente comuns e secundários a embolia por trombos cardíacos ou vegetações na endocardite infecciosa; ocorrem também por oclusão arteriolar, especialmente nas crises de falcização em pacientes com anemia falciforme. Grandes esplenomegalias, geralmente acima de 1.000 g, podem sofrer infarto por isquemia relativa. Outras condições envolvidas são doenças hematológicas malignas (linfomas e neoplasias mieloproliferativas), estados de hipercoagulabilidade, doenças autoimunes e traumatismos. Os infartos esplênicos são geralmente brancos. Macroscopicamente, têm formato cônico, triangular, com a base voltada para a cápsula. A região infartada é bem delimitada, amarelada e friável, podendo haver halo hiperêmico-hemorrágico, dando aspecto geográfico à lesão. Com o tempo, a área infartada se organiza e sofre fibrose.

Hiperesplenismo | Hipoesplenismo

A filtração do sangue é a mais importante função do órgão. Cerca de 1% das hemácias é destruída diariamente pelo baço, que é muito eficiente em retirar da circulação leucócitos e eritrócitos lesados ou com defeitos. Como órgão imunitário, o baço só perde em importância para os linfonodos. O grande número de células apresentadoras de antígenos permite contato e estímulo efetivo dos linfócitos. A hematopoese esplênica normalmente cessa após o nascimento, mas em casos de anemia grave, mielofibrose e outras situações em que a produção medular fica comprometida, o baço pode reativar essa função. O baço é também bom reservatório de sangue, especialmente de plaquetas. Em condições normais, apenas 40 a 50 mL de sangue são estocados no baço, mas nas esplenomegalias esse volume pode aumentar muito. Em certas condições, o baço pode ser um importante sequestrador celular, levando a leucopenia e anemia.

Quando a função do baço está aumentada, fala-se em *hiperesplenismo*, que se caracteriza pela tríade esplenomegalia, citopenias e reversão da citopenia após esplenectomia. Citopenia significa diminuição das células sanguíneas, isoladamente ou em conjunto, resultando em anemia, leucopenia e/ou plaquetopenia. Hiperesplenismo primário não tem causa conhecida, embora pareça resultar de sequestro celular e aumento da função macrofágica. Hiperesplenismo secundário surge em várias doenças (ver adiante, esplenomegalia).

Hipoesplenismo é pouco usual e geralmente secundário à retirada cirúrgica do baço; outras causas são infartos

esplênicos maciços por trombose (anemia falciforme) ou aterosclerose; raramente, deve-se à agenesia do órgão. O principal sinal de hipoesplenismo são hemácias velhas na circulação com os corpos de Howell-Jolly, que são inclusões citoplasmáticas decorrentes de danos à membrana citoplasmática. Esses eritrócitos são normalmente retirados da circulação pelo sistema macrofágico do baço, função essa que está prejudicada no hipoesplenismo. Outro sinal é a maior suscetibilidade a infecções, especialmente pelo *Streptococcus pneumoniae*. Com a retirada do baço, outros órgãos do sistema fagocítico mononuclear, como fígado e medula óssea, assumem gradualmente essa função.

Esplenomegalia

Esplenomegalia, um importante sinal clínico, geralmente é secundária a uma doença sistêmica, embora possa ser achado isolado. Diferentemente de outros órgãos, a abordagem do baço por biópsia é difícil pelo risco de ruptura e hemorragia. As principais causas de esplenomegalia estão listadas no Quadro 25.30.

Esplenomegalias reacionais e infecciosas

Estado reacional agudo do baço é encontrado em todas as bacteriemias. O baço é aumentado de volume, poucas vezes maior que 350 g. Sua consistência fica amolecida, e o parênquima encontra-se difluente. Histologicamente, o achado principal é congestão da polpa vermelha, podendo haver hiperplasia folicular, acúmulo de plasmócitos na zona marginal e aumento de macrófagos. Entre as esplenomegalias reacionais, merece destaque a da *mononucleose infecciosa*. A infecção aguda pelo vírus Epstein-Barr pode levar a esplenomegalia acentuada, com baço acima de 500 g, sobretudo pelo influxo de linfócitos B infectados na polpa vermelha. Na citomegalovirose, também pode haver grande esplenomegalia.

Quadro 25.30 Causas de esplenomegalia
Doenças hematológicas
Leucemias agudas, leucemias crônicas, doenças mieloproliferativas crônicas, linfomas, mieloma múltiplo
Doenças congestivas
Obstrução da veia esplênica, trombose da veia porta, hipertensão portal (sobretudo por esquistossomose e cirrose hepática), hemocromatose, insuficiência cardíaca congestiva
Doenças infecciosas
Bacterianas: tuberculose, septicemia, brucelose, endocardite bacteriana
Virais: mononucleose infecciosa, hepatites
Protozoários: malária, leishmaniose visceral
Micóticas: coccidioidomicose, paracoccidioidomicose, histoplasmose
Parasitárias: hidatidose
Hiperplasias funcionais
Anemia hemolítica, esferocitose, anemia falciforme, hemoglobinopatias, anemia megaloblástica, púrpura trombocitopênica idiopática
Doenças do sistema fagocitário mononuclear
Doenças de depósito, histiocitoses, sarcoidose, amiloidose
Doenças imunológicas
Lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide (síndrome de Felty)
Cistos e tumores esplênicos

Abscessos esplênicos são infrequentes e, em geral, ocorrem em septicemias por estafilococos, estreptococos ou salmonelas. Anemia falciforme, traumatismos abdominais e endocardite bacteriana também associam-se a abscesso esplênico. *Infecções granulomatosas* frequentemente comprometem o baço e causam esplenomegalia acentuada; no Brasil, merecem destaque a tuberculose miliar e a paracoccidioidomicose na sua forma juvenil.

Esplenomegalia congestiva

Esplenomegalia congestiva, a causa mais comum de aumento do baço, associa-se a aumento crônico da pressão no sistema portal, que resulta de obstrução do fluxo sanguíneo por lesões intra ou extra-hepáticas. Causas extra-hepáticas incluem trombose das veias esplênica, hepática ou porta. No Brasil, as causas principais de esplenomegalia congestiva são cirrose hepática, insuficiência cardíaca congestiva e fibrose hepática da esquistossomose mansoni. Insuficiência cardíaca congestiva

aumenta a pressão no território cava-hepático; o baço torna-se pouco aumentado de tamanho, é bastante firme e histologicamente apresenta alargamento da polpa vermelha. A esquistossomose leva a grandes esplenomegalias, podendo o baço atingir até mais de 1.000 g. Assim como na cirrose hepática, a congestão da polpa vermelha é acompanhada de esclerose, recebendo o nome de *baço esclerocongestivo*. A polpa vermelha fica expandida, os sinusoides estão abertos e formam-se áreas de estreitamento por fibrose. Surgem ainda múltiplos focos de hemorragia, especialmente na região perifolicular; a organização da hemorragia forma nódulos sideróticos conhecidos como *corpos de Gandi-Gamna*.

Esplenomegalia por doenças de acúmulo

Doenças de acúmulo resultam de defeitos enzimáticos variados. O principal grupo são as esfingolipidoses, nas quais o defeito enzimático leva ao acúmulo de lipídeos nas células do sistema fagocítico mononuclear e no sistema nervoso central. Acúmulo de macrófagos contendo lipídeos no citoplasma ocorre em linfonodos, fígado, baço e medula óssea, o que provoca aumento dos órgãos afetados e falência da medula óssea. Os aspectos clínicos e os defeitos funcionais de cada uma das esfingolipidoses devem ser vistos nos capítulos correspondentes. No baço, as duas principais são as doenças de Gaucher e de Niemann-Pick, nas quais se acumulam, respectivamente, glicocerebrosídeos e esfingomielina. Na doença de Gaucher, o quadro morfológico caracteriza-se por acúmulo acentuado de histiócitos com citoplasma amplo, aspecto estriado (comparado a papel amassado) e finamente vacuolado. Tais histiócitos, conhecidos como células de Gaucher, permeiam a polpa vermelha do baço e os demais órgãos linfo-hematopoéticos. Na doença de Niemann-Pick, os histiócitos contendo restos de membranas celulares têm aspecto mais vacuolado, como macrófagos espumosos.

Outros defeitos enzimáticos podem ter comprometimento esplênico, como nas gangliosidoses (doença de Tay-Sachs) e mucopolissacaridoses (síndrome de Hunter ou de Huller). Em todos esses casos, os histiócitos apresentam-se finamente vacuolados, não sendo possível o diagnóstico do tipo de doença sem a correlação clinicolaboratorial. Outras afecções metabólicas com depósito no sistema fagocítico mononuclear incluem a doença de Fabry, doença de Wollman, doença de von Gierke, síndrome familial de Hermansky-Pudlak e doença de Tangier.

Esplenomegalia em doenças hematológicas não neoplásicas

Esplenomegalia pode ser encontrada em algumas doenças de eritrócitos. A *esferocitose hereditária* é doença de herança autossômica dominante cujas hemácias têm um defeito na espectrina, uma proteína de superfície; o defeito faz com que a célula perca a capacidade de se adaptar e de ser flexível à passagem pelos sinusoides, o que causa sequestro e destruição dos eritrócitos defeituosos, anemia e esplenomegalia. O baço mostra intensa congestão dos cordões vasculares, mas os sinusoides estão depletados de hemácias. Crianças com *anemia falciforme* frequentemente apresentam esplenomegalia, que em geral evolui para autoesplenectomia por causa de infartos múltiplos e repetidos provocados por trombos. Quando o baço tem boa preservação histológica, é possível observar-se a forma de foice das hemácias, característica da doença.

Púrpura trombocitopênica imunitária

Púrpura trombocitopênica imunitária caracteriza-se por destruição de plaquetas circulantes por terem autoanticorpos na superfície. A doença causa esplenomegalia moderada, geralmente abaixo de 1.000 g. Histologicamente, há aumento de todos os compartimentos do órgão e focos de hematopoese extramedular. Às vezes, surge plasmocitose tão acentuada a ponto de simular envolvimento esplênico por neoplasia plasmocitária, que não é encontrada se o paciente é tratado previamente com corticoides.

Neoplasias benignas

Neoplasias primárias benignas são raras. A mais frequente é o *hemangioma*, que surge em indivíduos jovens e assintomáticos; poucas vezes, o tumor é volumoso e causa hiperesplenismo.

Peliose consiste em proliferação vascular difusa. Pode associar-se a esplenomegalia em adultos, mas geralmente é assintomática. Com frequência, coexiste com peliose hepática. A lesão está ligada ao uso de esteroides anabolisantes, tuberculose, câncer ou anemia aplásica. Macroscopicamente, encontram-se espaços vasculares dilatados, o que é confirmado ao exame histológico.

Linfangioma, que pode ser múltiplo, é mais comum em crianças. A lesão é revestida por endotélio achatado que expressa marcadores endoteliais.

O *angioma de células litorais* do baço é neoplasia rara que se origina em células que revestem os sinusoides da polpa vermelha. Pode surgir em qualquer idade, varia amplamente de tamanho e frequentemente é múltiplo. Macroscopicamente, trata-se de cisto complexo, de aspecto espongiforme. Microscopicamente, as células endoteliais são proeminentes, possuem nucléolo pequeno, não têm atipias evidentes e mostram baixo índice mitótico. Projeções papilares para a luz dos vasos são comuns. A lesão pode ser confundida com angiossarcoma. As células do angioma de células litorais expressam marcadores de endotélio e de macrófagos, o que permite supor diferenciação celular dupla.

O *hamartoma* esplênico é tumor raro formado por elementos da polpa vermelha e poucas trabéculas fibrosas, podendo haver focos de hematopoese extramedular, macrófagos xantomizados e plasmócitos. Trata-se geralmente de tumor bem delimitado, nodular, não encapsulado e que comprime o parênquima adjacente. Microscopicamente, a lesão reproduz a estrutura do baço, exceto pela ausência da polpa branca. O diagnóstico diferencial é com hemangiomas.

Neoplasias malignas

Neoplasias malignas primárias do baço são representadas sobretudo por linfomas e tumores vasculares, entre as últimas sobretudo o angiossarcoma (incluindo o angiossarcoma de células litorais) e sarcoma de Kaposi.

Os linfomas não Hodgkin têm o mesmo padrão dos linfomas nodais. Qualquer linfoma pode originar-se no baço. Na grande maioria dos casos, esplenomegalia causada por neoplasia linfoide é sinal de doença disseminada. Algumas neoplasias acometem o baço e se estendem à medula óssea, sangue periférico e fígado, mas não envolvem linfonodos. Poucos desses casos necessitam esplenectomia, já que dados clínicos, exames de imagem, informações do sangue periférico e estudo da medula óssea podem ser suficientes para a classificação adequada da neoplasia e/ou definição do tratamento. Dois linfomas merecem destaque por serem geralmente primários do baço: linfoma B da zona marginal esplênica e linfoma de células T hepatoesplênico.

O **linfoma B da zona marginal esplênica**, raro (menos de 2% das neoplasias linfoides), origina-se de células da zona marginal e é constituído por pequenos linfócitos que circundam e substituem os centros germinativos. A lesão, que afeta adultos de ambos os gêneros, tem curso clínico indolente e compromete linfonodos do hilo esplênico e medula óssea. Manifesta-se com esplenomegalia (no início, o órgão pode ter tamanho normal ou apenas discretamente aumentado), linfocitose e citopenia, podendo associar-se a fenômenos autoimunes. Macroscopicamente, o baço mostra superfície de corte com padrão miliar de envolvimento, com incontáveis pequenos nódulos similares a de outros linfomas de baixo grau de malignidade (Figura 25.59). Histologicamente, a lesão é formada por pequenos linfócitos que substituem os centros germinativos e distorcem a zona do manto, além de outros linfócitos pequenos e intermediários na zona mais periférica, que exibem citoplasma amplo com eventual diferenciação plasmocitária. Comprometimento da polpa vermelha pode ser visto em intensidade variável. As células neoplásicas são positivas para CD20, CD79a, BCL 2, IgM e IgD (ocasional) e negativas para CD5, CD10, BCL 6, CD23 e ciclina D1. Entre os diagnósticos diferenciais, considerar linfoma de células do manto, linfoma folicular, linfoma linfoplasmocítico e leucemia linfoide crônica/linfoma linfocítico.

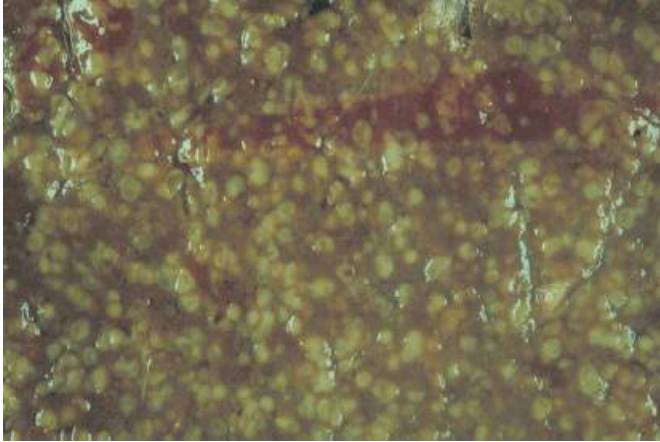



Figura 25.59 Linfoma esplênico. Aspecto macroscópico, mostrando múltiplos nódulos distribuídos no parênquima (acometimento da polpa branca).

O **linfoma de células T hepatoesplênico**é neoplasia extranodal e sistêmica originada de linfócitos T citotóxicos que expressam receptores Tγδ. Trata-se de neoplasia rara (menos de 1% dos linfomas não Hodgkin) que acomete jovens, com predomínio em homens. Cerca de um quinto dos casos surge no contexto de terapia imunossupressora após transplante de órgãos sólidos. Os pacientes apresentam comprometimento esplênico, hepático e da medula óssea, sem linfadenopatia. Macroscopicamente, o baço está muito aumentado, tem cor vermelho-arroxeada e pesa geralmente mais de 1.000 g; o envolvimento tem padrão difuso. Histologicamente, a infiltração neoplásica é caracteristicamente sinusoidal (polpa vermelha) e pode haver eritrofagocitose. Envolvimento sinusoidal semelhante é visto no fígado. O imunofenótipo das células neoplásicas caracteriza-se por positividade para CD3 associada, na maioria das vezes, à positividade para CD56 e Tγδ; CD4 e CD8 são geralmente negativos.

Neoplasias secundárias

O baço é envolvido secundariamente em neoplasias linfo-hematopoéticas, mas só eventualmente em tumores sólidos de outros órgãos. As neoplasias mieloproliferativas merecem destaque, pois podem causar grande esplenomegalia; na mielofibrose, não são infrequentes baços pesando mais de 2.000 g, com múltiplas áreas de infarto. Nesses casos, há intensa hematopoese extramedular, com alargamento da polpa vermelha e praticamente ausência da polpa branca. Na *leucemia mieloide crônica*, o baço também pode estar muito aumentado de volume, podendo alcançar a fossa ilíaca; há grande número de neutrófilos maduros, mas a hematopoeseé menos intensa. *Leucemias agudas*, tanto mieloides como linfoides, quase invariavelmente comprometem o baço. Na *leucemia linfoide crônica*, o envolvimento é mais acentuado na polpa branca, com extensão para a polpa vermelha; a infiltração forma nódulos.

Todos os *linfomas não Hodgkin* podem acometer o baço, sendo a avaliação de envolvimento esplênico importante no estadiamento dessas neoplasias. Na grande maioria dos casos, a infiltração forma nódulos macroscópicos; o aspecto celular acompanha o encontrado nos linfonodos. O *linfoma de Hodgkin* envolve o baço precocemente, em pequenos nódulos (Figura

25.60), o que demandava esplenectomia como parte do estadiamento; hoje, tal procedimento é substituído por exames de imagem. *Metástases* de tumores sólidos são raras no baço.

Figura 25.60 Linfoma de Hodgkin. Aspecto macroscópico. Nódulos irregulares no parênquima esplênico.

Timo

O timo é um órgão bilobado, irregularmente piramidal, localizado no mediastino anterior, acima do coração. A origem embriológica da porção epitelial é a terceira e quarta pregas faríngeas. Nesse arcabouço epitelial, alojam-se os precursores de linfócitos T, originados na medula óssea; no timo, tais linfócitos completam sua maturação e diferenciação. O tamanho do órgão varia de acordo com a idade: ao nascimento, pesa cerca de 25 g; continua a crescer até a puberdade (cerca de 45 g) e regride na vida adulta.

Histologicamente, o timo é envolvido por cápsula fibrosa que envia septos para o interior, formando pseudolóbulos (um a três). Existe uma área *cortical*, periférica, densamente povoada por pequenos linfócitos, e uma área *medular*, mais rarefeita, onde são encontrados acúmulos epiteliais (corpúsculos de Hassall). A porção subcapsular é constituída por pequenos linfócitos denominados *pró-timócitos*. Estes têm como marcador a desoxinucleotidil transferase terminal (TdT), estando ausente o receptor de células T (TCR, de *T-cell receptor*). A maturação ocorre em direção à cortical, onde os *timócitos* exibem marcadores de linfócitos T (CD1, CD2, CD3, CD5, CD7 e coexpressão de CD4 e CD8). Os timócitos medulares são pouco maiores do que os corticais e apresentam fenótipo maduro, separados em subpopulações CD4 ou CD8 positivas. Além das células linfoides T, que predominam, há também alguns linfócitos B, macrófagos, células reticulares e células de Langerhans. As *células epiteliais* produzem fatores estimulantes que se relacionam com a sinalização para maturação dos timócitos e, possivelmente, também de linfócitos T periféricos.

O timo sofre *involução fisiológica* após a puberdade e até a senilidade. Todos os componentes ficam reduzidos de volume, aumentando a quantidade de tecido adiposo. Estresse causado por qualquer fator, como infecções, pode causar involução tímica, por meio da produção de hormônios esteroides e aumento de apoptose na cortical. Outros fatores relacionados à involução tímica são hormônios (ACTH, estrógenos, testosterona), agentes químicos, imunossupressão e desnutrição.

Displasia tímica caracteriza-se por ausência de timócitos, poucos corpúsculos de Hassal e células epiteliais. *Anormalidades do desenvolvimento* tímico associam-se a deficiências imunitárias e a doenças hematológicas, como imunodeficiência combinada grave, síndrome de DiGeorge, síndrome de Nezelof, síndrome de Wiskott-Aldrich, disgenesia reticular, hipogamaglobulinemia do tipo suíço e ataxia-telangiectasia.

Cistos

Cistos tímicos, lesões raras que aparecem sobretudo entre 20 e 50 anos, são geralmente assintomáticos e podem sofrer aumento rápido de volume quando há infecção secundária. Os cistos se formam no mediastino ou na região cervical, sendo, mais provavelmente, originados de restos embrionários. Macroscopicamente, variam de 1 a vários centímetros e podem ser uni ou multiloculados; sua parede é revestida por epitélio colunar ou estratificado. Ressecção cirúrgica é curativa, exceto nos casos de aderências a estruturas adjacentes, quando podem ocorrer recidivas. O diagnóstico diferencial deve ser feito com neoplasias que sofrem necrose.

Hiperplasia tímica

Alguns pacientes apresentam timo aumentado para a idade, mas com aspectos histológicos preservados, o que constitui a *hiperplasia tímica*. A forma primária ocorre principalmente em crianças; hiperplasia secundária, conhecida também como hiperplasia-resposta (rebote), aparece após quimioterapia ou radioterapia para tratamento de linfomas do mediastino. A hiperplasia tímica mais importante é a que se associa à miastenia *gravis* (dois terços dos casos).

■ Neoplasias

As neoplasias do timo estão entre as menos frequentes em humanos (menos de 1% de todos os tumores). Timomas são mais frequentes em adultos, seguido de linfomas mediastinais, especialmente considerando-se que alguns destes se originam em linfonodos mediastinais e não no timo. Em crianças, timomas são raros, o que leva os linfomas não Hodgkin a serem as

mais frequentes neoplasias do órgão nessa idade.

Timoma | Carcinoma tímico

Timoma, que é neoplasia do componente epitelial do timo, ocorre preferencialmente em adultos, com idade mediana de 50 anos. As manifestações clínicas relacionam-se com compressão do mediastino e compreendem dor, síndrome da veia cava superior, insuficiência respiratória e taquicardia secundária a implantes pericárdicos. Sinais sistêmicos incluem perda de peso e febre. Mais importante, porém, é o fato de os timomas estarem associados com grande número de doenças autoimunes, que podem se manifestar após a retirada do tumor. Em 35% dos casos, timoma associa-se a miastenia *gravis*. Outras manifestações autoimunes incluem anemias, síndrome de Good, dermatopolimiosite, hepatite autoimune, ceratoconjuntivite seca, alopecia *areata*, doença mista do tecido conjuntivo, doença de Addison, síndrome de Cushing e doença de Graves.

Macroscopicamente, o timoma forma massa com 2 a 20 cm de diâmetro, revestida por cápsula fibrosa (timoma encapsulado). Quanto há invasão da cápsula, os timomas podem ser minimamente ou francamente invasivos. Invasão mínima caracteriza-se por extensão da neoplasia à gordura mediastinal só identificável ao exame microscópico. Invasão franca manifesta-se por extensão do tumor às estruturas ou órgãos adjacentes. Timomas podem se apresentar também como implantes na superfície pleural ou pericárdica, que tendem a ser múltiplos.

Várias classificações de timomas foram propostas. Recentemente, um grupo de trabalho da OMS recomendou a divisão dos timomas em tipos A, AB e B e carcinomas tímicos, propondo que cada um desses tipos deve representar uma entidade em separado, mais do que um espectro histológico. Os timomas A, AB e B têm como característica a estrutura arquitetural que lembra o timo normal. Estes tumores não são encontrados em outros órgãos, embora possam se originar em timos ectópicos. Os carcinomas tímicos (anteriormente reconhecidos como timomas C) têm aspectos morfológicos que podem ser encontrados em carcinomas de diversos outros órgãos.

Quando há predominância de linfócitos, o diagnóstico de timoma pode ser difícil, sendo necessária imuno-histoquímica para marcadores epiteliais. O diagnóstico diferencial com outras neoplasias também é difícil, como no linfoma linfoblástico, linfoma de grandes células B, neoplasias de células germinativas e carcinomas neuroendócrinos. Também nesses casos, a imuno-histoquímica costuma ser decisiva. Quando as atipias são evidentes, fala-se em *carcinoma tímico*, que pode ter quadro histológico variável: epidermoide (mais frequente), basaloide, mucoepidermoide, papilífero, sarcomatoide, linfoepitelial ou indiferenciado.

Como nos demais tumores malignos, o estadiamento do timoma tem valor prognóstico e deve ser feito em conjunto com achados clínicos e cirúrgicos, conforme a seguir:

- **Estádio I**: tumor bem delimitado, sem infiltração capsular mesmo ao microscópio
- **Estádio II**: (a) infiltração microscópica da cápsula; (b) infiltração macro ou microscópica da gordura adjacente, pleura ou pericárdio
- **Estádio III**: infiltração de estruturas adjacentes por contiguidade (grandes vasos, pulmão)
- **Estádio IV**: (a) disseminação pleural ou pericárdica; (b) metástases por via linfática ou hematogênica.

Linfomas não Hodgkin

O mediastino pode ser acometido por todas as neoplasias linfoides descritas anteriormente. Na região do timo, duas delas são mais importantes: linfoma linfoblástico de células T e linfoma difuso esclerosante de células B.

O *linfoma linfoblástico de células T* acomete sobretudo adolescentes (pico aos 16 anos) ou adultos (segundo pico aos 40 anos). Nesse linfoma, tumor mediastinal está presente em 40 a 75% dos casos. Pode haver quadro leucêmico, indistinguível da leucemia linfoide aguda de células T. Este linfoma pode ser confundido histologicamente com timoma, principalmente o do tipo linfocitário (predomínio de linfócitos reacionais). A imunofenotipagem ajuda na distinção.

O *linfoma de grandes células B* é entidade clinicopatológica distinta dos linfomas correspondentes primários dos linfonodos. Acomete principalmente indivíduos jovens e do gênero feminino (idade média de 37 anos, contra 54 anos nos linfomas difusos de grandes células B nodais). Os sinais e sintomas resultam de compressão de estruturas adjacentes, podendo a primeira queixa ser tosse ou sinais de compressão da veia cava superior. O tumor tende a expandir-se para estruturas adjacentes (pleura, pericárdio, pulmão). A medula óssea está acometida em cerca de 2% dos casos ao diagnóstico, em contraste com os correspondentes nodais (17%). Histologicamente, as células podem corresponder a centroblastos ou assumir aspecto de células claras, com citoplasma amplo e vazio. Pode haver graus variáveis de fibrose. O diagnóstico diferencial inclui carcinoma tímico, neoplasias de células germinativas e linfoma de Hodgkin, tipo esclerose nodular.

Linfoma de Hodgkin

Comprometimento mediastinal pelo linfoma de Hodgkin é frequente (cerca de 60% dos casos); na experiência dos autores, massa mediastinal volumosa está presente em cerca de 20% dos pacientes. Linfoma de Hodgkin acomete indivíduos jovens e na maioria é do tipo esclerose nodular. Comprometimento exclusivo do mediastino é menos frequente (3% dos casos de linfoma de Hodgkin).

Apêndice

Aspectos técnicos de diagnóstico em patologia hematológica

Como em toda especialidade médica, a Hematologia pressupõe que o paciente tenha sido submetido a cuidadosa anamnese, exame físico e, pelo menos, hemograma completo. Esta abordagem conduz ao diagnóstico sindrômico, que permite avançar na propedêutica. Em muitos casos, é necessário o *estudo morfológico* dos órgãos hematopoéticos, principalmente da medula óssea e de linfonodos, para se chegar a um diagnóstico conclusivo. O estudo morfológico pode ser feito por exames citológicos ou biópsia. A amostra citológica tem a vantagem de poder ser obtida em qualquer consultório médico (por punção por agulha fina ou grossa) e ser rapidamente corada e analisada ao microscópio. Além disso, detalhes finos dos grânulos ou vacúolos citoplasmáticos e da distribuição da cromatina e nucléolos são mais bem visualizados com esse procedimento. A biópsia permite, além de razoável detalhe citológico, avaliação arquitetural do tecido, de necrose e de fibrose, que podem impedir a obtenção de material para avaliação citológica. Essas duas abordagens não são mutuamente excludentes, fazendo-se frequentemente na prática diária a combinação de ambas para a conclusão diagnóstica.

Biópsia linfonodal é indicada sempre que o linfonodo aumentar de volume progressivamente ou não regredir após algumas semanas de linfadenopatia. Nos processos inflamatórios agudos, os linfonodos costumam ser macios e elásticos, dolorosos e sensíveis à manipulação e revestidos por pele com sinais inflamatórios. Na fase de resolução, eles tornam-se mais firmes e elásticos, são móveis e indolores e perdem a sensibilidade à manipulação; ademais, costumam reduzir de tamanho em relação ao aumento inicial. Neoplasias em linfonodos geralmente evoluem com aumento de consistência à palpação, redução da mobilidade, diminuição ou ausência de dor e sensibilidade à manipulação; geralmente há progressão do volume do órgão, que pode ser, dependendo do tipo de neoplasia, muito lenta. Diagnóstico de neoplasia em linfonodos varia com a idade: em indivíduos abaixo de 30 anos, tal diagnóstico é menor do que 20%; acima de 50 anos, diagnóstico de malignidade passa para 60%. Na região inguinal, linfonodos com até 2 cm em seu maior eixo não devem causar maior preocupação, tanto em adultos quanto em crianças, pois em geral representam processo reacional.

Quando a lesão encontra-se em região de acesso mais difícil, como no mediastino ou no retroperitônio, pode ser utilizada a biópsia por agulha grossa guiada por exame de imagem. Embora o diagnóstico seja possível na maioria dos casos, a amostra pode não ser suficiente para avaliar a arquitetura tumoral, que é importante na clasificação de algumas neoplasias. Embora alguns especialistas experientes utilizem a biópsia por agulha para o diagnóstico de doenças do baço, este método não é difundido devido ao risco de sangramento, uma vez que o órgão é muito friável.

Após corretamente indicada, a retirada de amostras deve ser feita cuidadosamente, evitando-se fragmentação do órgão, pinçamento, esmagamento ou tração exagerada. Em seguida, é imprescindível que o espécime seja colocado em fixador histológico de boa qualidade, geralmente formalina tamponada a 10%, por 15 a 24 horas, e encaminhada imediatamente ao laboratório de Patologia. Este procedimento, simples e barato, permite adequada avaliação morfológica pelo patologista e o emprego de técnicas complementares. Infelizmente, a desatenção dos médicos e auxiliares a esse procedimento não é infrequente e leva a dificuldade ou mesmo a erros diagnósticos.

Uma vez analisados morfologicamente, os processos proliferativos podem levar a dúvidas diagnósticas: trata-se de processo reativo (hiperplásico) ou neoplásico? Se neoplásico, qual o tipo de neoplasia? (existem mais de 50 tipos de neoplasias hematológicas!). Nessas situações, os especialistas lançam mão de técnicas complementares, de forma hierarquizada, para definição diagnóstica. Os principais procedimentos complementares estão descritos a seguir.

▸ **Estudo citoquímico.** É feito com base na reação de certas substâncias com enzimas existentes em algumas células. Em geral, utilizam-se esfregaços citológicos secos ao ar, sobre os quais são aplicados reagentes que resultam em cores diferentes para os grânulos. A reação para cloroacetatoesterase, por exemplo, é positiva em células das séries granulocítica e monocítica; a reação com o Sudan negro ou para a mieloperoxidase revela grânulos citoplasmáticos dos elementos da série mieloide; a reação para a esterase inespecífica é positiva no citoplasma de células da série monocítica. O exame citológico pode ser feito em poucas horas e é muito útil na classificação de parte das leucemias agudas.

▸ **Imunocitoquímica.** Esta técnica permite avaliar marcadores mais ou menos específicos para cada linhagem celular, ou mesmo para diferentes estágios de diferenciação de uma mesma linhagem hematopoética. Tal avaliação baseia-se em reação antígeno-anticorpo, sendo que o patologista avalia a presença dessa reação por método visual. A técnica pode ser aplicada em esfregaços citológicos e cortes histológicos de tecidos fixados em formalina e incluídos em parafina. Quando se usam substâncias fluorescentes, a reação é visualizada em microscópio especial de fluorescência, podendo ser usadas substâncias fluorescentes de várias cores para diferentes anticorpos. Na rotina do patologista, é muito utilizada a técnica imuno-histoquímica, mediante a marcação de anticorpo com enzimas que reagem com corantes não fluorescentes e que podem ser visualizados ao microscópio de luz. Este procedimento permite avaliar não só a linhagem celular como também os detalhes morfológicos e arquiteturais de distribuição desses marcadores. Uma relação de marcadores é mostrada no Quadro 25.22.

▸ **Citometria de fluxo.** Utilizada sobretudo na classificação de neoplasias hematológicas. O método utiliza células em suspensão, obtidas geralmente por punção aspirativa, as quais são marcadas com anticorpos conjugados com substâncias fluorescentes e avaliadas por um sistema de *laser* que transmite as informações a um computador, o qual processa os dados encontrados. Mais de um marcador pode ser avaliado pelo método, já que o sistema é capaz de integrar as informações de uma única célula marcada por anticorpos conjugados a substâncias fluorescentes de cores diferentes. O método é muito rápido,

reprodutível e elimina boa parte da subjetividade dos métodos anteriores. Porém, os detalhes arquiteturais são perdidos e há necessidade de pessoal experiente e equipamentos de alto custo, não disponíveis na grande maioria dos laboratórios. Por ser muito sensível, o método permite também a pesquisa de doença residual mínima, desde que a neoplasia tenha marcadores diferentes dos elementos normais do sangue e tecidos hemopoéticos (p. ex., coexpressão de CD19 e CD5 na leucemia linfoide crônica B).

▸ **Hibridação molecular | Hibridação *in situ*.** A técnica baseia-se na detecção de segmentos de DNA ou de RNA por sondas complementares a esses segmentos. As sondas podem ser marcadas com substância fluorescente (hibridação *in situ* fluorescente, ou FISH) ou cromogênica (CISH). Como a imunocitoquímica, esta técnica pode ser aplicada em esfregaços citológicos ou em cortes histológicos de tecidos fixados em formalina e incluídos em parafina. O método é muito útil na avaliação de alterações numéricas de cromossomos e genes e em translocações. Com ele, pode-se detectar, por exemplo, translocações em *BCL-2, MYC* e *ALK* em cortes histológicos de linfomas. Hibridação *in situ* permite ainda identificar vírus em linfomas, como o EBV em linfoma de Hodgkin clássico, linfoma de Burkitt e linfoma T/NK nasal.

▸ **Técnicas moleculares em suspensão de células.** A reação em cadeia da polimerase (PCR) e suas variantes (RT-PCR, com transcrição reversa, para detecção de RNA, e PCR em tempo real, quantitativa) têm sido imprescindíveis na caracterização molecular de muitas neoplasias, para diagnóstico, determinação do prognóstico, definição de tratamento e para estudo de doença residual mínima. Trata-se de método altamente sensível que representa o padrão-ouro em certas situações. A pesquisa da mutação em *JAK2* em neoplasias mieloproliferativas crônicas negativas para o cromossomo Philadelphia pode ser feita por PCR; sua quantificação pode ser utilizada no acompanhamento da resposta terapêutica. Além da pesquisa de mutações pontuais, tais técnicas podem ser utilizadas na definição de subgrupos de uma mesma neoplasia com perfil gênico heterogêneo, com implicações prognósticas e terapêuticas, como é o caso da subclassificação dos linfomas difusos de grandes células B, SOE, em subtipos moleculares de centro germinativo e pós-centro germinativo.

Para outras informações sobre métodos de análise em Patologia, ver Capítulo 2.

▸ Leitura complementar

ASANO, S. Granulomatous lymphadenitis. *J Clin Exp Hematopathol, 51(1)*: 1-16, 2012.

BAIN, BJ, CLARK, DM, LAMPERT, IA. Bone Marrow Pathology. 2nd ed, Oxford, Blackwell Science, 1992.

BENNET, JM, CATOVSKY, D, DANIEL, MT, *et al*. Proposal revised criteria of the classification of acute myeloid leukemia: a report of the French-American-British Cooperative Group. *Ann Intern Med*, *103*:620-625, 1985.

CAMPO, E, SWERDLOW, SH, HARRIS, NL, PILERI, S, STEIN, H, JAFFE, ES. The 2008 WHO classification of lymphoid neoplasms and beyond: evolving concepts and practical applications. *Blood, 117(19)*: 5019-32, 2011.

DAGA, G, MITTAL, V, SINGH, RJ, SOOD, N. Epithelial cyst of the spleen. *Journal of Indian Association of Pediatric Surgeons, 16(1):*18-20, 2011.

DALIA, S, SHAO, H, SAGATYS, E, CUALING, H, SOKOL, L. Dendritic cell and histiocytic neoplasms: Biology, diagnosis, and treatment. *Cancer Control, 21(4)*: 290-300, 2014.

DICKSTEIN, JI, VARDIMAN, JW. Hematopathologic findings in myeloproliferative disorders. *Sem Oncol, 22*:355-373, 1995.

FERRY, JA, HARRIS, NL. Atlas of Lymphoid Hyperplasia and Lymphoma. Philadelphia, W.B., Saunders Co., 1997.

FOSS, FM, ZINZANI, PL, VOSE, JM, GASCOYNE, RD, ROSEN, ST, TOBINA, K. Peripheral T-cell lymphoma. *Blood, 117(25)*: 6756-67, 2011.

FOUCAR, K. Diagnostic Pathology: Blood and Bone Marrow. Philadelphia (USA), Lippincott Williams & Wilkins, 2011.

GHIRARDELLI, ML, JEMOS, V, GOBBI, PG. Diagnostic approach to lymph node enlargement. *Haematologica, 84*: 242-7, 1999.

GOOD, DJ, GASCOYNE, RD. Atypical lymphoid hyperplasia mimicking lymphoma. *Hematol Oncol Clin N Am, 23*: 729-45, 2009.

GROSS, TG, TERMUHLEN, AM. Pediatric Non-Hodgkin Lymphoma. *Current Hematologic Malignancy Reports, 3*: 167-73, 2008.

GROTTO, HZW. Metabolismo do ferro: uma revisão sobre os principais mecanismos envolvidos em sua homeostase. *Rev Bras Hematol Hemoter, 30(5)*:390-7, 2008.

GUALCO, G, KLUMB, CE, BARBER, GN, WEISS, LM, BACCHI, CE. Pediatric lymphomas in Brazil. *Clinics, 65(12)*: 1267-78, 2010.

IANNITTO, E, TRIPODO, C. How I diagnose and treat splenic lymphomas. *Blood, 117 (9)* 2585-2595, 2011.

INGLE, SB, HINGLE, CR, PATRIKE, S. Epithelial cysts of the spleen: A minireview. *World Journal of Gastroenterology, 20(38)*:13899-13903, 2014.

JAFFE, ES, HARRIS, NL, STEIN, H, VARDIMAN, JW. Tumors of Haematopoietic and Lymphoid Tissues. World Health Organization Classification of Tumors. Pathology & Genetics. Lyon, IARC Press, 2001.

KOJIMA, M, NAKAMURA, S, MOTOORI, T *et al.* Follicular hyperplasia presenting with a marginal zone pattern in a reactive lymph node lesion. *APMIS, 110(4)*:325-31, 2002.

LIST, AF, JACOBS, A. Biology and pathogenesis of the myelodisplastic syndromes. *Sem Oncol*, *19*:14-24, 1992.

MAUCH, PM, ARMITAGE, JO, DIEHL, V, HOPPE, RT, WEISS, LM, (eds). Hodgkin's disease. Philadelphia, Lippincott, Williams & Wilkins, 1999.
MCKENNA, RW, BRUNNING, R.D. Tumors of the Bone Marrow. Atlas of Tumor Pathology Series, 3rd serie, fascicle 9, 1994.
MEDEIROS, JM. Diagnostic Pathology: Lymph Nodes and Spleen with Extranodal Lymphomas. Philadelphia (USA), Lippincott Williams & Wilkins, 2011.
MENON, MP, PITTALUGA, S, JAFFE, ES. The histological and biological spectrum of diffuse large B-cell lymphoma in the World Health Organization Classification. *Cancer J, 18*: 411-20, 2012.
MILLS, SE. Histology for pathologists. 4th ed. Philadelphia: Wolters Kluwer Health/Lippincott Williams & Wilkins, 2012.
NAEIM, F. Pathology of Bone Marrow. 2nd ed. Baltimore, Williams & Wilkins, 1998.
NEIMAN, RS, ORAZI, A. Disorders of the Spleen. Philadelphia, W.B. Saunders Co., 1999.
OK, CY, LI, L, YOUNG, KH. EBV-driven B-cell lymphoproliferative disorders: from biology, classification and differential diagnosis to clinical management. *Experimental & Molecular Medicine, 47*: e132, 2015.
ORAZI, A. Histopathology in the diagnosis and classification of acute myeoloid leukemia, myelodysplastic syndromes, and myelodysplastic/myeloproliferative diseases. *Pathobiology, 74*: 97-114, 2007.
ORAZI, A, FOUCAR, K, KNOWLES, D, WEISS, LM. Knowles Neoplastic Hematopathology, 3rdEd. Philadelphia (USA), Lippincott Williams & Wilkins, 2013.
PAES, RP, VASSALLO, J, ALVES, AC, MENEZES, Y, SIQUEIRA, SAC, ALDRED, V, SOARES, F, MORAES, JC. Classificação da Organização Mundial de Saúde para as neoplasias dos tecidos hematopoético e linfoide: proposta de padronização terminológica em língua portuguesa do grupo de Hematopatologia da Sociedade Brasileira de Patologia. *J. Bras. Patol., 38*: 237-239, 2002.
PUIG-SUREDA, IT, SANTOS, AO, BUSQUETS, CXR, QUINTILLA, IE, TERRADES, SB.Fusion esplenogonadal. Presentación de un caso. *Actas Urol Esp, 31(5):*559-561, 2007.
RANA, APS, KAUR, M, SINGH, P, MALHOTRA, S, KUKA, AS. Splenic Epidermoid Cyst – A Rare Entity. *Journal of Clinical and Diagnostic Research, 8(2):*175-176, 2014.
RASHEED, K, ZARGAR, SA, TELWANI, AA. Hydatid Cyst of Spleen: A Diagnostic Challenge. *North American Journal of Medical Sciences, 5(1):*10-20, 2013.
RICHARD, D, FREMONT, MD, TODD, W, RICE, Splenosis: A Review. *South Med J, 100(6):*589-593, 2007.
ROSENBERG, TL; NOLDER, AR. Pediatric cervical lymphadenopathy. *Otolaryngol Clin N Am 47*: 721-31, 2014.
RAMOS DA SILVA, S, ELGUI DE OLIVEIRA, D. HIV, EBV and KSHV: Viral cooperation in the pathogenesis of human malignancies. *Cancer Letters, 305*: 175-85, 2011.
SWERDLOW, SH, CAMPO, E, HARRIS, NL *et al*. WHO Classification of Tumours of Haematopoietic and Lymphoid Tissue. Lyon (France): IARC, 2008.
VARDIMAN, JW. The World Health Organization (WHO) classification of tumors of the hematopoietic and lymphoid tissues: An overview with emphasis on the myeloid neoplasms. *Chemico-Biological Interactions, 184*: 16-20, 2010.
VASSALLO, J; PAES, RP; SOARES, FA *et al*. Histological classification of 1025 cases of Hodgkin`s lymphoma from the state of São Paulo, Brazil. *São Paulo Med J, 123:* 134-6, 2005.
ZERBINI, MCN, SOARES, FA, MORAIS, JC *et al*. Classificação dos tumores hematopoéticos e linfoides de acordo com a OMS: padronização da nomenclatura em língua portuguesa, 4ª edição. *J Brasil Patol Med Lab, 47(6)*: 643-8, 2011.
WEISS, LM; O'MALLEY, D. Benign lymphadenopathies. *Modern Pathology, 26*: S88–S96, 2013.
WEISS, G, GOODNOUGH, LT. Anemia of chronic disease. *N Eng J Med*, *352*: 1011-23, 2005.

26

Sistema Nervoso

José Eymard Homem Pittella ■ Sergio Rosemberg ■ Myriam Dumas Hahn ■ Leila Chimelli ■ Lea Tenenholz Grinberg ■ Helmut Heinsen ■ Luciano Neder

▶ Encéfalo | Medula espinhal

■ Reações e lesões básicas dos neurônios e células gliais

O estudo das doenças do sistema nervoso central (SNC) pressupõe o conhecimento, entre outros, da estrutura e das funções de suas células: neurônios, astrócitos, oligodendrócitos, epêndima e micróglia (Quadro 26.1). Altamente especializado e suscetível de sofrer diversas formas de agressão, o tecido nervoso apresenta reações e lesões celulares que dependem do tipo, da intensidade e da duração do agente agressor, das características morfológicas e funcionais de seus componentes celulares e da integridade das comunicações intercelulares.

Quase todas as afecções do sistema nervoso (SN) podem provocar atrofia, degeneração, necrose, apoptose, hipertrofia ou proliferação de suas células. Em muitos casos, tais alterações são semelhantes e independentes dos diversos agentes causais sendo, portanto, inespecíficas. Em algumas doenças, tais lesões são peculiares, ou pelo menos mais comuns do que em outras. Para melhor conhecimento e interpretação das diversas doenças do SN e para evitar repetições, é necessário primeiro estudar as reações e lesões básicas antes da exposição sistemática dos processos patológicos do SN.

Alterações neuronais

▸ **Lesões do corpo celular.** Quando agredida, a célula nervosa pode reagir com alterações mínimas ou graves, agudas ou crônicas, evolutivas ou não, de forma específica ou inespecífica. A dispersão dos corpúsculos de Nissl e sua dissolução em torno do núcleo são denominadas *cromatólise* (Figura 26.1). Trata-se de reação precoce, reversível e que corresponde ao desarranjo do retículo endoplasmático rugoso, que fica constituído somente por numerosos polirribossomos livres e fragmentos dispersos do retículo endoplasmático, sem as lamelas paralelas características. Cromatólise ocorre especialmente nos grandes neurônios motores após interrupção da continuidade dos axônios (axotomia) nos nervos periféricos; o processo associa-se a aumento do RNA ribossômico e da síntese proteica para a regeneração axonal, sendo por isso mesmo denominada *reação axonal* ou retrógrada. A interrupção da continuidade axonal ativa moléculas relacionadas com a sinalização celular (cinases), síntese local de proteínas transportadoras (p. ex., importina e vimentina) que se ligam a moléculas sinalizadoras diversas e à proteína transportadora dineína, e ativação de fatores de transcrição, resultando em alteração na expressão gênica de proteínas associadas ao crescimento axonal, como GAP-43, CAP-23, Sprr1a, actina, tubulina, neuropeptídeos e fatores de crescimento. *Tumefação celular* resulta demodificações na permeabilidade da membrana citoplasmática, na qual o contorno do neurônio torna-se abaulado, enquanto diminui a basofilia do citoplasma, como em algumas doenças neurodegenerativas. Quando mais avançada, a tumefação assume aspecto vacuolar e estende-se para o neurópilo, como nas doenças por príons, sendo denominada nesses casos *degeneração espongiforme*. Em alguns processos crônicos, no envelhecimento e na atrofia transináptica, pode haver retração do corpo neuronal com basofilia citoplasmática e hipercromasia nuclear, aspecto conhecido como *atrofia neuronal simples* (Figura 26.2). Acúmulo de lipofuscina constitui a *atrofia pigmentar*. Na isquemia, além de retração do corpo celular coexistem hipereosinofilia citoplasmática e retração do núcleo, o qual adquire forma triangular, seguido de cariopicnose ou cariólise (necrose isquêmica, denominada *neurônio isquêmico* ou *"vermelho"* – Figura 26.3).

Quadro 26.1 Principais funções de neurônios, astrócitos, oligodendrócitos, epêndima e micróglia no sistema nervoso em desenvolvimento e maduro
Neurônios
Receber, processar, armazenar, integrar, conduzir e transmitir informação
Astrócitos
Interação com os neurônios durante seu desenvolvimento, participando na orientação da migração neuronal e do crescimento dendrítico e axonal; produção de matriz extracelular, de moléculas de adesão e de fatores neurotróficos que atuam no desenvolvimento e manutenção do SNC; síntese e armazenamento de glicogênio, interação metabólica com neurônios, captação de glutamato, K+ e amônia, com consequente efeito neuroprotetor; isolamento de sinapses, modulação da atividade microglial e de células imunocompetentes, por meio da produção de citocinas; participação nos processos reparativos do SNC; regulação do transporte de água ao nível da barreira hematoencefálica mediada pela aquaporina-4, uma proteína transportadora de água presente na membrana celular; barreira entre o tecido nervoso e a pia-máter (glia limitante externa) e, juntamente com o epêndima, barreira entre o encéfalo e o liquor (glia limitante

interna)
Oligodendrócitos
Mielinogênese e manutenção da estabilidade da bainha de mielina; interação morfofuncional com o axônio
Epêndima e epitélio do plexo coroide
Barreira entre o encéfalo e o liquor exercida pelo epêndima, e secreção liquórica, mediada principalmente pela proteína transportadora de água aquaporina-1, localizada na membrana apical do epitélio do plexo coroide
Micróglia
Remoção de restos celulares decorrentes de apoptose durante o desenvolvimento do SNC; como macrófago residente no SNC, torna-se ativada em várias lesões do tecido nervoso, sofre proliferação, expressa antígenos da superfície (MHC II), funciona como célula apresentadora de antígenos e produz citocinas

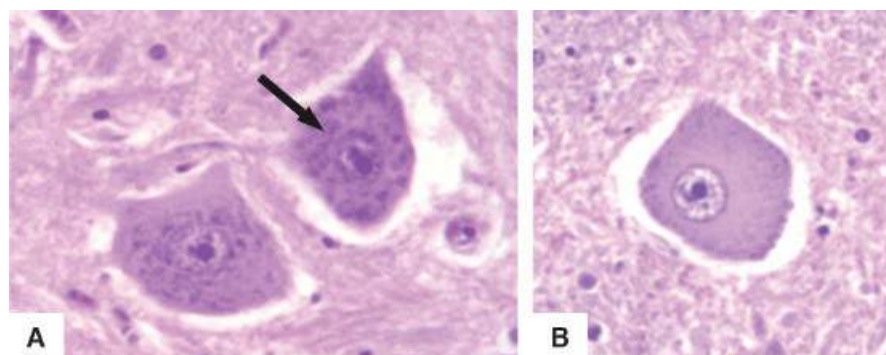



Figura 26.1 Cromatólise. **A.** Dois neurônios normais, com destaque para os corpúsculos de Nissl (*seta*). **B.** Neurônio com cromatólise, notando-se a dissolução desses corpúsculos.

Doenças genéticas envolvendo deficiência de enzimas lisossômicas resultam em acúmulo do substrato no citoplasma de neurônios, tornando-o abaulado e espumoso, com o núcleo deslocado para a periferia, como ocorre nas neurolipidoses (ver Figura 26.34), mucopolissacaridoses, lipofuscinoses e glicogenoses. Exemplo de depósito de polímeros de glicose é o *corpo de Lafora* (ver Figura 26.43), encontrado na doença de Lafora.

Em diversas doenças neurodegenerativas, surgem inclusões proteicas intracitoplasmáticas neuronais. Na doença de Alzheimer, em idosos mentalmente sadios e em várias outras doenças, podem ser encontrados novelos de neurofibrilas em torno dos núcleos ou ocupando todo o pericário (*emaranhados neurofibrilares de Alzheimer*, ver Figura 26.103), resultantes principalmente do acúmulo da proteína *tau* hiperfosforilada; neurônios do setor CA1 do hipocampo e do subículo podem conter no citoplasma vacúolos com grânulos centrais basófilos ou argirófilos (*degeneração granulovacuolar*), originários provavelmente da degradação parcial de proteínas do citoesqueleto nos lisossomos, além de estruturas em forma de bastão ou ovoides, intensamente eosinofílicas, nos prolongamentos neuronais adjacentes ao pericário, imunorreativas para actina e proteínas que se ligam à actina, denominadas *corpos de Hirano*. Na doença de Pick, podem aparecer no citoplasma inclusões imunorreativas para a proteína *tau*, conhecidas como *corpos de Pick* (ver Figura 26.107 B). Na doença de Parkinson, na demência por corpos de Lewy e em algumas outras doenças neurodegenerativas, os neurônios mostram, no citoplasma, corpúsculos exibindo imunorreatividade para α-sinucleína (proteína envolvida na homeostase da vesícula pré-sináptica), constituindo o *corpo de Lewy* (ver Figura 26.105 C a F).

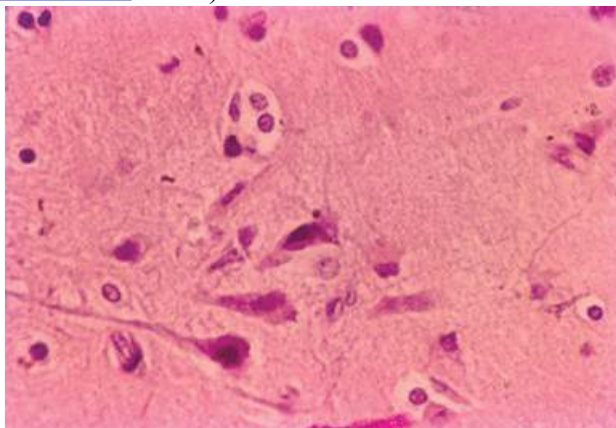



Figura 26.2 Atrofia neuronal simples. Notar neurônios retraídos e hipercorados. Comparar com a Figura 26.1 A.

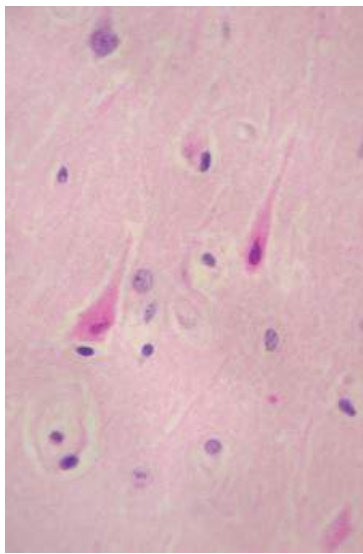



Figura 26.3 Neurônios isquêmicos ou "vermelhos". Comparar com a Figura 26.1 A.

Em doenças virais, podem aparecer *corpúsculos de inclusão nucleares* ou *citoplasmáticos* resultantes da replicação viral, como os intranucleares em neurônios e células gliais na encefalite herpética (ver Figura 26.82), na panencefalite esclerosante subaguda, na encefalite pelo citomegalovírus e na leucoencefalopatia multifocal progressiva (ver Figura 26.86). Na raiva, o característico corpúsculo de inclusão citoplasmático (*corpúsculo de Negri*, ver Figura 26.80 A) é diagnóstico da doença.

▸ **Lesões dos dendritos.** Embora possam sintetizar proteínas, os dendritos dependem também de várias proteínas sintetizadas no pericário e transportadas pelos microtúbulos até suas ramificações mais distais. Redução da ramificação dendrítica é encontrada no envelhecimento, na doença de Alzheimer e após axotomia. Alterações no padrão da ramificação dendrítica e na forma e no número de espinhos são encontradas em algumas doenças associadas a retardamento mental (p. ex., síndrome de Down) e na epilepsia do lobo temporal.

▸ **Lesões do axônio.** Secção do axônio provoca degeneração e fragmentação do segmento distal, acompanhada de desintegração da bainha de mielina, formando pequenos blocos ovoides de axônios envolvidos por mielina, constituindo a *degeneração walleriana*. No SNC, no entanto, esse processo não ocorre. Lesão axonal aguda é um achado comum em traumatismos cranioencefálicos. No início da lesão axonal, não há ruptura (*axotomia primária*), mas interrupção segmentar do fluxo axonal, seguida de tumefação e fragmentação do segmento axonal afetado (*axotomia secundária*, ver Figura 26.70). Em doenças neurodegenerativas da infância (p. ex., distrofia neuroaxonal infantil e neurodegeneração associada à pantotenatocinase) os axônios apresentam dilatações fusiformes semelhantes a um "torpedo", ou dilatações esféricas de distribuição segmentar (ver Figura 26.44).

Alterações das células gliais

▸ **Astrócitos.** São poucas as alterações morfológicas dos astrócitos, que podem sofrer tumefação, necrose, hipertrofia e proliferação, sobretudo nos processos de reparação do tecido nervoso. *Tumefação de astrócitos*, por acúmulo de sódio e água intracitoplasmáticos, ocorre na isquemia, em algumas intoxicações e nos traumatismos cranioencefálicos, constituindo uma das alterações mais importantes no edema cerebral citotóxico. Tumefação astrocitária parece depender do aumento da expressão de aquaporina-4, proteína presente em grande quantidade na membrana celular dos astrócitos, particularmente nos seus pés vasculares, envolvida na regulação do transporte de água através da barreira hematoencefálica (ver próximo tópico deste capítulo). Na degeneração hepatolenticular (doença de Wilson), no *shunt* portossistêmico, na encefalopatia hepática e nos distúrbios genéticos do ciclo da ureia surgem astrócitos peculiares, chamados de *astrócitos de Alzheimer do tipo II*, caracterizados por núcleos vomumosos, com nucleoplasma claro, opticamente vazio, cromatina agregada junto à membrana nuclear e nucléolos evidentes, assemelhando-se aos dos neurônios. Diferentemente dos astrócitos normais, essas células não expressam GFAP (*glial fibrillary acidic protein*). Os astrócitos contêm a enzima glutamina sintetase, responsável pela transformação do glutamato (um dos aminoácidos excitatórios) em glutamina a partir da amônia. Astrócitos atuam na proteção dos neurônios frente aos aminoácidos excitatórios e contra os efeitos tóxicos da concentração elevada de amônia; as células de Alzheimer tipo II representam uma reação astrocitária em situações de hiperamoniemia. A tumefação astrocitária nesses casos parece depender também do aumento da aquaporina-4. Elevação da amônia resulta em estresse oxidativo, ativação de cinases de proteínas ativadas por mitógenos e mudança na permeabilidade mitocondrial (abertura de poro na membrana mitocondrial), contribuindo para o aumento de expressão da aquaporina-4. Na leucoencefalopatia multifocal progressiva, infecção viral causada pelo vírus JC, os astrócitos exibem grandes núcleos pleomórficos e hipercromáticos, bizarros, semelhantes aos encontrados em neoplasias (ver Figura 26.86).

Nos processos reparativos e reacionais, como em torno de infartos, abscessos e tumores, em doenças desmielinizantes e após perda neuronal de qualquer natureza, ocorre *gliose* ou *astrocitose fibrilar* ou *astrocitose reacional*, na qual o corpo

celular aumenta de volume, o núcleo torna-se irregular e excêntrico e o citoplasma é abundante, homogêneo e eosinófilo, com prolongamentos grosseiros que se ramificam simetricamente a partir do pericário. O pericário e os prolongamentos exibem aumento na expressão da proteína GFAP. Esses astrócitos reativos, também conhecidos como *gemistocíticos* (Figura 26.4), são característicos da astrocitose fibrilar. Conforme o padrão do arranjo dos astrócitos e das fibras gliais, a gliose pode ser: (1) *gliose anisomorfa*, ao redor de áreas de infarto, em que os astrócitos se dispõem irregularmente com fibras gliais orientadas em todas as direções; (2) *gliose isomorfa*, em lesões crônicas do cerebelo com perda das células de Purkinje, nas quais a proliferação astrocitária (glia de Bergmann) forma uma fileira de células no lugar ocupado pelas células de Purkinje, enquanto as fibras gliais se arranjam ordenadamente na camada molecular, perpendicularmente à pia-aracnoide.

As *fibras de Rosenthal*, que aparecem em áreas de gliose antiga e intensa e no astrocitoma pilocítico, são estruturas ovaladas ou alongadas, às vezes em forma de cenoura, intensamente eosinófilas, constituídas de GFAP, ubiquitina e αβ-cristalina (ver Figura 26.120).

Os *corpos amiláceos*, arredondados, laminados, hialinos, basófilos e PAS-positivos, são constituídos principalmente de polímeros de glicose (poliglicosanos). São encontrados nos prolongamentos distais dos astrócitos, sendo vistos nas regiões subpiais, perivasculares e subependimárias, além de áreas de gliose relacionadas com perda neuronal seletiva. O número deles aumenta com o envelhecimento.

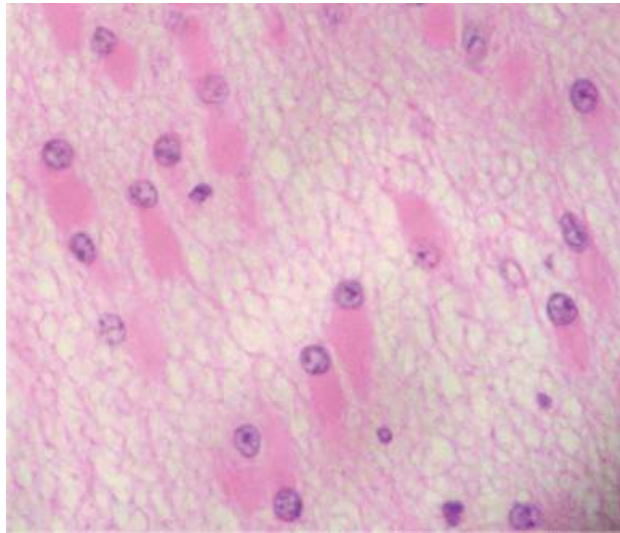



Figura 26.4 Astrocitose fibrilar ou gliose. Astrócitos volumosos, com citoplasma amplo e acidófilo e núcleo excêntrico, conhecidos como astrócitos gemistocíticos.

▸ **Oligodendrócitos.** As doenças por lesões primárias na bainha de mielina constituem o tópico deste capítulo intitulado *Doenças desmielinizantes*. Nas áreas de destruição da bainha de mielina, há redução do número de oligodendrócitos, picnose e cariorrexe nas células remanescentes. Nas fases iniciais do processo, a mielina torna-se tumefeita, vacuoliza-se e se fragmenta, sendo fagocitada por macrófagos, que acumulam produtos de degradação da mielina (gorduras neutras). Embora em condições normais não haja reposição de oligodendrócitos, desmielinização pode ser seguida de *remielinização* feita por novos oligodendrócitos originados a partir da proliferação, migração e diferenciação de células precursoras. Na leucoencefalopatia multifocal progressiva, há inclusões virais características nos núcleos dos oligodendrócitos (ver Figura 26.86). Em algumas doenças neurodegenerativas, aparecem inclusões intracitoplasmáticas nos oligodendrócitos imunorreativas para a proteína tau (p. ex., paralisia supranuclear progressiva e degeneração corticobasal) e α-sinucleína (atrofia de múltiplos sistemas).

▸ **Epêndima.** Lesões crônicas com descontinuidade do epitélio ependimário associam-se a proliferação focal de astrócitos subependimários e intensa deposição de fibras gliais, formando granulações diminutas na superfície ventricular, denominadas *nódulos gliais subventriculares* ou *granulações subependimárias*. Na infecção pelo citomegalovírus, encontram-se inclusões virais nas células ependimárias.

▸ **Micróglia.** Em várias lesões do tecido nervoso, a micróglia responde com proliferação, expressão de moléculas de adesão e MHC I e II (atua como célula apresentadora de antígeno), produção de citocinas e mudança na morfologia, caracterizando a *micróglia ativada*. Esta é encontrada em: (1) proliferação e atividade fagocitária, em que essas células e monócitos provenientes do sangue tornam-se globosos e carregados de restos celulares e lipídeos (*macrófagos espumosos* ou *xantomizados* ou *células granulogordurosas* (Figura 26.5), presentes em grande número nos infartos cerebrais e em doenças desmielinizantes (p. ex., na esclerose múltipla); (2) proliferação difusa ou nodular ao redor de neurônios lesados, neste caso constituindo os *nódulos microgliais* (Figura 26.6) e as figuras de *neuroniofagia* (ver Figura 26.78), vistos em encefalites virais e em torno de neurônios isquêmicos; (3) transformação em células alongadas ou em bastão (*células em bastão* ou *em charuto*), presentes em processos inflamatórios crônicos, como na neurossífilis (paralisia geral do insano; (4) transformação em células gigantes multinucleadas, como na encefalite pelo HIV (ver Capítulo 33) e na doença de Krabbe (ver Figura 26.35) ou leucodistrofia de células globoides (doença lisossômica).

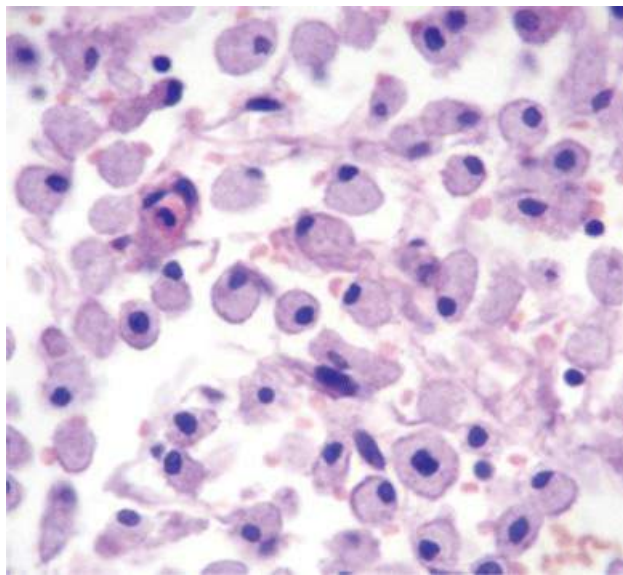



Figura 26.5 Macrófagos espumosos ou células granulogordurosas no infarto cerebral.

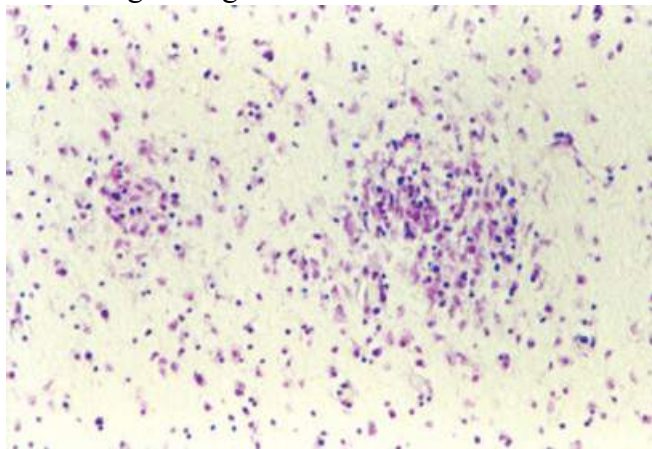



Figura 26.6 Nódulos microgliais na encefalite chagásica.

▸ Síndrome de hipertensão intracraniana

O compartimento intracraniano é preenchido pelo encéfalo (cerca de 1.400 mL), sangue (100 a 150 mL) e liquor (100 a 200 mL). Após a ossificação das suturas cranianas, a caixa craniana torna-se rígida e inelástica. Aumento da pressão no interior do crânio surge quando há *lesão expansiva* ou *que resulta em efeito de massa*, que aumenta o volume encefálico ou de outros compartimentos intracranianos (p. ex., extradural, subdural, ventricular) de forma rápida ou progressiva, como acontece em neoplasias primárias e metastáticas, abscesso, lesões infecciosas pseudotumorais, hemorragias, hidrocefalia e edema cerebral.

Quando existe lesão expansiva intracraniana, o encéfalo procura adaptar-se à nova condição, reduzindo primeiramente o espaço liquórico intraventricular e subaracnóideo e, posteriormente, o compartimento intravascular (especialmente venoso). Tais modificações são denominadas *compensação espacial* e podem, durante algum tempo, impedir ou minimizar os efeitos do aumento da pressão intracraniana. Com o aumento do tamanho da lesão expansiva e por estar o encéfalo contido dentro de uma cavidade rígida, este mecanismo compensatório torna-se ineficaz, instalando-se *hipertensão intracraniana* quando a pressão medida no compartimento liquórico ultrapassa 15 mmHg. A seguir, serão descritos o edema cerebral e as alterações morfológicas do encéfalo na síndrome de hipertensão intracraniana.

■ Edema cerebral

Edema cerebral é o acúmulo anormal de líquido no espaço intra e/ou extracelular do tecido nervoso, localizado ou difuso, resultando em aumento do volume encefálico. Edema cerebral pode resultar de aumento da permeabilidade capilar cerebral (lesão da barreira hematoencefálica – BHE), isquemia cerebral, aumento da pressão intraventricular ou diminuição da osmolaridade do plasma, que, em conjunto ou isoladamente, aumentam a passagem de água, eletrólitos e proteínas plasmáticas para o tecido nervoso.

A BHE reside no endotélio capilar cerebral, o qual difere dos demais endotélios por apresentar: (a) junções íntimas (*tight junctions*) interendoteliais contendo diversas proteínas (ocludina, claudina, JAM, *zonula occludens* – ZO-1, ZO-2, ZO-3), mais visíveis nos locais de união das membranas citoplasmáticas; (b) poucas cavéolas ou vesículas citoplasmáticas de micropinocitose, cujo principal componente é a caveolina-1, proteína da membrana celular; (c) ausência de poros ou fenestrações. O pequeno número de microvesículas pinocitóticas em condições normais sugere pouco transporte transendotelial. Existe também expansão dos prolongamentos dos astrócitos (*pés vasculares*, Figura 26.7 A), que ficam

dispostos em torno do capilar. Os prolongamentos astrocitários contêm grande quantidade de aquaporina-4, uma proteína transportadora de água presente na membrana celular envolvida na regulação do transporte de água através da BHE (Figura 26.7 B). O edema cerebral pode ser vasogênico, celular (citotóxico), intersticial e hiposmótico, os quais são definidos a seguir:

- **Edema vasogênico.** É o mais comum e tem como causas hemorragia cerebral, infarto cerebral, abscesso cerebral, neoplasias intracranianas, traumatismos cranioencefálicos, crises convulsivas, encefalopatia hipertensiva, radiação e intoxicação por chumbo; o edema forma-se ao redor dessas lesões. Edema vasogênico resulta da maior atividade pinocítica do endotélio associada a aumento da expressão de caveolina-1, seguida da diminuição da expressão de proteínas das junções íntimas e separação delas (lesão da BHE), produzindo aumento da permeabilidade capilar e passagem de líquido para o interstício. O acúmulo de líquido é maior na substância branca, porque nela o espaço extracelular é mais frouxo, mais aberto e menos resistente do que o da substância cinzenta, onde a densidade celular e as conexões entre as células são maiores, tornando o interstício muito reduzido e mais resistente ao acúmulo de líquido. À microscopia de luz, observa-se expansão do espaço extracelular, dissociação das fibras nervosas, tumefação e vacuolização da mielina e diminuição da afinidade tintorial, corando-se a substância branca mais palidamente pela eosina. Quando o edema é prolongado, a área exibe astrocitose fibrilar e fragmentação e perda parcial da mielina, a qual é fagocitada por macrófagos
- **Edema celular ou citotóxico.** Resulta de isquemia regional por obstrução vascular por redução global, transitória ou permanente, do fluxo sanguíneo cerebral. Outras causas são *shunt* portossistêmico, encefalopatia hepática e distúrbios genéticos do ciclo da ureia. Com a redução da oferta de O_2, há diminuição de ATP e redução na atividade da ATPase Na^+/K^+-dependente, alterando o transporte ativo de íons através das membranas celulares, com acúmulo de Na^+ no compartimento intracelular, aumento da osmolaridade e entrada de água na célula, especialmente em astrócitos; estes são mais suscetíveis a tumefação pela localização pericapilar de seus prolongamentos e de seu papel na captação de K^+ e glutamato, tornando-os mais sujeitos à sobrecarga osmótica e ao influxo de água. O edema celular é reversível, mas nos casos de isquemia prolongada pode associar-se a isquemia irreversível. O termo citotóxico, como é também designado, não é apropriado, pois subentende um mecanismo tóxico, encontrado apenas em algumas intoxicações
- **Edema intersticial.** Surge na hidrocefalia obstrutiva por obstáculo na circulação liquórica e aumento da pressão intraventricular, forçando o liquor a passar através do epêndima para a substância branca periventricular. O líquido do edema tem a mesma composição do liquor
- **Edema hiposmótico.** Deve-se à diminuição da osmolaridade plasmática por infusão intravenosa de grande quantidade de solução salina ou glicosada, secreção inapropriada de hormônio antidiurético ou depleção aguda de sódio, resultando em hiponatremia (< 120 mmol/L), entrada de água nos espaços extracelulares do tecido nervoso e no interior dos astrócitos.

Em alguns casos, o edema tem mais de um mecanismo, como nas meningites, em que atuam componentes celular, vasogênico e intersticial, ou em traumatismos cranioencefálicos, quando coexistem edema vasogênico e celular. Em condições experimentais (p. ex., isquemia focal e traumatismo) e em algumas doenças humanas (neoplasias malignas, como glioblastoma e carcinoma metastático), o edema associa-se a aumento da expressão de aquaporina-4 nos astrócitos neoplásicos (glioblastoma) e não neoplásicos em torno da lesão (carcinoma metastático), sugerindo que a regulação para cima desse processo de transporte de água pode também contribuir para o edema. A Figura 26.8 resume os fatores envolvidos nos dois principais tipos de edema cerebral e suas consequências mais importantes.

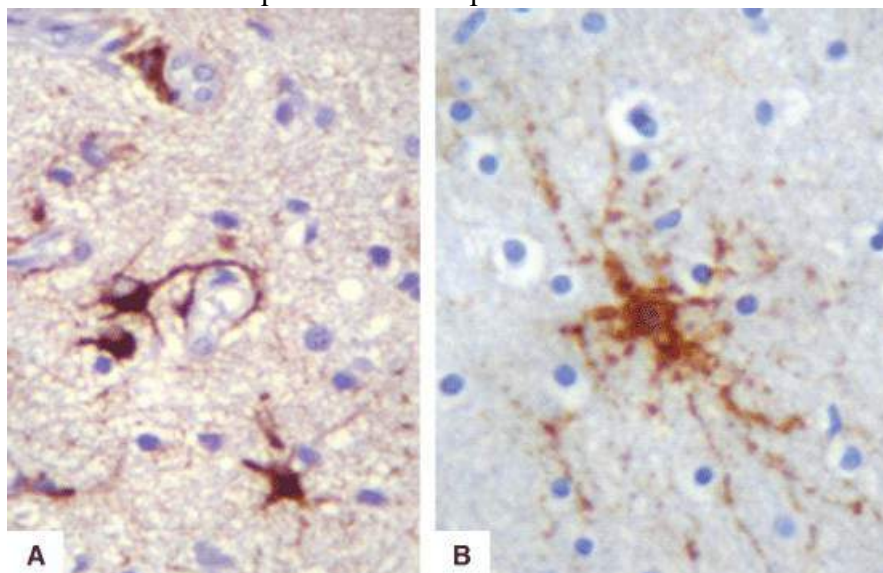



Figura 26.7 **A.** Astrócito com prolongamento terminando em capilar cerebral (pé vascular), no centro da figura. Imuno-histoquímica para GFAP. **B.** Prolongamentos astrocitários mostrando expressão de aquaporina-4. Imuno-histoquímica para aquaporina-4.

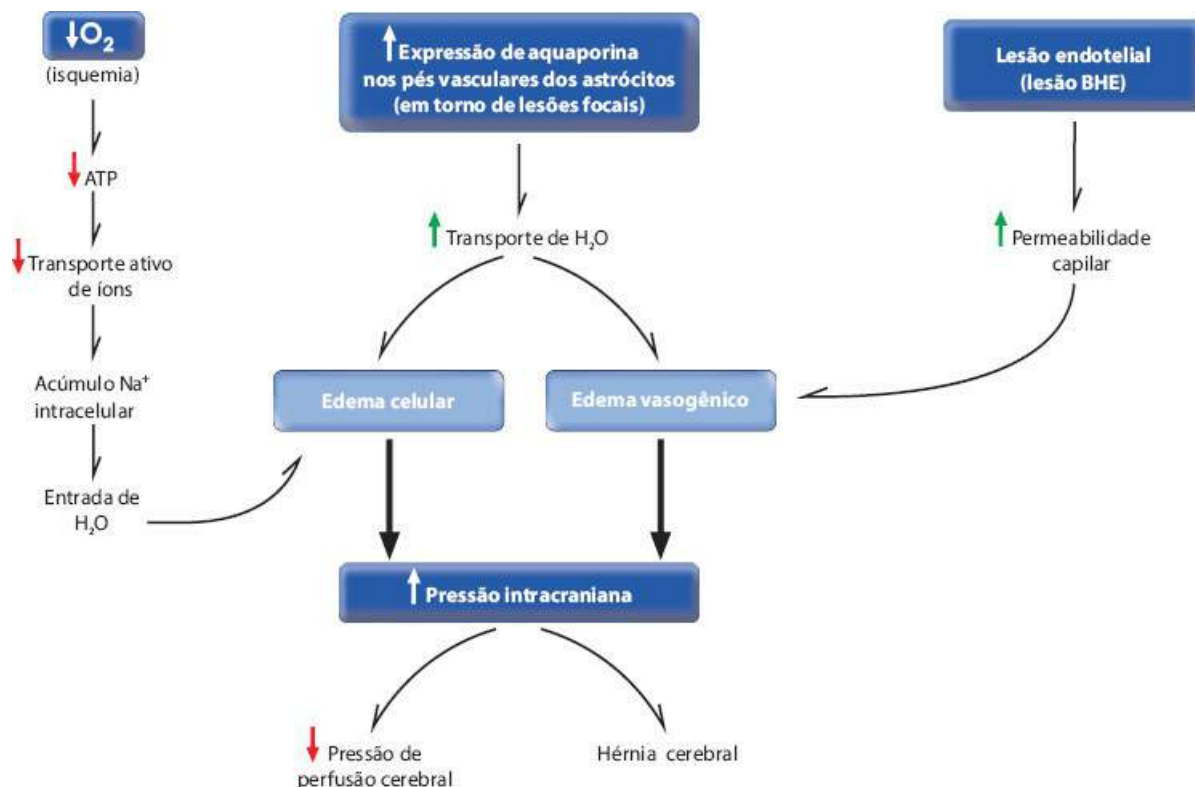



Figura 26.8 Principais mecanismos de formação do edema cerebral vasogênico e celular e suas consequências. BHE = barreira hematoencefálica.

O cérebro mostra-se aumentado de volume e de peso, com giros achatados, sulcos apagados, redução do espaço subaracnóideo e dura-máter tensa. A superfície de corte é úmida e brilhante, com expansão e diminuição da consistência da substância branca adjacente às lesões associadas ao edema. Por causa da tumefação do tecido nervoso, há redução das cavidades ventriculares (Figura 26.9).

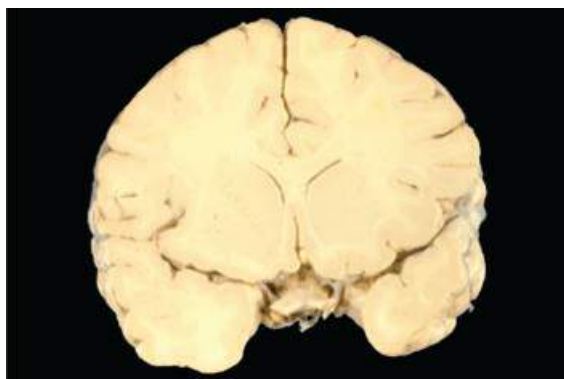



Figura 26.9 Edema cerebral. Achatamento dos giros e colabamento ventricular.

■ Consequências da hipertensão intracraniana

O aumento da pressão intracraniana (PIC) resulta em duas consequências graves e potencialmente fatais: (1) distorção e deslocamento de partes do encéfalo de um compartimento de maior pressão para outro de menor pressão, constituindo as *hérnias cerebrais*; (2) redução da pressão de perfusão cerebral (PPC), que ocorre quando são ultrapassados os mecanismos adaptativos, uma vez que a PPC é a diferença entre a pressão arterial sistólica média e a PIC. As hérnias estão descritas a seguir; as alterações na PPC serão comentadas adiante no tópico *encefalopatia hipóxico-isquêmica*.

Hérnia cerebral

Hérnia cerebral é o deslocamento de partes do encéfalo de um compartimento intracraniano para outro, sendo a direção da hérnia determinada pela diferença de pressão existente entre os dois compartimentos. As hérnias mais importantes são: (a) *giro do cíngulo*; (b) *giro para-hipocampal* (*úncus*); (c) *tonsilas cerebelares*. Essas são as *hérnias internas*. Existe ainda a

hérnia externa, que é o deslocamento de partes do encéfalo para fora do crânio através de orifício de craniotomia.

Hérnia do giro do cíngulo (supracalosa)

Quando uma lesão expansiva se localiza na região frontoparietal de um hemisfério cerebral, pode haver deslocamento lateral do giro do cíngulo para o lado oposto, por baixo da borda livre da foice do cérebro. Quando a lesão expansiva atinge volume considerável, estruturas da linha média, como o III ventrículo, septo pelúcido, artérias pericalosas, tálamo e hipotálamo podem também ser desviados para o lado oposto (Figura 26.10). O deslocamento do giro do cíngulo é bem tolerado clinicamente; em alguns casos, porém, pode comprimir as artérias pericalosas e causar infarto no córtex frontoparietal parassagital, resultando em déficit motor e sensitivo dos membros inferiores.

Hérnia do giro para-hipocampal

Ocorre quando o úncus (porção anteromedial do giro para-hipocampal) ou todo o giro para-hipocampal, localizado no lobo temporal, deslocam-se para o compartimento infratentorial através do espaço entre a borda da incisura do tentório e o pedúnculo cerebral. Essa hérnia se forma nas lesões expansivas do lobo temporal homolateral ou da porção lateral do hemisfério cerebral. O giro para-hipocampal herniado pode sofrer necrose hemorrágica, por redução do suprimento sanguíneo. Em consequência dessa hérnia, podem ocorrer várias alterações encefálicas, nos nervos cranianos e nas artérias cerebrais.

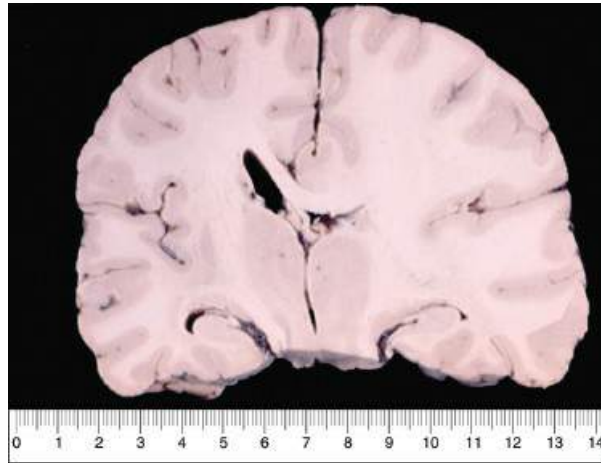



Figura 26.10 Hérnia do giro do cíngulo e desvio das estruturas da linha média.

Uma das primeiras estruturas a serem comprimidas é o *nervo oculomotor* (Figura 26.11). O segmento inicial do nervo é empurrado e achatado contra a borda livre do tentório e a artéria cerebral posterior, provocando dilatação pupilar (midríase) precocemente e perda do reflexo ao estímulo da luz no olho afetado, devido ao efeito simpático, sem oposição das fibras parassimpáticas, que ficam comprimidas por caminharem na periferia do nervo. A compressão das fibras motoras voluntárias do nervo oculomotor resulta em ptose palpebral e oftalmoplegia. O nervo afetado pode sofrer ainda hemorragia.

O *mesencéfalo*, comprimido pelo giro herniado, sofre distorção e achatamento laterolateral, resultando em deterioração do nível de consciência (por compressão da formação reticular mesencefálica). A compressão do pedúnculo cerebral homolateral à lesão expansiva produz hemiparesia contralateral, às vezes com rigidez extensora. O pedúnculo cerebral contralateral à lesão expansiva é comprimido de encontro à borda livre e cortante da incisura do tentório, que deixa sua marca na parte mais dorsal do pedúnculo, formando o chamado *entalhe de Kernohan* (Figura 26.12), acompanhado de necrose e/ou hemorragia. Em consequência, há hemiparesia ou hemiplegia espástica do mesmo lado da lesão, constituindo o sinal de falsa localização. Compressão do mesencéfalo deforma o aqueduto, cujas paredes podem colabar-se, causando bloqueio liquórico e piora da hipertensão intracraniana. O aumento da pressão no andar supratentorial acarreta deslizamento do tronco encefálico em sentido caudal. No entanto, o deslizamento é limitado pelo forame magno e pelo limite de elasticidade dos vasos dos sistemas vertebrobasilar e carotídeo. O deslocamento caudal do tronco encefálico e a distorção do mesencéfalo, associados à pouca mobilidade da artéria basilar, provocam estiramento e, às vezes, ruptura dos ramos perfurantes longos que se originam em ângulo reto da artéria basilar e irrigam o mesencéfalo e a ponte; em consequência, pode causar hemorragias e/ou lesões isquêmicas, provocando coma e distúrbios cardiorrespiratórios por acometimento da formação reticular, levando à morte. As hemorragias (*hemorragias de Duret* – Figura 26.12) tendem a se formar na região mediana ou paramediana do tegmento do mesencéfalo ou da ponte. Como o giro para-hipocampal se insinua abaixo da tenda do cerebelo e o tronco encefálico desliza caudalmente, a artéria cerebral posterior homolateral à herniação fica comprimida entre o giro para-hipocampal e a borda livre da tenda do cerebelo, levando a isquemia. Em geral, são atingidos os ramos calcarinos, causando necrose hemorrágica na face medial do lobo occipital, sobretudo do córtex calcarino e de parte das radiações ópticas (infarto calcarino, Figura 26.13). Clinicamente, resulta em hemianopsia homônima contralateral.

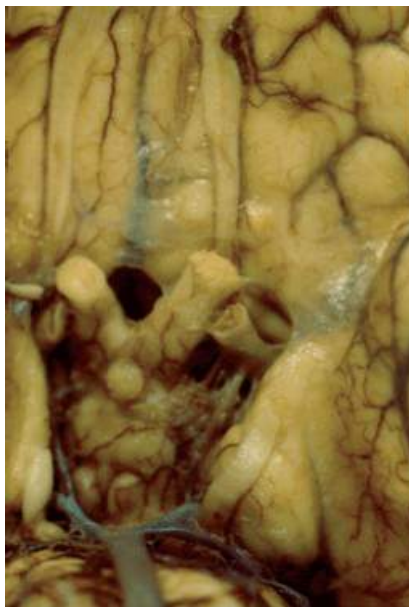



Figura 26.11 Hérnia do úncus esquerdo. Compressão do nervo oculomotor homolateral.

Hérnia das tonsilas cerebelares

Hérnia das tonsilas cerebelares (impactação foraminal ou cone cerebelar) ocorre sobretudo nas lesões expansivas da fossa posterior, embora possa também ser observada em lesões expansivas supratentoriais. Há deslizamento do bulbo e das porções paramedianas da face inferior do cerebelo através do forame magno, em direção ao canal vertebral (Figura 26.14). Com isso, há compressão e achatamento do bulbo contra a borda anterior do forame magno e aparecimento, na face inferior do cerebelo, de um sulco de compressão que delimita externamente as tonsilas cerebelares e corresponde ao local de impacto das mesmas contra a borda posterior do forame magno. Por tal motivo, essa hérnia é conhecida também como *cone de compressão das tonsilas cerebelares*. Se perdura por algum tempo, o parênquima cerebelar herniado sofre necrose isquêmica e hemorrágica, por compressão de seus vasos. Compressão e distorção do bulbo produzem perturbações respiratórias que podem culminar em parada respiratória (apneia), por compressão dos centros respiratórios, resultando em coma por hipóxia.

Figura 26.12 Hérnia do giro para-hipocampal direito, com compressão e deformação do mesencéfalo e do aqueduto cerebral, hemorragia na porção mediana do tegmento mesencefálico (hemorragia de Duret) e entalhe de Kernohan no pedúnculo cerebral contralateral à herniação.

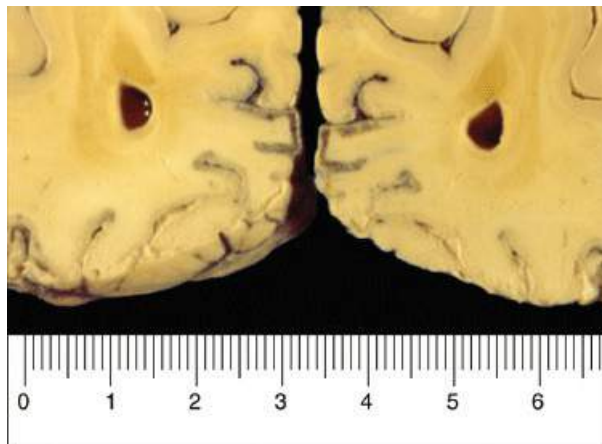



Figura 26.13 Infarto em organização na região medial e basal dos lobos occipitais.

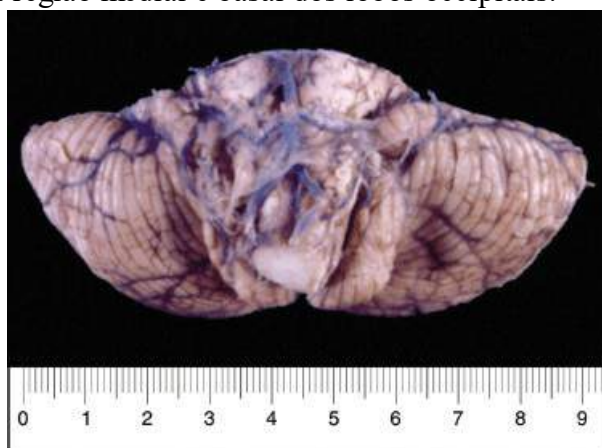



Figura 26.14 Hérnia das tonsilas cerebelares vista pela face ventral da ponte e do bulbo.

■ Aspectos clínicos

Os sinais e sintomas de hipertensão intracraniana são manifestações neurológicas gerais causadas pela lesão expansiva, podendo surgir antes ou depois dos sinais focais; às vezes são a única manifestação clínica (p. ex., hidrocefalia congênita por estenose do aqueduto cerebral, cisticercose intraventricular, tumores intraventriculares). As manifestações principais são cefaleia, vômito e papiledema. A *cefaleia*, mais intensa ao despertar, resulta do estiramento da dura-máter e das grandes artérias intracranianas, que possuem nocirreceptores. O *vômito* resulta de compressão e distorção das estruturas do assoalho do IV ventrículo, onde se localiza o centro do vômito. O *papiledema*, caracterizado por tumefação da papila do nervo óptico identificada ao exame de fundo de olho, resulta do acúmulo de axoplasma na papila, por bloqueio do fluxo axonal por compressão do nervo óptico pelo aumento da pressão no espaço subaracnóideo, que se estende em torno do nervo em seu trajeto intra e extracaniano. Se o papiledema persiste por longo tempo, pode haver diminuição da acuidade visual por atrofia das fibras do nervo óptico. Outras manifestações decorrem da distorção do mesencéfalo e da formação de hérnias cerebrais.

Manifestações clínicas e lesões sistêmicas resultantes de hipertensão intracraniana são comuns, sendo as principais: hipertensão arterial secundária ao aumento da atividade simpática, hemorragia subendocárdica e necrose miocárdica focal de origem isquêmica, distúrbios do ritmo respiratório (por comprometimento do tronco encefálico caudal), edema pulmonar neurogênico (ver Capítulo 14) e lesões agudas damucosa gastroduodenal (ver Capítulo 22).

■ Hidrocefalia

Hidrocefalia consiste em aumento do volume e da pressão do liquor. Quando este se acumula no sistema ventricular, fala-se em *hidrocefalia interna*, para distingui-la da *hidrocefalia externa*, em que o liquor fica retido no espaço subaracnóideo, condição incomum, limitada a crianças pequenas. A hidrocefalia é *comunicante* quando a circulação do liquor não é bloqueada, como nos casos de redução da absorção do liquor pelas vilosidades aracnóideas; é *obstrutiva ou não comunicante* quando existe bloqueio no acesso do liquor ao espaço subaracnóideo por obstrução do III ventrículo, do aqueduto cerebral, do IV ventrículo ou das aberturas laterais ou mediana do IV ventrículo. Pode haver hidrocefalia de pressão normal, embora nesses casos haja breves períodos de aumento da pressão ventricular.

As causas mais frequentes de hidrocefalia obstrutiva são tumores, cisticercos intraventriculares, malformações (hidrocefalia congênita) e hemorragia ventricular. A causa mais comum de hidrocefalia comunicante é fibrose da leptomeninge (pós-meningite ou pós-hemorragia subaracnóidea); raramente, deve-se ao aumento da secreção liquórica por papiloma do plexo coroide, apesar de que nesses casos parece haver também diminuição da absorção do liquor pelas vilosidades aracnóideas por restos celulares neoplásicos descamados. A expressão hidrocefalia *ex vacuo* é utilizada quando se encontra dilatação ventricular e alargamento do espaço subaracnóideo secundários a atrofia cerebral de qualquer natureza, como

doenças neurodegenerativas, infartos cerebrais e sequela de traumatismo cranioencefálico e de procedimentos neurocirúrgicos.

▸ Anomalias congênitas

Além de responsáveis por elevada mortalidade, pré e pós-natal, as malformações do SNC são a causa mais frequente de encefalopatia crônica na infância. Podem ser causadas por anomalias cromossômicas (p. ex., trissomia dos cromossomos 13, 18, 21), por fatores ambientais (álcool, deficiência de ácido fólico, irradiação, infecções virais) ou por distúrbios genéticos transmitidos por herança autossômica ou ligada ao cromossomo X, recessiva ou dominante. Durante o desenvolvimento embrionário do SNC, três etapas devem ser consideradas. Esquematicamente, os diferentes padrões malformativos conhecidos refletem a etapa na qual incidiriam os eventos perturbadores da morfogênese, como reunido no Quadro 26.2.

Distúrbios da neurulação (estados disráficos)

O *período indutivo*, que ocorre nos primeiros 30 dias de gestação, refere-se à capacidade que uma camada germinativa tem de produzir modificações em outra. O mesoderma induz o ectoderma suprajacente a fomar a *placa neural*, processo que ocorre por volta da segunda semana. Na terceira semana, forma-se a *goteira neural* e, no 21º dia, esta se fecha, surgindo o *tubo neural* (*neurulação*). Este induz o mesoderma adjacente a formar os ossos vertebrais e do crânio. Alterações nessa fase da neurulação comprometem o fechamento do tubo neural e determinam os estados disráficos que compreendem desde a grave craniorraquisquise total até a assintomática espinha bífida oculta. Deficiência de ácido fólico durante a gravidez resulta em aumento da frequência de defeitos de fechamento do tubo neural; suplementação vitamínica para as gestantes reduz significativamente o risco dessas malformações.

▸ **Craniorraquisquise total, anencefalia e mielosquise.** São lesões incompatíveis com a vida que resultam, respectivamente, da ausência total de neurulação e do não fechamento anterior e posterior do tubo neural. Na *anencefalia*, há ausência da maior parte das estruturas encefálicas e dos ossos da abóbada craniana, que permanece aberta e desprovida de pele na sua parte superior (Figura 26.15). Aderida à base do crânio, existe massa irregular de tecido nervoso residual e vasos sanguíneos dilatados, denominada *área cerebrovascular*. Os olhos são afastados e protrusos e as órbitas prolongam-se diretamente com a base do crânio (aspecto de sapo).

Quadro 26.2 Períodos morfogenéticos críticos e respectivas malformações

Período	Idade gestacional	Malformação
Neurulação primária	3 a 4 semanas	Craniorraquisquise total
		Anencefalia
		Mielosquise
		Encefalocele
		Meningomielocele
		Malformação de Arnold-Chiari
Neurulação secundária	4 a 7 semanas	Mielocistocele
		Diastematomielia
		Meningocele
		Lipomeningocele
		Medula fixa
		Sinus pilonidal
Segmentação do tubo neural	5 a 6 semanas	Holoprosencefalia
Formação das comissuras	9 a 14 semanas	Agenesia do corpo caloso
		Anomalias do septo pelúcido
Proliferação	2 a 4 meses	Microcefalia vera
		Megalencefalia
		Agenesia e hipoplasia do cerebelo

		Síndrome de Dandy-Walker
Migração	3 a 5 meses	Lisencefalia
		Paquigiria
		Heterotopia
		Polimicrogiria
Proliferação, migração e diferenciação neuronais		Hemimegalencefalia e displasia cortical focal

▶ **Meningoencefalocele.** É a herniação do tecido encefálico e das meninges através de aberturas dos ossos do crânio, por distúrbios no fechamento anterior do tubo neural. Em 75% dos casos, são occipitais (Figura 26.16), sendo os restantes frontais ou nasais. Outras malformações cerebrais ou cerebelares podem estar presentes, como agenesias comissurais ou hidrocefalia (50% dos casos). Na síndrome de Meckel-Gruber, doença genética de herança autossômica recessiva, há encefalocele occipital associada a microcefalia, arrinencefalia, rins policísticos, polidactilia e fenda palatina.

▶ **Meningomielocele.** É a herniação por defeito no fechamento da porção posterior do tubo neural. Em 80% dos casos, ocorre na região lombar, sendo os restantes nas regiões cervical, sacral e torácica. Em cerca de 90% das meningomieloceles lombares e 60% das localizadas em outras áreas, há hidrocefalia associada, fazendo parte da *malformação de Arnold-Chiari*; esta se caracteriza por deslocamento caudal do bulbo e parte inferior do cerebelo, que se projetam no interior do canal vertebral. Os primeiros segmentos de medula cervical, geralmente hipoplásicos, também se acham rebaixados, de modo que as raízes nervosas correspondentes apresentam um trajeto oblíquo para cima. Várias outras malformações podem estar associadas, como displasias corticais, heterotopias neuronais e deformidade em forma de bico da porção posterior do mesencéfalo, com fusão dos colículos inferiores. Tais alterações constituem a malformação de Arnold-Chiari tipo II, a mais frequente; existem outros dois tipos, caracterizados por deslocamento caudal restrito às tonsilas cerebelares (tipo I) e encefalocele occipitocervical (tipo III). Quando a herniação contém apenas meninges, seja cranial ou espinhal, denomina-se *meningocele*.

Figura 26.15 Anencefalia.

Figura 26.16 Meningoencefalocele occipital volumosa.

▸ **Espinha bífida oculta.** Trata-se de anormalidade da porção caudal do tubo neural que leva a anomalias do cone medular, do *filum* terminal e dos segmentos medulares baixos. A pele que recobre os defeitos permanece intacta. Compreende: (a) *diplomielia* ou *diastematomielia*, condição na qual a porção caudal da medula é bífida e cujos segmentos são separados por um esporão ósseo ou cartilaginoso ancorado na parede ventral do corpo vertebral; (b) *tethered spinal cord*, na qual o cone medular e o *filum* terminal são espessados e fixos por fibrose ao estojo ósseo, levando ao quadro de medula espinhal fixa; (c) *lipomeningocele*, que é herniação meníngea associada a lipoma; (d) *anomalias ósseas*, como falta de fechamento dos arcos vertebrais, vértebras fendidas etc., presentes em mais de 80% dos casos. Em 80% dos casos de espinha bífida oculta, há alterações da pele da região sacrococcígea, como tufos pilosos, nevos, angiomas ou fístulas de fundo cego ou não.

Distúrbios da segmentação do tubo neural e da formação das comissuras

Ocorrem no segundo período crítico do desenvolvimento do SNC, que também se deve a processo indutivo. Em sua porção mais anterior, o tubo neural sofre segmentação, que se inicia por volta do 24º dia pós-concepcional. Por causa disso, formam-se dilatações vesiculares que constituirão, no sentido craniocaudal, o prosencéfalo (que se transformará, após nova segmentação longitudinal, no telencéfalo e no diencéfalo), o mesencéfalo e o rombencéfalo (ponte, bulbo e cerebelo). Estes fenômenos têm seu pico na quinta e sexta semanas de gestação. Indução do neuroectoderma sobre o mesoderma induz a formação da face. Alterações que ocorrem nessa fase dão origem à *holoprosencefalia* e a diversas anomalias faciais. Após a formação das vesículas telencefálicas, entre a nona e a 14ª semanas, inicia-se a formação das comissuras, grupos de fibras que conectam entre si áreas correspondentes dos hemisférios cerebrais. Distúrbios nessa fase da morfogênese originam a *agenesia do corpo caloso* e as *anomalias do septo pelúcido*.

▸ **Holoprosencefalia.** Resulta da falta de segmentação longitudinal da vesícula prosencefálica. Em consequência, os hemisférios cerebrais permanecem fundidos em uma esfera única, com apenas uma cavidade central (ventrículo único). A extensão do defeito é variável, podendo a lesão ser classificada como alobar, semilobar ou lobar. Estas malformações são em geral esporádicas, porém são descritos casos associados a anormalidades em diferentes cromossomos que se transmitem de forma autossômica recessiva ou dominante. Podem também associar-se a cromossomopatias, como a trissomia do cromossomo 13 (*síndrome de Patau*).

Na holoprosencefalia alobar (Figura 26.17), não há fissura inter-hemisférica, o cérebro é diminuto, com ventrículo único (holosfera), os giros são rudimentares, os bulbos, tratos e tubérculos olfatórios estão ausentes (arrinencefalia) e a porção dorsal do cérebro tem forma característica de ferradura, em cujas bordas se acola fina membrana, que é o teto da cavidade ventricular prosencefálica. Não há corpo caloso nem septo pelúcido. Microscopicamente, o córtex é desorganizado, arquiteturalmente pobre e frequentemente polimicrogírico. Na forma semilobar, há formação parcial da fissura inter-hemisférica, sobretudo entre os lobos parietais e occipitais. As estruturas olfatórias são geralmente ausentes. Na forma lobar, a menos grave, a separação dos hemisférios cerebrais é quase completa, havendo fusão sobretudo no lobo frontal (giros orbitais e sobre o corpo caloso). A holoprosencefalia em geral se associa a defeitos faciais, cuja gravidade acompanha a da malformação cerebral. O caso extremo é a ciclopia (Figura 26.18), em que há fusão das órbitas e olho único, ou dois globos oculares fundidos parcialmente ou muito próximos, sobre os quais se projeta uma pequena protuberância nasal (probóscide). Hipotelorismo e cavidade nasal única constituem a cebocefalia.

Hipotelorismo e vários graus de fendas labiopalatais estão comumente presentes em numerosos casos.

Figura 26.17 Holoprosencefalia alobar (vista posterior). Notar cavidade ventricular única.

Figura 26.18 Ciclopia. Observar proximidade das órbitas, ausência do nariz e probóscide acima dos olhos.

▸ **Agenesia do corpo caloso.** Pode ser isolada ou acompanhar-se de outras malformações. Existem casos familiais, como na síndrome de Aicardi, de herança dominante ligada ao cromossomo X e caracterizada por agenesia do corpo caloso, retardamento mental, contraturas musculares de curta duração (espasmos infantis) e anomalias oculares. Agenesia do corpo caloso pode ser total ou parcial (Figura 26.19); neste caso, a porção que falta geralmente é a posterior. Os ventrículos são virados para cima e para fora, em aspecto comparado ao de asas de morcego. Muitas vezes, um espesso feixe de fibras nervosas corre longitudinalmente junto a cada ângulo dorsolateral dos ventrículos (*feixe de Probst*). Ocasionalmente, o defeito pode se acompanhar de lipoma e, raramente, de meningioma. As malformações associadas mais comuns são as da síndrome de Dandy-Walker (ver adiante), defeitos migratórios (ver adiante), holoprosencefalia etc. Quando isolada, a agenesia do corpo caloso pode não ter expressão clínica, sendo achado de necrópsia.

Figura 26.19 Agenesia do corpo caloso, vista pela face medial do hemisfério cerebral direito.

Anomalias do septo pelúcido. *Cavo do septo pelúcido* (cavidade de forma triangular ou trapezoide no septo pelúcido) e *cavo de Verga* (abertura posterior desse septo) são anomalias frequentes, mas quase sempre sem expressão clínica. Na *displasia septo-óptica* (*síndrome de De Morsier*, ver Capítulo 29), esses defeitos se acompanham de agenesia do septo pelúcido, hipoplasia óptica e hipopituitarismo.

Distúrbios da proliferação, migração e diferenciação neuronais

A terceira etapa da embriogênese do SNC compreende proliferação, migração e diferenciação neuronais. As células progenitoras dividem-se junto a sua luz (zona ventricular) e, após proliferação ativa, originam neuroblastos que começam a migrar em direção à superfície, guiadas pelos prolongamentos da glia radial, iniciando a formação da placa cortical. O pico do período migratório ocorre entre o terceiro e o quarto meses de vida intrauterina, após o que está virtualmente terminado no cérebro, continuando, no cerebelo, até por volta do terceiro mês de vida pós-natal. As primeiras células a migrarem são aquelas que se situam mais profundamente no córtex maduro, e, as últimas, as mais superficiais. Distúrbios na proliferação neuronal causam microcefalia e a maioria dos casos de megalencefalia, enquanto distúrbios migratórios são responsáveis por lisencefalia, paquigiria, certas polimicrogirias, heterotopia e alguns tipos de megalencefalia. Distúrbios da proliferação, migração e diferenciação neuronais resultam em hemimegalencefalia e displasia cortical focal. As entidades caracterizadas por distúrbios migratórios e distúrbios da proliferação, migração e diferenciação neuronais são denominadas em conjunto de *malformações do desenvolvimento cortical*.

▸ **Microcefalia vera.** Esta entidade corresponde a cérebros muito pequenos, pesando no adulto menos de 900 g, sem estigmas destrutivos ou malformativos, cujo desenvolvimento insuficiente constitui o único sinal patológico. Pode ser decorrente de alterações cromossômicas (p. ex., trissomia do 18 e do 21, e deleções). Alguns consideram microcefalia o quadro causado por outras condições, como infecção pelo vírus da rubéola ou radiações ionizantes, que inibem a proliferação neuronal. Ingestão abusiva de álcool durante a gestação (síndrome alcoólica fetal) e hiperfenilalaninemia materna também podem inibir a proliferação celular. Macroscopicamente, os giros têm padrão simplificado, semelhante ao de cérebros de primatas superiores. Histologicamente, observam-se anomalias corticais discretas, como arranjo colunar das células nervosas.

▸ **Megalencefalia.** Cérebros muito grandes e pesados (acima de 1.800 g) podem constituir variantes constitucionais sem significado patológico ou fazer parte de síndromes, como a neurofibromatose tipo 1, síndrome do X frágil, gigantismo cerebral (síndrome de Sottos) e acondroplasia, não havendo alterações notáveis na arquitetura encefálica. Em várias condições geneticamente determinadas, como a síndrome do nevo sebáceo linear, a síndrome de CLOVES ou a hipomelanose de Ito, a megalencefalia associa-se a alterações displásicas geralmente do tipo polimicrogírico. Os genes defeituosos alteram a via PI3K-AKT de proliferação celular.

Uma forma particular é a *hemimegalencefalia,* em que apenas um hemisfério se acha hipertrófico. Microscopicamente, as alterações são idênticas àquelas da esclerose tuberosa e da displasia cortical focal tipo II (ver adiante), o que leva a crer que esta condição associa-se a mutações em genes que codificam proteínas da via mTOR. Clinicamente, na hemimegalencefalia há retardo mental em graus variáveis e epilepsia geralmente refratária ao tratamento.

▸ **Lisencefalia.** Refere ao quadro de superfície cerebral lisa e ausência de giros, também referida como agiria (Figura 26.20). Às vezes, a anomalia é menos extensa, e os giros podem estar presentes e anormalmente largos (paquigiria). Existem dois tipos:

- Lisencefalia tipo I ou clássica. A lisencefalia é anomalia isolada. Sua extensão varia, reconhecendo-se gradientes com comprometimento mais anterior ou posterior (gradiente a > p ou p > a, respectivamente). Histologicamente, o córtex é espesso (10 a 20 mm) e os neurônios estão dispostos em quatro camadas: (1) molecular ou marginal; (2) camada de células piramidais desorganizadas, correspondentes ao córtex verdadeiro; (3) uma camada variável de células esparsas; (4) uma camada profunda de neurônios pequenos e médios que se estende até a metade da espessura do manto cerebral. Existe também a *heterotopia subcortical em "banda" (HSB)*, na qual uma faixa de substância cinzenta se interpões entre o córtex e a substância branca subcortical. Dois genes são responsáveis pelas lisencefalias tipo I e HSB: *LISI (PAFAH1B1)* e *DCX (XLIS)*; o *TUBA1A* encontra-se alterado na lisencefalia associada a hipoplasia cerebelar e agenesia do corpo caloso. Tais genes codificam proteínas implicadas na formação e manutenção dos microtúbulos (as entidades são consideradas tubulinopatias). Outras entidades associadas são: (a) *lisencefalia ligada ao cromossomo X com genitália ambígua*, que ocorre no gênero masculino, com microcefalia, crescimento ponderal insuficiente e diarreia por mutações no gene *ARX*; (b) *síndrome de Baraiter-Winter*, por ganho de função nos genes *ACTB* e *ACTG1*, caracterizada por malformações faciais (hipertelorismo, nariz largo, ptose palpebral, coloboma da íris e surdez); (c) *microlisencefalia*, por mutações no gene *NDE1*, em que há microcefalia extrema afetando a ponte e o cerebelo, com agenesia do corpo caloso
- Lisencefalia tipo II ou *cobblestone*. O córtex cerebral é menos espesso do que no do tipo I e a superfície é irregular pelo acúmulo de neurônios nos espaços meníngeos, aspecto esse comparado ao de pedras de pavimentação de ruas medievais (*cobblestone*). O córtex é desorganizado, com os neurônios divididos em blocos por septos fibrovasculares espessos. Há ainda desmielinização da substância branca, dilatação ventricular e hipoplasia do tronco encefálico e do cerebelo. O defeito básico deve-se a deficiência na O-glicosilação da alfa-distroglicano, causada por mutações em vários genes correlatos (*FCMD, POMT1, POMT2, POMGNT1, FKTN, FKRP, LARGE*). Três fenótipos distintos estão associados: *distrofia muscular congênita de Fukuyama*, *doença músculo-óculo-cerebral* e *síndrome de Walker-Warburg*. Estas donças caracterizam-se clinicamente por associações variadas de alterações neurológicas (epilepsia, retardo mental, microcefalia), musculares e oculares.

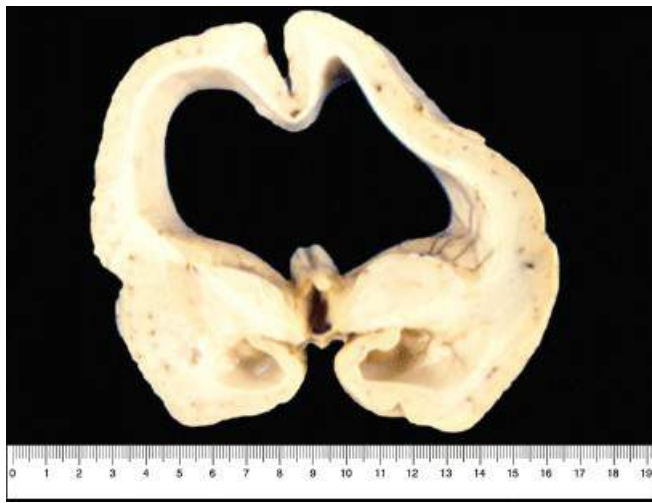



Figura 26.20 Lisencefalia. Ausência de giros e sulcos e dilatação ventricular.

▸ **Heterotopias.** Trata-se de distúrbios migratórios com três aspectos fenotípicos: heterotopia subcortical em banda (ver lisencefalia tipo I), heterotopia glioneuronal leptomeníngea e heterotopia nodular periventricular, esta última a mais frequente e, muitas vezes, geneticamente determinada. Mutações em diferentes genes resultam em diversas síndromes clínicas associadas à heterotopia nodular periventricular. Os genes mais mutados são o *FLNA*, em forma isolada ou ligada ao cromossomo X na síndrome de Ehlers-Danlos, e o *ARFGEF2*. Estes genes codificam proteínas estabilizadoras do citoesqueleto da glia radial ao longo da qual se processa a migração neuronal. Heterotopia glio-neuronal leptomeníngea pode associar-se a síndromes malformativas adquiridas, como a síndrome alcoólica fetal ou a síndrome de Möebius.

▸ **Polimicrogiria.** Refere-se ao quadro macroscópico de numerosos giros de pequeno tamanho que dão à superfície do cérebro aspecto finamente convoluto. Pode ser uni ou bilateral, simétrica ou assimétrica, muitas vezes obedecendo a topografia de um território de irrigação, sobretudo o da artéria cerebral média. O córtex perisilviano (em torno do sulco lateral) é o mais comprometido. Histologicamente, o aspecto é de córtex em quatro camadas (Figura 26.21): camada molecular, camada neuronal densa, camada acelular constituída por fibras mielínicas e camada profunda, que se continua na substância branca. O defeito parece dever-se a transtorno pós-migratório por volta do quinto mês de vida intrauterina, muitas vezes secundário a fenômenos hipóxico-isquêmicose/ou infecciosos, sobretudo pelo citomegalovírus. Córtex micropoligírico é encontrado frequentemente nas bordas de cavidades porencefálicas, em especial nas *esquizencefalias,* que são fendas que cortam o hemisfério cerebral, ligando o espaço subaracnóideo ao ventricular. Córtex micropoligírico é encontrado em doenças genéticas, o que demonstra a diversidade de sua etiologia. Alguns dos defeitos gênicos ocorrem na migração neuronal precoce, indicando possível multiplicidade de fatores patogenéticos. As repercussões clínicas (microcefalia, retardo mental, epilepsia) dependem da extensão do processo e das eventuais malformações cerebrais associadas.

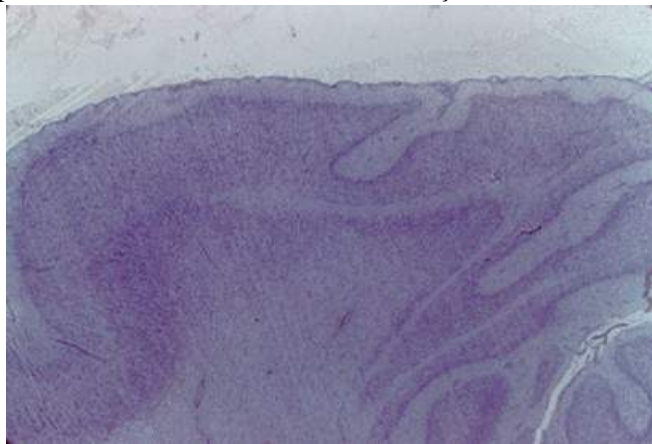



Figura 26.21 Polimicrogiria. Córtex em quatro camadas (nos dois terços à direita da figura). Notar a transição com o córtex normal à esquerda.

▸ **Displasia cortical focal (DCF).** Esta denominação engloba condições caracterizadas por anomalias na estrutura laminar do córtex, limitada geralmente a um ou mais giros ou parte de um ou mais lobos cerebrais, associadas a alterações citopatológicas por erros na diferenciação e maturação neuronais. Trata-se de uma das causas mais frequentes de epilepsia crônica refratária ao tratamento clínico. Graças à popularização da cirurgia da epilepsia, a entidade têm sido cada vez mais reconhecida e diagnosticada. Muitas condições são visualizadas pela ressonância magnética, com padrão de imagem bem definido. Até há alguns anos, a terminologia dessas alterações era muito confusa, o que refletia a falta de conhecimento de sua patogênese e a inexperiência dos patologistas com seus aspectos morfológicos. Atualmente, a tendência dos neuropatologistas é seguir a classificação proposta pela Liga Internacional de Epilepsia (ILAE), em 2011. Segundo esse sistema, as DCF compreendem: (1) grupo I, em que ocorrem apenas anomalias isoladas da laminação cortical que compromete a laminação

radial (grupo Ia), tangencial (grupo Ib) ou radial e tangencial (grupo Ic). Muitas vezes, essas anomalias não são de fácil reconhecimento, havendo ainda muita discordância entre observadores; (2) grupo II, que corresponde ao que se designava comumente como “displasia focal tipo Taylor”. Além das alterações arquiteturais da laminação cortical, caracteriza-se por neurônios dismórficos, geralmente grandes (meganeurônios), com modificações em sua forma, polaridade e citoesqueleto. Binucleação não é rara. Pode-se encontrar ou não “células em balão” ou “balonizadas”, que são grandes, com abundante citoplasma eosinofílico e núcleo excêntrico (Figura 26.22). De acordo com a ausência ou a presença das células em balão, o grupo II é subdividido em IIA e IIb, respectivamente; (3) grupo III, em que as anomalias da laminação estão associadas a outras alterações estruturais como esclerose hipocampal (IIIa), tumores gliais ou glioneuronais (IIIb), malformações vasculares (IIIc), quaisquer outras anomalias adquiridas precocemente em vida, como traumatismo, isquemia e encefalite (IIId) ou lesões suspeitas clínica ou radiologicamente não disponíveis para avaliação microscópica (III SOE, sem outras especificações).

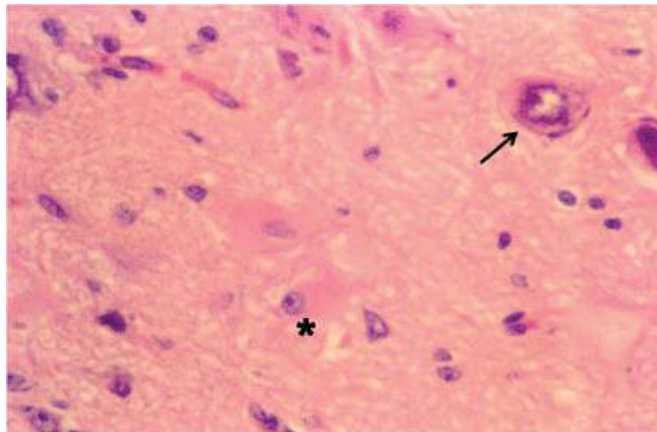



Figura 26.22 Displasia cortical focal tipo IIb. Neurônios dismórficos (*seta*) e células balonizadas (*asterisco*).

Anomalias cerebelares

A organogênese do cerebelo pode ser perturbada por distúrbios proliferativos (agenesia e hipoplasia) ou migratórios (heterotopias e disgenesias neuronais). *Aplasia* do verme ou dos hemisférios pode ser isolada ou associar-se a síndromes malformativas. A mais comum é a *síndrome de Dandy-Walker* (Figura 26.23), geralmente esporádica, que se caracteriza por agenesia do verme, dilatação cística do IV ventrículo e alargamento da fossa posterior com deslocamento para cima dos seios venosos laterais, da tórcula (confluência das seios reto, sagital superior e transverso) e da tenda do cerebelo. Em 80% dos casos há hidrocefalia; em 75%, outras malformações podem estar associadas, como agenesia do corpo caloso, estenose do aqueduto cerebral ou lisencefalia. *Aplasia* ou *hipoplasia* de um ou ambos os hemisférios cerebelares são raras, podendo ser isoladas ou associadas a outras malformações. *Heterotopia cerebelar* é condição frequente, assintomática, representando achado de necrópsia em cerca de 50% dos fetos e recém-nascidos. Localiza-se na substância branca cerebelar e caracteriza-se por ninhos ou aglomerados maiores de neurônios maduros ou nódulos constituídos pelo arranjo anárquico das três camadas corticais, que muitas vezes ficam misturadas a remanescentes da camada granulosa externa. Heterotopia cerebelar é raramente encontrada no adulto, sugerindo involução da malformação.

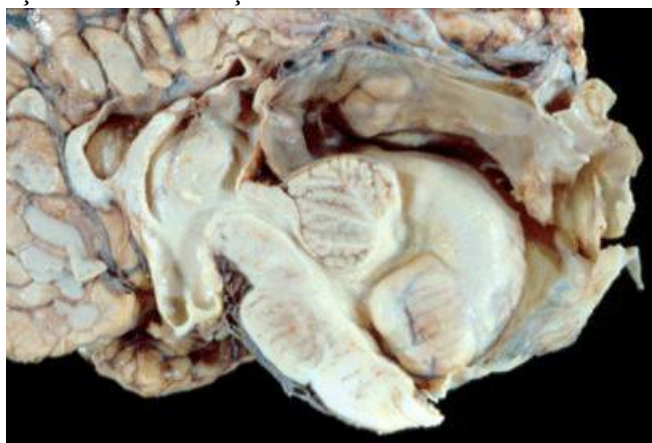



Figura 26.23 Síndrome de Dandy-Walker. Agenesia do verme cerebelar inferior e formação de cavidade cística posterior.

Hidrocefalia congênita

Hidrocefalia congênita é causada por fatores diversos, malformativos ou não. Uma das causas malformativas mais comuns é *estenose do aqueduto cerebral*, também denominada *obstrução conatal do aqueduto cerebral*, com vários padrões morfológicos: estenose, atresia, gliose, oclusão por septo membranáceo glial ou malformação vascular. Muitas vezes, é muito difícil ou impossível distinguir histologicamente estenose malformativa de lesão adquirida (p. ex., pós-inflamatória). Como estenose pode ser induzida por infecção viral precoce do epêndima, esta divisão é até certo ponto destituída de efeito prático.

Na síndrome de Bickers-Adams, rara, a estenose do aqueduto é geneticamente determinada (mutações no gene *LICAM*) e transmitida por herança ligada ao cromossomo X. Hidrocefalia congênita é muito frequente nas síndromes de Arnold-Chiari e de Dandy-Walker.

As consequências da hidrocefalia variam conforme a idade em que começa a se manifestar, de modo especial segundo a época em que ocorre. Quando a hidrocefalia surge antes da ossificação das suturas cranianas, há afastamento dos ossos da convexidade craniana, aumento considerável dos diâmetros do crânio (*macrocrania*, Figura 26.24), fronte ampla e protrusa, olhos pouco salientes e face pequena em relação ao crânio. Em recém-nascidos e lactentes, o aumento volumétrico do encéfalo é proporcionalmente maior do que na hidrocefalia que aparece mais tarde. A dilatação das cavidades ventriculares começa nos ventrículos laterais, atingindo sucessivamente o III ventrículo e, em menor grau, o IV ventrículo (Figura 26.25). Nos casos mais graves, os ventrículos laterais e o III ventrículo fundem-se, formando cavidade única.

Figura 26.24 Macrocrania na hidrocefalia congênita.

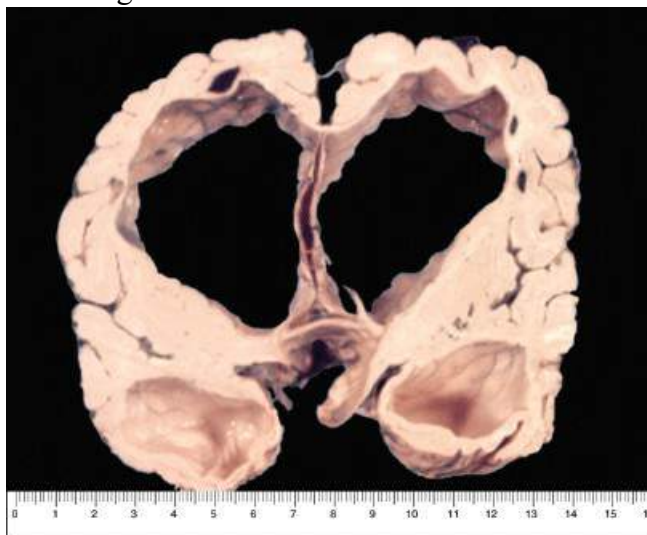



Figura 26.25 Hidrocefalia interna. Dilatação acentuada dos ventrículos laterais.

Siringomielia

Consiste na presença, na medula espinhal, de cavidade tubular distinta do canal central, que cresce progressivamente e se estende a vários segmentos, preferencialmente cervicotorácicos. A cavidade ocupa o centro da medula, atingindo a linha mediana na altura do cruzamento das vias da sensibilidade termoálgica. Pode estender-se também às colunas anteriores e posteriores e comprimir os funículos laterais e posteriores, causando distúrbios motores e dissociação da sensibilidade (déficit da sensibilidade térmica e dolorosa e preservação da sensibilidade tátil). A cavidade está limitada por camada de glia ricamente fibrilar contendo pequenos vasos com parede hialina. Mais raramente, a anormalidade se forma na parte inferior do tronco encefálico (*siringobulbia*).

A etiopatogênese é multifatorial, estando envolvidos: (1) fatores congênitos: fusão inadequada das placas alares e basais durante a morfogênese da medula espinhal e do bulbo; (2) fatores adquiridos: formação de pequenas fendas no tecido nervoso próximo à linha média, por estiramento tecidual produzido por movimentos constantes de flexão e torção da cabeça e do pescoço. Com o passar do tempo, haveria aumento progressivo das cavidades formadas e compressão do tecido nervoso, iniciando-se as manifestações clínicas por volta da segunda e terceira décadas.

Doença de Sturge-Weber (angiomatose encefalotrigeminal)

Trata-se de síndrome neurocutânea na qual se associam: (1) *nevo vascular da face*, extenso, plano (*mancha em vinho do Porto*), no território dos ramos sensitivos do trigêmeo; (2) *malformação venosa na leptomeninge*, acompanhada de hipotrofia cortical e microcalcificações difusas no córtex cerebral. Os pacientes exibem hemiparesia, hemiplegia, epilepsia e

retardamento mental, que se iniciam nos primeiros anos de vida.

Patologia perinatal

Durante os períodos pré e perinatal, podem surgir lesões cerebrais causadas por alterações circulatórias que resultam em distúrbio na perfusão sanguínea e hipóxia. Como quase sempre os fatores causais acham-se associados e é quase sempre difícil discernir clinicamente qual é o preponderante, cunhou-se a expressão *distúrbios hipóxico-isquêmicos* para designar as lesões cerebrais decorrentes de comprometimento circulatório. Lesões cerebrais hipóxico-isquêmicas representam o principal grupo de doenças do período perinatal. Em recém-nascidos, causam crises convulsivas, hipotonia ou hipertonia; mais tarde, resultam em paralisia cerebral (ataxia, espasticidade, coreoatetose), crises convulsivas persistentes e retardamento mental ou psicomotor. Diversos fatores tornam o cérebro mais vulnerável a hipóxia/isquemia no período perinatal. Entre eles, destacam-se o fato de a perfusão sanguínea cerebral ser proporcionalmente maior do que no adulto e a sua autorregulação ser mais limitada. Distúrbios circulatórios podem ocorrer em qualquer fase da gestação e no período perinatal. As principais causas e fatores de risco estão listados no Quadro 26.3.

Quadro 26.3 Causas e fatores de risco pré e perinatais para distúrbios circulatórios cerebrais
Maternos
Diabetes
Hipertensão arterial
Anemia
Eclâmpsia
Cardiopatia
Hemorragia uterina
Tabagismo
Fetais
Prematuridade
Infecções
Síndrome da transfusão feto-fetal ou feto-materna
Obstétricos
Vícios de apresentação
Modelagem excessiva da cabeça
Placenta prévia
Descolamento prematuro da placenta
Circular do cordão
Prolapso do cordão
Neonatais
Doença respiratória
Cardiopatia congênita
Crises de apneia/parada cardíaca
Crises convulsivas
Anemia

As alterações cerebrais dependem: (1) do fluxo sanguíneo cerebral (a variação no fluxo regional afeta o padrão das lesões); (2) da vulnerabilidade seletiva dos neurônios (dependente, entre outros elementos, da maturação neuronal), influenciando o tipo de dano celular (necrose isquêmica ou apoptose) e a distribuição das lesões nas estruturas corticais e subcorticais; (3) da natureza (p. ex., isquemia global ou regional), duração e época de aparecimento da agressão hipóxico-

isquêmica, resultando em maior ou menor intensidade das lesões e podendo interferir no processo de desenvolvimento cerebral (crescimento dendrítico e axonal, sinaptogênese, mielinogênese, gliogênese). Os diferentes tipos de lesão cerebral hipóxico-isquêmica e a época aproximada de seu aparecimento estão relacionados no Quadro 26.4. É comum a coexistência de mais de uma lesão.

Quadro 26.4 Alterações cerebrais hipóxico-isquêmicas e época de seu aparecimento

Alterações cerebrais	Época de aparecimento
Porencefalia, hidranencefalia, polimicrogiria	20 a 28 semanas
Encefalomalácia multicística, ulegiria	Pré-natal tardia, perinatal
Leucomalácia periventricular, *status marmoratus*, necrose ponto-subicular, leucoencefalopatia telencefálica perinatal	Perinatal

Porencefalia

Porencefalia designa cavidades mais ou menos amplas resultantes de agressões hipóxico-isquêmicas que ocorrem durante a gestação. Devido à necrose cerebral e à reabsorção do tecido comprometido, forma-se uma cavidade, ou poro, cujas extensão e profundidade dependem da área afetada, podendo haver comunicação entre a cavidade ventricular e o espaço subaracnóideo. A porencefalia é em geral bilateral e simétrica, afetando o território de irrigação das artérias cerebrais médias (Figura 26.26). Nas bordas dos poros, o córtex é em geral do tipo polimicrogírico em quatro camadas, o que sugere ser essa malformação cortical decorrente de um distúrbio circulatório. Há relatos de córtex cerebral inteiramente polimicrogírico situado simetricamente no hemisfério contralateral à cavidade porencefálica. Clinicamente, manifesta-se por retardamento mental, cegueira, crises convulsivas e tetraplegia.

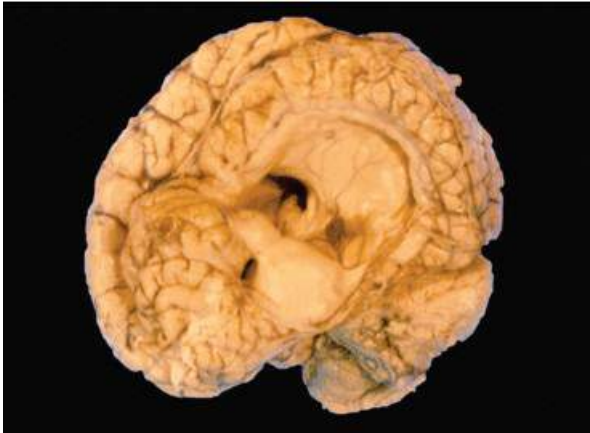



Figura 26.26 Porencefalia no território de irrigação da artéria cerebral média, com ampla comunicação entre a superfície cerebral e as cavidades ventriculares.

Hidranencefalia

Quando isquemia e/ou hipóxia são mais extensas, provocando necrose quase total dos hemisférios cerebrais, estes podem reduzir-se a um saco cístico cheio de líquido e cuja parede membranosa é formada apenas pela pia-aracnoide e uma fina película glial; as porções posteroinferiores dos hemisférios (polos occipitais e superfície inferior dos lobos temporais) podem ficar preservadas. Comprometimento dos núcleos da base, do tálamo e do hipotálamo é variável. Tronco encefálico e cerebelo permanecem intactos. A hidranencefalia pode complicar-se com hidrocefalia. Em alguns casos intermediários entre porencefalia e hidranencefalia, porções do córtex junto à fissura inter-hemisférica permanecem intactas, dando ao cérebro aspecto em cesta (*basket brain*). Infecções congênitas, como toxoplasmose e citomegalovirose, podem causar hidranencefalia. Estudos experimentais e casos clínicos com correlação clinicopatológica situam a porencefalia e a hidranencefalia como consequentes a agressões hipóxico-isquêmicas que ocorrem entre a 20ª e a 28ª semanas de gestação. A hidranencefalia raramente permite sobrevida superior a poucas semanas.

Encefalomalácia multicística (encefalopatia multicística)

Lesões hipóxico-isquêmicas tardias que comprometem a substância branca dos hemisférios cerebrais podem levar a *encefalomalácia multicística*, que se caracteriza por numerosas cavidades císticas, de tamanhos diversos, localizadas na substância branca dos hemisférios cerebrais (Figura 26.27). As cavidades, que podem conter restos celulares e macrófagos, são limitadas por septos gliovasculares. O córtex suprajacente pode ser ulegírico (ver a seguir). Os hemisférios podem estar comprometidos em sua totalidade ou pode haver tendência a preservação das áreas irrigadas pela artéria cerebral posterior. Tronco encefálico e cerebelo são poupados.

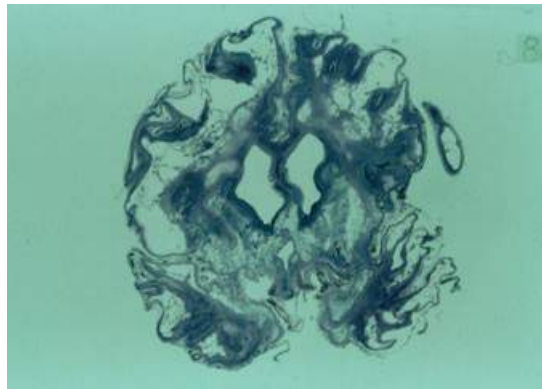



Figura 26.27 Encefalomalácia multicística. Substituição do encéfalo por várias cavidades císticas.

Ulegiria

Lesões hipóxico-isquêmicas que ocorrem tardiamente na gestação, no período perinatal ou no pós-natal precoce lesam essencialmente o córtex cerebral e são responsáveis pelo quadro de *ulegiria* (*giro cicatricial*). Os giros comprometidos são atróficos; como as cúpulas são mais preservadas do que as paredes laterais e as bases dos giros, surge um aspecto comparável ao de um cogumelo (Figura 26.28). Microscopicamente, há necrose neuronal, geralmente do tipo pseudolaminar, afetando as camadas médio-corticais. Há intensa gliose reativa, macrófagos espumosos e, eventualmente, cavitações. Topograficamente, o córtex ulegírico pode corresponder ao território de irrigação de um ou mais ramos vasculares ou situar-se nas áreas fronteiriças entre os territórios de irrigação dos grandes vasos.

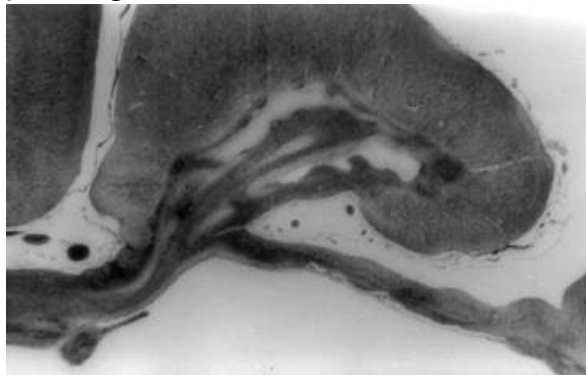



Figura 26.28 Ulegiria. Notar que a cúpula do giro é mais preservada do que a base.

Status marmoratus dos núcleos da base

Quase sempre restrita a recém-nascidos a termo, a lesão atinge primordialmente os núcleos da base, em particular os putâmens e, mais raramente, os tálamos. Histologicamente, há perda neuronal focal, podendo haver mineralização dos neurônios remanescentes e gliose reativa. Como o processo ocorre durante a mielinização ativa das estruturas envolvidas, há mielinização patológica, excessiva, em torno inclusive de fibras gliais, o que dá o aspecto marmóreo visualizado macroscopicamente. Em 60% dos casos, associa-se a ulegiria. A manifestação clínica mais importante é atetose dupla (forma distônica da paralisia cerebral).

Leucomalácia periventricular

Na maioria dos casos, ocorre em prematuros e corresponde a infartos anêmicos (mais raramente com componente hemorrágico) em territórios limítrofes de irrigação arterial cerebral profunda. As lesões são focais, geralmente bilaterais e simétricas, e localizam-se nas vizinhanças dos ventrículos laterais, sobretudo junto a seus ângulos dorsolaterais. Histologicamente, há necrose de coagulação e, eventualmente, cavitação completa do tecido (Figura 26.29). Mais tarde, a lesão cicatriza-se, permanecendo área de gliose junto ao ângulo do ventrículo, que pode se estender em direção ao eixo dos giros.

Figura 26.29 Leucomalácia periventricular. Necrose e cavitação da substância branca, próximas ao ângulo dorsolateral dos

ventrículos laterais, bilateralmente.

Leucoencefalopatia telencefálica perinatal

Refere-se à necrose isquêmica seletiva das células gliais seguida de gliose reparativa da substância branca cerebral, difusamente, mais acentuada na região periventricular. A substância branca cerebelar pode também ser atingida. É encontrada igualmente em prematuros e em crianças a termo e associa-se a outras lesões cerebrais hipóxico-isquêmicas perinatais. Os casos mais graves, acompanhados de deficiência e retardo na mielinização, resultam em atraso no desenvolvimento psicomotor.

Necrose ponto-subicular

Associa-se a outras alterações hipóxico-isquêmicas, como leucoencefalopatia telencefálica perinatal, leucomalácia periventricular ou hemorragia subependimária. A lesão compromete seletivamente a base da ponte (núcleos pontinos) e o subículo. Os neurônios afetados exibem apoptose característica. Nos casos de morte tardia, podem-se observar atrofia da base da ponte e do subículo, perda neuronal e gliose reativa.

Hemorragia subependimária e intraventricular

Trata-se das lesões decorrentes de agressões hipóxico-isquêmicas mais comuns no cérebro imaturo. Quase 50% das crianças nascidas com peso igual ou inferior a 1.500 g apresentam esse tipo de lesão.

Muitos fatores contribuem para essas hemorragias, em particular: (1) a rica trama capilar existente nesta zona, entre a 13ª e a 35ª semanas de gestação, devido à intensa atividade celular proliferativa; (2) o fato de a parede desses vasos ser muito fina e frágil; (3) a própria zona subventricular é um tecido frouxo e lábil, não oferecendo resistência à parede vascular; (4) o trajeto da veia cerebral interna que, em prematuros, forma ângulo agudo em relação à veia cerebral magna e aumenta a vulnerabilidade das veias a distúrbios hemodinâmicos.

A grande maioria situa-se na região subventricular, na camada de células germinativas (matriz germinativa), na altura da cabeça do núcleo caudado e do ângulo optocaudado (Figura 26.30). Frequentemente, a hemorragia subependimária se rompe nos ventrículos e às vezes se estende à substância branca adjacente. Lesões residuais são observadas em crianças que sobrevivem por algum tempo e caracterizam-se por pequenos cistos subependimários contendo na parede macrófagos com hemossiderina.

Figura 26.30 Hemorragia subependimária em relação ao corpo do núcleo caudado, complicada por hemorragia intraventricular. Cérebro imaturo. Notar ausência quase completa dos giros.

A maioria dos prematuros com hemorragia subependimária apresenta asfixia neonatal, sobretudo a doença da membrana hialina. Hipercapnia, acidose metabólica, hipóxia, ventilação mecânica e hipotensão arterial devem ter papel na gênese das lesões. Quando pequena, a hemorragia subependimária é assintomática. Quando maciça e com ruptura ventricular (com ou sem extensão intracerebral), leva a colapso circulatório e hipertensão intracraniana súbita. Nesses casos, as crianças que sobrevivem apresentam, frequentemente, paralisia cerebral e retardamento mental e psicomotor.

Kernicterus

Kernicterus (*icterícia nuclear*; do alemão *Kern* = núcleo) é o dano cerebral provocado por aumento de bilirrubina não conjugada no sangue. A causa mais comum é hemólise excessiva por incompatibilidade Rh ou ABO, como ocorre na eritroblastose fetal; nesse caso, o excesso de bilirrubina não consegue ser conjugado no fígado pela enzima UDP-glicuronil-transferase. Outras causas são deficiência da glicose-6-fosfato desidrogenase, que leva a anemia hemolítica grave, e deficiência congênita da enzima UDP-glicuronil-transferase, como ocorre na síndrome de Crigler-Najjar. Lesão cerebral ocorre em recém-nascidos, prematuros e/ou com acidose e hipoxemia, quando os níveis plasmáticos de bilirrubina não conjugada excedem a 30 mg%, permitindo que atravesse a barreira hematoencefálica ainda não completamente desenvolvida ou lesada por agressão hipóxico-isquêmica.

As causas da seletividade de certas estruturas do SNC ao efeito tóxico da bilirrubina e seu mecanismo patogenético permanecem ainda parcialmente desconhecidos. Admite-se que a lesão neuronal depende de mecanismo excitotóxico mediado pelo receptor N-metil-D-aspartato.

Observa-se coloração amarelo-ovo em certas áreas, principalmente no globo pálido, núcleo subtalâmico, hipocampo, núcleos cranianos pontinos, oliva bulbar e núcleo denteado (Figura 26.31). Histologicamente, nos casos agudos, as lesões são pouco evidentes, podendo-se observar, ocasionalmente, neurônios picnóticos e com cromatólise. Nas lesões subagudas ou crônicas, há perda neuronal nos núcleos afetados e gliose reativa.

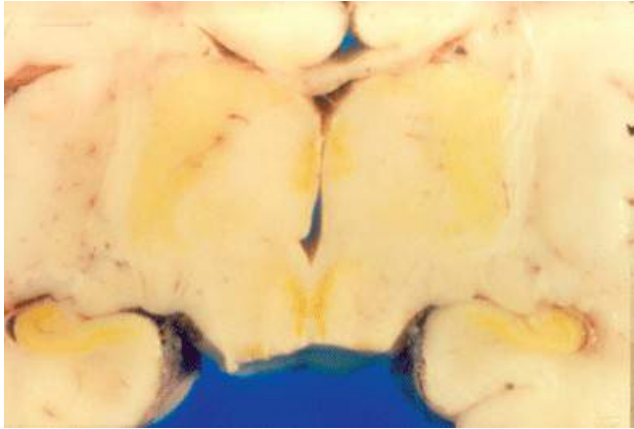



Figura 26.31 *Kernicterus*. Notar a coloração amarelada no tálamo e no hipocampo, bilateralmente.

▸ Doenças lisossômicas

Doenças raras, as lisossomopatias devem-se a deficiência geneticamente determinada de uma enzima lisossômica. Macromoléculas chegam aos lisossomos através de endocitose ou autofagia e são degradadas por diversas enzimas hidrolíticas. Inúmeras hidrolases ácidas estão envolvidas no processo, como proteases, glicosidases, lipases, fosfolipases, nucleases, fosfatases e sulfatases. Os produtos da degradação enzimática deixam os lisossomos e são utilizados em outros compartimentos subcelulares para biossíntese ou produção de energia. Na ausência ou deficiência de uma dessas enzimas, ou de proteínas implicadas no seu transporte e em sua proteção e ativação (mais rara), ocorre acúmulo da substância não degradada no interior das células. Esse processo, historicamente conhecido como *tesaurismose*, é responsável por alterações graves nas células, provocando até sua morte. Sendo o acúmulo um processo eminentemente intracelular, no SNC os neurônios são os que sofrem o maior impacto da doença. Mais raramente, quando a substância acumulada é um componente da bainha de mielina, o processo patológico assume mais a forma de *leucodistrofia* do que a de uma tesaurismose neuronal. Por extensão do que foi dito, é fácil compreender que, embora o déficit enzimático seja universal, seus efeitos variam em função da distribuição anatômica do acúmulo. Se o substrato é o glicogênio, os tecidos afetados são aqueles nos quais esta substância é mais abundante (musculatura esquelética e fígado); se o substrato é um esfingolipídeo, as alterações predominam no SNC; se se trata de glicosaminoglicanos, os tecidos esqueléticos, vasos e certas vísceras são os mais afetados, e assim por diante. É evidente que os diferentes quadros clínicos das lisossomopatias decorrem da variabilidade dos órgãos ou sistemas afetados em cada uma delas.

A grande maioria das afecções lisossômicas tem herança autossômica recessiva, sendo a doença de Hunter e a de Fabry ligadas ao cromossomo X. Como o acúmulo é progressivo, as doenças são sempre evolutivas, podendo iniciar-se em várias épocas da vida, até mesmo na idade adulta. Tal variabilidade no início e na velocidade de progressão da doença depende dos diferentes valores de atividade enzimática residual: quanto maior for esta, mais tardio será o início da doença e mais protraído o seu curso clínico. A grande maioria das lisossomopatias evolui inexoravelmente para a morte. As doenças de maior interesse neuropatológico são esfingolipidoses, mucopolissacaridoses e lipofuscinoses.

■ Esfingolipidoses

As principais esfingolipidoses de interesse médico estão listadas no Quadro 26.5.

Gangliosidoses GM_1

Há três formas: infantil (tipo 1), infantil tardia (tipo 2) e do adulto (tipo 3), sendo a primeira a mais frequente. Na forma infantil, comprometimento neurológico progressivo é observado logo nas primeiras semanas de vida, havendo ainda alterações somáticas semelhantes às encontradas nas mucopolissacaridoses, como hepatoesplenomegalia acentuada e deformidades esqueléticas. Nas formas tardias, as alterações neurológicas são mais lentas, com distonia e espasticidade, sem alterações somáticas. O quadro neuropatológico é idêntico ao das gangliosidoses GM_2.

Quadro 26.5 Esfingolipidoses

Doença	Gene	Localização cromossômica	Enzima deficiente
Gangliosidoses GM_1	*GM1*	3p21-2pter	β-galactosidase
Forma infantil precoce			
Forma infantil tardia			
Forma do adulto			
Gangliosidoses GM_2			
Doença de Tay-Sachs	*HEXA*	15q23-24	Hexosaminidase A
Doença de Sandhoff	*HEXB*	5q13	Hexosaminidase B
Variante AB	*GM2A*	5q32-33	Ativador do GM_2
Esfingomielinoses			
Doença de Niemann-Pick tipo A	Gene da esfingomielinase	11p15.1-p15.4	Esfingomielinase
Doença de Niemann-Pick tipo B	Gene da esfingomielinase	11p15.1-p15.4	Esfingomielinase
Doença de Niemann-Pick tipo C	*NPC1*	18q11-q12	Deficiência do transporte do colesterol
	NPC2	14	
Glicocerebrosidose			
Doença de Gaucher tipos I, II, III	Gene da β-glicosidase ácida	1q21	Glicocerebrosidase (β-glicosidase ácida)
Galactocerebrosidose			
Doença de Krabbe	Gene da galactosilceramidase	14q21-31	Galactocerebrosidase (galactosilceramidase)
Sulfatidose			
Leucodistrofia metacromática	*ASA*	22q13.31	Arilsulfatase A
Leucodistrofia metacromática-símile		10q21	Deficiência da proteína ativadora do sulfatídeo (SAP-B)
Deficiência múltipla de sulfatases			
Doença de Austin	*SUMF-1*	3p26.2	Arilsulfatase A, B, C

Gangliosidoses GM_2 (doenças de Tay-Sachs e de Sandhoff)

Fenotipicamente, são quase idênticas, variando apenas as enzimas deficientes. A doença de Tay-Sachs ocorre quase exclusivamente em judeus asquenazes (provenientes da Europa central), enquanto a doença de Sandhoff não tem predominância étnica. A variante AB, mais rara, apresenta evolução clínica semelhante à da doença de Tay-Sachs.

As gangliosidoses GM_2 iniciam-se entre 3 e 10 meses de vida e caracterizam-se por decadência intelectual e motora progressivas, crises convulsivas, amaurose e morte geralmente no quarto ano de vida. De grande valor diagnóstico são a mancha branca perifoveolar (classicamente conhecida como mancha vermelho-cereja) encontrada ao exame do fundo de olho e a megalencefalia nas fases finais da doença. Na doença de Sandhoff, pode haver visceromegalias.

Macroscopicamente, em geral há megalencefalia acentuada. Histologicamente, o quadro caracteriza-se por balonização neuronal: a célula torna-se intumescida, o citoplasma é abundante, globoso e granular, e o núcleo torna-se excêntrico, empurrado contra a membrana citoplasmática (Figura 26.32). Ultraestruturalmente, os depósitos de gangliosídeos formam estruturas limitadas por membrana, com lamelas paralelas ou concêntricas, denominadas corpúsculos membranocitoplasmáticos (CMC, Figura 26.33). Estes podem estar presentes também em células mesenquimais, fora do SNC, como fibroblastos ou células endoteliais. Biópsias de pele ou conjuntiva podem demonstrar os CMC e são muito úteis para o diagnóstico.

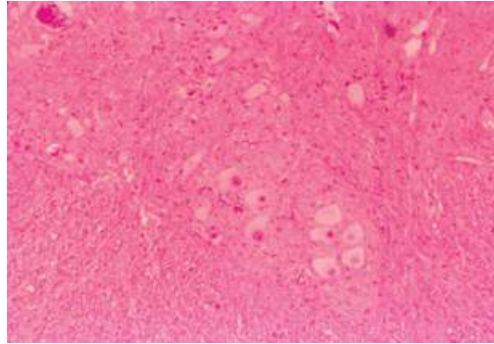



Figura 26.32 Doença de Tay-Sachs. Grupo de neurônios balonizados nos núcleos da ponte.

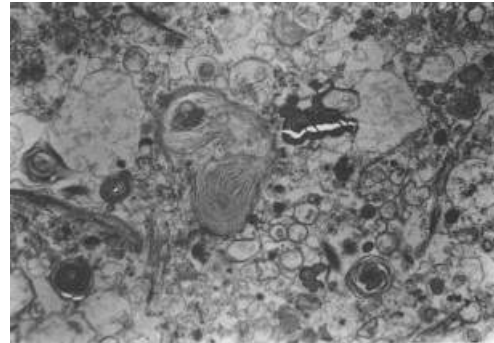



Figura 26.33 Doença de Tay-Sachs. Corpúsculos membranocitoplasmáticos em neurônios do córtex cerebral.

Esfingomielinoses (doença de Niemann-Pick)

São reconhecidas três formas da doença (A, B e C). Nas duas primeiras, há déficit de esfingomielinase por mutações em um gene localizado no cromossomo 11p15.1-p15.4 e, na terceira, existe defeito no transporte intracelular do colesterol. Os genes responsáveis pelo tipo C são o *NPC1*, localizado no cromossomo 18q11-q12 (90% dos casos), e o *NPC2*, localizado no cromossomo 14.

▸ **Doença de Niemann-Pick tipo A.** Constitui a forma clássica infantil. Representa cerca de 75% dos casos de doença de Niemann-Pick, que em 40% dos casos ocorre em judeus asquenazes.

Macroscopicamente, o encéfalo é normal; histologicamente, as alterações são semelhantes às das gangliosidoses GM_2. Além de neurônios baloniformes (Figura 26.34), são vistos macrófagos espumosos no globo pálido, na substância negra e no núcleo denteado. Ultraestruturalmente, os depósitos citoplasmáticos são semelhantes aos CMC das gangliosidoses, porém as lamelas tendem a ser mais frouxas. O acúmulo de esfingomielina e outros lipídeos é encontrado em todo o sistema fagocitário mononuclear; as células assumem o clássico aspecto de células espumosas e podem ser vistas na medula óssea, no fígado, baço, pulmões, linfonodos, suprarrenais e timo (ver Capítulo 25).

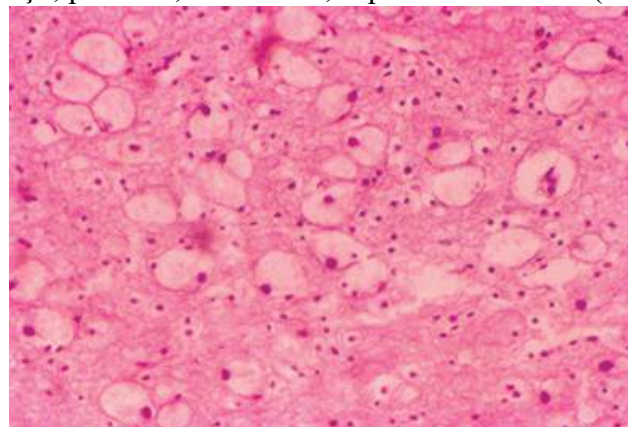



Figura 26.34 Doença de Niemann-Pick. Neurônios espumosos, distendidos por lipídeos.

Clinicamente, os pacientes apresentam icterícia precoce, hepatoesplenomegalia, decadência psicomotora progressiva a partir de 3 a 8 meses de vida e óbito no terceiro ano. Em 50% dos casos, há mancha vermelho-cereja.

- **Doença de Niemann-Pick tipo B.** É forma visceral pura; o acúmulo ocorre no fígado e no baço.
- **Doença de Niemann-Pick tipo C.** De grande heterogeneidade clínica, na maioria dos casos inicia-se precocemente, com atraso progressivo no desenvolvimento psicomotor e sinais cerebelares e extrapiramidais que surgem por volta do fim da primeira década. Sinal neurológico evocador consiste em paralisia dos movimentos verticais do olhar. O acúmulo neuronal é similar ao do tipo A. O encontro de histiócitos azuis-marinhos na medula óssea é característico.

Glicocerebrosidose (doença de Gaucher)

A doença de Gaucher tipo I é a forma visceral pura, mais comum em judeus asquenazes, com idade de apresentação e quadro clínico variáveis, sem comprometimento do SNC. O tipo II é a forma neuropática infantil, que se inicia por volta dos 3 meses de vida e leva a deterioração psicomotora progressiva ou morte no decorrer do segundo ou terceiro ano de vida. Visceromegalia (sobretudo esplenomegalia) é sinal clínico importante. O tipo III, além do comprometimento visceral, exibe deterioração psicomotora, afetando crianças e jovens. Em todas as formas, há mutações no gene da glicocerebrosidase, localizado no cromossomo 1q21.

O acúmulo de glicocerebrosídeos nos neurônios é muito discreto e tende a predominar nas porções caudais do tronco encefálico e nos neurônios motores da medula espinhal. Pequenos acúmulos de células de Gaucher (ver Capítulo 25) podem ser encontrados nos espaços de Virchow-Robin da substância branca subcortical do cérebro e do cerebelo. Pode haver ainda perda neuronal e gliose, mais intensas no córtex cerebral e cerebelar, onde as células de Purkinje podem ser afetadas. Fora do SNC, células de Gaucher são encontradas em grande número no baço, fígado, linfonodos e medula óssea.

Galactocerebrosidose (doença de Krabbe, leucodistrofia de células globoides)

Doença limitada ao SN, pertence ao grupo das leucodistrofias (ver adiante); deve-se à deficiência de galactosilceramidase por mutações no gene que codifica a enzima, localizado no cromossomo 14q21-31.

As manifestações clínicas iniciam-se por volta do terceiro mês de vida, levando, como as demais doenças do grupo de início precoce, a deterioração psicomotora progressiva e óbito em torno do segundo ano de vida. Opistótono, surtos febris, abolição dos reflexos profundos e palidez da papila óptica auxiliam no diagnóstico clínico. Hiperproteinorraquia e diminuição da velocidade de condução nervosa são também elementos diagnósticos valiosos, assim como os aspectos neurorradiológicos, sobretudo à ressonância magnética, que mostram sinais de desmielinização do centro branco medular dos hemisférios cerebrais.

Encontra-se desmielinização maciça da substância branca não só nos hemisférios cerebrais, com preservação das fibras em U, como também na cápsula interna e nos tratos do tronco encefálico. O córtex cerebral é preservado, mas, macroscopicamente, o cérebro é pequeno e tem baixo peso. Patognomônicas da doença são as chamadas *células globoides* (Figura 26.35), macrófagos com acúmulo de galactocerebrosídeo que podem medir até 50 µm de diâmetro e ser multinucleadas; são isoladas ou formam pequenos agregados, com tendência a se disporem ao redor dos vasos. A desmielinização deve-se à destruição dos oligodendrócitos pela psicosina (galactosilesfingosina), um metabólito tóxico do galactocerebrosídeo também degradado pela enzima galactocerebrosidase. Ultraestruturalmente, formam-se inclusões anormais nas células globoides, em macrófagos do endoneuro e nas células de Schwann. Tais inclusões, constituídas de galactocerebrosídeo (cujo aspecto cristaliforme dos perfis tubulares é característico), são elemento diagnóstico valioso em biópsias do nervo periférico (Figura 26.36), uma vez que a detecção laboratorial do déficit enzimático é procedimento difícil e demorado.

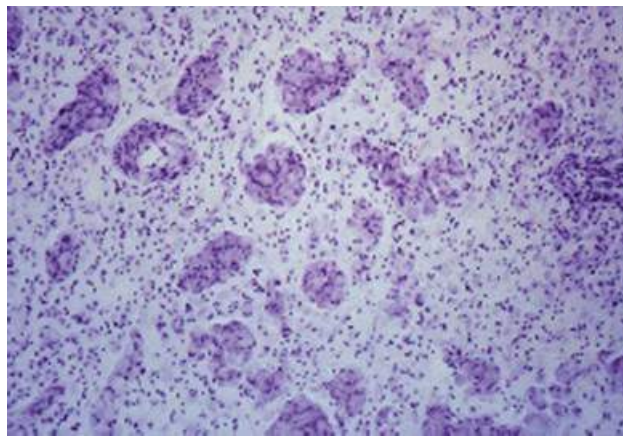



Figura 26.35 Doença de Krabbe. Células globoides na substância branca cerebral. Coloração pelo método de Nissl.

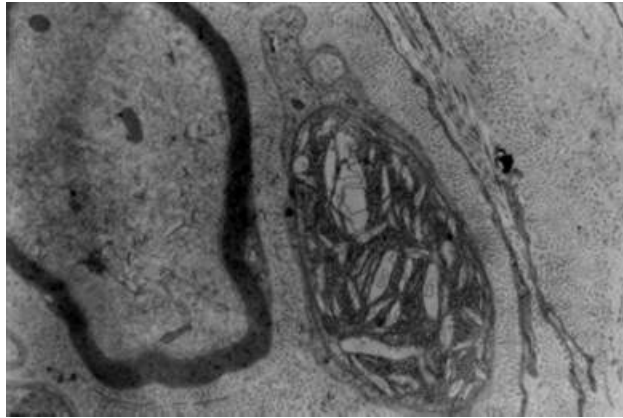



Figura 26.36 Doença de Krabbe. Biópsia de nervo periférico mostrando inclusões cristaliformes características.

Sulfatidose (leucodistrofia metacromática)

Deve-se, na grande maioria dos casos, à deficiência da enzima arilsulfatase A, resultante de mutações no gene *ASA*, localizado no cromossomo 22q13.31. Existem formas infantis precoces, infantis tardias, juvenis e do adulto.

Clinicamente, a doença caracteriza-se por demência e involução motora progressivas. Diante de um quadro sugestivo, o encontro de hiperproteinorraquia, diminuição da velocidade da condução nervosa periférica e alteração da substância branca ao exame neurorradiológico são elementos diagnósticos valiosos.

Macroscopicamente, há comprometimento maciço da substância branca dos hemisférios cerebrais e cerebelares, que se mostra acinzentada e endurecida. Microscopicamente, nota-se desmielinização maciça e simétrica, com preservação das fibras em U (Figura 26.37). Há ausência quase completa de oligodendrócitos. Grumos eosinófilos livres ou no interior de macrófagos são encontrados difusamente na substância branca; esse material é PAS-positivo nos cortes incluídos em parafina e, nos de congelação, adquirem coloração castanho-dourada quando corados por cresil-violeta ou por azul de toluidina. Material metacromático semelhante está presente em macrófagos e células de Schwann dos nervos periféricos. Ultraestruturalmente, observam-se inclusões nos macrófagos do SNC ou no SN periférico e nas células de Schwann, algumas formando figuras mielínicas, outras configurando lamelas radiadas em matriz granular (*tuffstone*, Figura 26.38).

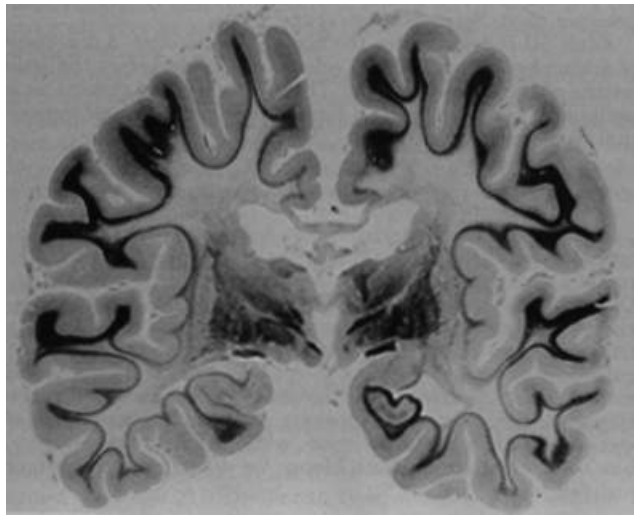



Figura 26.37 Leucodistrofia metacromática. Desmielinização simétrica e difusa da substância branca dos hemisférios cerebrais. Preservação das fibras em U (subcorticais). Coloração para mielina.

Figura 26.38 Leucodistrofia metacromática. Nervo periférico mostrando figuras mielínicas e lamelas radiadas (*tuffstone*) no citoplasma da célula de Schwann.

■ Mucopolissacaridoses

As doenças deste grupo estão listadas no Quadro 26.6. As formas IS, IV e VI não têm interesse neurológico, uma vez que o sistema nervoso não está envolvido. Nas demais, estão associados graus mais ou menos pronunciados de dismorfias somáticas (*gargoilismo*) e de comprometimento intelectual. Baixa estatura, cifoscoliose, hepatoesplenomegalia, rigidez articular, opacidade corneana e surdez são os sinais mais encontrados. Na maioria das doenças, os pacientes atingem a adolescência ou mesmo a idade adulta, e o óbito geralmente é devido a distúrbios cardiovasculares.

Quadro 26.6 Mucopolissacaridoses (MPS)

Tipo	Epônimo	Herança	Alteração somática	Opacificação da córnea	Deficiência mental	Glicosamino-glicano afetado	Locali cromos
MPS IH	Doença de Hurler	AR	+++	++	+++	Dermatano-sulfato Heparano-sulfato	4p16.3
MPS IS	Doença de Scheie	AR	+	+++	–	Dermatano-sulfato Heparano-sulfato	4p16.3

MPS II	Doença de Hunter (forma grave)	LX	+++	–	++	Dermatano-sulfato Heparano-sulfato	Xq28
	Doença de Hunter (forma discreta)	LX	++	–	–	Dermatano-sulfato Heparano-sulfato	Xq28
MPS III	Doença de Sanfilippo	AR	+	+	+++	Heparano-sulfato	
	(Forma A)						17q25.
	(Forma B)						17q21
	(Forma C)						Região centrôn cromos
	(Forma D)						12q14
MPS IV	Doença de Morquio	AR	+++	++	–	Queratano-sulfato	
	(Forma A)						16q24.
	(Forma B)						3p21.3
MPS VI	Doença de Maroteaux-Lamy	AR	+++	++	–	Dermatano-sulfato	5q13-1
MPS VII	Doença de Sly	AR	++	++	++	Dermatano-sulfato Heparano-sulfato Condroitina-sulfato	17q21.

AR = autossômica recessiva; LX = ligada ao cromossomo X; + = discreto; ++ = moderado; +++ = intenso; – = ausente.

O quadro neuropatológico é semelhante em todas as condições. Macroscopicamente, pode haver espessamento meníngeo, às vezes acentuado, sobretudo na base encefálica, sendo responsável pela hidrocefalia que alguns desses pacientes apresentam, sobretudo nas formas IH e II. Microscopicamente, há balonização neuronal por depósito intralisossômico de glicosaminoglicanos. O depósito é sistêmico, sendo o aspecto idêntico ao do encontrado nas gangliosidoses. Na substância branca dos hemisférios cerebrais, há alargamento acentuado do espaço perivascular que, em certos casos, pode ser notado a olho nu. Ultraestruturalmente, as inclusões neuronais são do tipo CMC, idênticas às das gangliosidoses. Corpúsculos com perfis lamelares retilíneos, paralelos (*corpos zebrados*), também podem estar presentes. Depósitos extraneuronais podem ser observados em fibroblastos, células endoteliais, glândulas da pele e células de Schwann e formam grandes vacúolos claros, praticamente vazios, limitados por membrana única, que tendem a preencher todo o citoplasma (Figura 26.39). O achado desses vacúolos em biópsias de pele ou conjuntiva é de grande

valor no diagnóstico genérico desse grupo de doenças.

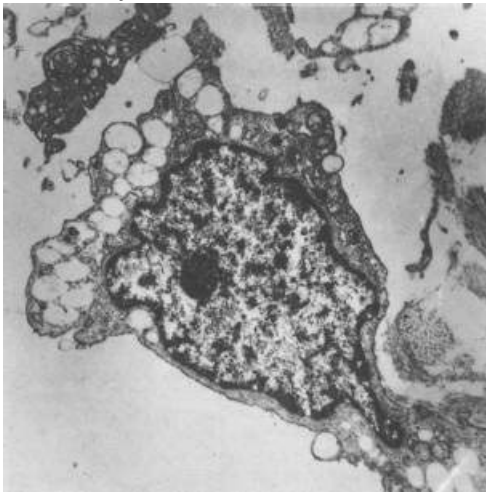



Figura 26.39 Doença de Hurler (MPS 1H). Fibroblasto da conjuntiva ocular com vacúolos claros no citoplasma.

■ Lipofuscinoses ceroides neuronais

Representam um grupo de doenças hereditárias de herança autossômica recessiva que têm em comum o acúmulo intraneuronal de lipofuscina ceroide. São doenças lisossômicas, sendo desconhecido o defeito enzimático em algumas formas. Mais de uma dezena de genes com aproximadamente 400 mutações foram identificados. O quadro clínico varia conforme o tipo, havendo formas congênitas, infantis, infantis tardias, juvenis e do adulto (doença de Kufs), as quais estão listadas no Quadro 26.7.

Clinicamente, ocorrem deterioração psicomotora progressiva, perda da visão e crises convulsivas com componente mioclônico. Na ausência de marcadores biológicos, o diagnóstico é inteiramente clínico, auxiliado pelos achados ultraestruturais em linfócitos ou em biópsias de conjuntiva ou pele.

As lesões caracterizam-se pelo acúmulo de lipopigmento autofluorescente e PAS-positivo em neurônios, macrófagos e células de diversos outros tecidos. O aspecto ultraestrutural do material acumulado é o mesmo em todos os órgãos, variando conforme a forma clínica (Quadro 26.7). Consiste em depósitos osmiófilos granulares, corpos curvilíneos (Figura 26.40), corpos com formato de impressão digital e complexos retilíneos. Em todas as formas de lipofuscinose existe hipotrofia cerebral, mais intensa nos casos infantis. As lesões são mais graves em crianças. Conforme o tempo de sobrevida, há perda neuronal difusa e aparecimento de macrófagos e astrócitos rea-cionais.

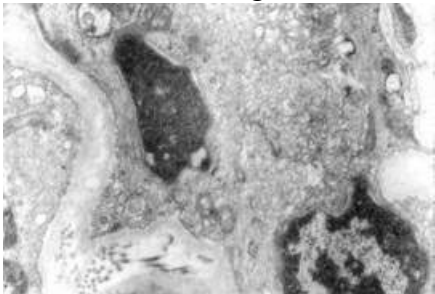



Figura 26.40 Lipofuscinose ceroide neuronal, forma infantil tardia (LCN2). Corpos curvilíneos em pericito.

Quadro 26.7 Lipofuscinoses ceroides neuronais

Doença	Epônimo	Gene	Localização cromossômica	Enzimas e proteínas deficientes	Aspectos ultraestruturais
LCN1Forma infantil	Doença de Haltia-Santavuori-Hagberg	*PPT1*	1p34.2	Palmitoil-tioesterase 1	GROD
LCN2Forma	Doença de				

infantil tardia	Jansky-Bielschowsky	*TPP1*	11p15.4	Triptil-peptidase 1	CC
LCN3Forma juvenil	Doença de Spielmeyer-Vogt; Doença de Batten	*CLN3*	16p11.2	Batenina	FP
LCN4AForma do adulto	Doença de Kufs	*CLN6*	15q23	?	Heterogêneo/FP
LCN4BForma do adulto		*DNAJC5*	20q13.33	Cysteine-string protein-alpha agindo na vesícula sináptica	Heterogêneo/FP
LCN5Forma infantil tardia/variante juvenil	Variante finlandesa	*CLN5*	13q22	Proteína lisossômica solúvel	FP/CC
LCN6Forma infantil tardia/forma do adulto	Doença de Lake-Cavanagh	*CLN6*	15q21-23	Proteína transmembranosa politópica (pCLN6)	FP/CR
LCN7Forma infantil tardia	Variante turca	*MFSD8*	4q28.1 a 28.2	Proteína de membrana lisossômica	FP/CR
LCN8Forma infantil tardia/variante nórdica		*CLN8*	8p23.3	Proteína transmembranosa do retículo endoplasmático granuloso	CC (subunidade c-ATPase mitocondrial)
LCN9Forma juvenil		*CLN9*	?	?	CC/CR/FP
LCN10Forma neonatal		*CTSD*	11p15.5	Proteína catepsina D	GROD
LCN11Forma do adulto		*GRN*	17q21.31	Precursora da granulina	CC/CR/FP
LCN12Forma do adulto		*ATP ´13A2*	1p36.13		CC/CR/FP
LCN13Forma do adulto		*CTSF*	11q13.2		CC/CR/FP
LCN14Forma infantil		*KCTD7*	7q11.21	Proteina de canal de potássio	GRODs e CR

LCN = lipofuscinose ceroide neuronal; GROD = depósito osmiófilo granuloso; CC = corpo curvilíneo; FP = corpo com formato de impressão digital; CR = corpo retilíneo.

Doenças peroxissomiais

Trata-se de grupo de doenças em que há alterações em peroxissomos, organelas citoplasmáticas que contêm cerca de meia centena de enzimas, cujas funções se associam: (a) à biossíntese de plasmalógenos (componentes da membrana celular, particularmente importantes na formação e estabilidade da mielina), colesterol e ácidos biliares; (b) ao catabolismo, por meio de suas enzimas oxidativas e catalase, de H_2O_2, ácidos graxos de cadeia muito longa, ácido pipecólico e ácido fitânico.

As anormalidades pertencem a dois grupos: (1) ausência ou redução acentuada de peroxissomos por distúrbio na síntese

de proteínas da membrana peroxissomial ou no mecanismo de inserção de proteínas da matriz, levando a perda parcial das enzimas neles localizadas; (2) deficiência de uma única enzima peroxissomial, sendo normais a estrutura e o número dessas organelas. O acúmulo de ácidos graxos de cadeia muito longa e de ácido fitânico permite que essas substâncias sejam incorporadas às membranas celulares, inclusive na bainha de mielina, resultando em desequilíbrio no microambiente dessas membranas, desmielinização e morte celular.

Todas as peroxissomopatias são hereditárias, de transmissão autossômica recessiva ou ligada ao cromossomo X. Diversos genes, denominados *PEX*, localizados em diferentes cromossomos, estão envolvidos na biossíntese dos peroxissomos. As proteínas por eles codificadas são conhecidas como *peroxinas* e estão relacionadas funcionalmente com a síntese e a inserção das proteínas na membrana e na matriz peroxissomiais. Há escassa correlação entre os distúrbios genéticos e as doenças resultantes, porque alterações no mesmo gene resultam em diferentes fenótipos ou alterações em diferentes genes produzem o mesmo fenótipo.

No sistema nervoso, tais doenças podem ser caracterizadas por anormalidades na diferenciação ou migração neuronal, distúrbios na formação ou na manutenção da substância branca e degeneração neuronal pós-natal. Clinicamente, compreendem vários fenótipos, sendo a maioria de expressão neonatal ou infantil precoce. As principais manifestações são retardo psicomotor grave, fraqueza, hipotonia, traços dismórficos, crises convulsivas, retinopatia, glaucoma ou catarata, déficit auditivo, hepatomegalia e condrodistrofia punctada. Aqui, será descrita somente a mais importante delas, a adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X.

Adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X

Resulta da deficiência de uma única proteína peroxissomial, sendo normal o número dessas organelas. O gene da adrenoleucodistrofia (*ABCD1*) localiza-se no cromossomo Xq28 e codifica uma proteína da membrana do peroxissomo (ALDP) com função transportadora ligada ao ATP. A doença apresenta-se de duas formas: forma *cerebral clássica infantil* e *adrenomieloneuropatia* (de aparecimento mais tardio), podendo ambas estar presentes em uma mesma família. A forma cerebral infantil, mais frequente, inicia-se dos cinco aos 10 anos de idade, com amaurose e/ou surdez, ataxia, distúrbios do comportamento, deterioração mental e morte em três a cinco anos.

Encontra-se desmielinização maciça da substância branca do centro branco medular dos hemisférios cerebrais, mais pronunciada, sobretudo no início, nas regiões posteriores (Figura 26.41). Ao lado de desmielinização, gliose reativa e macrófagos carregados de gordura, há infiltrado linfocitário perivascular na periferia das lesões. Fora do sistema nervoso, observa-se hipotrofia das suprarrenais (causando hipocorticalismo crônico, ver Capítulo 29), com balonização das células da camada reticular. Ultraestruturalmente, nestas células, em macrófagos cerebrais, células de Leydig e de Schwann, observam-se perfis trilamelares que podem ser retilíneos (Figura 26.42) ou moderadamente curvos, os quais correspondem à deposição de ésteres de ácidos graxos de cadeia muito longa.

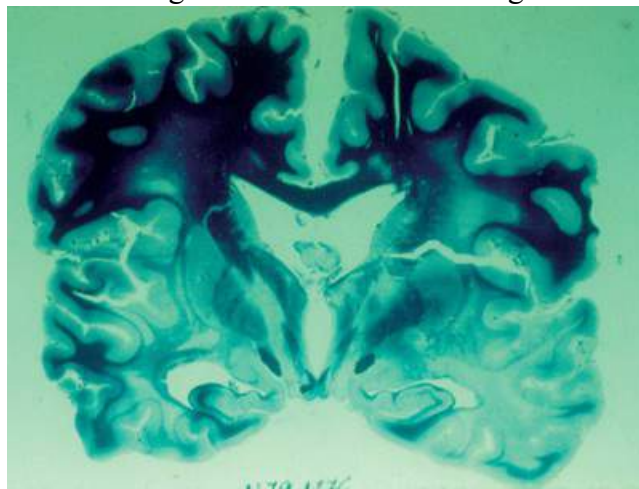



Figura 26.41 Adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X. Desmielinização predominante na substância branca dos lobos temporais (coloração para mielina).

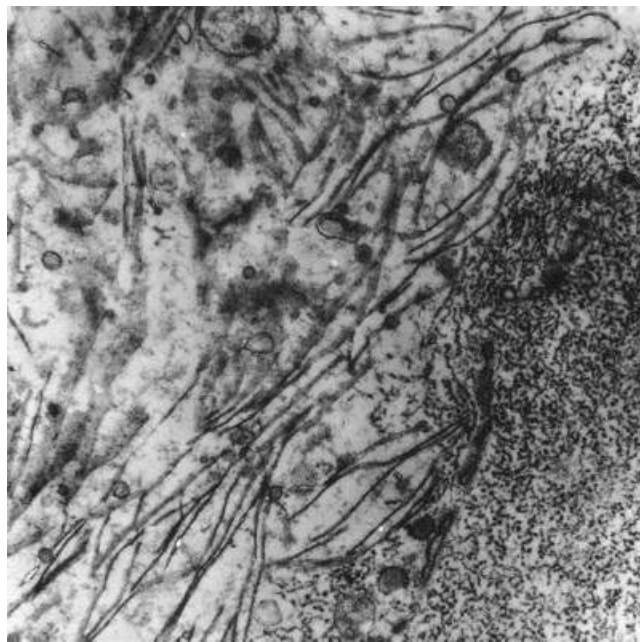



Figura 26.42 Adrenoleucodistrofia ligada ao cromossomo X. Inclusões retilíneas típicas no citoplasma de macrófago cerebral.

▸ Doenças mitocondriais

Compreendem um grupo heterogêneo de entidades cuja expressão clínica pode estar limitada à musculatura esquelética (*miopatias mitocondriais*, ver Capítulo 28), à musculatura esquelética e outros sistemas, em particular o nervoso (*encefalomiopatias mitocondriais*), ou quase exclusivamente ao sistema nervoso (*encefalopatias mitocondriais*), podendo haver formas de transição das entidades. No Quadro 26.8 estão listadas as principais entidades.

Como os processos metabólicos mitocondriais são bastante complexos, uma vez que suas proteínas são codificadas por dois genomas (DNA nuclear e DNA mitocondrial), os mecanismos responsáveis por sua disfunção são variados. Algumas doenças são relacionadas com defeitos no DNA nuclear, envolvendo principalmente distúrbios no transporte ou na utilização do substrato, transtornos em enzimas do ciclo de Krebs, defeitos do acoplamento fosforilação/oxidação e deficiência de enzimas da cadeia respiratória. Outras decorrem de defeitos no DNA mitocondrial, representados por deleções ou mutações pontuais de genes que codificam proteínas da cadeia respiratória. Em função disso, a transmissão pode ser autossômica recessiva ou dominante ou ligada ao cromossomo X (as que envolvem o DNA nuclear), ou transmitida por herança materna (as que envolvem o DNA mitocondrial), de modo não mendeliano, a ambos os gêneros, uma vez que todas as mitocôndrias da progenia provêm do óvulo.

Quadro 26.8 Principais doenças mitocondriais que afetam o SN e sua relação com defeitos no DNA nuclear e mitocondrial

Doenças mitocondriais	Defeitos no DNA nuclear	Defeitos no DNA mitocondrial	Herança
Síndrome de Pearson		Complexos 1, 3, 4	Materna
Doença de Alpers-Huttenlocher	*POLG1*		AR
Doença de Leigh	*SURF1*		AR
Doença de Leigh de herança materna (MILS)		ATPase6	Materna
Síndrome de Kearns-Sayre		Complexos 1, 3, 4,	Esporádica
Epilepsia mioclônica com fibras vermelhas “rasgadas”		8344 tRNA	Materna
Miopatia mitocondrial, encefalopatia, acidose lática e episódios “*stroke-like*“ (MELAS)		3243 tRNA	Materna
Encefalopatia mitocondrial neurogastrointestinal (MNGIE)	*ECGF1*		AR
Neuropatia óptica hereditária de Leber (LHON)		Subunidade 4 complexo 1	Materna

Síndrome de neuropatia, ataxia e retinose pigmentar		8993 tRNA	Materna
Oftalmoplegias externas progressivas	Várias mutações	Várias mutações	AD, AR e materna

AR = autossômica recessiva; AD = autossômica dominante.

Nas encefalomiopatias e encefalopatias mitocondriais, as lesões cerebrais caracterizam-se por espongiose, com ou sem necrose neuronal, perda de oligodendrócitos, astrocitose reacional e dilatação capilar. Estes achados variam quanto à intensidade e à topografia, podendo assumir aspectos patognomônicos em algumas entidades, como na doença de Leigh (o distúrbio enzimático envolve o complexo piruvato desidrogenase, citocromo C oxidase e complexo I).

Clinicamente, nas encefalomiopatias e encefalopatias mitocondriais o acometimento do SNC é caracterizado por crises convulsivas, demência e sinais neurológicos focais.

Leucodistrofias

As leucodistrofias compreendem um grupo heterogêneo de doenças que têm em comum alteração geneticamente determinada na mielina do SNC, cuja formação defeituosa acarreta atraso de maturação (hipomielinização) ou impossibilidade de manutenção (desmielinização), resultando em desintegração mais ou menos precoce. As principais leucodistrofias estão listadas no Quadro 26.9. Algumas têm base metabólica bem elucidada, como a *doença de Krabbe* e a *leucodistrofia metacromática*, que são exemplos de lisossomopatias, e a *adrenoleucodistrofia*, um tipo de peroxissomopatia. Outras, como a leucoencefalopatia megalencefálica com cistos subcorticais (*doença de Van der Knaap*) e a *doença da substância branca evanescente* (*vanishing white matter disease*), são de reconhecimento clínico recente, graças ao emprego rotineiro da ressonância magnética. Os poucos exames anatomopatológicos realizados mostram destruição inespecífica e maciça da substância branca, que nas áreas mais preservadas apresenta aspecto esponjoso e número aumentado de oligodendrócitos com aspecto vacuolizado.

Quadro 26.9 Leucodistrofias

Doença	Gene	Localização cromossômica	Herança
Adrenoleucodistrofia	*ALD/ABCD1*	Xq28	LX
Alexander	*GFAP*	17q21	Esporádico
Canavan	*ASPA*	17p13-pter	AR
Krabbe	*GAL C*	14q21-31	AR
Leucodistrofia metacromática	*ASA*	22q13.31	AR
	PSAP	10q22.1	
Pelizaeus-Merzbacher	*PLP1*	Xq22.2	LX
Leucodistrofia autossômica dominante de início no adulto	?	5q31	AD
Leucoencefalopatia megalencefálica com cistos subcorticais (van der Knaap)	*MLC1*	22-pter	AR
Doença da substância branca evanescente (*vanishing white matter disease*)	*EIF2B1 a EIF2B5*	12q24.3, 14q24, 1p34.1, 2p23.3, 3q27	AR
Hipomielinização com atrofia dos núcleos da base e do cerebelo (H-ABC)	?	?	?
Leucoencefalopatia com comprometimento do tronco encefálico e da medula espinhal e com lactato aumentado na substância branca (LBSL)	Gene da aspartil-tRNA sintase	1	AR

Xantomatose cerebrotendínea	Gene da esterol 27-hidrolase	22q33-pter	AR
Leucoencefalopatia cavitante progressiva	*NDUFS1*	2q33-q34	AR

LX = ligada ao cromossomo X; AD = autossômica dominante; AR = autossômica recessiva.

A *doença de Pelizaeus-Merzbacher*, associada a defeito no gene da proteína proteolipídeo da mielina (gene *PLP1*, situado no cromossomo Xq22.2), inicia-se nos primeiros meses de vida e tem progressão lenta ou rápida, sendo caracterizada por hipomielinização difusa da substância branca do SNC.

A *doença de Alexander* ou *leucodistrofia com fibras de Rosenthal* deve-se a mutação no gene *GFAP*, localizado no cromossomo 17q21. Trata-se de encefalopatia precoce, rapidamente progressiva, que cursa com megalencefalia. O aspecto histológico é bastante característico, com formação abundante de fibras de Rosenthal que permeiam a substância branca desmielinizada, concentrando-se particularmente junto aos vasos e nas regiões subpiais.

A *doença de Canavan,* cujo quadro clínico é semelhante ao da doença de Alexander, inclusive com megalencefalia, deve-se à deficiência da enzima aspartoacilase (gene *ASPA,* localizado no cromossomo 17p13-pter), que leva a aumento do ácido N-acetil-aspártico, detectado *in vivo* na urina e por meio de espectroscopia por ressonância magnética. Histologicamente, além de desmielinização, há notável e característica espongiose da substância branca cerebral e cerebelar e astrócitos de Alzheimer tipos I e II.

Doença de Lafora

Doença transmitida por herança autossômica recessiva decorrente de mutações no gene *EPM2A*, localizado no cromossomo 6q24 (60% dos casos), e mutações no gene *EPM2B*, localizado no cromossomo 6p22.3 (25% dos casos), que codificam, respectivamente, as proteínas laforina e malina, cuja perda de função implica distúrbio no metabolismo do glicogênio.

Os achados são patognomônicos, sendo caracterizados por corpos de inclusão no citoplasma de neurônios (*corpos de Lafora*, Figura 26.43), especialmente no córtex cerebral, no globo pálido, na substância negra e no cerebelo. As inclusões, cujo diâmetro varia de 1 a 30 μm, são homogêneas ou concêntricas, com centro basófilo denso e halo claro na periferia. Fora do SN, os corpos de Lafora podem ser encontrados no fígado, nos músculos esqueléticos e nas glândulas sudoríparas. Como a doença carece de marcadores bioquímicos e o diagnóstico repousa unicamente no encontro dos corpos de Lafora, a detecção de sua presença nessas glândulas em biópsia de pele é o método de escolha para o diagnóstico.

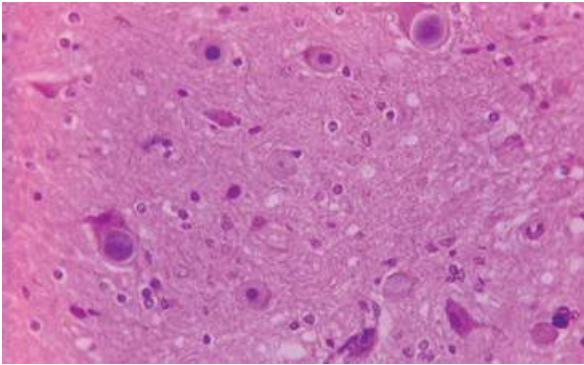



Figura 26.43 Doença de Lafora. Corpos de Lafora em neurônios talâmicos.

Clinicamente, a doença manifesta-se como epilepsia mioclônica progressiva, que em geral se inicia entre 10 e 16 anos de idade. Crises convulsivas mioclônicas e decadência intelectual com evolução inexorável em 6 a 8 anos compreendem a história natural da doença.

Distrofia neuroaxonal infantil

Também chamada doença de Seitelberger, é transmitida por herança autossômica recessiva cujas bases bioquímicas permanecem ignoradas.

Clinicamente, a doença manifesta-se por deterioração psicomotora global, acompanhada de hipotonia, sinais piramidais e movimentos oculares anormais, que se iniciam no final do primeiro ano ou no decorrer do segundo ano de vida. A evolução é progressiva, e o óbito se dá no terceiro ou quarto ano de vida.

Dois achados permitem o diagnóstico: (1) dilatações axonais (*esferoides*) disseminadas em quase todo o encéfalo, predominando no córtex cerebral, núcleos da base, tálamo e núcleos do teto do tronco encefálico; (2) mineralização dos núcleos da base, particularmente do globo pálido. Os esferoides são constituídos por agregados tubulomembranosos, às vezes misturados a organelas citoplasmáticas, degeneradas ou não, como mitocôndrias, corpos densos, retículo endoplasmático liso e granuloso etc. (Figura 26.44). Esferoides estão presentes também nos nervos periféricos, sobretudo nos terminais sensitivos, podendo ser visualizados em biópsias de pele ou conjuntiva. Este, aliás, é o procedimento diagnóstico dessa entidade, que não tem marcadores laboratoriais.

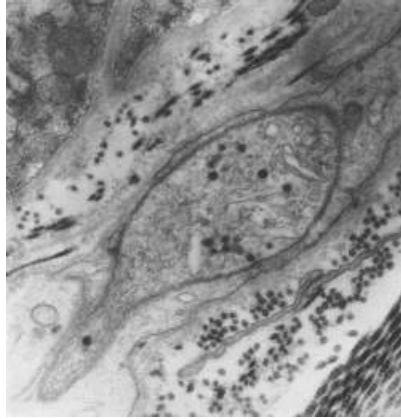



Figura 26.44 Distrofia neuroaxonal infantil. Dilatação axonal (esferoide) à microscopia eletrônica, em biópsia de conjuntiva ocular.

Neurodegeneração associada a pantotenatocinase

Trata-se de doença degenerativa do SNC causada por mutação no gene *PANK2*, localizado no cromossomo 20p12.3-p12, que codifica a proteína pantotenatocinase. A afecção faz parte de um grupo de doenças que têm em comum o acúmulo cerebral de ferro, conhecido pela sigla NBIA (do inglês, *neurodegeneration with brain iron accumulation*), do qual fazem parte a distrofia neuroaxonal infantil, a neuroferritinopatia e a aceruloplasminemia.

O exame macroscópico revela coloração acastanhada no globo pálido e na zona reticular da substância negra. Histologicamente, o quadro é semelhante ao encontrado na distrofia neuroaxonal infantil, sendo caracterizado por depósitos minerais nesses locais, que se coram para ferro e por esferoides quase limitados também a essas regiões. O padrão de mineralização confere aspecto praticamente patognomônico à ressonância magnética.

De modo semelhante à distrofia neuroaxonal infantil, a patogênese da dilatação axonal é desconhecida. Uma hipótese é que o acúmulo de ferro seja o responsável pelo dano tecidual, por meio da liberação de radicais livres. Com início a partir dos 2 anos de idade e até a adolescência, a doença manifesta-se clinicamente por distonia progressiva, decadência intelectual, retinose pigmentar e evolução lenta por mais de 10 anos.

Doença de Wilson

Doença de herança autossômica recessiva, deve-se a mutações no gene *ATP7B*, situado no cromossomo 13q14.3-q21.1, que codifica a proteína transportadora do cobre ATPase7B. Em consequência do defeito, há deposição anormal de cobre nos tecidos, em particular no fígado, no encéfalo e na córnea.

O cérebro mostra alteração nos putâmens, que podem estar contraídos ou gelatinosos, às vezes necróticos, com cavitações mais ou menos amplas (Figura 26.45). Histologicamente, as lesões podem variar de simples perda neuronal de grandes e/ou pequenos neurônios até necrose tecidual completa, com formação de cavidades contendo restos celulares, vasos e macrófagos, muitos dos quais com hemossiderina. O neurópilo restante mostra-se esponjoso. Quase sempre estão presentes astrócitos de Alzheimer tipo II e, muito menos frequentemente, células de Opalski (redondas, núcleos picnóticos periféricos e citoplasma abundante, granuloso, eosinófilo), cuja natureza permanece incerta. Pode haver ainda perda neuronal cortical e gliose reativa.

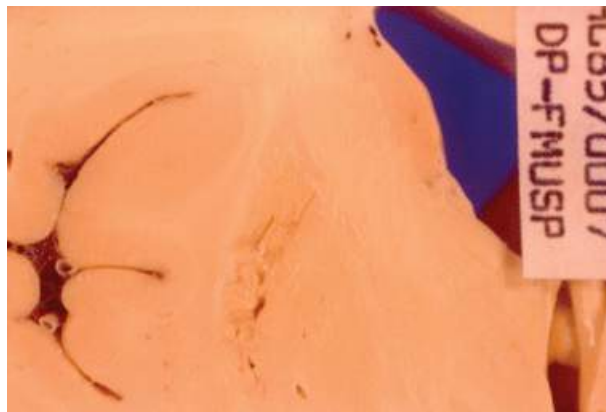



Figura 26.45 Doença de Wilson. Necrose no putâmen.

Clinicamente, quando o início é precoce (antes do sétimo ano de vida), há apenas comprometimento visceral com insuficiência hepática progressiva. Às vezes, em crianças maiores ou adolescentes a doença manifesta-se com insuficiência hepática subaguda ou mesmo aguda, o que, na ausência de história familial, pode tornar difícil o diagnóstico. Quando o início é mais tardio, predominam as manifestações neurológicas, com o quadro clássico de síndrome extrapiramidal progressiva (rigidez, tremor, distonia) e de demência progressiva. O anel corneano de Kayser-Fleischer está sempre presente e é patognomônico.

Aminoacidopatias

São doenças decorrentes de erros inatos do metabolismo de aminoácidos (p. ex., fenilcetonúria, hiperglicinemia, doença do "xarope de bordo", homocistinúria, distúrbios do ciclo da ureia), quase todas de transmissão autossômica recessiva, raramente ligadas ao cromossomo X. A grande maioria é de expressão neonatal precoce, traduzindo-se por associações variáveis de sinais e sintomas, sobretudo vômito, impossibilidade de alimentação, irritabilidade, perda de peso, crises convulsivas, movimentos involutivos anormais, distúrbios respiratórios, acidose metabólica, letargia e coma. Diante desse contexto pouco específico e afastadas causas mais frequentes como meningites, hemorragias, distúrbios hipóxico-isquêmicos ou malformações cerebrais, deve-se suspeitar dessas doenças sobretudo se há história anterior semelhante em familiar próximo ou consanguinidade dos pais, situações em que exames metabólicos gerais (glicemia, gasometria, ionograma, amoniemia e pesquisa do ácido cetônico) ou mais específicos (dosagens enzimáticas no sangue, na urina ou no tecido) devem ser realizados. Tais doenças têm grande interesse clínico, pois seu diagnóstico precoce, em certas entidades, permite tratamento que previne danos cerebrais irreparáveis.

O interesse neuropatológico desse grupo de entidades é menor, uma vez que em nenhuma delas se encontram alterações específicas que permitam o diagnóstico morfológico. Quando presentes, os achados resumem-se a alterações quase sempre limitadas à substância branca, a qual se encontra pálida, hipomielinizada, às vezes esponjosa, com ou sem gliose reativa. Necrose e cavitação são raras e dependem da duração do processo. Nos distúrbios das enzimas do ciclo da ureia, que causam hiperamoniemia, são identificadas numerosos astrócitos de Alzheimer tipo II.

A patogênese das lesões do SNC é multifatorial. Alguns aminoácidos atuam como neurotransmissores ou são precursores de neurotransmissores, podendo o acúmulo ou a deficiência de outros interferir na função mitocondrial ou produzir anormalidades no metabolismo de lipídeos e proteínas (inclusive na bainha de mielina), enquanto a não transformação da amônia em ureia resulta em neurotoxicidade.

Doenças circulatórias

As doenças circulatórias do SNC são uma das principais causas de morbidade e mortalidade nos países desenvolvidos, a despeito de uma maior política de prevenção, diagnóstico e tratamento precoce. De acordo com a Organização Mundial da Saúde, a doença isquêmica do coração e o acidente vascular cerebral foram as duas principais causas isoladas de óbito nos países desenvolvidos e no mundo no período de 2000 a 2012, correspondendo, globalmente, em 2012, a 13,2% e 11,9, respectivamente; no Brasil, com base em dados de 2004, estima-se que ambas foram igualmente as duas principais causas isoladas de óbito, correspondendo a 11% e 10,3%, respectivamente. Em países de baixa renda, em 2012, o acidente vascular cerebral e a doença isquêmica do coração representaram a quarta e a quinta causa de óbito, precedidas pelas infecções do trato respiratório, HIV/AIDS e diarreia/infecção gastrointestinal. Segundo o *Centers for Disease Control* dos EUA, a doença circulatória do SNC leva ao óbito cerca de 130.000 americanos por ano, representando uma entre 19 causas de morte. A cada ano, mais de 795.000 pessoas nos EUA têm *acidente vascular cerebral,* termo clínico aplicado para *doença cerebrovascular*, que por sua vez denota qualquer anormalidade do encéfalo causada por isquemia (encefalopatia hipóxico-isquêmica, infarto)

ou hemorragia.

Os principais **fatores de risco** para doença cerebrovascular são: hipertensão arterial, tabagismo, diabetes melito, hipercolesterolemia, dieta inadequada, obesidade, sedentarismo, uso excessivo de álcool e estresse. Muitos desses fatores estão interligados, o que significa, por exemplo, que uma pessoa com obesidade tenha possivelmente aumento da pressão arterial, diabetes e aumento do colesterol. Ou, então, o usuário de álcool talvez seja fumante e não tenha dieta correta. Entre os fatores de risco, a hipertensão arterial sistêmica permanece, ainda, a principal causa de doença circulatória do SNC, isquêmica ou hemorrágica. Outras condições de risco incluem pacientes que já tiveram doença vascular em outros territórios, como artérias periféricas, indivíduos com doenças cardíacas, como fibrilação atrial ou valvopatias, e níveis elevados de homocisteína. Além desses, o risco de doença vascular aumenta com o avançar da idade, sendo, para os gêneros masculino e feminino, de cerca de 0,4 e 0,6%, entre 20 e 39 anos; 2,1% dos 40 aos 59 anos; 6,2 e 6,9%, dos 60 aos 79 anos; e 13,8 e 13,9%, acima dos 80 anos, respectivamente. A incidência quanto à faixa etária relaciona-se ainda com cor da pele, notando-se predomínio em homens negros. É comum, ainda, a recorrência de acidentes vasculares cerebrais, observada em 21% dos pacientes, a qual contribui para o aumento da morbidade pelo efeito cumulativo das lesões. O uso de imagens, como tomografia computadorizada e ressonância magnética, tem aprimorado não apenas o diagnóstico clínico, mas também a identificação dos fatores de risco para as doenças cerebrovasculares.

O metabolismo do SNC é quase totalmente aeróbico, o que significa que requer bom aporte de sangue, constante e bem oxigenado. Apesar de representar somente 2% do peso corporal, o SNC requer 20% do débito cardíaco e consome, em um adulto em repouso, 15% do O_2 circulante, sendo desproporcionalmente alto o fluxo sanguíneo cerebral (FSC), quando comparado com o de outros órgãos. O FSC depende da atividade metabólica cerebral e da oferta de O_2 e glicose. No tecido nervoso normal, o FSC e a taxa metabólica de O_2 e glicose estão interligados, atuando em sincronia, aumentando e reduzindo simultaneamente. O mecanismo de sincronia entre o FSC e a atividade metabólica de O_2 e glicose ainda é desconhecido, sendo considerados prováveis fatores pH, óxido nítrico, adenosina e radicais livres de O_2.

Em condições normais, o FSC permanece constante em torno de 50 a 60 mL/100 g de tecido/min. Essa medida representa a média entre o fluxo da substância cinzenta, acima de 80 mL/100 g de tecido/min, e o da substância branca, que varia de 20 a 25 mL/100 g de tecido/min. Tal diferença deve-se ao fato de a densidade capilar ser maior na substância cinzenta do que na branca. A densidade capilar na substância cinzenta e na branca relaciona-se, ainda, com a atividade metabólica, sendo mais rica quanto maior for a taxa metabólica.

Em condições normais, o tecido nervoso mantém o FSC constante independentemente de variações na pressão arterial sistêmica. O sistema de autorregulação da circulação cerebral permanece em funcionamento em uma faixa de variação da pressão arterial sistêmica média de 50 a 150 mmHg em indivíduos normotensos. Abaixo e acima desses valores, o FSC varia de acordo com a pressão arterial sistêmica. Estudos em humanos mostram que é muito difícil determinar o limite superior, tendo em vista a possibilidade de ruptura vascular ou de hemorragia por aumento excessivo da perfusão. Possivelmente, para a maioria das pessoas, o limite superior seria em torno de 160 mmHg. Os limites inferior e superior mostram-se elevados em cerca de 30 mmHg nos casos de hipertensão arterial, com a finalidade de diminuir os danos vasculares frente aos índices pressóricos elevados. Consequentemente, em um paciente hipertenso crônico a redução da tensão arterial aos níveis considerados de normalidade pode determinar lesões focais ou difusas secundárias a hipoperfusão do tecido nervoso, podendo essa redução ser suficientemente grave para provocar infarto cerebral, especialmente nas zonas limítrofes de irrigação das artérias cerebrais. Cerca de um terço dos pacientes hipertensos crônicos assintomáticos exibe lesões focais de hipoperfusão.

Alterações circulatórias no SNC podem resultar em *isquemia* ou *hemorragia*, podendo coexistir mais de um mecanismo no mesmo paciente. As principais causas de distúrbios circulatórios, resumidas na Figura 26.46, estão descritas a seguir:

- **Lesão da parede vascular**, arterial ou venosa, causa *isquemia* ou *hemorragia*. *Isquemia* é a redução do FSC causada por transtorno circulatório, sistêmico ou local, que leva a *infarto cerebral (isquemia regional)*, *ataque isquêmico transitório* e *infarto lacunar*. Diversas doenças e condições locais ou sistêmicas são responsáveis por esses quadros, como trombose arterial associada a aterosclerose ou a arterites infecciosas e não infecciosas, trombose venosa e outras doenças vasculares, como displasia fibromuscular e síndrome de moyamoya. *Hemorragia*, que pode ser *intracerebral* ou *subaracnóidea*, resulta de ruptura da parede vascular, encontrada sobretudo na *hipertensão arterial*, em *malformações vasculares*, no *aneurisma sacular* e na *angiopatia amiloide cerebral*
- **Insuficiência hemodinâmica sistêmica.** Ocorre quando há redução generalizada do FSC ou interrupção completa do FSC, porém transitória, resultando em dano difuso de todo o encéfalo, caracterizando os quadros de *necrose neuronal seletiva* e de *encefalopatia hipóxico-isquêmica* ou *isquemia global transitória*. Quando a isquemia global é persistente, tem-se a morte encefálica ou cerebral (ver adiante, Encefalopatia hipóxico-isquêmica)
- **Embolia.** Êmbolos, que podem causar *infarto cerebral* ou *isquemia regional*, originam-se sobretudo de trombos arteriais ou cardíacos, podendo ainda ser neoplásicos, gordurosos, gasosos ou fragmentos de placas ateromatosas
- **Doenças hematológicas.** Algumas *doenças hematológicas* podem originar: (a) *isquemia*, como nas afecções com aumento da viscosidade sanguínea (p. ex., anemia falciforme); (b) *hemorragia*, por modificações nos fatores da

coagulação ou no curso de algumas leucemias

■ **Iatrogenia.** O uso de alguns medicamentos, como *anticoagulantes* e *trombolíticos*, pode provocar *hemorragia intracerebral* ou *subaracnóidea*

■ **Uso de drogas**, lícitas ou ilícitas, que podem causar *hemorragia intracerebral* ou *subaracnóidea*

■ **Hipertensão intracraniana.** O *aumento da pressão intracraniana*, quando excede aos valores da pressão arterial sistólica, resulta em redução da pressão de perfusão cerebral (PPC) ou, nos casos mais graves, em ausência da circulação cerebral, levando ao quadro de *encéfalo não perfundido*.

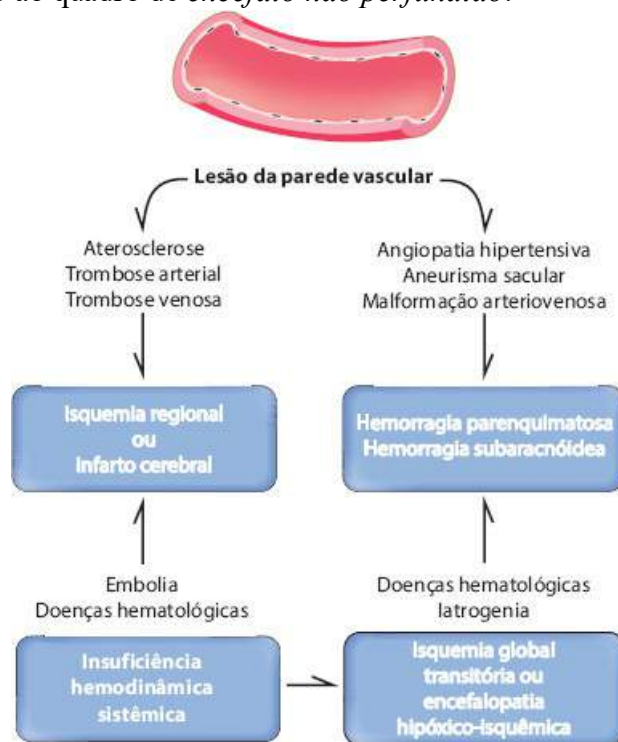



Figura 26.46 Principais causas de isquemia regional e global de hemorragia no SNC.

■ Doença cerebrovascular

Diversas doenças degenerativas, inflamatórias (infecciosas e não infecciosas) e de natureza malformativa podem afetar artérias intracranianas e parenquimatosas de grande, médio e pequeno calibres, resultando em lesões cerebrais isquêmicas e hemorrágicas.

Aterosclerose cerebral

É a doença vascular mais frequente do SNC, e uma das principais causas de infarto cerebral. Os fatores de risco para aterosclerose são hipertensão arterial, diabetes melito, hiperlipidemia e tabagismo. Indivíduos com hiperlipidemia e hipertensão arterial apresentem maior grau de lesão nos ramos intra e extracranianos, enquanto naqueles com aumento somente do nível tensional as lesões estão restritas aos ramos intracranianos e intracerebrais. As lesões da aterosclerose não diferem qualitativamente entre os gêneros e os vários grupos étnicos, mas há certa variação anatômica de comprometimento entre brancos negros e asiáticos. Em brancos, as lesões tendem a ser mais graves nos vasos extracranianos, enquanto em africanos (negros), hispânicos e asiáticos os vasos intracranianos são os mais afetados.

A formação de placas ateromatosas na artéria carótida é semelhante à da aorta e das artérias coronárias. Nesses vasos, os ateromas podem formar-se na primeira ou na segunda década de vida, enquanto comprometimento das artérias vertebrais e cerebrais ocorre décadas mais tarde. No SNC, a aterosclerose acomete sobretudo as artérias carótidas internas (em seu trajeto extra e intracraniano) e os grandes vasos do polígono de Willis, em especial a artéria basilar, a cerebral média, a cerebral posterior e as vertebrais (Figura 26.47). A aterosclerose afeta também artérias menores (200 a 900 μm de diâmetro), formando-se ateromas na junção entre elas, em ramificações das artérias principais ou no segmento proximal das artérias penetrantes, como o das artérias lentículo-estriadas. Suas repercussões são semelhantes às das encontradas nos vasos de grande calibre, destacando-se que a estenose tende a ser mais precoce.

Número variável de placas ateromatosas nas artérias cerebrais é encontrado em muitos indivíduos adultos e na maioria dos idosos, acometendo cerca de 60% dos indivíduos acima de 60 anos no Brasil e de 85% nos EUA, com aumento da frequência e da gravidade com a idade. Na maioria dos casos, a obstrução da luz é discreta e não ocorre distúrbio significativo do FSC, não resultando, portanto, em alterações clínicas. Somente os casos com obstrução acentuada ou oclusão da luz resultam em redução expressiva do FSC e infarto cerebral. Os mecanismos pelos quais a aterosclerose provoca infarto cerebral são: (a) crescimento progressivo da placa ateromatosa; (b) trombose, podendo não ocluir completamente a luz no momento de sua formação, mas somente algumas horas depois; (c) hemorragia no interior da placa; (d) embolia, a partir da

fragmentação do trombo. Além desses componentes locais, fatores sistêmicos (arritmias cardíacas, infarto do miocárdio etc.), por reduzirem o FSC, somam-se à lesão ateromatosa e agravam o distúrbio circulatório preexistente. A Figura 26.48 resume os mecanismos de formação do infarto cerebral na aterosclerose.

Figura 26.47 Aterosclerose dos grandes vasos do polígono de Willis. Dilatação fusiforme das artérias basilar e vertebral esquerda. A artéria vertebral direita é hipoplásica (*seta*).

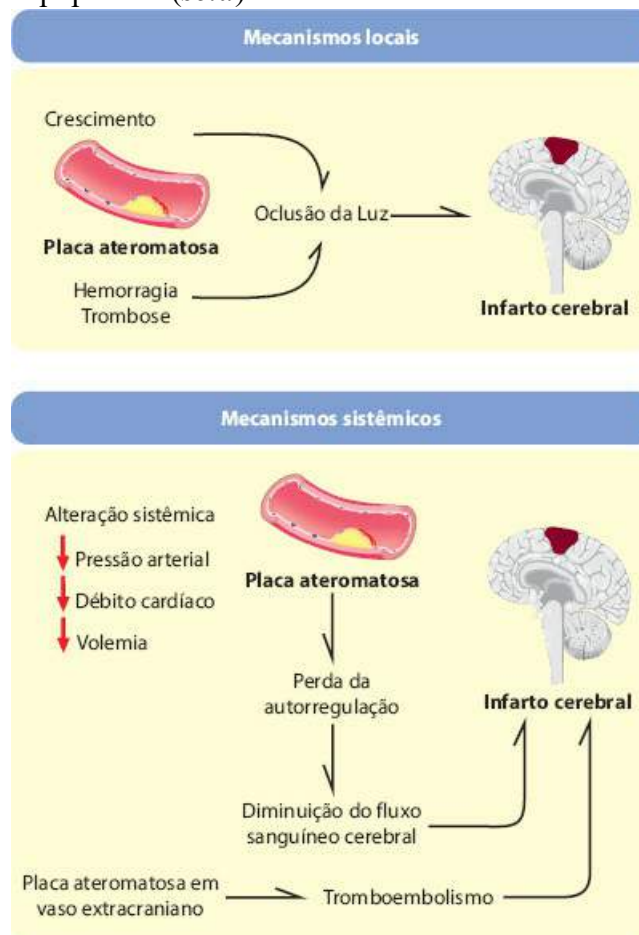



Figura 26.48 Mecanismos de formação do infarto cerebral na aterosclerose.

Outra consequência da aterosclerose é o *ataque isquêmico transitório* (ver adiante), provocado por êmbolos originados em placas ateromatosas nas artérias carótidas e no sistema vertebrobasilar ou em trombos cardíacos. Redução do fluxo sanguíneo por hipotensão arterial em uma região de artéria estenosada ou durante arritmia cardíaca acompanhada de hipotensão arterial e queda do FSC também causa esse quadro. *Dolicoectasia*, lesão relativamente comum da aterosclerose no segmento supraclinoide da artéria carótida interna ou na artéria basilar, caracteriza-se por vaso alongado, largo e tortuoso (ver Figura 26.47). A artéria basilar assume aspecto em S, com aumento da luz, podendo a porção dilatada formar aneurisma fusiforme. Essa alteração associa-se a todos os fatores de risco já descritos para a aterosclerose.

Microangiopatia hipertensiva | Hipertensão arterial crônica

No SNC, a hipertensão arterial eleva os limites da curva de autorregulação do FSC, agrava a aterosclerose nos vasos extra e intracranianos e, devido ao aumento crônico da pressão arterial, produz lesão nos vasos de pequeno de calibre, que se originam nas artérias no espaço subaracnóideo que penetram e se estendem para o córtex cerebral e substância branca, conhecidas como *artérias perfurantes superficiais*, ou alcançam as regiões mais profundas do parênquima cerebral, como núcleos da base e tálamo, denominados de *artérias perfurantes profundas*. Nesses pequenos vasos, há quebra da barreira hematoencefálica e depósito de material fibrinoide proteináceo na parede vascular, que se torna espessada. As células endoteliais degeneram-se, a lâmina basal duplica-se, e a camada muscular média é substituída por tecido fibroso. O comprometimento dessas artérias de pequeno calibre ou *doença dos pequenos vasos* pode resultar em várias lesões parenquimatosas: (1) *infarto lacunar*; (2) *demência vascular subcortical isquêmica* causada por infartos lacunares múltiplos e/ou por alterações difusas da substância branca; (3) *hemorragia cerebral parenquimatosa primária não traumática. A demência vascular subcortical isquêmica* (ver adiante) resulta de estenose acentuada ou oclusão de pequenos vasos, resultando em isquemia da substância branca e múltiplos infartos lacunares na região subcortical. As alterações difusas da substância branca são heterogêneas, comprometem as regiões periventricular e subcortical e caracterizam-se por dissociação do neuropilo, com graus variados de perda da bainha de mielina e axonal, gliose e reação microglial; tais lesões correspondem, à ressonância magnética, a áreas de hiperintensidade. Os mecanismos envolvidos nas lesões são hipóxia, disfunção da barreira hematoencefálica e ativação da microglia, esta demonstrada pela expressão de MHC classe II.

As lesões dos pequenos vasos na hipertensão arterial crônica são segmentares, comprometem de forma irregular certa extensão do vaso, atingem principalmente vasos de 40 a 300 μm de diâmetro e podem ser divididas em: *lipo-hialinose/necrose fibrinoide, arterioloesclerose, microaneurisma de Charcot-Bouchard e aterosclerose. A lipo-hialinose* inicia-se com a deposição de proteínas plasmáticas e fibrina na parede vascular, por quebra da barreira hematoencefálica. Esse material, associado a remanescentes de células da camada muscular, causa espessamento da parede vascular, homogêneo, amorfo e eosinófilo quando corado por hematoxilina e eosina. O aspecto eosinófilo resulta de alteração fibrinoide/necrose (Figura 26.49) ou de depósito de colágeno, tornando a parede do vaso menos estruturada e mais homogênea, caracterizando a hialinose ou fibrose acelular. A *arterioloesclerose* caracteriza-se por espessamento hialino das arteríolas e tende a associar-se a demência subcortical isquêmica vascular (ver Demência vascular). O *microaneurisma de Charcot-Bouchard* consiste em dilatação sacular microscópica da luz de pequenas artérias, com destruição da limitante elástica interna e da camada muscular lisa da média, substituída por fibrose hialina (Figura 26.50). Com certa frequência, encontra-se trombo na luz do microaneurisma. O microaneurisma de Charcot-Bouchard localiza-se na interface entre as substâncias cinzenta e branca e é mais comum com o avançar da idade. A identificação da lesão em cortes histológicos é muito difícil, visualizando-se apenas alterações degenerativas da parede vascular e aumento do espaço perivascular, contendo ou não macrófagos com hemossiderina. Essa dificuldade é, possivelmente, a explicação pelo questionamento de sua relação com a hipertensão arterial e de seu papel na patogênese da hemorragia cerebral hipertensiva. Para muitos autores, a não visualização do aneurisma poderia ser secundária à sua destruição após o sangramento. Os aspectos morfológicos e a patogênese da *aterosclerose* dos pequenos vasos não diferem daqueles da aterosclerose que compromete as grandes artérias; junto com a lipo-hialinose, esta é uma das principais causas de infarto lacunar.

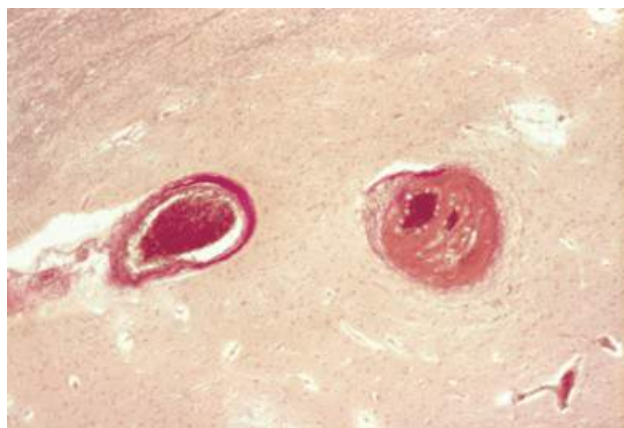



Figura 26.49 Hipertensão arterial. Lipo-hialinose com redução da luz de pequena artéria cerebral. Comparar com a artéria normal à esquerda.

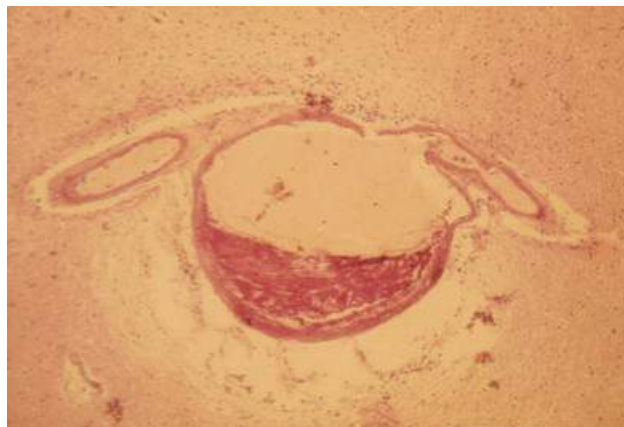



Figura 26.50 Hipertensão arterial. Microaneurisma de Charcot-Bouchard, parcialmente preenchido por trombo.

As artérias lentículo-estriadas e lentículo-ópticas são os vasos mais comprometidos na hipertensão arterial. Uma possível explicação seria sua origem. As artérias lentículo-estriadas são vasos de pequeno calibre originados em ângulo reto diretamente da artéria cerebral média. Haveria, portanto, transição brusca de uma artéria de calibre relativamente grande para uma de pequeno calibre, a qual passa a ser submetida ao impacto de uma pressão de grande intensidade e de longa duração, sem o amortecimento que uma transição com um vaso de calibre intermediário propiciaria, atenuando os efeitos da hipertensão.

As alterações clínicas neurológicas causadas pela hipertensão arterial dependem da velocidade com que se instala o quadro hipertensivo e das alterações estruturais da parede vascular. *Encefalopatia hipertensiva aguda* refere-se a aumento rápido e grave da pressão arterial, caracterizada clinicamente por hipertensão intracraniana, com cefaleia, diminuição do nível de consciência, náuseas, vômito e sinais focais, podendo resultar em hemorragia cerebral parenquimatosa. O aumento da pressão arterial pode alterar a barreira hematoencefálica e causar edema vasogênico. Se não houver correção rápida do pico hipertensivo, ocorre saída de proteínas plasmáticas, com deposição de fibrina na parede dos vasos de pequeno calibre e lesão de células da camada muscular. Outro mecanismo seria vasoconstrição arteriolar exagerada em resposta ao aumento da pressão arterial, capaz de causar isquemia e edema citotóxico. Para as demais consequências da angiopatia hipertensiva, *infarto lacunar* e *hemorragia cerebral parenquimatosa primária não traumática*, ver adiante; para a *demência vascular subcortical isquêmica*, ver Demência vascular.

Angiopatia amiloide cerebral

A angiopatia amiloide cerebral (AAC) caracteriza-se por deposição extracelular da substância amiloide nas camadas média e adventícia de arteríolas, em artérias de pequeno e médio calibres e, ocasionalmente, em veias. Dos mais de 20 tipos de amiloide, sete estão relacionadas com a AAC. Na AAC esporádica, a proteína amiloide é composta de β-amiloide (Aβ), produto da clivagem da proteína precursora do β-amiloide (ver Capítulo 6). Deposição de Aβ ocorre também na doença de Alzheimer, na síndrome de Down, na demência associada ao cérebro do pugilista e na malformação vascular cerebral e da medula espinhal. Na forma hereditária da AAC, as sete proteínas estão envolvidas. A AAC esporádica raramente compromete pessoas abaixo de 60 anos. Na maioria dos pacientes, a doença evolui sem sinais clínicos e sem exames laboratoriais capazes de a diagnosticarem. A manifestação clássica da AAC é *hemorragia lobar*, comprometendo, principalmente o lobo frontal ou frontoparietal, multifocal, em pessoas acima dos 55 anos sem hipertensão arterial, sendo considerado possível o diagnóstico na ausência de causas que justifiquem a hemorragia lobar, como uso de trombolíticos, doenças hematológicas/coagulopatias, malformação vascular e antecedente de traumatismo craniano. A AAC pode manifestar-se ainda com sintomas neurológicos focais transitórios ou demência. Evolução rapidamente progressiva da disfunção cognitiva com crise convulsiva, sinais neurológicos focais e alterações nos exames de imagem (p. ex., micro-hemorragia cortical e subcortical e edema na substância branca) constitui uma forma incomum da AAC associada com angiite granulomatosa, que apresenta melhora clínica e radiológica com corticoterapia.

Arteríolas e artérias de pequeno e médio calibres mostram parede espessada, com contorno arredondado, áreas de substituição das camadas média e adventícia por material amorfo, eosinofílico, positivo nas colorações por vermelho congo e PAS, birrefringente à luz polarizada e fluorescente por tioflavina S ou T. Tais alterações são mais comuns nos vasos da leptomeninge ou nas camadas superficiais do córtex cerebral, notando-se, nos casos de AAC não relacionada com hemorragia cerebral, comprometimento dos vasos do córtex parietal e occipital e da leptomeninge.

Arteriopatia cerebral autossômica dominante com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CADASIL) |Arteriopatia cerebral autossômica recessiva com infartos subcorticais e leucoencefalopatia (CARASIL, síndrome de Maeda)

A CADASIL e a síndrome de Maeda ou CARASIL integram um grupo de afecções heterogêneas que afetam a substância branca, acometem adultos e são denominadas de leucoencefalopatia do adulto; a maioria delas, geneticamente determinada,

manifesta-se com sinais e sintomas diversos, associados a envolvimento sistêmico, tornando o diagnóstico um desafio.

CADASIL é a abreviatura da expressão em inglês que define uma doença vascular cerebral não associada a aterosclerose ou amiloidose: *cerebral autossomal dominant arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy*. Trata-se de doença rara e de herança autossômica dominante, provocada por mutação no gene *NOTCH3*, localizado no cromossomo 19p13, cujo produto atua na formação de vasos. Em adultos, o gene *NOTCH3* expressa-se apenas nas células musculares lisas da parede vascular. Os primeiros casos da entidade foram considerados uma forma familial da doença de Binswanger; outros relatos da doença em pacientes com demência por múltilpos infartos também foram diagnosticados com outros nomes. A afecção compromete os vasos perfurantes de pequeno calibre e as artérias de médio calibre da substância branca e da leptomeninge. Os vasos da pele, de nervos periféricos e de músculos esqueléticos também podem ser comprometidos. Os vasos mostram espessamento concêntrico acentuado, fibroso e hialino das camadas média e adventícia, por degeneração das células musculares e acúmulo de grânulos basofílicos, PAS-positivos, na camada média. À microscopia eletrônica, identifica-se material granuloso osmiofílico, achado patognomônico, além de destruição da camada muscular. O espessamento da parede determina estreitamento da luz, redução do FSC e, em consequência, lesão isquêmica focal na substância branca, onde os vasos são mais afetados. Infarto pode ser encontrado nos núcleos da base e na ponte. Clinicamente, a doença manifesta-se em torno de 40 a 50 anos de idade, mas pode iniciar-se a partir de 30 anos. Os principais sinais e sintomas são enxaqueca, com aura suficientemente grave a ponto de provocar hemiparesia, ataques isquêmicos recorrentes, manifestações psiquiátricas e déficit cognitivo. Múltiplos infartos levam a diminuição da cognição, seguida de déficit de memória e, com a evolução, demência subcortical, encontrada em 80% dos pacientes acima de 65 anos.

A *síndrome de Maeda* ou *CARASIL* (abreviatura do inglês *cerebral autossomal recessive arteriopathy with subcortical infarcts and leucoencephalopathy*) é doença rara de herança autossômica recessiva, resultante de mutação no gene *HTRA1*, que acomete jovens na faixa etária de 20 a 45 anos, levando ao óbito em cerca de sete a oito anos. Além de infartos na substância branca, nos núcleos da base e na ponte, encontram-se alterações ósseas como hérnia de disco, cifose, ossificação de ligamentos espinhais e outras deformidades no esqueleto. Como na CADASIL, os vasos perfurantes de pequeno calibre da substância branca e núcleos da base são os mais lesados, exibindo marcado espessamento fibroso da íntima, fragmentação da lâmina elástica interna, degeneração da camada média e redução de espessura da adventícia.

Arterites

As doenças vasculares inflamatórias representam um grupo de afecções de difícil diagnóstico em virtude da variabilidade de lesões e de manifestações clínicas. Podem associar-se a afecção sistêmica ou o comprometimento pode estar restrito aos vasos cerebrais e cranianos, afetando vasos de grande calibre (arterite de Takayasu, arterite de células gigantes), de médio calibre (doença de Kawasaki, poliarterite nodosa), de pequeno calibre (vasculite por imunoglobulina A, poliangiite microscópica, poliangiite com granulomas) ou acometer vasos de calibre diferentes, como na doença de Behçet e na síndrome de Cogan. Etiologia e patogênese são controversas, e os achados histopatológicos nem sempre são específicos. As arterites podem ser infecciosas ou não infecciosas.

Arterites infecciosas

Os vasos cerebrais podem ser acometidos em infecções sistêmicas ou quando se encontram próximos de processos infecciosos. Na fase aguda, a inflamação compromete o endotélio e favorece a formação de trombos; na fase crônica, ocorre proliferação da íntima, determinando obstrução lenta e progressiva da luz. Vários agentes infecciosos são capazes de comprometer os vasos cerebrais, como bactérias, espiroquetas e fungos; entre os fungos, o *Aspergillus fumigatus*, *Candida albicans* e *Mucor* são os mais comuns, especialmente em indivíduos imunossuprimidos. Infartos cerebrais são especialmente frequentes e extensos na leptomeningite tuberculosa.

Durante episódio de bacteriemia ou de embolia séptica, mais frequentemente por endocardite infecciosa, os vasos de pequeno e médio calibres podem ser lesados e colonizados pelos microrganismos e originar *aneurismas infecciosos* ou *micóticos*. Devido ao enfraquecimento da parede pela infecção ocorre ruptura, ocasionando quadros graves de *hemorragia parenquimatosa.*

Arterites não infecciosas

As arterites não infecciosas do SNC representam quase sempre manifestação de doença sistêmica, como poliarterite nodosa, lúpus eritematoso sistêmico ou poliangiite com granulomas. Raramente a arterite é localizada, como na doença de Takayasu e na arterite de células gigantes, ou compromete quase exclusivamente os vasos cerebrais, como na angiite primária do SNC. As principais arterites são desencadeadas por reações autoimunes, cujos mecanismos patogenéticos são (ver Capítulo 11): (a) deposição de imunocomplexos na parede do vaso; (b) anticorpo citoplasmático antineutrófilo (ANCA); (c) anticorpo citoplasmático antiendotélio (AECA); (d) resposta anormal de linfócitos T e formação de granulomas. As principais arterites não infecciosas e sua patogênese estão resumidas no Quadro 26.10.

Quadro 26.10 Arterites não infecciosas do SNC e sua patogênese

Arterites	Patogênese

Arterite dos vasos cranianos e cerebrais	
Angiite primária do SNC	Inflamação mediada por resposta imunitária celular
Arterite de células gigantes ou temporal	Deposição de imunocomplexos. Inflamação mediada por resposta imunitária celular
Arterite dos vasos extracranianos	
Arterite de Takayasu	Inflamação mediada por resposta imunitátia celular. AECA
Arterite como manifestação de doença sistêmica	
Lúpus eritematoso sistêmico	AECA
Poliarterite nodosa	Deposição de imunocomplexos. ANCA. AECA
Doença de Kawasaki	Inflamação mediada por resposta imunitária celular
Poliangiite com granulomas	Deposição de imunocomplexos. ANCA. AECA. Inflamação mediada por resposta imunitária celular
Síndrome de Churg-Strauss	Deposição de imunocomplexos. ANCA. Inflamação mediada por resposta imunitária celular

AECA = anticorpo citoplasmático antiendotélio; ANCA = anticorpo citoplasmático antineutrófilo.

▸ **Angiite primária do SNC.** É rara, de etiologia desconhecida e caracterizada pelo envolvimento de vasos de médio e pequeno calibres e arteríolas sobretudo do espaço subaracnóideo e do córtex cerebral. Encontram-se infiltrado de linfócitos e plasmócitos e células gigantes multinucleadas de forma segmentar na parede do vaso. A íntima e a média são as mais atingidas. A doença pode exibir as formas granulomatosa ou não granulomatosa. A forma não granulomatosa mostra necrose fibrinoide ou apenas infiltrado inflamatório linfocitário, dificultando ainda mais o diagnóstico. Biópsia do lobo temporal não dominante tem sido recomendada, devendo ser amostrado número suficiente dessas artérias; biópsia negativa não exclui a doença. Clinicamente, manifesta-se por cefaleia, sinais focais, confusão mental e perda de memória, comprometendo pacientes de 30 a 50 anos, mais comumente homens. A doença tem prognóstico ruim, com evolução fatal em pouco tempo, embora terapia imunossupressora tenha bom resultado.

▸ **Arterite de células gigantes.** Também conhecida como *arterite temporal*, é a mais comum das arterites granulomatosas; compromete preferencialmente as artérias extracranianas, como artéria temporal, artéria oftálmica, artérias ciliares e artéria central da retina. Pode haver acometimento de artérias intracranianas, como a artéria basilar e vertebral. Os achados microscópicos são característicos quando, associados ao infiltrado inflamatório mononuclear na média, estão presentes células gigantes multinucleadas e fragmentação da lâmina elástica interna. Lesões antigas podem apresentar apenas fibrose intimal e da média, além de interrupção segmentar da lâmina elástica interna. A doença é de natureza autoimune, com reação contra as fibras elásticas da lâmina elástica interna, deposição de imunocomplexos, necrose de células musculares e reação inflamatória. A doença é mais comum em pessoas idosas e manifesta-se por cefaleia, dor facial no trajeto da artéria temporal e diminuição ou perda da visão. Quando há comprometimento de artérias intracranianas, ocorrem cefaleia, distúrbios visuais e alterações na ressonância magnética no trajeto da artéria basilar e/ou vertebral, com lesões isquêmicas na região infratentorial. Biópsia da artéria temporal é o método de escolha para se confirmar o diagnóstico, podendo, no entanto, ser negativa devido ao caráter segmentar da lesão.

▸ **Doença de Takayasu.** O arco aórtico, o tronco braquicefálico e a aorta descendente são os principais vasos lesados, podendo haver comprometimento também das artérias carótida comum esquerda e subclávia esquerda. A afecção é mais comum em indivíduos jovens, do gênero feminino e de origem oriental. As lesões consistem em infiltrado inflamatório de mononucleares comprometendo a camada média, destruição da lâmina elástica interna e células gigantes tipo corpo estranho, em resposta a lesão de fibras elásticas. Espessamento fibroso de todas as camadas causa perda da complacência e desaparecimento da pulsação na carótida. Com o tempo, as artérias tornam-se rígidas e com luz reduzida, levando à formação de trombos e, secundariamente, êmbolos, resultando em infarto cerebral.

▸ **Arterites como manifestação de doença sistêmica.** Envolvimento do SNC no *lúpus eritematoso sistêmico* (LES) ocorre em cerca de 50% dos casos, mesmo naqueles sem sintomas neurológicos. Clinicamente, as manifestações podem ser focais ou difusas, como crise convulsiva, hemiparesia, neuropatias, ou transtornos psiquiátricos, como psicose ou depressão. As lesões têm padrões variados, sendo mais comuns múltiplos focos de infarto cerebral associados a obstrução arterial de pequenos vasos por hiperplasia de células endoteliais. Podem coexistir lesões infecciosas, oportunistas ou secundárias a êmbolos sépticos. A vasculopatia no LES parece resultar da deposição de imunocomplexos ou da ação de anticorpo citoplasmático antiendotélio; pode dever-se ainda a anticorpo antifosfolipídeo circulante, um potente indutor de trombose pelo

seu efeito pró-coagulante, identificado em cerca de 50% dos casos, o principal mecanismo de trombose nos casos de LES.

A *poliarterite nodosa* é uma vasculite que compromete simultaneamente vários órgãos, como rins, coração e trato gastrointestinal. Músculos esqueléticos acham-se comprometidos em cerca de 40 a 80% dos casos, e os nervos periféricos, em torno de 50 a 75%. O comprometimento do SNC varia de 5 a 50% dos pacientes, ocorrendo nos estágios terminais da doença, sendo infarto cerebral a segunda causa de óbito na doença. A inflamação acomete de forma segmentar todas as camadas de artérias de médio e pequeno calibres, com espessamento nodular da parede, encontrando-se lesões em diferentes fases evolutivas.

A rara *poliangiite com granulomas* (anteriormente chamada granulomatose de Wegener) caracteriza-se por vasculite sistêmica que envolve artérias, arteríolas, capilares e vênulas, especialmente das vias aéreas, podendo comprometer nervos periféricos, cranianos e espinhais. Lesão dos vasos cerebrais ocorre nas fases avançadas, sendo esse achado minimizado pela terapia imunossupressora. As lesões do SNC podem se dar em forma de infarto, hemorragia intracerebral ou subaracnóidea, secundária a vasculite ou por extensão da lesão que acomete a cavidade nasal, a órbita ou o canal auditivo. O diagnóstico baseia-se no quadro clínico e na identificação de anticorpo citoplasmático antineutrófilo (ANCA).

A *síndrome de Churg-Strauss* é variante da poliarterite nodosa que, em cerca de dois terços dos casos, evolui com neuropatia periférica; também faz parte das doenças mediadas por ANCA. Clinicamente, encontram-se asma brônquica, eosinofilia acentuada e lesão vascular pulmonar. As artérias de pequeno e médio calibres mostram vasculite necrosante, com grande quantidade de eosinófilos e granulomas. O envolvimento do SNC ocorre na fase tardia, com quadro de isquemia ou hemorragia.

A *doença de Kawasaki* é afecção sistêmica febril, pouco frequente, de etiologia desconhecida, que acomete principalmente crianças. Caracteriza-se por febre, linfadenopatia não supurativa, edema e eritema de mãos e pés, *rash* cutâneo e envolvimento cardíaco. Compromete vasos de grande, médio e pequeno calibres, com padrão de arterite necrosante, podendo acometer artérias cerebrais.

Aneurisma sacular

Aneurisma é a lesão caracterizada por dilatação da luz vascular por enfraquecimento da parede. O aneurisma sacular representa um aneurisma verdadeiro e é a principal causa de hemorragia subaracnóidea não traumática. Na América do Norte, 80 a 90% dos casos de hemorragia subaracnóidea não traumática são devidos a ruptura de aneurisma sacular; em 5%, o sangramento decorre de malformação arteriovenosa ou neoplasia, e o restante (5 a 15%) é de causa desconhecida.

Estima-se que a sua incidência seja em torno de 1 a 6%, cifra que varia conforme a pesquisa tenha sido feita em material de necrópsia ou em estudos de imagens. Em exames de imagem, a incidência é de 6%. Óbito por ruptura de aneurisma sacular representa 16 a 24% de todas as mortes por doença cerebrovascular. Em 60% dos casos, o aneurisma torna-se sintomático entre 40 e 60 anos de idade, com pico em torno de 55 a 60 anos; são raros em crianças, representando menos de 2% de todos os casos (abaixo de 20 anos, a frequência é menor que 5%).

O aneurisma sacular compromete mais o gênero feminino (3:2). Cerca de 15% dos casos são geneticamente determinados, a maioria transmitidos por herança autossômica dominante, incidindo em faixa etária mais jovem e com maior tendência à multiplicidade. Nesses casos, a prevalência entre parentes de primeiro grau é de quatro vezes maior do que na população em geral; em geral são múltiplos, e a ruptura ocorre mesmo em aneurismas pequenos. Alterações genéticas associadas com aneurisma sacular e malformação vascular são identificadas na telangectasia hereditária hemorrágica ou síndrome de Rendu-Osler-Weber e nas doenças do tecido conjuntivo (ver adiante). Estudos genéticos dirigidos para os fatores de riscos relacionados com a ruptura do aneurisma são ainda necessários, bem como para identificar como os fatores genéticos poderiam estar relacionados com a localização, o tamanho e a morfologia desses aneurismas.

As artérias intracranianas diferem das demais artérias por terem paredes mais finas e serem desprovidas de lâmina elástica externa e de tecido perivascular. O aneurisma sacular tende a localizar-se junto à bifurcação dos vasos, onde a parede é mais fina e são comuns fendas ou interrupções na camada muscular e na lâmina elástica interna. Admite-se que o aneurisma resulte de degeneração adquirida relacionada com modificações ou estresse hemodinâmico. Tais alterações, que comprometem principalmente as bifurcações, tornam os vasos menos elásticos e modificam o fluxo laminar. Interrupções na camada muscular nas bifurcações associadas a modificação no fluxo laminar em local onde a parede é mais fina podem, com o tempo, formar o aneurisma. Esse mecanismo possivelmente explicaria a raridade dos aneurismas em crianças e sua ruptura em indivíduo adulto. Evidência de que a mudança do fluxo laminar atua como fator na formação do aneurisma pode ser comprovada nos casos de *malformação arteriovenosa* (MAV). Na MAV, em que há aumento do FSC regional, aneurisma está presente em cerca de 3 a 9% dos casos, preferencialmente no trajeto da artéria hemodinamicamente relacionada com a MAV. Perda da força de tensão da parede arterial pode ajudar na formação do aneurisma sacular, como ocorre em algumas doenças do tecido conjuntivo, como pseudoxantoma elástico, síndrome de Marfan e síndrome de Ehlers-Danlos tipo IV. Nessas condições, o aneurisma tende a ocorrer em faixa etária mais baixa e assume aspecto fusiforme. Na displasia fibromuscular e na síndrome de moyamoya, nas quais existem modificações na estrutura da parede do vaso e alteração no fluxo laminar, também pode se formar aneurisma sacular.

Outros fatores implicados são hipertensão arterial, tabagismo, uso de contraceptivos, alcoolismo e adenoma da hipófise.

Aneurismas saculares múltiplos ocorrem em hipertensos, mas aumento da pressão arterial, como fator isolado para a formação do aneurisma, ainda é controverso.

O aneurisma localiza-se nos vasos que formam o polígono de Willis, na bifurcação ou junção dos vasos (Figura 26.51), preferencialmente na porção anterior do polígono (80 a 95% dos casos); na porção terminal da carótida interna (40%), na junção da cerebral anterior com a comunicante anterior (30%) e em correspondência com a primeira ou segunda ramificação da cerebral média (20%). Em homens, a artéria cerebral anterior é o sítio mais comum. Em 5 a 10% dos casos, o aneurisma situa-se no sistema vertebrobasilar ou na artéria cerebral posterior, que é mais frequente em crianças (40 a 45%), ao contrário dos adultos. Em menos de 5% dos casos, há comprometimento das artérias cerebelares. O aneurisma pode ser único ou múltiplo. Aneurismas múltiplos ocorrem em 10 a 30% dos casos; dois aneurismas existem em cerca de 75% dos casos, três aneurismas em 15% e mais de três em 10%. Podem ser bilaterais e simétricos ou assimétricos, acometem diferentes vasos ou pode haver mais de um aneurisma em um único vaso. Em geral, os aneurismas múltiplos estão associados a doenças do tecido conjuntivo ou a displasia fibromuscular. Os aneurismas são saculares, esferoidais, medem em geral 1 a 25 mm de diâmetro, sendo menores quando examinados à necrópsia do que nos exames de imagem. O aneurisma aumenta de tamanho com a idade, sendo iminente sua ruptura quando alcança cerca de 10 mm. Quando mede mais de 25 mm (o que é raro), constitui o aneurisma gigante (Figura 26.52). Em crianças, o aneurisma tende a ser gigante em cerca de 30 a 40% dos casos. O aneurisma gigante em geral exibe áreas de calcificação na parede e luz preenchida por trombos. O aneurisma gigante determina sinais clínicos de compressão cerebral, simulando tumor intracraniano e, menos frequentemente, rompe-se e causa hemorragia subaracnóidea. A parede do aneurisma sacular é delgada, flácida, formada apenas pela íntima e pela adventícia, com proliferação celular subintimal. A lâmina elástica interna é reduzida ou ausente, e a camada média termina na junção do colo aneurismático com o vaso que origina o aneurisma; no local da ruptura, a parede pode estar dissociada por sangue. Em alguns casos, a parede do aneurisma pode estar espessada devido a fibrose ou placas ateromatosas. Aterosclerose é comum no vaso que origina o aneurisma e pode estar presente em outros vasos do polígono de Willis.

Figura 26.51 Aneurisma sacular da junção das artérias carótida interna e comunicante posterior (*seta*).

Figura 26.52 Aneurisma sacular gigante da artéria comunicante anterior.

A maioria dos aneurismas saculares permanece assintomática ao longo da vida até o momento da ruptura, a qual resulta em *hemorragia subaracnóidea*. A probabilidade de ruptura está relacionada com a lei de Laplace, que diz: quanto maior o raio do vaso, maior a tensão na parede requerida para resistir a uma dada pressão interna de fluido. Dessa forma, o índice de ruptura está diretamente relacionado com o tamanho do aneurisma: o risco de ruptura de aneurisma com 5 mm diâmetro é de 2%, enquanto aneurisma com 6 a 10 mm tem risco de 40%. Estados hipertensivos, como uso de cocaína e outros estimulantes, podem promover o crescimento e a ruptura do aneurisma. Menos frequentemente, a ruptura resulta em *hemorragia intracerebral*, nos casos em que o colo do aneurisma situa-se bem próximo do tecido nervoso, como nos aneurismas das ramificações da artéria cerebral média ou na comunicante anterior.

Hemorragia subaracnóidea manifesta-se por cefaleia, vômitos, náuseas e sinais de irritação meníngea, por causa do aumento súbito da pressão intracraniana e da irritação das raízes nervosas pelo sangue. A ruptura do aneurisma pode ser precedida, cerca de 1 a 3 semanas antes, por cefaleia, paralisia de nervo craniano ou déficit visual, provocados por efeito local do aumento do aneurisma. Embora menos fatal do que a hemorragia intracerebral, 50% dos pacientes com hemorragia subaracnóidea morrem nos três primeiros meses após o sangramento, e a maioria dos sobreviventes permanece com algum déficit neurológico. Ruptura do aneurisma pode acompanhar-se ainda de: (1) *nova ruptura*, em 50% dos pacientes não tratados cirurgicamente; (2) *infarto cerebral*, em 75% dos pacientes necropsiados após hemorragia subaracnóidea fatal, secundário a vasoespasmo arterial que surge 4 a 9 dias após a ruptura; (3) *hidrocefalia obstrutiva*, precoce, por sangue que impede a reabsorção do liquor pelas granulações aracnóideas, ou tardio, pelo bloqueio do espaço subaracnóideo por fibrose da pia-aracnoide.

Malformações vasculares

O SNC é sede de malformações vasculares que podem causar hemorragia ou permanecer assintomáticas, podendo ocorrer de forma isolada ou fazer parte de síndromes. Representam em geral defeitos congênitos por distúrbios no mesoderma durante a embriogênese, em geral entre o terceiro e o oitavo meses de gestação. As malformações podem ser: (1) malformação arteriovenosa; (2) hemangioma cavernoso (cavernoma, malformação cavernosa); (3) malformação venosa ou angioma venoso; (4) telangiectasia capilar. Essas malformações comprometem o parênquima nervoso ou o espaço subaracnóideo, exceto a *telangiectasia capilar*, encontrada somente no tecido nervoso.

Malformação arteriovenosa

Malformação arteriovenosa (MAV) ou aneurisma arteriovenoso resulta da não interposição de capilares entre artérias e veias durante a embriogênese. A lesão é constituída por enovelados de artérias, veias e vasos malformados, com perda dos achados estruturais das artérias e veias normais. Entre as malformações vasculares, a MAV é a alteração com maior risco de sangramento e, por isso, a de maior importância clínica e cirúrgica. A incidência de MAV é de cerca de 1,2 por 100.000 habitantes. A MAV pode, ocasionalmente, fazer parte da síndrome de Rendu-Osler-Weber ou telangiectasia hemorrágica hereditária, ou da síndrome de Wyburn-Masson (angiomatose mesencéfalo-oculofacial).

A MAV pode variar de tamanho, podendo ser macroscopicamente invisível, denominada malformação críptica, ou comprometer grande parte de um lobo ou de um hemisfério. Na maioria dos casos, a MAV localiza-se no território da artéria cerebral média e envolve principalmente a superfície dos hemisférios cerebrais, estendendo-se através da

leptomeninge, do córtex cerebral e de parte da substância branca. Os lobos parietal, frontal e temporal são os mais atingidos. A doença pode comprometer também os núcleos da base e o tálamo. A leptomeninge é espessada e de coloração acastanhada, secundária aos sangramentos prévios, enquanto o tecido nervoso adjacente é atrófico. A lesão é formada por emaranhados de artérias de pequeno calibre dilatadas e veias também dilatadas, pela pressão a que estão submetidas devido ao *shunt*. A parede venosa é espessa por proliferação de fibroblastos e deposição de colágeno. Dilatação aneurismática é comum. O tecido nervoso pode exibir hemorragia recente e antiga, gliose e maior número de oligodendrócitos, devido ao colapso da substância branca pela perda da bainha de mielina. Em crianças, o "roubo" de sangue proporcionado pelo *shunt* arteriovenoso pode originar aumento da veia cerebral magna (veia de Galeno), designado como "aneurisma" da veia de Galeno, desencadeando hidrocefalia por obstrução do aqueduto cerebral.

Hemorragia subaracnóidea e intracerebral são as principais complicações, em geral entre 10 e 40 anos de idade. Puberdade e gravidez podem contribuir para o sangramento. Déficit neurológico focal, cefaleia e crises convulsivas estão presentes em muitos pacientes, principalmente quando a lesão acomete o lobo temporal.

Hemangioma cavernoso (cavernoma, malformação cavernosa)

Hemangioma cavernoso é lesão única ou múltipla, circunscrita, vermelho-escura, esponjosa, medindo em geral menos de 2 cm, às vezes múltipla. A prevalência na população é de 0,1 a 0,5%. A faixa etária é variável, com maior incidência dos 10 aos 40 anos de idade. A lesão pode ser esporádica ou geneticamente determinada, por herança autossômica dominante, com penetrância variável e incompleta. Histologicamente, é formado por vasos justapostos de calibre variável, com paredes finas ou espessadas e fibrosadas. Vasos com luzes obstruídas por trombos antigos e recentes e com paredes calcificadas podem ser identificados. Na periferia da lesão, observam-se macrófagos com hemossiderina e astrócitos reacionais. A lesão é encontrada em qualquer região do SNC, tanto na leptomeninge quanto no parênquima, podendo causar cefaleia, crise convulsiva, sinais focais ou determinar hemorragia subaracnóidea ou intracerebral, de acordo com a localização. Cerca de 25% dos pacientes são assintomáticos.

Angioma venoso ou malformação venosa

É a malformação vascular mais comum, quase sempre achado de necrópsia. A lesão é formada por pequeno aglomerado de veias delicadas, dilatadas e separadas por tecido nervoso sem anormalidades. São identificadas uma ou mais veias maiores, para as quais confluem os vasos menores, configurando, nos exames de imagem, o aspecto de "cabeça de medusa". Desses vasos, o sangue é drenado, através de uma grande veia central, para a leptomeninge, se perifericamente, ou para a veia cerebral magna, se situado profundamente. O angioma venoso é quase sempre assintomático. Sinais e sintomas são raros: cefaleia e crise convulsiva, decorrentes de hemorragia.

Telangiectasia capilar

Consiste em aglomerado de capilares dilatados separados por tecido nervoso normal, com poucos milímetros de diâmetro. Quase sempre assintomática, localiza-se habitualmente na ponte, sendo, na maioria das vezes, achado de necrópsia, caracterizado por pequenas hemorragias.

Displasia fibromuscular

Trata-se de doença não inflamatória e de causa desconhecida que compromete a rede arterial cervicocefálica, em especial o segmento médio da porção cervical da artéria carótida interna, onde é a segunda causa de obstrução arterial. O segmento extracraniano da artéria vertebral é menos afetado. A lesão, que é bilateral em 60 a 80% dos casos, caracteriza-se por estreitamento segmentar por fibrose intimal e desorganização da média por deposição de colágeno, alternando com segmentos dilatados, onde a parede é fina, associando-se comumente a aneurismas cerebrais. Os sintomas são discretos, como cefaleia e distúrbios auditivos. Ataque isquêmico transitório ou infarto podem ocorrer, possivelmente por tromboembolia a partir de artérias afetadas.

Síndrome de moyamoya

Inicialmente descrita no Japão, pode acometer outros grupos étnicos. A afecção incide entre a primeira e a quarta décadas de vida e pode associar-se a doenças hereditárias, como neurofibromatose tipo 1, esclerose tuberosa, síndrome de Marfan, síndrome de Alpert, anemia falciforme e anemia de Fanconi. Macroscópica e angiograficamente, há estenose bilateral da porção distal da artéria carótida interna e porções proximais das artérias cerebral média e anterior, associadas a numerosos ramos colaterais da porção posterior do polígono de Willis, com paredes finas e dilatadas. Microscopicamente, há espessamento fibroso da íntima, duplicação da lâmina elástica interna e atrofia da média; pode haver trombose, recanalização da luz e dilatação aneurismática. O espessamento da íntima associa-se a proliferação de células musculares e acúmulo de fibras colágenas e elásticas.

■ Isquemia

Isquemia define a condição na qual o FSC é insuficiente, temporária ou permanentemente, para manter as funções cerebrais normais, podendo resultar em necrose do tecido nervoso. O grau e a extensão da necrose dependem de vários fatores: circulação colateral preexistente, grau e duração da isquemia, magnitude e rapidez da redução do FSC e idade do paciente. A isquemia pode ser regional (infarto cerebral) ou global transitória (encefalopatia hipóxico-isquêmica). Nesta, há

redução generalizada da pressão de perfusão cerebral; na isquemia regional, a redução do FSC ocorre em determinada região.

Infarto cerebral

É a necrose isquêmica de uma área do tecido nervoso secundária a redução acentuada ou interrupção do FSC, por obstrução arterial ou venosa. Trombose arterial e embolia são as principais causas de infarto cerebral. Infarto cerebral pode ser causado por: (1) trombose arterial ou venosa; (2) embolia; (3) outras causas, como hipotensão arterial durante arritmias cardíacas, vasoespasmo após episódio de hemorragia subaracnóidea e aumento da viscosidade sanguínea. Causas menos frequentes são arterites infecciosa e não infecciosa. Em alguns casos, a causa não é conhecida.

Trombose arterial ocorre, sobretudo, na aterosclerose e, menos comumente, em arterites infecciosas e não infecciosas, drepanocitose, policitemia vera e púrpura trombocitopênica trombótica. Os achados clínicos e anatomopatológicos dependem do número e do calibre dos vasos atingidos, assim como do desenvolvimento de circulação colateral que, por sua vez, depende da velocidade de instalação da obstrução.

Trombose venosa ou dos seios venosos da dura-máter pode ser: (a) primária e asséptica (flebotrombose); ocorre mais nos estados de caquexia, desidratação, insuficiência cardíaca congestiva, pós-operatório, puerpério e uso de anticoncepcionais; (b) secundária, séptica (tromboflebite), menos frequente; é complicação de infecções purulentas de estruturas adjacentes, como seios paranasais ou espaço subdural. A trombose compromete mais o seio sagital superior e pode estender-se às veias tributárias.

Junto com trombose arterial, *tromboembolia* representa a principal causa de infarto cerebral. A maior limitação em se determinar a incidência exata de embolia reside na dificuldade de se identificar o próprio êmbolo, porque às vezes este é pequeno ou sofre fragmentação e lise. Assim, algumas vezes a natureza embólica do infarto cerebral é inferida de modo indireto, a partir da identificação da doença que origina êmbolos. Esta geralmente reside no coração esquerdo, podendo ser fibrilação atrial (45% das embolias de origem cardíaca), trombose parietal secundária a infarto do miocárdio (15%), cardiopatia chagásica crônica, endocardite infecciosa ou endocardite trombótica não infecciosa. As embolias podem ser ainda *gordurosa*, *gasosa* e *neoplásica*. Os êmbolos gordurosos originam-se de fraturas de ossos longos, queimaduras, pancreatite ou traumatismo do tecido subcutâneo na descompressão súbita. A embolia gasosa é encontrada em acidentes dos mergulhadores ou em cirurgias de coração aberto, ao se introduzir ar nas câmaras cardíacas. A embolia gordurosa causa hemorragia petequial difusa na substância branca (púrpura cerebral – Figura 26.53), também encontrada na malária cerebral, infecção por riquétsia, leucoencefalite hemorrágica aguda, iatrogenia e discrasias sanguíneas.

O infarto pode dever-se também a *êmbolo séptico*, usualmente a partir de endocardite infecciosa. Na maioria desses casos, a artéria cerebral média está comprometida, e a lesão isquêmica é múltipla em 20% dos casos. Em geral, o agente é uma bactéria; entre os fungos, o *Aspergillus* é o mais comum. O êmbolo bacteriano pode causar infecção na parede vascular ("aneurisma" infeccioso), que pode romper-se e causar hemorragia intracerebral.

O infarto pode ser dividido em dois grandes grupos: (a) não hemorrágico, anêmico ou branco; (2) hemorrágico ou vermelho. Quanto ao tempo de evolução, pode ser *recente*, até a primeira semana, em *fase de organização*, entre a segunda e a quinta semanas, e *antigo* ou *cicatrizado*, após esse período. Hemorragia em infarto branco resulta de reperfusão na área isquêmica. Cerca de 70% dos infartos por embolia tornam-se hemorrágicos, por fragmentação ou lise do êmbolo (natural ou por ação de trombolíticos), que permite a chegada de sangue na área isquêmica, inundando-a. Cerca de 1% dos pacientes tratados com anticoagulantes e 0,3 a 0,8% daqueles em uso de trombolíticos apresentam hemorragia intracerebral durante o tratamento, com piora do quadro clínico. Infarto na substância branca por oclusão arterial trombótica, vasoespasmo ou hipotensão arterial é *não hemorrágico* devido à menor vascularização e à não reperfusão.

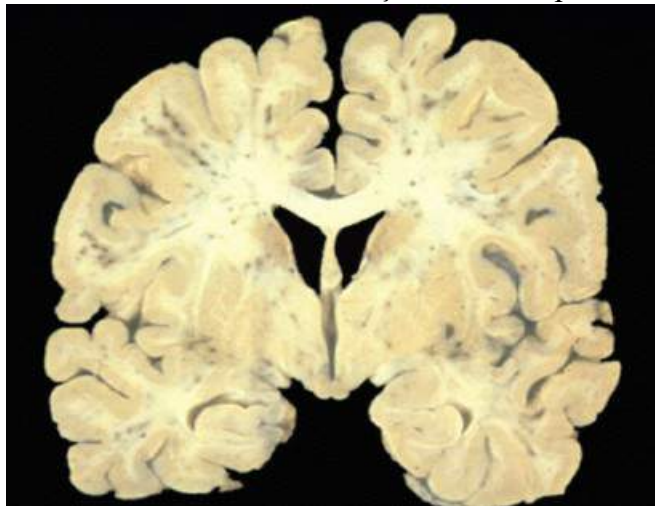



Figura 26.53 Embolia gordurosa. Hemorragias petequiais disseminadas na substância branca cerebral.

Infarto por *trombose venosa* é hemorrágico, estende-se à substância branca, não mostra relação com um território arterial, exibe maior grau de edema perilesional e guarda relação topográfica com o seio venoso ou com a veia acometida.

Hemorragia subaracnóidea, principalmente na convexidade dos hemisférios, é sugestiva de trombose venosa. A Figura 26.54 mostra a relação dos aspectos macroscópicos com as causas dos infartos cerebrais.

Figura 26.54 Relação dos aspectos macroscópicos com as causas dos infartos cerebrais.

O *infarto anêmico recente* (Figura 26.55) mostra alterações macroscópicas depois de 12 h de sobrevida do paciente. No início, aparecem tumefação da área atingida, achatamento dos giros, borramento do limite entre as substâncias cinzenta e branca e diminuição da consistência. Ao redor do infarto, forma-se faixa de edema, que pode ter efeito de massa e produzir colabamento ventricular e hérnias cerebrais. O tecido necrosado perde a textura lisa, adquire aspecto granuloso e mostra-se progressivamente mais amolecido. Na *fase de organização*, o infarto anêmico apresenta limites mais precisos com o tecido nervoso adjacente, o aspecto granuloso se acentua, e o tecido torna-se friável, iniciando-se a desintegração e cavitação da região infartada. Com a redução do edema perilesional, a área necrosada é menor do que a do período inicial. A cavitação, que se inicia na terceira semana, completa-se depois de alguns meses, caracterizando o *infarto antigo* (Figura 26.56). A cavidade tem contornos irregulares, é parcial ou totalmente preenchida por trabéculas delicadas e contém líquido límpido, incolor ou levemente amarelado. Em infartos antigos e volumosos, pode haver dilatação do ventrículo lateral correspondente (hidrocefalia ex-vácuo) pela atrofia cerebral. O *infarto hemorrágico* tem a mesma evolução, diferindo do infarto branco no estágio inicial por petéquias na substância cinzenta comprometida ou áreas hemorrágicas (Figura 26.57). Na fase de cicatrização, a cavidade tem parede ferruginosa, pela hemossiderina. Na embolia séptica, a área de infarto transforma-se rapidamente em necrose purulenta. Tomografia computadorizada e ressonância magnética demonstram bem as alterações macroscópicas dos infartos em suas diferentes fases evolutivas.

Microscopicamente, identificam-se lesões 4 a 12 h após a interrupção da circulação. No início, aparecem *neurônios isquêmicos* ou “*vermelhos*“ (ver Figura 26.3). Em seguida, surgem edema do neurópilo, tumefação axonal e da mielina. Nas 24 a 36 h iniciais, ocorre infiltração de neutrófilos e macrófagos; estes têm citoplasma espumoso (*células granulogordurosas* – ver Figura 26.5), que são responsáveis pela fagocitose do tecido. Nos infartos maiores, a remoção dos restos necróticos dura alguns meses. Proliferação capilar e gliose (ver Figura 26.4) surgem na periferia do infarto a partir dos primeiros dias. Restos de pia-máter, vasos sanguíneos preexistentes e neoformados e fibras gliais formam as trabéculas delicadas vistas macroscopicamente na cavidade.

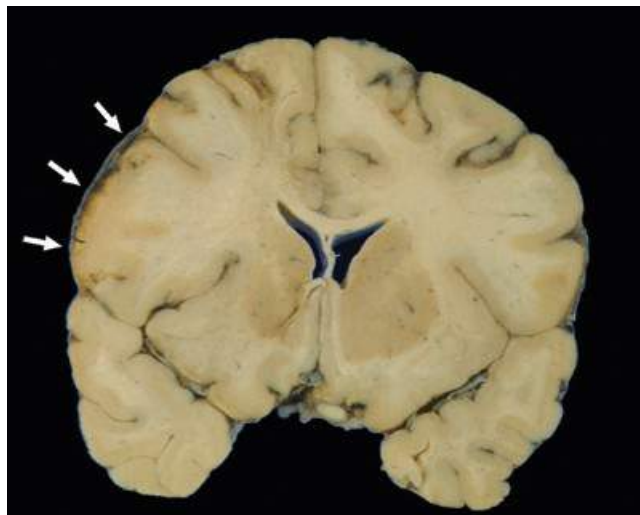



Figura 26.55 Infarto recente no lobo frontal esquerdo (*setas*). Notar apagamento do limite entre as substâncias branca e cinzenta.

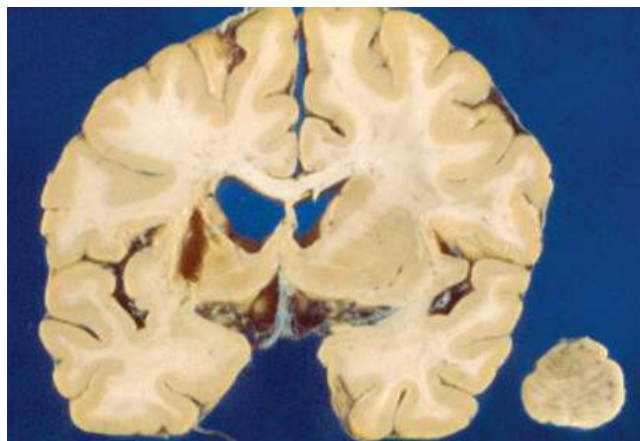



Figura 26.56 Infarto antigo do núcleo caudado, da cápsula interna e do putâmen. Observar atrofia na base da ponte, do mesmo lado do infarto, devido a degeneração do trato corticoespinhal.

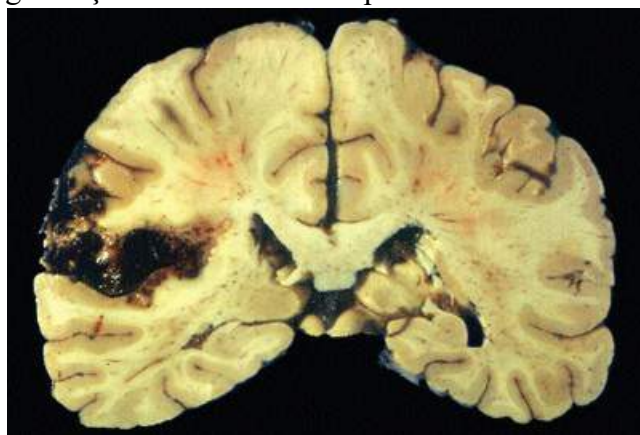



Figura 26.57 Infarto hemorrágico recente no lobo parietal esquerdo.

Zona de penumbra refere-se a zona dinâmica, ao redor da área de isquemia, caracteriza-se por redução do fluxo sanguíneo acompanhada do aumento da extração de O_2, permitindo a manutenção reletiva do consumo de O_2 pelo tecido nervoso. Os neurônios mantêm o potencial de repouso da membrana citoplasmática, mas perdem a capacidade de gerar potencial de ação (despolarização), permanecendo viáveis por até 48 h após a isquemia. As células da área central tornam-se irreversivelmente lesadas, enquanto na área de penumbra os neurônios podem ser preservados por meio de medidas terapêuticas. A reperfusão natural e a restauração da produção aeróbica representam os mecanismos mais importantes para proteger o dano tecidual. Diversas substâncias neuroprotetoras têm sido utilizadas com a finalidade de evitar a morte neuronal por mecanismos de excitotoxicidade, estresse oxidativo e apoptose, reduzindo o volume do infarto e aumentando o FSC regional.

As manifestações clínicas dependem da extensão e da função do território atingido. A área mais afetada é da *artéria cerebral média*, que compreende a maior parte do hemisfério cerebral, isto é, a parte lateral da superfície orbital do lobo frontal, toda a convexidade do hemisfério cerebral, os giros temporais superior e médio, a ínsula e a maior parte do corpo estriado e da cápsula interna, excetuando-se a região parassagital, irrigada pela artéria cerebral anterior, e o polo occipital,

nutrido pela artéria cerebral posterior. Se a obstrução ocorre no segmento proximal da artéria cerebral média, a necrose isquêmica ocupa quase todo esse território. Na maioria dos casos, no entanto, somente parte do território é comprometida. Oclusão da porção intracraniana da *artéria carótida interna* causa necrose de todo o território das artérias cerebrais anterior e média. Infarto no território da *artéria cerebral anterior* é pouco frequente. No território das *artérias vertebrais e basilar*, os locais mais atingidos são cerebelo, ponte e lobo occipital. *Infarto* da *medula espinhal* é raro, em virtude da ampla circulação colateral das artérias espinhais, que se originam das artérias vertebrais, intercostais e lombares.

Ataque isquêmico transitório

Também denominado *acidente vascular cerebral isquêmico transitório*, o ataque isquêmico transitório (AIT) é a manifestação menos grave de diminuição do FSC. A definição do AIT tem se modificado nos últimos anos, graças à introdução da ressonância magnética por difusão (*diffusion-weighted imaging – DWI*), método altamente sensível e específico na detecção e localização de lesão isquêmica. Esse recurso de imagem identifica edema celular (citotóxico) muito precocemente. Além disso, o uso combinado do exame por difusão associado à ressonância magnética por perfusão (*perfusion-weighted imaging – PWI*) aumenta a sensibilidade do método, identificando a lesão isquêmica em cerca de metade dos pacientes com suspeita de AIT.

No passado, o AIT era definido pelo aparecimento súbito de déficits neurológicos focais, reversíveis, a maioria com duração de 2 a 15 minutos, não ultrapassando 24 horas. Em 2002, foi proposta nova definição, na qual o AIT era caracterizado por breve episódio de disfunção neurológica causada por isquemia focal cerebral ou da retina, com sintomas quase sempre com menos de 1 hora, sem evidência de infarto agudo (avaliada por neuroimagem). Em 2009, foi proposta a definição revisada do AIT, excluindo o critério temporal (duração dos sintomas), pois 33% dos pacientes com sintomas com duração menor que 1 hora mostram infarto à ressonância magnética por difusão. Pela definição revisada de 2009, o AIT caracteriza-se por episódio transitório de disfunção neurológica causada por isquemia focal cerebral, da medula espinhal ou da retina, sem evidência de infarto agudo (na neuroimagem). Estima-se que 27% dos pacientes com suspeita clínica de AIT irão apresentar lesão isquêmica na ressonância magnética por difusão. Na maioria dos casos, o AIT é devido a êmbolos diminutos originados no coração ou em placas ateromatosas nas artérias carótidas ou no sistema vertebrobasilar. Transtornos hemodinâmicos sistêmicos, como diminuição do FSC por hipotensão arterial secundária a arritmias cardíacas, especialmente em áreas nas quais exista estenose arterial, como em placas ateromatosas, ou por aumento da viscosidade sanguínea, também podem causar AIT. O risco de infarto cerebral nos primeiros 7 e 90 dias após o episódio de AIT, diagnosticado conforme os critérios da definição revisada de 2009, é de apenas 0,4 e 1%, comparado com o risco de 7,1 e 7,7% nos pacientes com suspeita de AIT com lesão isquêmica à ressonância magnética por difusão, respectivamente. Esses pacientes devem ser tratados com antiagregadores plaquetários, anti-hipertensivos, anticoagulantes nos casos de fibrilação atrial ou endarterectomia da carótida para prevenir outros episódios de AIT e/ou infarto cerebral.

Infarto lacunar

Infarto lacunar ou *lacuna*, este mais usado nos exames de neuroimagem, caracteriza-se por cavidade de 0,5 a 15 mm de diâmetro, nos núcleos da base (Figura 26.58), no tálamo, na substância branca hemisférica ou na ponte. Além de isquemia, pode ser causado por hemorragia, infecção e neoplasia. Quando é vascular, resulta de oclusão de pequenas artérias, podendo estar associada a lipo-hialinose dos ramos perfurantes da artéria cerebral média (artérias lentículo-estriadas) e da basilar (artérias pontinas perfurantes), em indivíduos com hipertensão arterial de longa duração. Pode também ser causado por tromboembolia aterosclerótica, na qual as artérias extracranianas e o coração são as principais fontes de embolia. À microscopia, a lacuna corresponde a *infarto lacunar, hemorragia* ou *espaço perivascular dilatado*. Pequenas cavidades perivasculares são achados comuns nos núcleos da base e na substância branca profunda em pessoas idosas e, quando numerosas, são denominadas estado lacunar e estado crivoso, respectivamente. Infarto lacunar pode manifestar-se por sinais e sintomas motores ou sensitivos, ataxia-hemiparesia e disartria. Na rotina da neuropatologia, o encontro de lacunas é frequente em indivíduos assintomáticos.

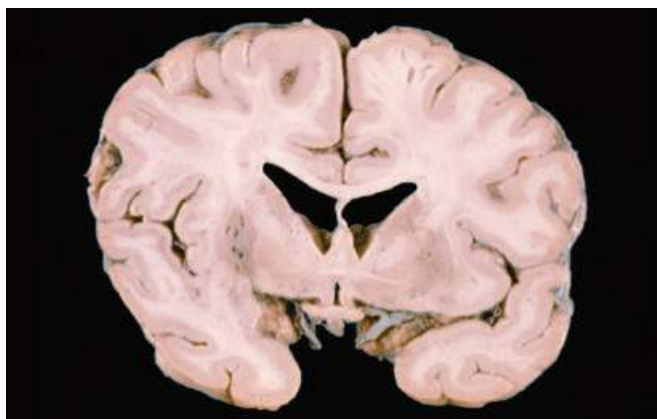



Figura 26.58 Infartos lacunares no putâmen.

Encefalopatia hipóxico-isquêmica

A *encefalopatia hipóxico-isquêmica* (EHI) ou *isquemia global transitória* ocorre quando há redução generalizada do FSC abaixo dos níveis da autorregulação vascular encefálica, ou quando há interrupção completa, porém transitória, do FSC, como na insuficiência circulatória sistêmica, resultando em dano difuso de todo o encéfalo. A EHI resulta, portanto, de *isquemia global* do encéfalo e deve ser distinguida do *infarto cerebral*, que é secundário a isquemia localizada.

A principal causa da EHI é hipotensão arterial grave, causada sobretudo por parada cardíaca em que as medidas de reanimação não são adequadas ou nos infartos do miocárdio extensos. A EHI pode ser provocada ainda por distúrbio no ritmo cardíaco, valvopatias (p. ex., prolapso da valva mitral ou estenose aórtica), vasoplegia periférica, traumatismo craniano fechado (a pressão intracraniana eleva-se de forma súbita e intensa, reduzindo a pressão de perfusão cerebral) ou hemorragia subaracnóidea maciça com vasoespasmo.

A morfologia e a distribuição das lesões variam bastante e dependem de vários fatores, como: duração e intensidade da isquemia; tempo de sobrevida do paciente; idade do indivíduo; temperatura corporal; estado da parede vascular, inclusive as variações anatômicas; estado nutricional; reperfusão, quando há isquemia incompleta; hipercapnia, uso de medicamentos e fatores intrínsecos que fazem com que determinados locais sejam mais vulneráveis aos fenômenos hipóxico-isquêmicos, caracterizando o que se denomina *vulnerabilidade seletiva*. Os principais mecanismos responsáveis por infarto cerebral e encefalopatia hipóxico-isquêmica estão representados na Figura 26.59.

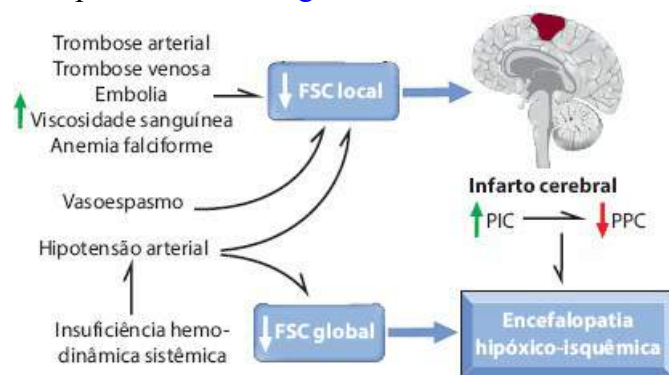



Figura 26.59 Principais mecanismos de formação do infarto cerebral e da encefalopatia hipóxico-isquêmica. FSC = fluxo sanguíneo cerebral; PIC = pressão intracraniana; PPC = pressão de perfusão cerebral.

As lesões compreendem necrose neuronal seletiva, quando somente os neurônios são lesados, e necrose tecidual, quando as células gliais e os vasos também são envolvidos. A substância cinzenta é mais sensível do que a branca. Os neurônios são as células mais vulneráveis, havendo entre eles diferenças em uma mesma área; no cerebelo, as células de Purkinje são mais sensíveis do que os neurônios da camada granulosa. Os neurônios adquirem aspecto de "*neurônios vermelhos*" (ver Figura 26.3). Na substância cinzenta, as zonas limítrofes de irrigação, em especial entre as artérias cerebrais anterior e média, são as primeiramente lesadas. O hipocampo, notadamente o setor CA1 ou de Sommer, as camadas III, V e VI do córtex cerebral, o cerebelo, o núcleo caudado e o putâmen representam alguns dos locais mais vulneráveis a hipóxia/isquemia, seguidos do globo pálido, tálamo, substância branca hemisférica, tronco encefálico e medula espinhal. Alterações macroscópicas são evidentes somente após alguns dias de sobrevida, notando-se aspecto granuloso e perda do limite entre o córtex cerebral e a substância branca. Depois de algumas semanas, são vistas áreas lineares ou irregulares de destruição do córtex cerebral, denominadas *necrose laminar* ou *pseudolaminar* (Figura 26.60 A), acompanhadas de redução da espessura cortical.

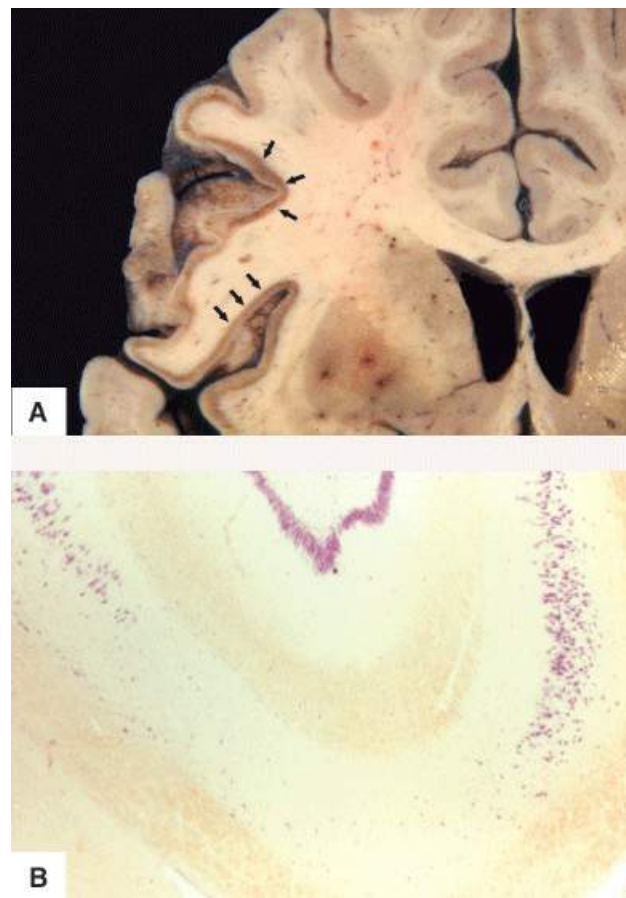



Figura 26.60 A. Necrose laminar no córtex frontal e insular, no território da artéria cerebral média. Notar adelgaçamento e coloração acastanhada do córtex afetado (*setas*). Comparar com o córtex normal acima e à direita. **B.** Necrose neuronal seletiva antiga e parcial do setor de Sommer do hipocampo (*parte inferior da figura*).

As repercussões clínicas da EHI dependem da gravidade da isquemia e dos fatores mencionados, variando desde estado confusional pós-isquemia, com recuperação completa, passando por síndromes amnésticas, déficit motor, até coma ou estado vegetativo, nessas duas últimas situações quando há comprometimento difuso das funções corticais.

A não reperfusão do encéfalo (*encéfalo não perfundido*) define a forma mais grave de isquemia global, na qual o fluxo sanguíneo não é restaurado (*isquemia cerebral global permanente*), correspondendo aos quadros de *morte encefálica,* que marcam o fim de uma vida útil para o indivíduo, uma vez que a circulação e a função cerebral não mais serão restabelecidas. Essa situação é encontrada também quando a pressão intracraniana excede aos valores da pressão arterial sistólica, fazendo com que a pressão de perfusão cerebral desça abaixo de 45 mmHg. A manutenção da função respiratória por ventilação mecânica permite que a circulação extracraniana permaneça normal, enquanto no SNC e na hipófise não há aporte sanguíneo, determinando isquemia e autólise do encéfalo, com relativa preservação dos demais órgãos. Esse processo precede em várias horas ou dias o óbito e acentua a autólise do tecido nervoso, resultando em encéfalo amolecido, de coloração uniformemente acinzentada, que não se fixa com o formol e não se cora bem com os corantes histológicos usuais. Tais alterações refletem a isquemia e a autólise teciduais e não o efeito da ventilação mecânica. Clinicamente, há perda completa das funções cerebrais, com abolição dos reflexos do tronco encefálico e instabilidade cardíaca, decorrentes da perda das funções do tronco encefálico. Outra expressão comumente utilizada para designar essa condição é *cérebro do respirador*.

Necrose neuronal seletiva

É a necrose isquêmica que afeta exclusivamente os neurônios (Figura 26.60 B). Como há preservação das células gliais e dos vasos, não ocorrem necrose de liquefação, infiltração de macrófagos e, consequentemente, cavitação da área atingida. Os neurônios isquêmicos são removidos por células microgliais e substituídos por gliose. Na fase de cicatrização e nas lesões extensas, a necrose neuronal seletiva pode ser vista macroscopicamente em algumas regiões, como no hipocampo e no cerebelo, por atrofia do córtex correspondente, que mostra coloração mais branca em virtude da perda dos neurônios, e aumento da consistência, resultado da gliose. Necrose neuronal seletiva é encontrada, especialmente, após crises convulsivas repetidas e prolongadas e em situações de isquemia regional ou global transitórias.

Hemorragia intracraniana e intrarraquidiana

Hemorragia intracraniana pode ser classificada de acordo com a etiologia e com a sede, sendo importante conhecer as localizações porque, segundo a sede do sangramento e a etiologia, a sintomatologia, a evolução clínica e o tratamento são diferentes. De acordo com a etiologia, a hemorragia pode ter origem traumática e não traumática (“espontânea”). Hemorragia espontânea pode ser subaracnóidea ou parenquimatosa.

A sede da hemorragia guarda relação com a causa. Os locais podem ser (Figura 26.61): (1) *extradural* ou *epidural*, entre os ossos cranianos e a face externa da dura-máter; (2) *subdural*, entre a face interna da dura-máter e a face externa da aracnoide; (3) *subaracnóidea*, no espaço subaracnóideo; (4) *parenquimatosa* ou *intracerebral*, na intimidade do tecido nervoso encefálico; (5) *subependimária*, na matriz germinativa subependimária de feto prematuro; (6) *intraventricular*, nos ventrículos cerebrais; (7) *intramedular* ou *hematomielia*, na intimidade da medula espinhal.

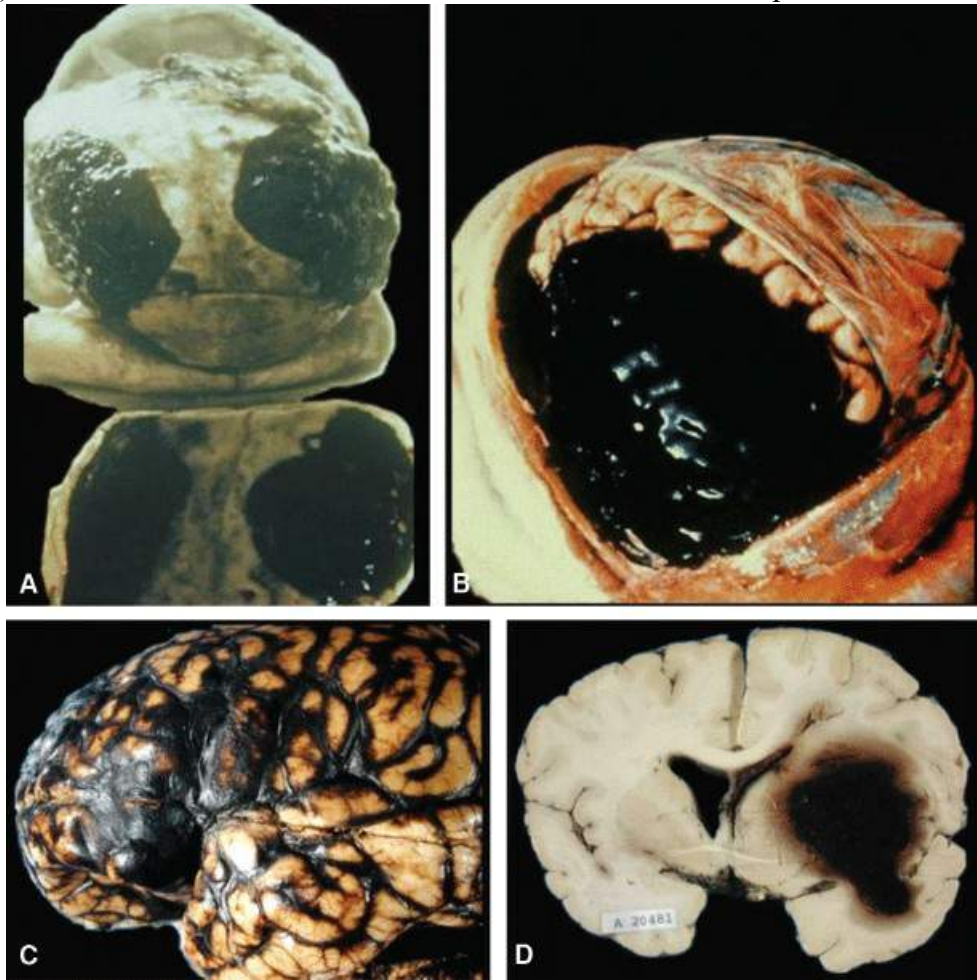



Figura 26.61 A. Hematoma extradural. Hemorragia em forma de placa sobre a superfície externa da dura-máter, bilateralmente. Embaixo, observar a marca do coágulo na face interna do crânio. **B.** Hematoma subdural. Hemorragia sobre a convexidade do hemisfério cerebral esquerdo. A dura-máter foi rebatida para a direita. **C.** Hemorragia subaracnóidea. Hemorragia difusa na leptomeninge (espaço subaracnóideo) da face lateral do hemisfério cerebral esquerdo. **D.** Hematoma cerebral. Hemorragia nos núcleos da base à direita, estendendo-se ao lobo temporal. (Figuras A e B reproduzidas com permissão de Pittella & Gusmão, 1995.)

Hemorragias extradural e subdural são quase sempre de origem traumática e serão estudadas no tópico Traumatismos cranioencefálicos. A hemorragia subependimária, por anóxia intrauterina, foi descrita na Patologia Perinatal. Hemorragia intraventricular é quase sempre secundária a hemorragia parenquimatosa ou ao rompimento de uma malformação arteriovenosa. As causas de hemorragia parenquimatosa e subaracnóidea serão descritas a seguir. O Quadro 26.11 mostra a relação das sedes com as causas de hemorragia intracraniana.

Hemorragia intracerebral ou parenquimatosa

Hemorragia intracerebral ou parenquimatosa não traumática pode ocorrer em qualquer região dos hemisférios cerebrais ou cerebelares e no tronco encefálico (o termo intracerebral não deve ser entendido como restrito aos hemisférios cerebrais). Suas causas são: (1) hipertensão arterial (50% dos casos); (2) distúrbios da coagulação sanguínea, especialmente plaquetopenia, como em leucemias e anemia aplásica; (3) malformação arteriovenosa; (4) neoplasia cerebral primária ou metastática, como glioblastoma e metástases de câncer broncopulmonar, melanoma e coriocarcinoma; (5) aneurisma infeccioso ou micótico; (6) angiopatia amiloide cerebral; (7) iatrogenia, como na terapia anticoagulante; (8) intoxicação exógena, especialmente em usuários de cocaína, heroína e simpaticomiméticos, como anfetaminas; (9) hipertensão intracraniana acompanhada de hérnia temporal transtentorial e deslocamento caudal do tronco encefálico, resultando em hemorragia no mesencéfalo e na ponte. O aneurisma sacular, principal causa de hemorragia subaracnóidea, pode, eventualmente, sangrar também para a intimidade do parênquima cerebral.

Quadro 26.11 Sedes e causas de hemorragia intracraniana

Sede	Causa
Região extradural	Traumatismo cranioencefálico
Espaço subdural	
Espaço subaracnóideo	Aneurisma sacular
	Malformação arteriovenosa
	Doenças hematológicas
	Iatrogenia
	Intoxicação exógena
Parênquima cerebral	Hipertensão arterial
	Angiopatia amiloide cerebral
	Neoplasia primária e metastática
	Malformação arteriovenosa
	Doenças hematológicas
	Iatrogenia
	Intoxicação exógena
Tronco encefálico	Hipertensão arterial
Cerebelo	Hipertensão arterial

A hemorragia intracerebral pode ser *supratentorial* ou *infratentorial*. A hemorragia supratentorial é dividida em *hemorragia lobar* e *profunda*, esta quando nos núcleos da base e no tálamo, estendendo-se com frequência para a luz ventricular. Hemorragia cerebelar é quase sempre hemisférica; hemorragia no tronco encefálico compromete principalmente a ponte e o mesencéfalo. Hipertensão arterial é a causa mais comum de hemorragia profunda, enquanto a hemorragia lobar, além da hipertensão arterial, é causada por malformação arteriovenosa, doenças hematológicas e angiopatia amiloide cerebral. Em neoplasias primárias ou metastáticas, a hemorragia ocorre na intimidade do tumor, às vezes atingindo grande volume. Hemorragia diminuta e múltipla corresponde ao quadro de *púrpura cerebral*. A hemorragia intracerebral pode ser maciça, volumosa, sendo denominada *hematoma* quando maior do que 3 cm de diâmetro. As principais causas e os locais mais afetados estão relacionados no Quadro 26.12.

Quadro 26.12 Sedes e causas de hemorragia intracerebral

Hemorragia	Sede	Causa
Supratentorial	Lobar	Hipertensão arterial, malformação arteriovenosa, doenças hematológicas, angiopatia amiloide cerebral, neoplasias primárias e metastáticas, intoxicação exógena, iatrogenia
	Profunda/núcleos da base ou do tálamo	Hipertensão arterial
Infratentorial	Tronco encefálico	Hipertensão arterial
	Cerebelo	Hipertensão arterial

A hemorragia tem limites precisos, sendo circundada por edema e células neuronais e gliais com alterações isquêmicas. Após 48 h, surgem neutrófilos e a lesão sofre as modificações e a evolução comuns a todas as hemorragias. Os macrófagos fagocitam as hemácias e os restos do tecido nervoso lacerado pelo sangramento. Com o tempo, a

hemorragia transforma-se em cavidade de contorno regular contendo líquido turvo de cor acastanhada. Posteriormente, a cavidade reduz de tamanho e torna-se preenchida por líquido límpido ou amarelado, cuja parede ferruginosa é formada por gliose e macrófagos contendo hemossiderina.

As manifestações clínicas, a evolução e o prognóstico dependem do local e da extensão e/ou do volume do sangramento. Hemorragia maciça pode levar rapidamente à morte pelo efeito de massa, agravado pelo edema perilesional, resultando em hipertensão intracraniana, hérnias e compressão mesencefálica. As principais manifestações são cefaleia, crise convulsiva, alterações visuais e sinais focais. Diminuição do nível de consciência ou coma são frequentes, possivelmente por deslocamento lateral e distorção de estruturas profundas do cérebro.

Hemorragia cerebral hipertensiva

Hipertensão arterial causa lesões nas pequenas artérias e arteríolas encefálicas responsáveis pelo aparecimento de lesões isquêmicas e hemorrágicas frequentes, de morbidade e mortalidade elevadas. A hemorragia cerebral hipertensiva representa a causa mais comum de morte entre as doenças vasculares cerebrais e, ao lado do infarto cerebral, é a mais incapacitante. A lesão acomete mais homens e a etnia negra, sendo mais comum entre 50 e 70 anos de idade.

A lesão apresenta-se em geral como hemorragia volumosa (hematoma), localizada em 80% dos casos nos hemisférios cerebrais, preferencialmente na parte lateral do putâmen e no tálamo (60%) e na substância branca de um dos lobos cerebrais (20%) (Figuras 26.61 D e 26.62). Pela grande extensão, envolve outros componentes dos núcleos da base e a cápsula interna, podendo romper a parede ventricular ou o córtex cerebral, resultando, respectivamente, em hemorragia intraventricular (75% dos casos fatais) e hemorragia subaracnóidea. Sedes menos frequentes são os hemisférios cerebelares (13%) e a ponte (7%), sendo comum ruptura para o IV ventrículo. A área hemorrágica tende para a forma esférica, podendo ter limites irregulares, estende-se além do território vascular comprometido e, pelo aumento do volume cerebral pelo sangramento e edema, causa distorção ventricular, desvio de estruturas da linha média e hérnias cerebrais.

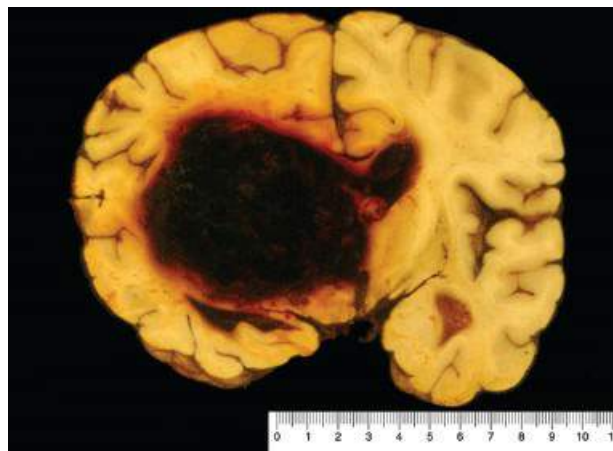



Figura 26.62 Hematoma dos núcleos da base com ruptura intraventricular, na hipertensão arterial.

Hemorragia parenquimatosa hipertensiva é quase sempre rapidamente fatal, embora casos de sobrevida ocorram, especialmente quando os sangramentos são menores e localizados na parte lateral do putâmen. Hemorragia na porção medial dos núcleos da base tende a ter pior prognóstico, por causa da proximidade com a luz ventricular. Em geral, não há sinais prodrômicos, estando o paciente bem até o momento do início da hemorragia, que ocorre sobretudo durante atividade física ou tensão emocional e, raramente, durante o sono. Nos *hematomas dos núcleos da base*, o paciente entra em coma rapidamente, com sinais de localização, evoluindo para o óbito em poucas horas ou dias. A gravidade deve-se ao fato de o hematoma constituir massa que ocupa espaço dentro da caixa craniana, produzindo hipertensão intracraniana e hérnias cerebrais que resultam em compressão do tronco encefálico, síndrome de descerebração (rigidez de descerebração), coma e morte. Além disso, o hematoma funciona como massa em expansão que pode: (1) comprimir ou destruir a cápsula interna, com interrupção das vias motora (trato corticoespinhal) e sensitiva e as fibras talamocorticais, levando a hemiplegia e hemianestesia contralaterais, respectivamente; (2) romper a parede ventricular e inundar os ventrículos de sangue, determinando o óbito. *Hemorragias pontinas* têm mortalidade elevada, evoluindo para coma profundo em poucos minutos, com paralisia completa dos quatro membros, rigidez de descerebração e pupilas mióticas. *Hemorragias cerebelares* associam-se comumente a hérnia das tonsilas cerebelares e surgem após algumas horas, acompanhadas de vômitos repetidos, cefaleia occipital e vertigem, podendo, ainda, obstruir a circulação liquórica e causar hidrocefalia aguda.

A *patogênese* da hemorragia parenquimatosa hipertensiva depende, além do estado hipertensivo, de dois fatores: (1) lesões da parede arterial, particularmente lipo-hialinose e microaneurisma de Charcot-Bouchard. Tais lesões, muito mais

frequentes nos locais do sangramento, destroem os componentes da parede arterial responsáveis pela vasomotricidade, tornando os vasos suscetíveis a dilatação brusca da luz e, em consequência, ruptura, quando ocorre aumento súbito da pressão arterial; (2) crises hipertensivas, de início súbito e mantidas por certo tempo, como ocorre em esforço físico, emoções etc. Alguns autores questionam os microaneurismas de Charcot-Bouchard na gênese da hemorragia hipertensiva.

Hemorragia subaracnóidea

Hemorragia subaracnóidea primária não traumática representa cerca de 5 a 10% das doenças circulatórias cerebrais, sendo a ruptura de *aneurisma sacular* sua principal causa (80%), seguida da *malformação arteriovenosa* (5 a 10%). A lesão pode dever-se também a extravasamento de sangue a partir de hemorragia parenquimatosa ou ser secundária a doenças hematológicas, iatrogenia (uso de trombolíticos) e intoxicação exógena (usuários de drogas). A cocaína, além das manifestações cardiovasculares, pode levar a hemorragia parenquimatosa e subaracnóidea ou a infarto cerebral. Com o aprimoramento das técnicas de neuroimagem, o reconhecimento da etiologia tem sido possível em grande número dos pacientes. Em 10 a 15% dos casos, não se identifica a causa da hemorragia subaracnóidea; nesses casos, a mais comum é a hemorragia na região do mesencéfalo.

As complicações da hemorragia subaracnóidea são: (1) *vasoespasmo*. É a mais importante, por causa da sua alta morbidade e mortalidade. Vasoespasmo causa isquemia e infarto cerebral, que são as principais causas de morte (30% dos casos) e morbidade. Vasoespasmo, que pode ser diagnosticado por arteriografia, é observado em torno do quarto dia de sangramento, alcançando o pico por volta do sétimo dia. O volume de hemorragia na cisterna basal e nos sulcos, 3 dias após o início do sangramento, indica o risco de aparecimento de complicações isquêmicas. Clinicamente, os pacientes apresentam sinais localizados, que podem persistir como sequela em cerca de 30% dos casos. Na hemorragia maciça, o vasoespasmo pode levar a *isquemia global*; (2) *hipertensão intracraniana* é causada pela falta de reabsorção do liquor pelas granulações aracnóideas, pelo próprio sangramento no espaço subaracnóideo e/ou intraventricular ou por edema cerebral. Dilatação ventricular pode ocorrer por sangramento intraventricular ou mais tardiamente (hidrocefalia comunicante), por fibrose da leptomeninge.

A patogênese do vasoespasmo ainda não está definida. Admite-se que substâncias do sangue extravasado causem aumento da permeabilidade vascular, que posibilita a passagem de substâncias vasoconstritoras (p. ex., oxi-hemoglobina, tromboxano A_2, catecolaminas ou serotonina). É possível ainda a ação de proteínas da matriz extracelular (tenascina C e osteopontina) e mecanismos imunológicos ou inflamatórios. Tratamento com bloqueadores de cálcio, hemodiluição e uso de antifibrinolítico intratecal tem sido empregado para minimizar os efeitos do vasoespasmo e da isquemia cerebral.

O sangramento no espaço subaracnóideo difunde-se pela circulação liquórica mais ou menos livremente ao longo do espaço subaracnóideo cerebral e medular, acumulando-se em maior quantidade nas cisternas e nos sulcos (Figuras 26.61 C e 26.63). Se o paciente sobrevive, o sangue é absorvido, e macrófagos migram para a leptomeninge, fagocitam e digerem as hemácias, acumulando pigmento de hemossiderina. Ao mesmo tempo, ocorre fibrose da pia-aracnoide. Após algumas semanas, o local de hemorragia é reconhecido pelo espessamento fibroso e pela cor ferruginosa da leptomeninge.

Figura 26.63 Hemorragia subaracnóidea na base do encéfalo, por ruptura de aneurisma sacular.

■ Traumatismos

Traumatismos cranioencefálicos

Nos países desenvolvidos, traumatismos em geral representam a principal causa de morte em indivíduos abaixo de 45 anos. Cerca de um terço a metade das mortes por traumatismo resulta de traumatismos cranioencefálicos (TCE). Uma série de 798 pacientes com TCE fatal, provenientes do Instituto de Ciências Neurológicas de Glasgow (Inglaterra) e necropsiados no período de 1968 a 1990, mostrou que as principais causas foram representadas por acidentes de trânsito (51% dos casos), quedas (36%), agressões (5%) e outras causas (7,2%). Esta proporção, entretanto, varia com a idade. Em crianças, acidentes de trânsito e quedas representam cerca de 90% das causas de TCE, em proporção quase equivalente; em adultos jovens, cerca de dois terços são devidos a acidentes de trânsito; em idosos, as quedas são responsáveis por cerca de dois terços dos TCE. Os acidentes de trânsito constituem, em adultos jovens, a terceira principal causa de morte nos países desenvolvidos e nos países em desenvolvimento. Cerca de metade de todos os óbitos por acidente de trânsito é devida a TCE. No Brasil, as estatísticas oficiais mostram que anualmente ocorrem cerca de 30.000 a 35.000 óbitos por acidente de trânsito. Em uma grande série de pacientes vítimas de diversos tipos de traumatismos, os TCE representaram cerca de um terço de todos os casos e quase dois terços de todos os óbitos, indicando maior mortalidade dos pacientes com TCE em relação àqueles sem TCE. O acompanhamento de pacientes que sobrevivem a um TCE mostra que 3% permanecem em estado vegetativo e 16% ficam gravemente incapacitados. Por tudo isso, os TCE têm grande interesse médico e social. Os TCE provocam lesões intracranianas primárias e secundárias.

As *lesões primárias* são fratura do crânio, laceração cerebral, hematomas extra e subdural, contusão cerebral e lesão axonal difusa. Tais lesões são determinadas pela ação imediata do traumatismo e pelo tipo de agente traumatizante, sendo produzidas no momento do traumatismo, embora possam progredir e agravar-se com o passar do tempo. Por isso mesmo, as manifestações clínicas podem ter aparecimento imediato ou tardio. A progressão e/ou o agravamento da lesão primária dependem do aparecimento de uma série de eventos desencadeados pelo traumatismo, como despolarização neuronal, liberação de neurotransmissores excitotóxicos (p. ex., glutamato), abertura de receptores N-metil-D-aspartato (NMDA) associados a canais iônicos, entrada de cálcio na célula, formação de radicais livres e início do processo inflamatório, o que leva a necrose e apoptose tardias (ver Capítulos 3 e 5).

As *lesões secundárias* são tardias e devem-se a edema cerebral, à hipertensão intracraniana e aos distúrbios circulatórios e/ou respiratórios (por disfunção dos centros vasomotores e respiratórios), hipotensão arterial, vasoespasmo das artérias cerebrais ou alteração dos órgãos torácicos (p. ex., traumatismo torácico, pneumonia), infecção intracraniana (meningite e abscesso cerebral) e fraturas múltiplas (embolia gordurosa). A alteração secundária mais frequente é *lesão cerebral hipóxica*, encontrada em 85% das vítimas fatais de TCE (ver Encefalopatia hipóxico-isquêmica).

As lesões cranioencefálicas traumáticas primárias têm diferentes causas e mecanismos de formação, os quais atuam em conjunto, contribuem para aumentar a complexidade do dano tecidual e resultam em dois ou mais tipos de lesão no mesmo caso. O mecanismo mais importante são forças dinâmicas no momento do traumatismo, de curta ou longa duração, que podem

ser de dois tipos: (1) *impulso*, no qual a cabeça é movimentada rápida e intensamente sem impacto direto no crânio, ou quando a movimentação rápida e intensa da cabeça cessa sem haver impacto do crânio contra qualquer obstáculo. O melhor exemplo é um golpe na face produzindo movimentação brusca e intensa da cabeça; (2) *impacto*, o mais frequente, no qual um objeto atinge a cabeça em posição fixa ou livre para se mover, ou quando há desaceleração súbita da cabeça de encontro a uma superfície rígida (p. ex., em quedas e acidentes de trânsito). O impacto produz lesão cranioencefálica por meio de mecanismo de: (a) *contato* e/ou (b) *aceleração/desaceleração* (*inércia*). Em acidentes de trânsito, as forças inerciais são responsáveis pelas lesões cerebrais mais comuns e graves, enquanto golpes violentos na cabeça ou projétil de arma de fogo resultam em lesões produzidas por mecanismo de contato. Lesões por contato resultam em fratura do crânio, laceração cerebral, hematoma extradural, contusão cerebral e ondas de choque que se propagam para locais distantes do ponto de atuação do agente traumatizante. A movimentação livre da cabeça, conforme a trajetória que faz em relação à coluna cervical, pode ser classificada como *translação*, *rotação* e *angular*, esta última podendo ser *sagital* ou *lateral*. A movimentação livre da cabeça por aceleração/desaceleração gera forças inerciais que resultam em lesão vascular (hematoma subdural) e do tecido nervoso (lesão axonal difusa). O denominador comum de atuação do mecanismo de contato ou inercial é o aparecimento de *deformação* tecidual, que, por mecanismo de *compressão*, *estiramento* e *secção*, uma vez ultrapassada a capacidade de tolerância dos tecidos (viscoelasticidade), causa *lesão* craniana, vascular e/ou encefálica. A Figura 26.64 resume os mais importantes mecanismos que atuam nos TCE; o Quadro 26.13 mostra os tipos mais importantes de lesão cranioencefálica traumática e seus mecanismos de formação.

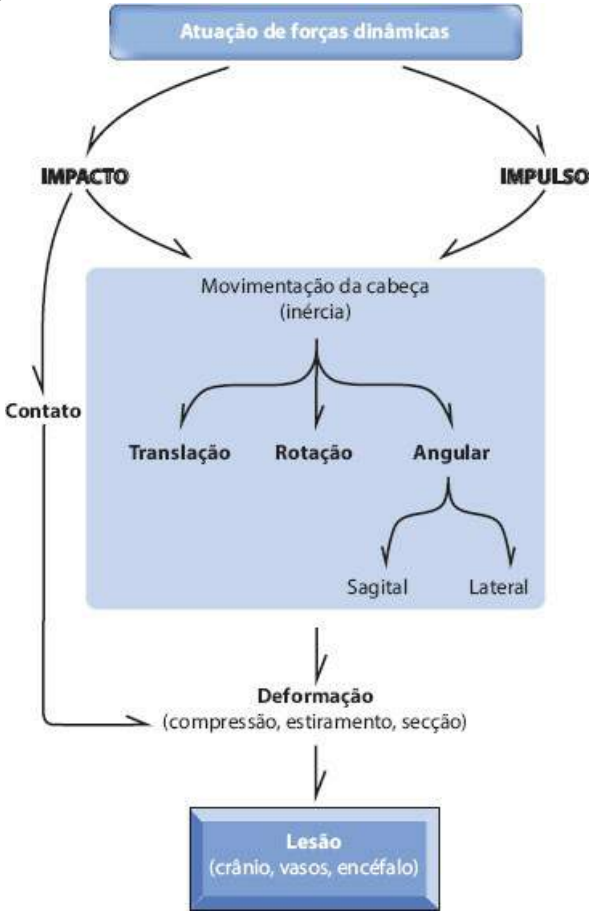



Figura 26.64 Biomecânica do traumatismo cranioencefálico.

Quadro 26.13 Tipos de lesão cranioencefálica traumática relacionados com o mecanismo de formação

Tipo de lesão	Mecanismo de formação
Fratura do crânio	Contato
Laceração cerebral	Contato
Hematoma extradural	Contato
Contusão cerebral	Contato
Hematoma subdural	Aceleração/desaceleração
Lesão axonal difusa	Aceleração/desaceleração
Síndrome da criança espancada	Aceleração/desaceleração e contato

Encefalopatia traumática crônica	Contato/aceleração/desaceleração/isquemia/lesão da barreira hematoencefálica

Fratura do crânio

Resulta sempre da ação de agente traumatizante que atua por meio de forte impacto. Conforme as propriedades mecânicas do crânio (diferentes no bebê, na criança e no adulto), o local do impacto (variação topográfica na espessura dos ossos cranianos), o tamanho da área atingida, a força e a direção do impacto e o tipo de agente traumatizante, podem ocorrer vários tipos de fraturas: *linear*, quando há impacto contra uma superfície plana; *deprimida*, no caso de impacto contra objetos pequenos e irregulares, produzindo indentação de fragmentos da tábua interna do crânio; *penetrante* ou *aberta*, causada por objetos pontiagudos ou projétil de arma de fogo, resultando também em laceração da dura-máter. Fraturas da base do crânio são produzidas por impactos violentos e, quando atingem o rochedo ou a fossa anterior do crânio, podem causar fístula liquórica (otorreia, rinorreia), lesão de nervos cranianos (nervos facial, vestibulococlear e olfatório) e entrada de ar e de bactérias no interior do crânio. Podem ocorrer ainda *fraturas de contragolpe*, ou seja, localizadas a distância do sítio do impacto e sem representar extensão de uma fratura originada no sítio de impacto.

Laceração cerebral

Também denominada *ferida cerebral* ou *lesão cerebral aberta*, é causada por agente traumatizante que, por impacto direto, perfura os ossos do crânio, a dura-máter e a pia-aracnoide e causa solução de continuidade do tecido nervoso, podendo haver ou não perda de massa encefálica para o exterior. As causas habituais são golpes violentos na cabeça (traumatismos) e projétil de arma de fogo. Desde a última década, tem havido aumento alarmante do número de vítimas por projétil de arma de fogo nos grandes centros urbanos de muitos países, atingindo especialmente adolescentes e jovens, em virtude, sobretudo, de disputas envolvendo o tráfico de drogas e da crescente violência urbana.

A lesão provocada por um projétil de arma de fogo pode ser: por afundamento, penetrante e perfurante. Na *lesão por afundamento*, o projétil não penetra na cavidade craniana, mas produz fratura com afundamento e contusão cerebral subjacente. Na *lesão penetrante*, o projétil penetra na cavidade craniana, mas não a ultrapassa. Em alguns casos de projétil de baixa velocidade, após chocar-se com a tábua interna do crânio do lado oposto ao do orifício de entrada, o projétil pode ricochetear, produzindo um segundo trajeto no encéfalo. Na *lesão perfurante*, o projétil atravessa a cavidade craniana e deixa um orifício de entrada e outro de saída. Fraturas lineares múltiplas radiadas a partir dos orifícios de entrada ou de saída e contusões nos lobos frontal e temporal (ver adiante) decorrentes da onda de choque produzida por projétil de alta velocidade são frequentes. Exames do crânio antes da necrópsia e do encéfalo isolado fixado em formol por meio de tomografia computadorizada e ressonância magnética, inclusive reconstrução tridimensional das imagens obtidas por tomografia computadorizada, têm sido utilizados com frequência cada vez maior em patologia forense com a finalidade de reconstituir eventos relacionados com morte e/ou lesão cranioencefálica. A neuroimagem obtida por esses métodos fornece informações valiosas, como distinção entre os orifícios de entrada e saída, trajeto do projétil, demonstração de alterações morfológicas cerebrais secundárias (p. ex., hemorragia, edema e cavitação temporária; ver adiante), localização de corpos estranhos intracranianos (estilhaços ósseos e do projétil), cicatrização pós-traumática e avaliação do tratamento médico instituído.

Logo abaixo da fratura óssea e da solução de continuidade das meninges, ou em correspondência com o trajeto produzido pelo projétil de arma de fogo ou por outro objeto, uma área de tecido cerebral é destruída e misturada com sangue (Figura 26.65). No caso de projétil de arma de fogo, forma-se uma cavidade central permanente preenchida por sangue e que corresponde ao trajeto do projétil. Em torno, forma-se cavitação temporária de tamanho variável, por deslocamento de tecido cerebral provocado pela energia cinética do projétil, e que colaba em pouco tempo. Em torno do trajeto do projétil, há faixa de tecido necrótico-hemorrágico. Pode haver lesão axonal difusa no tecido que forma a cavitação temporária. A liquefação e a remoção do tecido necrótico e do sangue por neutrófilos, macrófagos de origem sanguínea e micróglia originam uma cavidade irregular. A cicatrização inicia-se com proliferação fibrosa nas meninges e astrocitose fibrilar nas bordas do tecido nervoso lacerado, causando aderência entre as meninges e o cérebro.

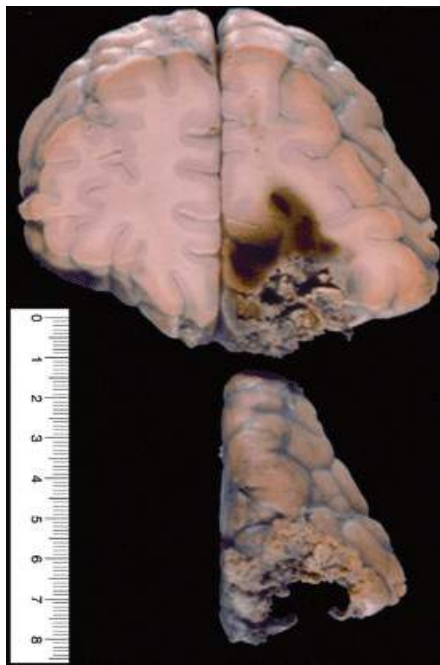



Figura 26.65 Laceração cerebral recente, no polo frontal e na região orbitofrontal, à esquerda, provocada por acidente de trânsito.

Lesões por projéteis de arma de fogo resultam em mortalidade elevada. A direção e a extensão do trajeto do projétil são os fatores determinantes da maior ou menor gravidade. Em uma série de vítimas de armas de fogo não militares, 100% dos pacientes com lesão cerebral profunda comprometendo os dois hemisférios ou as cavidades ventriculares faleceram; a taxa de mortalidade foi de 78% naqueles com lesão multilobar, 58% nos pacientes com hematoma intracerebral ou subdural e 14% naqueles com lesão unilobar. Em vítimas de armas de fogo militares, as lesões cerebrais são mais graves, sendo mais comuns lesões que atingem os dois hemisférios e hematomas intracranianos. Complicações infecciosas precoces ocorrem em 11% dos casos, representadas por leptomeningite purulenta (78%), abscesso cerebral (19%) e, menos frequentemente, ventriculite purulenta e empiema subdural. Complicações tardias, como epilepsia pós-traumática, podem também surgir em consequência de aderências entre as meninges e o cérebro.

TCE penetrantes por objetos pontiagudos são menos comuns. Vários tipos de objetos podem perfurar o crânio durante acidentes e agressões. O déficit resultante de TCE por objetos pontiagudos é focal e depende da área do encéfalo lesada. Alteração de consciência ocorre somente nos casos de lesões centroencefálicas ou secundárias a hipertensão intracraniana.

Hematoma extradural

Hematoma extradural, caracterizado por sangue coagulado entre a dura-máter e os ossos do crânio, surge especialmente após quedas e acidentes de trânsito, sendo encontrado em 8 a 15% das vítimas fatais de traumatismos de causas diversas. A lesão resulta também de impacto sobre a cabeça, mas menos intenso do que o produzido por laceração cerebral. Em 95% dos casos, associa-se a fraturas do crânio; na infância, o hematoma pode formar-se sem que haja fratura, o que é atribuído à maior elasticidade do crânio da criança. Hematoma extradural ocorre predominantemente em adultos jovens do gênero masculino. É menos comum em crianças e idosos, em virtude da maior aderência da dura-máter à tábua interna nessas faixas etárias.

A sede habitual é a região temporoparietal (ver Figura 26.61 A), onde o osso é mais delgado (porção escamosa do temporal), por causa do contato íntimo da artéria e veia meníngeas médias com a tábua interna dos ossos temporal e parietal e da menor aderência entre a dura-máter e a tábua interna desses ossos (*zona descolável de Marchant*). Ruptura da artéria meníngea média é responsável por 50% dos casos, enquanto rompimento da veia meníngea média responde por outros 30%. Em alguns casos, o hematoma é secundário a ruptura dos seios venosos da dura-máter e das veias diploicas. Como o sangue se coleciona na região extradural, onde não existe espaço livre, o hematoma só aumenta de volume à medida que ocorre descolamento gradual da dura-máter em relação ao crânio.

O aumento progressivo do hematoma explica a presença de período assintomático, silencioso, ou intervalo lúcido, datando de algumas horas a 2 dias, que precede o aparecimento da sintomatologia clínica; esta resulta de compressão pelo hematoma, de hipertensão intracraniana, de hérnia para-hipocampal e da compressão do mesencéfalo. Nos pacientes com hematoma e lesão axonal difusa, não há o intervalo lúcido, havendo perda imediata da consciência. Hematomas extradurais pequenos podem ser assintomáticos e aumentar de tamanho até 10 a 14 dias após o início do traumatismo; a partir daí, a maioria dos hematomas pequenos diminui progressivamente, sendo absorvidos 4 a 6 semanas após a agressão inicial.

Contusão cerebral

A contusão cerebral é conhecida também como *lesão cerebral fechada*, pois, embora possa haver fratura óssea, as meninges permanecem íntegras e não há solução de continuidade do tecido nervoso; não existe, portanto, perda tecidual. A lesão é muito frequente em vítimas fatais de quedas e agressões (85 a 95% dos casos); nos acidentes de trânsito, ocorre em 55% dos casos. A lesão depende de impacto sobre a cabeça provocada principalmente por aceleração/desaceleração de alta intensidade e de curta duração. Assim se explica a menor frequência em acidentes de trânsito, cujo mecanismo é a aceleração/desaceleração de longa duração (maior duração da aceleração/desaceleração em acidente de trânsito, comparada à curta duração em uma queda). O mecanismo básico de contusão cerebral resulta do impacto da superfície interna do crânio contra a superfície cerebral. São mais frequentes e mais graves nos pacientes com fratura do crânio (70% dos casos) quando comparados àqueles sem fratura craniana.

Existem vários tipos de contusões, de acordo com o modo e o local do impacto (p. ex., contusão por fratura, por golpe, por contragolpe, por hérnia). *Contusão por fratura* é aquela relacionada com o osso fraturado. *Contusão por golpe* relaciona-se com o local do impacto na ausência de fratura. *Contusão por contragolpe* ocorre em áreas distantes do local do impacto. *Contusão por hérnia* ocorre nos casos de hipertensão intracraniana quando o giro para-hipocampal projeta-se contra a margem livre da incisura do tentório (ver início deste capítulo). A contusão mais comum se dá quando há impacto com a cabeça em movimento, pois a aceleração do crânio é interrompida abruptamente, mas o encéfalo continua em movimento por causa de sua maior inércia (possui maior massa) em relação ao crânio. Como resultado desse movimento diferencial entre o crânio e o encéfalo, ocorre maior atrito quando o deslizamento do encéfalo é retardado, especialmente na parte anterior da base do crânio, onde a superfície do cérebro colide com relevos e saliências ósseas, como o teto da órbita e a crista esfenoidal. Assim se explica a sede habitual das contusões na região orbitofrontal, nos polos temporais e nas bordas do sulco lateral.

Por ser lesão focal que atinge áreas não vitais do encéfalo e que geram poucos sintomas quando atingidas, a contusão cerebral pode acompanhar-se de manutenção plena da consciência e ter evolução clínica favorável desde que não ocorram complicações (p. ex., lesão cerebral hipóxica) e que não haja associação com outras lesões cerebrais traumáticas. As contusões mais graves são as que ocorrem em pacientes que não apresentam intervalo lúcido. Quando acompanhadas de edema cerebral intenso, resultam em hipertensão intracraniana e deterioração do quadro clínico 24 a 72 h após o traumatismo. Contusões antigas são encontradas em 2,5% das necrópsias de um hospital geral e em 5% das necrópsias médico-legais, confirmando o princípio de que contusões cerebrais são lesões geralmente compatíveis com evolução clínica satisfatória.

No início, a contusão caracteriza-se por focos perivasculares múltiplos, diminutos ou maiores de hemorragia na cúpula dos giros e no espaço subaracnóideo adjacente (Figura 26.66). O tecido nervoso de permeio e em torno à hemorragia sofre necrose isquêmica. Nos casos mais graves, os focos hemorrágicos confluem e podem estender-se para a substância branca, simulando hemorragia cerebral. Pode-se observar ainda edema cerebral na periferia da lesão. Com o passar do tempo, há infiltração da área necrótico-hemorrágica por neutrófilos, micróglia, macrófagos e linfócitos, resultando na formação de cicatriz cuneiforme, ora mais rasa, ora mais profunda, de cor ferruginosa ou acastanhada (pela deposição de hemossiderina), com parede constituída de astrocitose fibrilar (Figura 26.67). A substância branca adjacente exibe rarefação e astrocitose fibrilar.

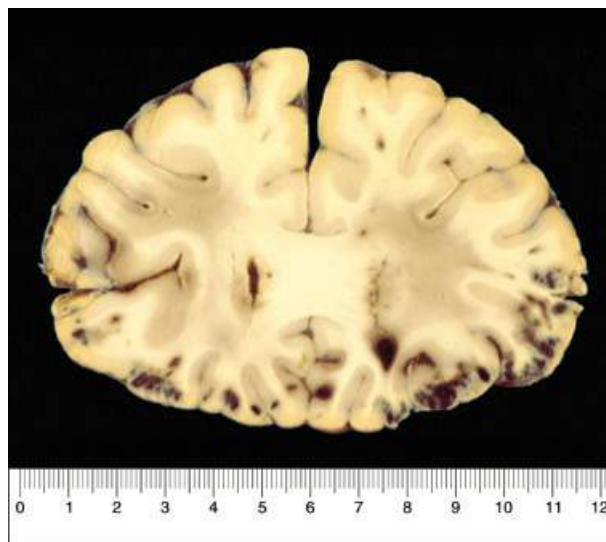



Figura 26.66 Contusão cerebral recente, na região orbitofrontal, bilateralmente.

Figura 26.67 Contusão cerebral antiga, na região orbitofrontal medial, bilateralmente.

Hematoma subdural

Hematoma subdural, que pode ser agudo, subagudo ou crônico, consiste em coleção de sangue entre a dura-máter e a aracnoide. Hematoma subdural agudo é encontrado em 10 a 30% dos TCE graves. As principais causas são quedas, agressões e acidentes de trânsito; as duas primeiras são responsáveis por 70% dos casos, enquanto acidentes de trânsito contribuem com outros 25%. Outra causa importante é agressão física a bebês, frequentemente associada a fratura do crânio e hemorragias retinianas (ver adiante). No hematoma subdural crônico, o traumatismo inicial pode ser banal, especialmente em idosos, surgindo a sintomatologia semanas ou meses após o evento.

A biomecânica do hematoma subdural está relacionada com a aceleração de alta intensidade e de curta duração. Por essa razão, o hematoma subdural é mais frequente em indivíduos que sofreram queda ou foram agredidos, pois nesses tipos de traumatismo ocorre aceleração ou desaceleração de grande intensidade e de curta duração. Hematoma subdural resulta da movimentação da cabeça durante o traumatismo, especialmente em direção sagital, e do consequente movimento diferencial entre crânio e encéfalo, já comentado. Como a dura-máter encontra-se aderida ao crânio e a pia-aracnoide ao encéfalo, há deslizamento da aracnoide em relação à dura-máter e estiramento e ruptura das veias-ponte (veias cerebrais superiores) que cruzam o espaço subdural e drenam para o seio sagital superior, formando-se o hematoma subdural. Outro fator importante é o envelhecimento, seja por esclerose da parede das veias-ponte, que altera suas propriedades mecânicas, seja por atrofia cerebral, que alarga o espaço subdural, favorecendo o estiramento dessas veias e tornando-as mais suscetíveis a ruptura.

A sede preferencial é a convexidade dos hemisférios cerebrais. Como o espaço subdural é facilmente expansível, permite grande acúmulo de sangue rapidamente ou em poucas horas, cobrindo quase todo o hemisfério cerebral. Em consequência, há compressão cerebral, desvio das estruturas da linha média para o lado oposto, hipertensão intracraniana e formação de hérnias. O *hematoma subdural agudo* é formado apenas por sangue coagulado; em geral, surge nas primeiras 48 h após o traumatismo (ver Figura 26.61 B). O *hematoma subdural subagudo* é constituído por mistura de sangue líquido e coagulado, desenvolvendo-se 2 a 14 dias após o traumatismo. O *hematoma subdural crônico* consiste em líquido turvo escuro e quantidade variável de sangue fresco, que surge mais de 14 dias após o traumatismo (Figura 26.68). A coleção hemorrágica é envolvida por cápsula fibrovascular que aumenta de espessura com o tempo. A cápsula do hematoma origina-se da dura-máter e contém capilares com luz dilatada, junções interendoteliais amplas e membrana basal fina ou ausente. Admite-se que o hematoma pode aumentar de volume progressivamente a partir de hemorragias diminutas espontâneas originárias dos vasos neoformados da cápsula. Nos casos de evolução subaguda ou crônica, é constante o achado de hemácias extravasadas e de deposição de hemossiderina, indicando hemorragia em tempos diferentes.

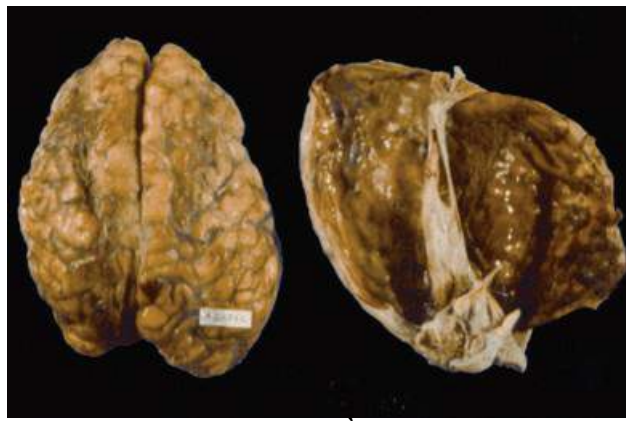



Figura 26.68 Hematoma subdural crônico, bilateralmente. À direita, hematoma aderido à dura-máter. À esquerda, compressão e achatamento dos hemisférios cerebrais.

O hematoma subdural agudo tem morbidade e mortalidade elevadas, pois geralmente se associa a outras lesões cerebrais traumáticas. Nesses casos, não há o intervalo assintomático após o traumatismo. Nos pacientes com hematoma subdural agudo associado a lesão axonal difusa, há perda imediata da consciência, que persiste até o óbito. O aparecimento tardio das manifestações clínicas é explicado pelo crescimento progressivo do hematoma a partir de hemorragias originadas dos vasos neoformados. Quando coexistem hematoma subdural agudo, contusão cerebral e hematoma na substância branca em correspondência com a área contusa, a lesão é denominada *explosão lobar*, mais comum nos lobos frontais e temporais.

Lesão axonal difusa

Lesão axonal difusa (LAD) é a lesão causada diretamente por traumatismo por aceleração e desaceleração da cabeça, representando o espectro mais grave da lesão axonal traumática. LAD é encontrada em 80% dos indivíduos que falecem por acidente de trânsito, sendo a principal responsável pela morbidade e mortalidade no TCE não acompanhado de lesão expansiva. Representa, ainda, o substrato anatômico da inconsciência que se instala na grande maioria dos pacientes no momento do traumatismo e do estado vegetativo que pode se seguir, além da incapacidade permanente após o TCE. LAD pode ser encontrada também após quedas de grande altura e da própria altura, em danos provocados pela prática de alguns esportes e em agressões.

As alterações são *lesão difusa do axônio* e *lesão focal do corpo caloso e do tronco encefálico*. A lesão axonal é encontrada difusamente na substância branca dos hemisférios cerebrais e cerebelares e do tronco encefálico, predominantemente nas estruturas centromediais do encéfalo (substância branca cerebral parassagital, corpo caloso, fórnix, cápsula interna, pedúnculo cerebelar superior e grandes tratos do tronco encefálico), em geral em um dos lados da linha média ou com distribuição assimétrica. A lesão focal do corpo caloso é constituída por focos múltiplos diminutos ou microscópicos de hemorragia, quase sempre na sua face inferior e em um dos lados da linha média (Figura 26.69). No tronco encefálico, a hemorragia focal situa-se na região dorsolateral da porção rostral (mesencéfalo e ponte rostral); quando bilateral, em geral uma das lesões é maior que a outra. Microscopicamente, a LAD caracteriza-se por tumefação do axônio ou de fragmentação axonal, com dilatações nas porções terminais dos axônios rompidos (*bulbos axonais*) e de diminutos fragmentos axonais de forma esferoidal (*esferoides*). A lesão axonal pode ser vista por coloração com hematoxilina-eosina, por impregnação pela prata ou pela imuno-histoquímica com anticorpos antiproteína precursora do β-amiloide, antiproteínas de neurofilamentos e outras proteínas transportadas pelo axônio (Figura 26.70). Anticorpo antiproteína precursora do β-amiloide permite que se detecte lesão axonal a partir de apenas 35 min após o TCE. Nos casos mais graves podem ser encontradas outras lesões, como hemorragia focal na substância branca cerebral parassagital (contusões por "deslizamento"), lesão vascular difusa caracterizada por numerosos focos diminutos de hemorragia nas diversas regiões encefálicas e cavo em forma de fenda do septo pelúcido. Nos pacientes que sobrevivem meses ou anos, são observadas degeneração walleriana nos grandes tratos ascendentes e descentes, atrofia do corpo caloso e da substância branca cerebral e dilatação ventricular.

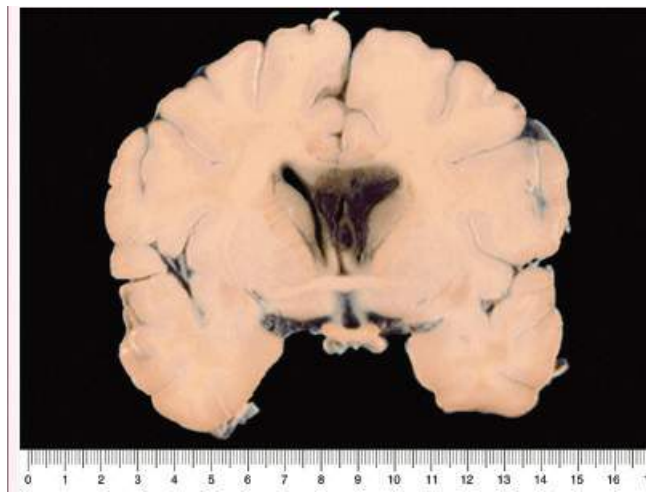



Figura 26.69 Lesão axonal difusa. Hemorragia focal no corpo caloso, em posição paramediana, em uma das colunas do fórnix e intraventricular.

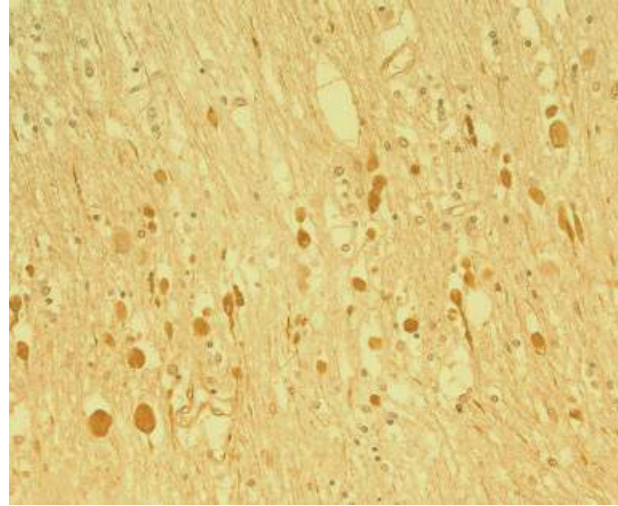



Figura 26.70 Lesão axonal difusa. Tumefação e fragmentação axonais (esferoides). Imuno-histoquímica para neurofilamento.

Experimentalmente, na lesão axonal inicial não há ruptura (*axotomia primária*), mas interrupção segmentar do fluxo axonal cerca de 60 min após o traumatismo inicial, o qual leva ao acúmulo de organelas e de axoplasma, seguida de tumefação e lobulação do segmento afetado e, finalmente, após 6 a 12 h, fragmentação do axônio (*axotomia secundária*). O segmento proximal do axônio continua a se expandir, atingindo o máximo em 24 a 72 h, enquanto o segmento distal sofre degeneração. No momento do traumatismo, o estiramento e a torção do axolema no nodo de Ranvier resultam em deformação mecânica da membrana celular e formação de poros (mecanoporação), impedindo o axônio de manter os gradientes iônicos fisiológicos extra e intracelulares. O aumento da permeabilidade do axolema leva ao influxo de Ca^{++} intracelular. Outra possibilidade é que a deformação mecânica do axolema ativa canais de Na^{+}, seguida de despolarização e abertura de canais de Ca^{++}. O aumento do cálcio intracelular ativa a calpaína (protease dependente de cálcio) que degrada a espectrina, uma proteína do citoesqueleto subaxolemal. A ativação de outras proteases dependentes de cálcio leva a dissolução dos microtúbulos e perda dos braços laterais dos neurofilamentos, resultando em compactação dessas organelas e interrupção do fluxo axonal. O aumento do Ca^{++} produz ainda abertura dos poros de permeabilidade transicional da membrana mitocondrial, influxo de água, tumefação mitocondrial e falência energética, impossibilitando a manutenção do gradiente iônico dependente de ATP através do axolema. A lesão mitocondrial também libera fatores pró-apoptóticos nos axônios lesados (ver Capítulo 5).

A LAD é graduada em três níveis: *grau 1*, representada apenas pelos bulbos axonais e esferoides; *grau 2*, além da lesão axonal, ocorre hemorragia no corpo caloso; *grau 3*, além das duas primeiras, há hemorragia na região dorsolateral da porção rostral do tronco encefálico. Há estreita correlação entre a graduação da LAD, a sobrevida e o estado de consciência à admissão hospitalar, avaliado pela escala de coma de Glasgow, com escores de 3 (coma) a 15 (vigília). Os pacientes com LAD de graus II e III têm sobrevida menor e apresentam alteração grave, imediata e persistente da consciência em frequência muito maior do que aqueles com LAD grau I.

A LAD depende de forças inerciais no momento do traumatismo, ou seja, de aceleração ou desaceleração rotacionais bruscas da cabeça, particularmente na direção lateral, provocando lesão estrutural de axônios e pequenos vasos sanguíneos (por estiramento e/ou torção). Com níveis equivalentes de aceleração angular, o encéfalo é mais vulnerável quando se desloca lateralmente. As estruturas inter-hemisféricas e a porção rostral do tronco encefálico atuam como pontos de fixação para os hemisférios cerebrais quando há deslocamento do encéfalo no interior do crânio. Devido à conformação do encéfalo,

deslocamentos complementares e independentes dos hemisférios cerebrais ocorrem durante a rotação da cabeça, originando maior estresse especialmente nas áreas menos móveis (estruturas inter-hemisféricas e porção rostral do tronco encefálico), explicando-se a elevada frequência de lesões nesses locais.

A LAD é o substrato anatômico da chamada *concussão cerebral*, definida como perda imediata e reversível da consciência consequente ao traumatismo, com amnésia do momento do acidente, alterações comportamentais e déficit cognitivo, usualmente também reversíveis em algumas semanas, mas que podem persistir em alguns indivíduos.

Síndrome da criança espancada

Também denominada síndrome do bebê sacudido (*shaken baby syndrome*), representa a causa mais comum de morte ou sequela neurológica grave resultante de abuso de bebês e, por vezes, de crianças mais velhas. As principais lesões são hipertensão intracraniana secundária a edema cerebral (82% dos casos), lesão cerebral hipóxica (77%), hemorragia subdural aguda, frequentemente bilateral (72%), hemorragias retinianas e na bainha do nervo óptico associadas nos casos mais graves a descolamento da retina (71%) e fratura do crânio (36%). O traumatismo dinâmico ao qual o bebê é submetido, facilitado pelo relativo grande tamanho e peso do encéfalo e a relativa fraqueza da musculatura do pescoço, causa movimentos de vaivém da cabeça, gerando forças rotacionais, oscilatórias e de torção da junção craniocervical, do compartimento intracraniano e dos olhos. O estiramento da junção craniocervical durante movimentos de hiperextensão/hiperflexão da coluna cervical, que pode levar a hemorragia epidural na medula espinhal cervical, parece responsável pela apneia ou outros distúrbios respiratórios que as crianças apresentam, observados em 75% dos casos. Em consequência da apneia, surgem lesão cerebral hipóxica, edema cerebral, hipertensão intracraniana e coma. Hemorragia subdural e hemorragias retinianas decorrem da atuação de forças inerciais no momento do traumatismo, provocando movimento diferencial, respectivamente: (1) entre crânio e encéfalo, com ruptura das veias-ponte; (2) na interface do corpo vítreo com a retina, com ruptura de vasos retinianos.

Encefalopatia traumática crônica

A entidade engloba as alterações neuropatológicas progressivas resultantes de traumatismo cranioencefálico repetitivo ao longo de anos associado com a prática de muitos esportes, como boxe, luta livre, futebol americano, *rugby*, hóquei no gelo, esqui e futebol (neste, especialmente em cabeçadas). É relatada também em veteranos de guerra expostos a artefatos explosivos. O achado mais característico é a deposição da proteína tau hiperfosforilada como emaranhados neurofibrilares em neurônios e em forma de fuso em neuritos e astrócitos, caracterizando uma taupatia, sobretudo em torno de vasos, no córtex cerebral adjacente aos sulcos e nas regiões subpiais e periventriculares. Pode haver também deposição difusa de β-amiloide e da proteína TDP-43 sob a forma de inclusões em neurônios e células gliais do córtex cerebral, estruturas subcorticais e tronco encefálico. Quanto mais idoso o indivíduo, maior a chance de haver múltiplas proteinopatias. Alguns pacientes com encefalopatia traumática crônica apresentam concomitantemente esclerose lateral amiotrófica (ver adiante, doença de Alzheimer, taupatias e TDP-43patias). Clinicamente, surgem perda da memória, alterações comportamentais e da personalidade, declínio cognitivo, parkinsonismo e distúrbios da fala e da marcha. A gravidade das alterações clínicas parece se correlacionar com a duração da prática do esporte e o número de traumatismos sofridos.

Admite-se que as lesões dependem de impacto que produz lesões por contato e aceleração e desaceleração angular lateral, além de isquemia e dano da barreira hematoencefálica, os dois últimos mecanismos explicando a localização preferencial no córtex cerebral adjacente aos sulcos e perivascular, respectivamente. A demência de evolução progressiva, conhecida como *demência pugilística*, que acomete pugilistas profissionais ou amadores e surge em geral após muitos anos de carreira marcada por vários episódios de nocaute, foi a primeira evidência de que a prática de alguns esportes pode produzir lesão cerebral traumática. Nesses casos, o cérebro mostra grande cavo no septo pelúcido e fenestração de suas folhas, atrofia do corpo caloso, hipocampo, córtex entorrinal, córtex frontotemporal, amígdala e corpos mamilares, perda neuronal no cerebelo e na substância negra e grande número de placas difusas contendo o peptídeo β-amiloide e de emaranhados neurofibrilares no córtex cerebral adjacente aos sulcos e nas regiões perivasculares e periventriculares e no tronco encefálico. Tais alterações são encontradas também nos casos mais graves associados à prática de outros esportes.

Sequelas neurológicas em sobreviventes de TCE

A frequência com que sobreviventes de TCE permanecem moderada ou gravemente incapacitados ou permanecem em estado vegetativo e o profundo impacto que essas condições clínicas têm sobre a vida profissional, social e familiar dos pacientes justificam que se conheçam as principais alterações neuropatológicas observadas nesses casos.

Estudo neuropatológico de pacientes *moderadamente incapacitados* revelou hematoma intracraniano tratado cirurgicamente em 75% dos casos e LAD em 30%, quase sempre grau I. Nos pacientes *gravemente incapacitados*, verificou-se alta incidência de fratura do crânio, hematoma intracraniano tratado cirurgicamente e contusão cerebral, enquanto LAD graus II e III estava ausente em metade dos pacientes. Lesões mais graves são encontradas em pacientes em *estado vegetativo*, nos quais as funções corticais estão abolidas, havendo preservação das funções mediadas pelo tronco encefálico. As alterações mais frequentes são LAD graus II e III (em 71% dos pacientes) e perda neuronal intensa no tálamo (em 96% dos que sobrevivem por mais de três meses) e no hipocampo. Lesão cortical isquêmica e hematoma intracraniano são achados menos comuns. A presença constante de lesão grave e difusa na substância branca cerebral, dos núcleos talâmicos e do hipocampo sugere que a base anatômica do estado vegetativo reside na lesão axonal difusa da substância branca cerebral e na

perda neuronal no tálamo e no hipocampo, que reduzem as conexões talamocorticais e cerebrais aferentes e eferentes, mesmo na presença de neocórtex cerebral morfologicamente preservado.

Traumatismos raquimedulares

Traumatismos raquimedulares podem ocorrer isoladamente ou associados a TCE. As causas mais frequentes são: (1) acidentes de trânsito (50% dos casos); (2) alguns tipos de atividade esportiva (14 a 20%), tais como mergulho em água rasa, esqui, equitação, futebol americano, esportes aéreos e ginástica; (3) agressões (especialmente provocadas por projétil de arma de fogo, causa importante em alguns grandes centros urbanos); (4) quedas em acidentes de trabalho e em atividades domésticas (em idosos). Lesão da medula espinhal ocorre em 15 a 20% das fraturas da coluna vertebral; cerca de 60% das lesões medulares acometem os segmentos cervicais. Adultos jovens do gênero masculino são os mais afetados.

Como os do cérebro, os traumatismos raquimedulares são *fechados* ou *abertos*. Os *fechados*, sem lesão da dura-máter, são mais frequentes em acidentes de trânsito, esportes e quedas. A biomecânica do traumatismo raquimedular fechado depende do mecanismo de impacto, compressão e esmagamento parcial ou completo da medula espinhal por fragmentos ósseos (eventualmente por discos intervertebrais rotos) em consequência de diversos tipos de fratura envolvendo a coluna cervical ou toracolombar. As fraturas mais encontrados são: (a) por explosão, na qual sobrecarga axial produz fratura dos corpos vertebrais e os fragmentos ósseos são desviados para o canal vertebral (exemplo típico dessa fratura é a queda de altura na posição vertical); (b) fratura por compressão-flexão; (c) fratura por compressão-extensão; (d) fratura por tração com deslocamento anterior (flexão) ou posterior (extensão). As *lesões abertas* são causadas por objetos penetrantes que produzem laceração e compressão da medula espinhal. O mecanismo depende do próprio agente traumático, de fragmentos provenientes de estruturas adjacentes rotas e, no projétil de arma de fogo, também da formação de ondas de choque.

A principal lesão traumática fechada da medula espinhal é a *contusão*, caracterizada por focos múltiplos de hemorragia principalmente na porção central da medula espinhal (em especial a substância cinzenta), podendo se estender a distância variável em direção rostrocaudal. A substância cinzenta é mais acometida por sua menor consistência e maior vascularização. Na área contundida, há hemorragias extradural e subaracnóidea. Com o tempo, surgem necrose isquêmica, edema, liquefação e absorção do tecido necrótico inicialmente por neutrófilos e mais tarde por macrófagos e micróglia, seguida de gliose. Lesão dos axônios é seguida de fragmentação axonal distal e da bainha de mielina (degeneração walleriana), envolvendo os grandes tratos ascendentes e descendentes e resultando em atrofia medular. Mesmo nos casos com necrose quase completa da medula espinhal, é comum haver preservação relativa das fibras nervosas localizadas abaixo da pia-máter. Os casos mais graves, à medida que ocorre absorção dos restos necrótico-hemorrágicos, evoluem para a formação de uma cavidade, constituindo a *siringomielia pós-traumática*. Com o uso crescente da ressonância magnética, a frequência do diagnóstico de siringomielia pós-traumática tem aumentado (cerca de 4,5% dos pacientes tetraplégicos e paraplégicos). A cicatrização nas lesões abertas acompanha-se de fibrose extensa e aderência entre a pia-aracnoide e a dura-máter.

As consequências da contusão medular dependem do segmento atingido e da extensão da lesão em direção transversal e rostrocaudal. A síndrome clínica imediata é de secção medular completa ou incompleta, caracterizada, respectivamente, por déficit motor e sensitivo total ou parcial. Lesões que atingem os segmentos cervicais produzem tetraplegia flácida, enquanto nos segmentos torácicos ou mais baixos determinam paraplegia flácida. A recuperação funcional depende da quantidade de tecido medular preservado, mas, mesmo nos casos mais graves de secção medular clinicamente completa, cerca de 20% dos pacientes apresentam alguma melhora espontânea durante o primeiro ano após o traumatismo, indicando o potencial de plasticidade das fibras nervosas subpiais preservadas. Secção medular incompleta pode resultar em várias síndromes neurológicas, conforme o segmento medular atingido e a extensão da lesão em direção transversal (p. ex., lesão centromedular, hemissecção medular, lesão medular anterior). Após cicatrização, surgem alterações secundárias, especialmente atrofia mais ou menos extensa das raízes anteriores e atrofia dos feixes musculares correspondentes, em consequência da destruição das células motoras das colunas anteriores e das fibras nervosas dos tratos corticoespinhais.

▸ Infecções

O encéfalo e a medula espinhal são especialmente bem protegidos contra os diversos agentes infecciosos por meio de várias estruturas anatômicas, como os ossos do crânio e da coluna vertebral, as meninges e a barreira hematoencefálica. Entretanto, quando essas barreiras são ultrapassadas, os meios de defesa no SNC são de baixa eficácia para controlar a progressão do processo infeccioso. Além disso, o SNC é também frequentemente comprometido nos pacientes imunossuprimidos, em forma de infecções oportunistas, com apresentação clínica e anatomopatológica atípica, situação comum na prática médica. Assim, várias modalidades de doenças infecciosas são encontradas, a depender: (1) do local de infecção (p. ex., região epidural, dura-máter, espaço subdural, leptomeninge, encéfalo, medula espinhal); (2) do tipo de agente agressor (bactérias, riquétsias, vírus, fungos, protozoários e helmintos); (3) da capacidade do agente agressor de produzir

lesão (patogenicidade); (4) das estratégias do agente agressor para se multiplicar, se disseminar e manter a infecção; (5) da resposta imunitária. Para os aspectos gerais das lesões produzidas por vírus, bactérias e outros agentes biológicos e para os aspectos gerais da inflamação, ver Capítulos 3 e 4.

■ Infecções bacterianas

Meningites

Meningite ou *leptomeningite* refere-se à inflamação da leptomeninge (pia-aracnoide e espaço subaracnóideo), uma vez que a *paquimeningite* (inflamação da dura-máter) é pouco frequente. As meningites bacterianas podem ser divididas em agudas e crônicas e, conforme o exsudato, em purulentas e granulomatosas, havendo relação entre a evolução clínica da inflamação e o tipo de exsudato: as agudas são purulentas, e as crônicas, granulomatosas. As meningites agudas são causadas por bactérias piogênicas e, as crônicas, pelo bacilo da tuberculose.

Meningites purulentas

A etiologia das meningites purulentas varia de acordo com a faixa etária. No período neonatal, as bactérias mais frequentes são estreptococo do grupo B (59% dos casos) e *Escherichia coli* (28%). Em crianças, especialmente na idade entre 2 e 6 anos, e em adultos jovens, o *Haemophilus influenzae* tipo b e a *Neisseria meningitidis* (meningococo) são os responsáveis pela grande maioria dos casos. Em adultos, *Streptococcus pneumoniae* (pneumococo) e *Neisseria meningitidis* são as principais causas. Infecção no período neonatal está associada a baixo peso corporal e a imaturidade do sistema imunitário do recém-nascido, sendo adquirida da mãe no momento do parto por contaminação do líquido amniótico pela flora urogenital após ruptura da bolsa ou através de portadores sãos durante a permanência do recém-nascido no hospital. Indivíduos com risco de infecção pelo pneumococo são idosos, pacientes debilitados ou imunossuprimidos, submetidos a esplenectomia ou portadores de fístula dural pós-traumática. As meningites purulentas são esporádicas, exceto a causada pelo meningococo, que pode causar surtos e epidemias. Moradias superlotadas e falta de higiene facilitam a disseminação da infecção e a ocorrência de epidemias. A introdução de vacinas reduziu a frequência dos agentes contendo os sorotipos cobertos pelas vacinas.

Na maioria dos casos, a bactéria atinge o sistema nervoso pela corrente sanguínea, a partir da infecção das vias aéreas superiores ou pneumonia. Menos frequentemente, as meninges podem ser comprometidas por: (1) flebite retrógrada secundária a otite média ou a mastoidite purulenta; (2) extensão de osteomielite secundária a sinusite paranasal (etmoidite), a otite média (petrosite) e a mastoidite; (3) implantação direta de bactérias através de fraturas da base do crânio; (4) complicações iatrogênicas, como neurocirurgia (bactérias Gram-negativas e *Staphylococcus aureus* são os principais agentes), punção lombar ou ventricular e implante de válvula para tratamento de hidrocefalia (derivação ventriculoperitoneal; nesses casos, o agente etiológico é em geral o *Staphylococcus epidermidis*); (5) complicações de malformações (p. ex., meningomielocele). Em infecções neonatais, a via de entrada é oral, a partir de líquido amniótico contaminado, durante parto vaginal, ou por meio de contato íntimo com a mãe ou funcionários do hospital.

A invasão da leptomeninge ocorre após a bactéria atravessar a barreira hematoencefálica, por mecanismos ainda não esclarecidos. Admite-se que a produção de exotoxinas e a presença de lipopolissacarídeo (constituinte da parede celular bacteriana) resultam em lesão da barreira hematoencefálica e na produção de citocinas pró-inflamatórias pelas células endoteliais e macrófagos (TNF-α, IFN-γ, IL-1A, IL-8 e IL-12), permitindo a passagem de bactérias (pelas vias transcelular e paracelular), neutrófilos e plasma. Uma vez no espaço subaracnóideo, a bactéria encontra pouca resistência do sistema de defesa do hospedeiro, em virtude dos baixos níveis de complemento e de imunoglobulinas no liquor, os quais, mesmo aumentados nas meningites, estão abaixo das concentrações ideais para permitir atividade opsonizadora e bactericida. Além disso, a própria circulação liquórica facilita a disseminação da infecção no espaço subaracnóideo intracraniano e intrarraquidiano.

Nas primeiras 48 h, as alterações macro e microscópicas são pouco evidentes, notando-se hiperemia, marginação leucocitária, discreta infiltração perivascular de neutrófilos e numerosas bactérias livres. Nos dias subsequentes, observa-se também distensão do espaço subaracnóideo por exsudato de aspecto opalescente ou cremoso, branco-amarelado, às vezes esverdeado ou acinzentado, ou mesmo com sufusões hemorrágicas. Assim, o exsudato pode ser serofibrinoso, gelatinoso ou purulento (Figura 26.71), acumulando-se mais ao longo dos vasos meníngeos e dos sulcos cerebrais, de preferência na convexidade (p. ex., na meningite pneumocócica), ou na base (meningite por *H. influenzae*), ou ocupando a cisterna magna e estendendo-se para a leptomeninge da medula espinhal. Microscopicamente, neutrófilos e, em alguns casos, depósitos de fibrina ocupam todo o espaço subaracnóideo (Figura 26.72), os espaços perivasculares do tecido nervoso e o plexo coroide. A coloração por Gram revela o agente causal livre ou no interior de neutrófilos e macrófagos. Nos pacientes com demora no início do tratamento ou naqueles com microrganismo resistente ao tratamento, pode haver cronificação do processo; os neutrófilos e a fibrina são parcialmente substituídos por mononucleares e por

proliferação fibrovascular que pode levar à obliteração do espaço subaracnóideo ou à oclusão das aberturas do IV ventrículo, resultando em hidrocefalia. Em casos sem complicações, o parênquima cerebral é macroscopicamente normal. Contudo, apotose neuronal é frequente na fáscia dentata do hipocampo. Além disso, perda de sinapses nas camadas corticais superficiais I e II é observada nos casos de meningite pneumocócica, causada pela neurotoxina pneumolisina. Esse efeito tóxico é mediado pela liberação do neurotransmissor glutamato após ligação da pneumolisina ao astrócito, promovendo influxo de cálcio nessas células e liberação do glutamato.

Figura 26.71 Leptomeningite purulenta. Congestão da pia-aracnoide e exsudato purulento que recobre a convexidade cerebral, impedindo a visualização dos giros.

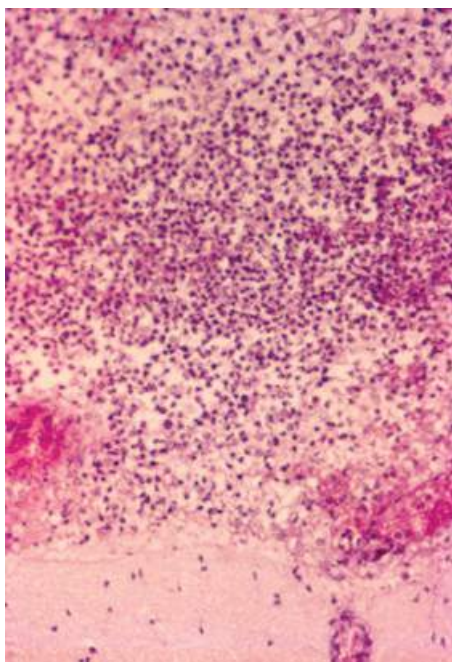



Figura 26.72 Leptomeningite purulenta. Exsudato purulento no espaço subaracnóideo. Preservação do tecido nervoso na parte inferior da figura.

Se não tratada, a leptomeningite purulenta pode ser fatal, especialmente em recém-nascidos, idosos ou pessoas debilitadas. Nos pacientes tratados precocemente com antibióticos, pode haver cura sem sequelas. Em certos casos, sobretudo em infecções neonatais ou causadas por meningococo, pneumococo ou bactérias Gram-negativas, surgem complicações responsáveis por altos índices de mortalidade e morbidade: (1) propagação da infecção ao parênquima cerebral, causando *meningoencefalite purulenta*; (2) propagação da infecção às artérias e veias leptomeníngeas, produzindo *arterites* ou *flebites purulentas* e *trombose*, resultando em pequenos infartos cerebrais; (3) disseminação da infecção às cavidades ventriculares (*ventriculite purulenta*), as quais podem ficar distendidas por material purulento se houver bloqueio na circulação liquórica (*hidropiocéfalo*). A parede ventricular fica recoberta por pus, sendo comuns destruição do epêndima e comprometimento do tecido nervoso subependimário; (4) *fibrose da leptomeninge*, nos casos de evolução crônica. A fibrose pode ocluir as cisternas basais, causando bloqueio da circulação liquórica e *hidrocefalia comunicante* ou *obstrutiva*, ou comprimir nervos cranianos e raízes espinhais, provocando disfunção desses nervos; (5) *efusão subdural* (*higroma subdural*), uma coleção de

líquido claro ou parcialmente hemorrágico sob a dura-máter, originado provavelmente por ruptura da aracnoide.

As manifestações clínicas variam desde o clássico quadro de sinais e sintomas de infecção aguda associados a comprometimento neurológico, como febre, prostração, cefaleia, sinais de irritação de raízes nervosas ou meningismo (rigidez de nuca e sinais de Kernig e Brudzinski), fotofobia, vômitos e diminuição do nível de consciência, até as formas septicêmicas fulminantes com hemocultura positiva, hemorragias petequiais cutâneas, poucos sinais meníngeos, necrose hemorrágica maciça das suprarrenais, coagulação intravascular disseminada e colapso circulatório, compondo a *síndrome de Waterhouse-Friderichsen* da meningococcemia. Déficits neurológicos focais, crises convulsivas e paralisia de nervos cranianos, quando presentes, indicam complicações de leptomeningite purulenta. O exame do liquor confirma o diagnóstico de meningite bacteriana purulenta, encontrando-se líquido turvo ou purulento, com pressão aumentada, geralmente com milhares de neutrófilos por milímetro cúbico (mm^3), níveis de proteínas aumentados e de glicose reduzidos e bactérias identificadas no esfregaço corado por Gram ou demonstradas pelo crescimento em cultura.

As complicações da doença são numerosas: (a) comprometimento dos nervos cranianos com surdez, paralisia facial, diplopia e estrabismo; (b) espasticidade e hemiparesia; (c) distúrbios cognitivos; (d) crises convulsivas recorrentes; (e) hipertensão intracraniana (pela hidrocefalia). Atrofia da substância cinzenta cerebral com distribuição temporal mesial/límbica, identificada pela ressonância magnética em sobreviventes de leptomeningite purulenta, é responsável por déficits cognitivos e neuropsicológicos de longo prazo.

Abscesso epidural (extradural) e empiema subdural

Abscesso epidural consiste em coleção purulenta na região epidural craniana ou no espaço epidural raquidiano, causada usualmente pelo *Staphylococcus aureus,* bacilos Gram-negativos do trato intestinal, bacterioides e outros anaeróbios. O abscesso epidural craniano é raro e resulta de otite média, infecção do seio frontal e da mastoide ou como complicação de traumatismo ou neurocirurgia. A inexistência de espaço livre na região epidural craniana dificulta a expansão do abscesso, o que explica o pequeno volume e a forma achatada da lesão. As manifestações clínicas têm início insidioso e caracterizam-se por febre, cefaleia, vômitos, confusão mental, agitação, crises convulsivas e hemiparesia, por causa do quadro infeccioso, da hipertensão intracraniana e da compressão cerebral.

O abscesso epidural raquidiano é mais frequente e geralmente secundário a osteomielite da coluna vertebral toracolombar, empiema pleural, abscesso retrofaríngeo e subdiafragmático, abscesso perirrenal ou como complicação de analgesia epidural. A existência de um espaço anatômico epidural raquidiano facilita a expansão da coleção purulenta, que tende a envolver vários segmentos espinhais. Os pacientes apresentam febre, dor radicular, parestesias, fraqueza muscular, perda sensorial, disfunção esfincteriana e paralisia, por compressão medular ou das raízes espinhais. As manifestações clínicas podem ser agudas, constituindo uma emergência neurocirúrgica, ou surgir lentamente (semanas ou meses).

As infecções purulentas que atingem o espaço subdural (*empiema subdural*, Figura 26.73) são geralmente secundárias a sinusites, otites médias ou osteomielites, por extensão direta ou por via venosa, ou resultam de cirurgias ou fraturas cranianas associadas a abscessos epidurais. Em crianças de baixa idade, geralmente ocorrem como complicações de leptomeningite purulenta ou de disrafismo espinhal. Cerca de 95% dos casos localizam-se no crânio, usualmente unilateralmente; 5% dos casos situam-se no canal vertebral. A coleção purulenta espalha-se por grande extensão do espaço subdural craniano, mas a aracnoide impede que a infecção atinja o espaço subaracnóideo. A propagação da infecção às veias que cruzam o espaço subdural resulta em trombose venosa e infarto cerebral. Nos casos de infecção crônica, formam-se aderências entre a dura-máter e a leptomeninge e entre esta e a superfície cerebral. A sintomatologia do empiema subdural craniano inclui febre, cefaleia, vômitos, confusão mental ou coma, crises convulsivas, hemiparesia ou hemiplegia e disfasia, associados geralmente a história recente de infecção (p. ex., otite), neurocirurgia ou traumatismo cranioencefálico. O empiema subdural raquidiano manifesta-se com febre, dor nas costas, meningismo, paraparesia ou paraplegia, déficit sensorial e incontinência urinária. O diagnóstico e a drenagem cirúrgica precoces podem levar à cura.

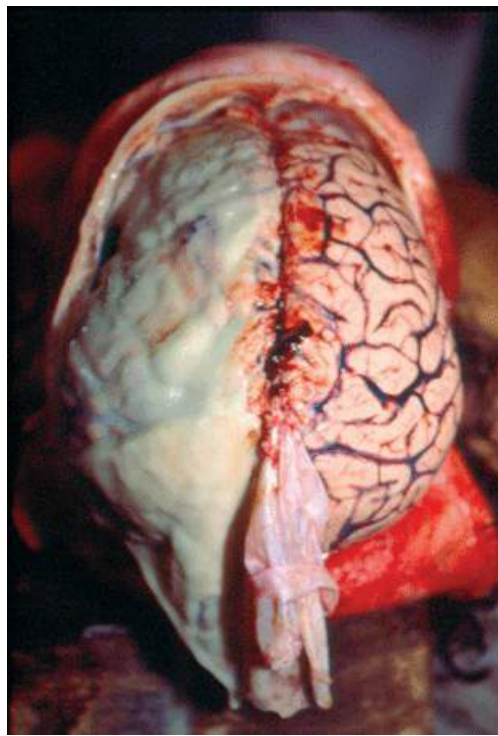



Figura 26.73 Empiema subdural. Coleção purulenta no espaço subdural intracraniano à esquerda. A dura-máter está rebatida para baixo.

Abscesso cerebral

Abscessos cerebrais são a segunda infecção purulenta mais frequente do SNC, após as meningites bacterianas; em indivíduos imunocompetentes, é a infecção que mais provoca lesões expansivas com sinais de hipertensão intracraniana. As bactérias mais envolvidas são estreptococos aeróbicos e anaeróbicos, *Staphylococcus aureus*, bacterioides, *Actinomyces israelii*, bacilos Gram-negativos e *Nocardia asteroides*, os dois últimos sobretudo em indivíduos imunossuprimidos. As vias de entrada no SNC são: (1) sanguínea, a partir de endocardite infecciosa, bronquiectasia, abscessos pulmonares e de outras localizações ou de sedes não identificadas; (2) extensão direta ou através de vasos sanguíneos (p. ex., tromboflebite séptica), a partir de infecções purulentas de estruturas adjacentes (sinusite, otite média, mastoidite, petrosite, abscessos dentários e leptomeningite); (3) implantação direta em traumatismos cranianos abertos ou em neurocirurgias. Em cerca de 20 a 30% dos casos, não se identifica a sede da infecção primária (abscesso cerebral criptogênico).

Os abscessos de origem hematogênica, geralmente múltiplos, localizam-se principalmente no território de irrigação da artéria cerebral média, quase sempre na substância branca subcortical, de preferência no hemisfério esquerdo. Os causados por extensão ou propagação direta têm relação com o foco de origem (p. ex., lobo temporal ou cerebelo para os secundários a otites médias e mastoidites; lobo frontal para os que se seguem a sinusite frontal e abscesso dentário). O abscesso cerebral evolui em três fases: (1) inicial, denominada cerebrite, que dura poucos dias, caracterizada por área mal delimitada e irregular de necrose hemorrágica associada a edema do tecido nervoso adjacente; (2) abscesso recente, com duração aproximada de 1 a 2 semanas, evidenciando-se necrose liquefativa central, purulenta, envolvida por tecido nervoso edemaciado contendo tecido de granulação; (3) abscesso crônico ou antigo (Figura 26.74), com mais de 2 semanas, no qual a coleção purulenta, às vezes multiloculada, é envolvida por cápsula fibrosa; em torno do abscesso, há zona de gliose pouco desenvolvida e extensa área de edema na substância branca. O tecido fibroso da cápsula deriva da parede dos vasos sanguíneos adjacentes.

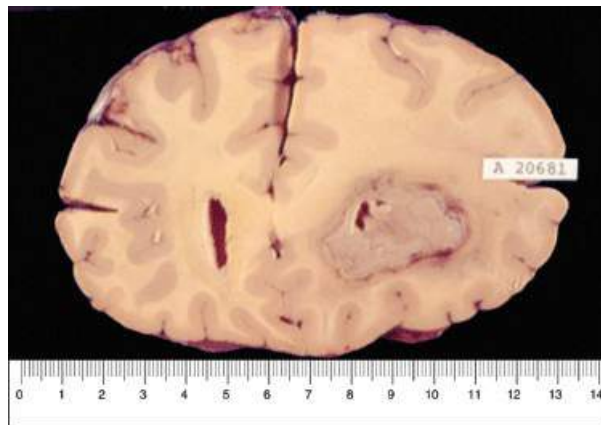



Figura 26.74 Abscesso cerebral antigo no lobo frontal direito.

Os abscessos cerebrais manifestam-se com febre (presente em menos de 50% dos casos), manifestações de hipertensão intracraniana, crises convulsivas e déficits focais (p. ex., hemiparesia) de aparecimento progressivo, explicados pelo efeito de massa e pela ação destrutiva sobre o tecido nervoso exercidos pela coleção purulenta e pelo edema cerebral associado. Os avanços nos métodos de neuroimagem aprimoraram o diagnóstico do abscesso cerebral, possibilitando o tratamento precoce e a melhoria do prognóstico, embora a mortalidade e a morbidade permaneçam elevadas.

Neurotuberculose e micobacterioses atípicas

No SNC, a tuberculose apresenta-se de três formas: (a) *leptomeningite tuberculosa*; (b) *tuberculoma*; (c) comprometimento da medula espinhal secundário a tuberculose dos corpos vertebrais (*mal de Pott*; ver Capítulo 27). Para a infecção oportunista causada pelo *Mycobacterium avium-intracellulare* em pacientes com AIDS, ver Capítulo 33.

Leptomeningite tuberculosa

É a forma mais comum de neurotuberculose e representa uma das complicações mais graves da tuberculose primária. Nos países com índices elevados de prevalência da tuberculose, a leptomeningite tuberculosa atinge de preferência crianças. Quando há reativação da infecção tuberculosa nos pacientes com AIDS, até 18% desenvolvem infecção do SNC. Invariavelmente fatal até poucos anos atrás, a leptomeningite tuberculosa pode ser agora dominada, se for reconhecida em tempo hábil e tratada de modo adequado, embora frequentemente deixe sequelas neurológicas graves.

O bacilo de Koch chega à leptomeninge pela via hematogênica e, em muitos casos, coexiste disseminação miliar em outros órgãos. Para alguns, entretanto, a meningite tuberculosa seria derivada de foco antigo, localizado na leptomeninge, na região subpial ou subependimária do encéfalo ou mesmo no plexo coroide, espalhando-se destes locais, por via liquórica, para provocar infecção leptomeníngea difusa.

As consequências devem-se a bloqueio do liquor nas cisternas basais e a comprometimento da leptomeninge, das raízes nervosas e do parênquima cerebral, este último resultante da meningoencefalite e dos infartos cerebrais. Surgem hidrocefalia e hipertensão intracraniana, rigidez de nuca, paralisia de nervos cranianos, diminuição do nível de consciência, crises convulsivas e hemiparesia. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética permitem a identificação do denso exsudato basal realçado pelo contraste, a hidrocefalia e os infartos cerebrais. O exame do liquor mostra aumento de células mononucleadas, mas pode haver predomínio de polimorfonucleares nas fases iniciais da doença, além de aumento de proteína e redução da glicose. O bacilo pode ser identificado no liquor pela PCR.

O exsudato é predominantemente gelatinoso, consistente e elástico, de aspecto brancacento ou branco-acinzentado. É mais intenso na base do encéfalo (Figura 26.75), aderindo de modo característico ao polígono de Willis, raízes de nervos cranianos e cisternas basais, o que impede a sua visualização e provoca obstrução das aberturas laterais e mediana do quarto ventrículo, podendo causar hidrocefalia. Granulações brancacentas diminutas, correspondentes a granulomas isolados ou confluentes, são encontradas na intimidade da leptomeninge e na superfície cerebral, especialmente nas regiões orbitofrontal posterior e mediobasal temporal e nas bordas do sulco lateral. Infartos macroscópicos, principalmente nos núcleos da base, são observados em cerca de metade dos casos. É frequente aderência da leptomeninge à superfície cerebral, que, aos cortes, mostra aspecto granuloso, cor mais escura e borramento da junção córtex-substância branca. Microscopicamente, essas áreas correspondem a meningoencefalite. Os granulomas têm área central de necrose caseosa envolvida por células gigantes multinucleadas, células epitelioides, linfócitos e plasmócitos. Em pacientes imunossuprimidos, pode faltar ou ser escassa a reação granulomatosa, observando-se focos múltiplos de necrose caseosa, infiltrado de mono e polimorfonucleares, extensa exsudação de fibrina e numerosos bacilos. As lesões atingem a leptomeninge e vasos sanguíneos e estendem-se ao tecido nervoso adjacente, caracterizando uma meningoencefalite (Figura 26.76). Além de necrose da parede vascular com trombose oclusiva e de formação de

granulomas em torno e na parede de vasos, as artérias de pequeno calibre podem exibir endarterite, fibrose intimal e redução da luz, que provocam infartos cerebrais.

Figura 26.75 Leptomeningite tuberculosa. Exsudato fibrinoso denso na base do encéfalo.

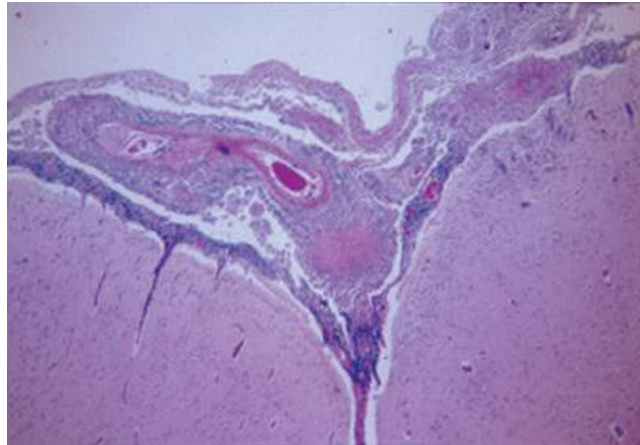



Figura 26.76 Leptomeningite tuberculosa. Visão panorâmica, notando-se comprometimento arterial à esquerda da figura, necrose caseosa no centro e extensão do processo inflamatório para o tecido nervoso à direita.

Tuberculoma

A união de pequenos tubérculos pode levar a sua confluência e formar um nódulo maior denominado *tuberculoma*. Este pode surgir também como manifestação de tuberculose isolada, independentemente do processo meningítico. A lesão forma-se em qualquer parte do SNC, mas prefere os hemisférios cerebelares, lóbulo paracentral e ponte. Além de sinais focais, o tuberculoma pode manifestar-se como lesão que ocupa espaço, causando hipertensão intracraniana e confundindo-se, clinicamente, com tumores intracranianos.

O tuberculoma apresenta-se como nódulo que pode atingir grande volume (3 a 4 cm), único ou frequentemente múltiplo, esferoidal, de consistência firme, com centro caseificado, branco-amarelado, e zona periférica de contorno circinado. O quadro microscópico consiste em extensa área central de necrose caseosa envolvida por inflamação granulomatosa circundada por anel fibroso e, mais externamente, por faixa de gliose. As lesões antigas podem calcificar-se. Em pacientes imunossuprimidos (p. ex., com AIDS), o tuberculoma pode exibir características distintas, formado por área central de necrose coliquativa contendo numerosos bacilos, envolvida por cápsula fibrosa, faltando a reação granulomatosa típica. Nesses casos, a lesão é denominada abscesso tuberculoso.

Neurossífilis

Os espiroquetas atingem a leptomeninge no período secundário ou de generalização, cerca de quatro a oito semanas após a infecção inicial ou primária. O comprometimento meníngeo caracteriza-se por linfócitos e plasmócitos ao redor de vasos e

no liquor (meningite sifilítica); no entanto, raramente surgem sintomas, como cefaleia, náusea, vômitos, rigidez de nuca e paralisia de nervos cranianos, manifestando-se um ano após a infecção inicial. O processo pode involuir espontaneamente ou com o tratamento. Na grande maioria dos casos, é no período terciário que surgem as formas nervosas mais graves. A neurossífilis é, pois, uma manifestação tardia da doença não tratada, razão pela qual surge sobretudo na idade adulta, da quarta década em diante. Com as possibilidades de controle e de tratamento da doença pela penicilina, a neurossífilis tornou-se rara a partir da segunda metade do século 20. No entanto, desde o advento da AIDS tem havido aumento do número de casos de infecção sifilítica primária associada à infecção pelo HIV, pelo fato de ambas compartilharem os mesmos grupos de risco. Esses indivíduos apresentam risco aumentado para o desenvolvimento de neurossífilis, início mais precoce e progressão mais rápida da doença no SNC. As principais formas anatomoclínicas da neurossífilis são: *neurossífilis meningovascular*, *neurossífilis parética ou paralisia geral do insano* e *tabe dorsal*, as quais podem coexistir no mesmo paciente. Na sífilis congênita, essas mesmas formas anatomoclínicas, particularmente as formas meningovascular e paralisia geral do insano, podem surgir na primeira e segunda décadas da vida, em aproximadamente um terço dos casos.

Neurossífilis meningovascular

Refere-se ao envolvimento da leptomeninge e de artérias pela inflamação, usualmente cinco a 12 anos após a infecção primária.

As formas meningovasculares mais discretas são assintomáticas e podem involuir. O acometimento meníngeo nas formas sintomáticas justifica a cefaleia, habitual nesses doentes. Lesão da via óptica é responsável por ausência do reflexo pupilar, enquanto é conservada a acomodação, constituindo o sinal de Argyll-Robertson. Hemiparesia, distúrbios da linguagem e outras manifestações focais surgem em consequência das lesões vasculares e gomas no parênquima. Fibrose da leptomeninge basal pode resultar em bloqueio da circulação liquórica e hidrocefalia, além de paralisia de nervos cranianos.

Microscopicamente, trata-se de leptomeningite crônica com infiltrado inflamatório perivascular de linfócitos e plasmócitos e fibrose. As artérias de grande, médio e pequeno calibre, mais comumente a artéria cerebral média, apresentam endoarterite obliterante, caracterizada por fibrose intimal concêntrica com preservação da limitante elástica interna e redução da luz, resultando em infartos. Pode haver extensão do infiltrado inflamatório para alguns nervos cranianos (oculomotor, vestibulococlear e óptico). Raramente, surgem gomas aderidas às meninges que se estendem para o parênquima encefálico ou a medula adjacente, caracterizadas por área central de necrose envolvida por granulomas com células epitelioides e células gigantes multinucleadas, linfócitos e plasmócitos e, mais externamente, fibrose. A pesquisa de espiroquetas é quase sempre negativa.

Neurossífilis parética (paralisia geral do insano)

Trata-se de uma encefalite crônica difusa com comprometimento cortical e atrofia cerebral, associada a lesões da forma meningovascular, geralmente 15 a 20 anos após a infecção primária.

A leptomeninge é espessa e opaca. Os giros são retraídos, particularmente nos lobos frontais. Os ventrículos são dilatados, e a parede ventricular, finamente granulosa (pela proliferação da glia subependimária). Ao microscópio, encontram-se infiltrado linfoplasmocitário perivascular, perda neuronal difusa e atrofia dos remanescentes; coexiste astrocitose fibrilar e proliferação microglial peculiar com aparecimento de “células em bastão” e gliose. Pode haver depósitos de ferro nas células microgliais. Espiroquetas podem ser detectados por técnicas de impregnação pela prata.

Destruição neuronal é a causa principal da atrofia cerebral, sendo também responsável pelo estado demencial progressivo, alterações psiquiátricas, crises convulsivas e perda do controle motor. No passado, a neurossíflis parética foi uma das causas de demência mais frequentes na prática médica.

Tabe dorsal

Refere-se ao comprometimento das raízes e dos funículos posteriores (dorsais) da medula espinhal, daí advindo a denominação da doença (tabe = devastação, escavação). Ocorre cerca de 20 a 25 anos após a infecção primária.

Admite-se que a degeneração das raízes posteriores resulta de inflamação e perda neuronal dos gânglios espinhais. A sintomatologia deriva da interrupção da via sensitiva ascendente na altura da medula espinhal, que leva a perda da sensibilidade dolorosa, vibratória e postural, ataxia estática e dinâmica (responsável pela marcha do tipo atáxico), ausência de reflexos tendíneos, hipotonia muscular, sintomas oculares e atrofia do nervo óptico. Perda de sensibilidade dolorosa resulta em lesões cutâneas e das articulações provocadas por traumatismos.

Caracteriza-se por perda axonal e da bainha de mielina das raízes posteriores, resultando em degeneração walleriana dos funículos posteriores da medula espinhal (Figura 26.77), que se tornam adelgaçados, cinza-amarelados e de consistência aumentada. Em consequência, a medula espinhal torna-se achatada, ou mesmo escavada nos casos de longa duração. As lesões são mais graves na medula lombossacra. Coexiste discreto infiltrado linfoplasmocitário na leptomeninge e nos gânglios espinhais associado a perda neuronal e proliferação das células satélites. Nervos sensitivos cranianos podem também ser afetados. Espiroquetas são raramente encontrados no liquor, mas não no tecido nervoso medular.

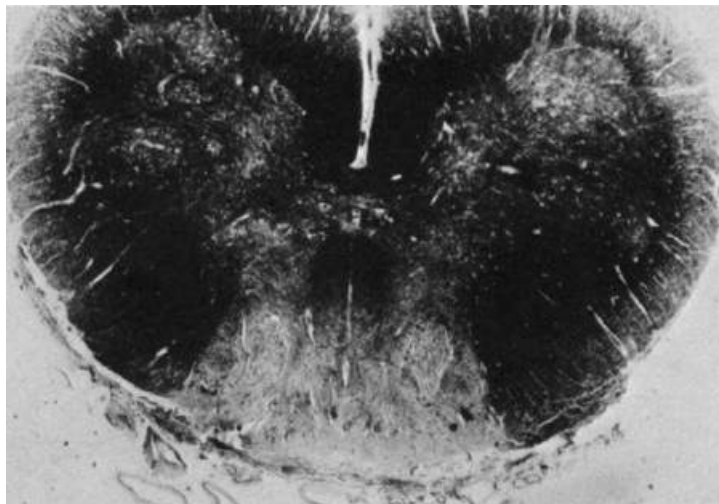



Figura 26.77 Neurossífilis. Tabe dorsal. Medula lombar. Desmielinização dos funículos posteriores (método de Weigert para mielina).

■ Infecções por riquétsias

Lesões no SNC são encontradas no *tifo exantemático* (*tifo epidêmico*), na *febre maculosa do Brasil*, na *febre exantemática das Montanhas Rochosas* e na *doença de tsutsugamushi* (na última, o agente etiológico foi reclassificado como *Orientia tsutsugamushi*). As lesões são iguais em todas essas riquetsioses, porém mais graves na primeira, especialmente quando se apresenta com caráter epidêmico. As riquétsias localizam-se no endotélio dos capilares, arteríolas e vênulas, provocando intumescimento e proliferação endoteliais e, às vezes, necrose da parede vascular e trombose. As lesões preferem a substância cinzenta cerebral e consistem em focos inflamatórios perivasculares de células mononucleares e nódulos microgliais (*nódulos tifosos*), constituídos por linfócitos e macrófagos/micróglia. Por vezes, são encontrados minúsculos focos de necrose e hemorragia. Clinicamente, há febre, cefaleia, crises convulsivas e confusão mental.

■ Infecções por vírus

As infecções virais do SNC ocorrem em forma esporádica, endêmica ou epidêmica. Quando esporádicas, são relativamente infrequentes em indivíduos imunocompetentes, podendo acometer o tecido nervoso isoladamente ou fazer parte de infecção sistêmica. Em indivíduos imunossuprimidos, representam causa importante de infecção oportunista no SNC (ver Capítulo 33). As infecções endêmicas são causadas principalmente por enterovírus e arbovírus, especialmente em regiões tropicais e subtropicais, podendo provocar surtos epidêmicos. O hospedeiro adquire o vírus por inalação, ingestão ou inoculação. Durante a gestação, o vírus atinge o feto por via placentária. As principais vias de penetração do vírus no SNC são hematogênica e neural (via fluxo axonal). A infecção pode acometer isoladamente a leptomeninge (*meningite* ou *leptomeningite*), o encéfalo e a leptomeninge (*meningoencefalite*), o encéfalo, a medula espinhal e a leptomeninge (*meningoencefalomielite*). Algumas infecções virais atingem exclusivamente a substância cinzenta encefálica e medular (*polioencefalite* e *poliomielite*), outras acometem exclusivamente a substância branca (*leucoencefalite*) e algumas afetam as substâncias cinzenta e branca encefálica e medular (*panencefalite* e *pan-mielite*). Existem ainda vírus que atingem preferencialmente algumas regiões do SNC, como o vírus *Herpes simplex* tipo 1 (sistema límbico), o vírus da poliomielite e o HTLV-1 (medula espinhal).

As lesões iniciam-se com necrose neuronal e afluxo inicial de neutrófilos e, posteriormente, de micróglia e macrófagos, formando figuras de neuroniofagia (Figura 26.78), nódulos microgliais que indicam os locais de destruição neuronal e reação inflamatória predominantemente linfocitária perivascular. Necrose, deposição de imunocomplexos e liberação de citocinas estimulam o afluxo leucocitário. Na maioria das encefalomielites, proliferação astrocitária representa resposta reparadora à destruição do tecido nervoso. Contudo, astrócitos e oligodendrócitos participam também como sede de replicação viral, exibindo, por vezes, reações peculiares. Corpúsculos de inclusão, considerados

importantes no diagnóstico da infecção, são relativamente comuns no SNC. Quase sempre são intranucleares, eosinófilos, grandes, arredondados ou ovalados, envolvidos por halo claro, rechaçando o nucléolo e a cromatina para a periferia nuclear; geralmente estão relacionados com infecções pelos vírus *Herpes simplex*, citomegalovírus e da panencefalite esclerosante subaguda. Na leucoencefalopatia multifocal progressiva, existem inclusões intranucleares específicas de papovavírus em oligodendrócitos. Inclusões citoplasmáticas características são os *corpúsculos de Negri*, considerados específicos da raiva. A imuno-histoquímica, hibridação *in situ* e microscopia eletrônica identificam com segurança os diversos tipos de vírus no interior das inclusões.

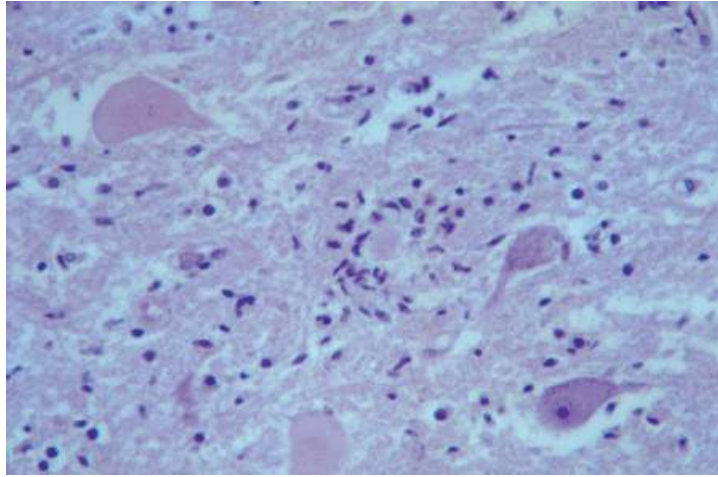



Figura 26.78 Encefalomielite viral. No centro da figura, notar resto de neurônio envolvido por micróglia/macrófagos (neuroniofagia).

Dependendo da patogênese, da evolução clínica e das manifestações que provocam, as infecções virais do SNC podem assumir os seguintes tipos: (1) *infecção aguda*, na qual o processo segue etapas definidas, com padrões determinados e duração de dias a poucas semanas. O vírus replica na célula infectada, culminando na sua morte. O período de incubação é habitualmente de dias a algumas semanas. Se a infecção resulta em doença, esta termina com recuperação, com ou sem sequelas, ou com óbito (p. ex., poliomielite, encefalite herpética, encefalite rábica, citomegalovírus, arboviroses); (2) *infecção latente*, em que a relação vírus-hospedeiro é diferente. O vírus permanece sequestrado no SNC de forma quiescente, como, por exemplo, vírus *Herpes simplex* e vírus varicela-zóster, respectivamente em neurônios do gânglio trigeminal ou de outros gânglios sensitivos e gânglios espinhais ou gânglios de nervos cranianos, de onde podem ser isolados; o vírus conserva, entretanto, a capacidade de reiniciar a replicação e de causar infecção aguda, se ou quando surge algum fator reativador da infecção; (3) *infecção crônica*, que tem longo período de incubação, seguido de doença clinicamente progressiva, culminando em óbito, após alguns meses ou anos (p. ex., panencefalite esclerosante subaguda, leucoencefalopatia multifocal progressiva, encefalite e leucoencefalopatia pelo HIV, mielopatia associada ao HTLV-1). As principais infecções virais do SN estão descritas a seguir.

Meningite asséptica

É uma condição aguda, benigna, acompanhada de febre e sintomas e sinais de meningismo, aumento no liquor do número de neutrófilos nas fases iniciais e de linfócitos durante a progressão da doença, mas sem evidência de um agente infeccioso ao exame de rotina, explicando-se assim a denominação errônea, embora utilizada na prática, de meningite asséptica. Os enterovírus não pólio, especialmente echovírus, coxsackievírus e enterovírus 71, constituem mais de 80% das causas da doença, embora outros vírus (p. ex., vírus da caxumba, vírus varicela-zóster e HIV), raramente bactérias, fungos, riquétsias e parasitos, além de agentes não infecciosos (p. ex., alguns medicamentos), injeções intratecais e anestesia espinhal também possam ser responsáveis pelo quadro. A etiologia viral pode ser demonstrada pela PCR. Um tipo distinto de meningite asséptica é a meningite recorrente de Mollaret, causada pelo herpesvírus tipo 2 e, ocasionalmente, pelo herpesvírus tipo 1. Os poucos casos necropsiados mostram discreta infiltração de linfócitos na leptomeninge e nos espaços perivasculares do córtex cerebral.

Poliomielite anterior aguda

A poliomielite é causada pelo vírus da pólio, que faz parte do grupo dos enterovírus. A introdução de vacinas reduziu consideravelmente a incidência de poliomielite em muitos países e, a partir de 1988, a implementação do programa de erradicação global do vírus, patrocinado pela OMS, atingiu esse objetivo nos países desenvolvidos e na grande maioria dos países em desenvolvimento. Todavia, a poliomielite ainda ocorre em alguns poucos países da África e da Ásia, tendo sido registrados 416 casos em 2013 e 356 em 2014, a grande maioria no Paquistão. Casos raros são descritos em populações vacinadas, por causa de o vírus vivo atenuado da vacina poder sofrer mutação durante a replicação no intestino humano. Ocasionalmente, outros tipos de enterovírus não pólio, particularmente enterovírus 71, coxsackievírus e echovírus, além de arbovírus, também podem causar poliomielite e polioencefalite.

O vírus da pólio e outros enterovírus penetram no organismo pelas vias oral ou respiratória. Após produzir infecção

intestinal subclínica ou discreta, o vírus se replica no tecido linfoide da mucosa intestinal ou epitélio escamoso da tonsila palatina (enterovírus 71), seguindo-se viremia e, em 1 a 2% dos infectados, infecção do SNC.

A sede da lesão é a medula espinhal, particularmente as colunas anteriores das intumescências cervical e lombar, geralmente de modo irregular e assimétrico (Figura 26.79). Os neurônios motores degeneram, morrem e, ao redor deles, chegam precocemente neutrófilos e macrófagos, formando figuras de neuroniofagia. Encontram-se nódulos microgliais, células granulogordurosas e manguitos linfocitários perivasculares. As lesões podem estender-se às colunas laterais e posteriores ou localizar-se em neurônios motores do tronco encefálico e do giro pré-central, além da formação reticular e núcleos cerebelares. Antígenos e RNA virais podem ser detectados por imuno-histoquímica e hibridação *in situ*, respectivamente. Nos pacientes que morrem muitos meses ou anos após o episódio agudo, são observadas lesões cicatriciais, como perda neuronal e gliose das colunas anteriores e atrofia das raízes anteriores.

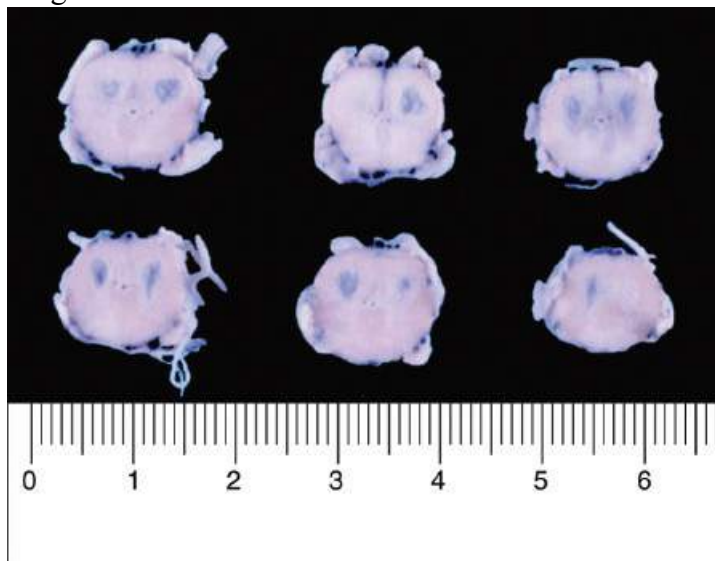



Figura 26.79 Poliomielite anterior aguda. Colunas anteriores da medula espinhal exibindo congestão intensa e hemorragia, de distribuição irregular, uni e bilateralmente.

A infecção do SNC manifesta-se com febre, cefaleia, vômitos, rigidez de nuca, dor muscular e distúrbios sensitivos, precedendo ou acompanhando *paralisia flácida* de início abrupto por comprometimento dos neurônios motores da medula espinhal. Na maioria dos casos, a paralisia atinge os membros inferiores, assimetricamente, ou estes e outros grupos musculares. A morte pode ocorrer por aspiração pulmonar e obstrução das vias aéreas, causada pelo envolvimento do bulbo e paralisia dos músculos respiratórios. Alguns dias ou poucas semanas depois, a paralisia regride em parte, limitando-se a alguns grupos musculares. Finalmente, *os músculos atingidos permanentemente pela desnervação entram em atrofia*, enquanto pela ação dos antagonistas e pelas modificações da postura e da marcha instituem-se *deformações*, tanto mais graves quanto menor for a idade do paciente e quanto mais extensas as atrofias musculares (p. ex., escoliose, encurtamento de um membro).

Encefalite rábica (raiva, hidrofobia)

A doença é transmitida pela mordida de animal contaminado, sendo o cão o responsável na grande maioria dos casos. Em países desenvolvidos, onde a vacinação erradicou a doença em animais domésticos, animais selvagens, sobretudo morcegos, são responsáveis pela transmissão da doença. Segundo a OMS, a doença mata entre 26.400 e 61.000 pessoas anualmente (dados de 2010), a quase totalidade em áreas rurais da maioria dos países da Ásia e África. Em 2012, na América Latina foram registrados oficialmente 24 casos (dos quais cinco no Brasil), embora a OMS estime que haja 200 mortes por raiva humana anualmente nessa parte do continente, a maioria no Haiti.

A partir do sítio de inoculação, o vírus penetra na placa motora do músculo local por meio de receptores nicotínicos e atinge o SNC através do nervo periférico correspondente, via fluxo axonal. No SNC, o vírus replica-se e dissemina-se, a partir da medula espinhal e do tronco encefálico, para o cérebro e cerebelo, por via transneuronal entre neurônios conectados sinapticamente, unidirecionalmente (de neurônios pré-sinápticos para neurônios pós-sinápticos). A partir dos gânglios espinhais, por via axonal anterógrada, o vírus dissemina-se também para outros órgãos, como glândula salivares, coração e vasos sanguíneos e trato gastrointestinal.

As lesões são agudas e em geral discretas, constituídas por infiltrado inflamatório mononuclear perivascular e nódulos microgliais (nódulos de Babès). O estudo histopatológico de cães naturalmente infectados com o vírus da raiva tem contribuído para melhor compreensão da distribuição das lesões no SNC. Na forma furiosa, o infiltrado inflamatório é discreto no encéfalo e medula espinhal, enquanto antígenos virais são demonstrados difusamente em ambas as regiões, em maior quantidade na medula espinhal e diminuindo em direção rostral, nessa ordem: tronco encefálico, cerebelo, diencéfalo, hipocampo e córtex cerebral. Na forma paralítica, o infiltrado inflamatório é mais intenso no tronco encefálico, e os antígenos virais mostram distribuição semelhante à da forma furiosa, embora em menor quantidade. A principal característica morfológica dessa encefalite são os *corpúsculos de Negri*, patognomônicos da doença. São inclusões citoplasmáticas, eosinófilas, com leve retículo basófilo, arredondadas ou ovoides. Podem aparecer em qualquer neurônio, mas são encontrados sobretudo nas células de Purkinje do cerebelo (Figura 26.80 A) e nas piramidais do hipocampo, regiões pouco afetadas pelo processo inflamatório. Representam colônias de partículas virais demonstráveis pela imuno-histoquímica (Figura 26.80 B). À microscopia eletrônica, as partículas virais são vistas como bastões ou em forma de bala de revólver, daí advindo a denominação rabdovírus, que abrange a família do vírus da raiva.

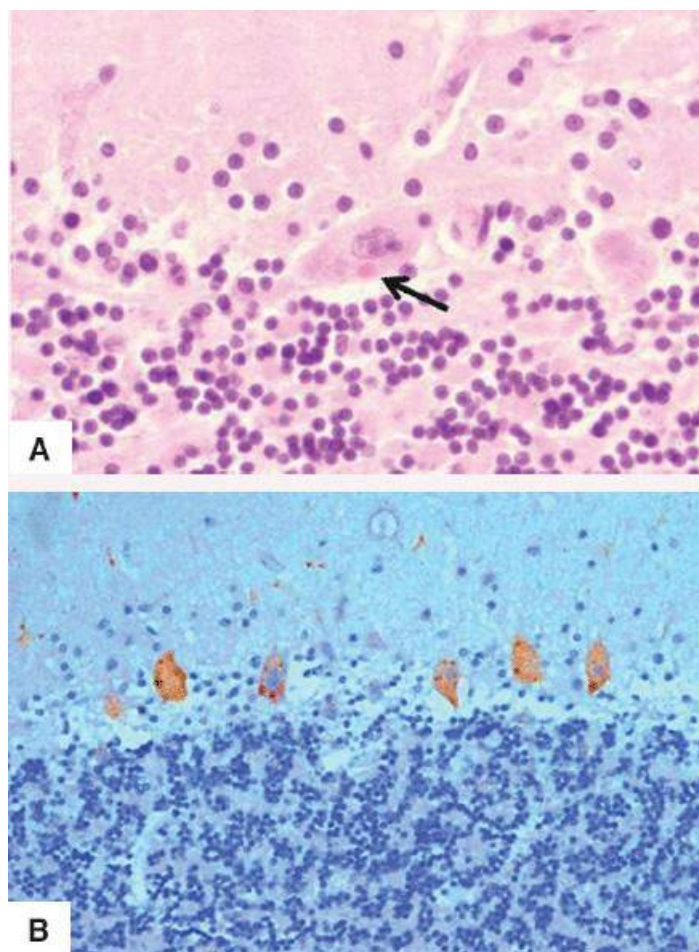



Figura 26.80 Encefalite rábica. Célula de Purkinje do cerebelo contendo corpúsculo de Negri. **A.** Coloração pela hematoxilina e eosina (*seta*). **B.** Imuno-histoquímica. (Cortesia da Profa. Maria Irma Seixas Duarte, São Paulo-SP.)

Não são bem conhecidos os mecanismos de lesão neuronal na raiva. A preservação da integridade do neurônio parece ser necessária para a disseminação do vírus, além de possibilitar a evasão do sistema imunitário. Perda neuronal e inflamação são relativamente discretos e parecem não ser suficientes para explicar o quadro clínico de alterações comportamentais e motoras, o que parece envolver disfunção neuronal, principalmente no sistema límbico, tronco encefálico e medula espinhal.

A doença inicia-se geralmente após período de incubação de 30 a 90 dias, mas que pode se estender até um ano. O longo período de incubação pode ser explicado pela baixa carga viral inoculada e pela replicação lenta do vírus no músculo. Depois de período prodrômico de febre, cefaleia, mal-estar e parestesia no local da ferida, seguem-se sintomas de comprometimento do SNC que permitem que se classifique a raiva em dois tipos: (1) *raiva encefalítica* ou *furiosa*, a mais comum, caracterizada por estado ansioso, agitação, distúrbios de comportamento, delírio, agressividade (*raiva*) e repulsão pela água (*hidrofobia*) e pelo ar (*aerofobia*), explicadas pela contratura da musculatura da faringe, do diafragma e da musculatura acessória da respiração, estimulada pelo envolvimento das vias ópticas e suas conexões com os núcleos dos nervos cranianos do bulbo, por meio do colículo superior; (2) *raiva paralítica* ou *muda*, na qual há paralisia flácida ascendente dos membros, que pode envolver os músculos respiratórios, perda sensitiva e incontinência, havendo preservação relativa da consciência. A doença é quase invariavelmente fatal e a sobrevida após o início dos sintomas é curta, com média

de cinco dias para os pacientes com a forma furiosa e de 11 dias para aqueles com a forma paralítica. Admite-se que inflamação mais intensa no tronco encefálico possa alterar o fluxo axonal e impedir a propagação do vírus para o cérebro, resultando em maior sobrevida nos pacientes com a forma paralítica. A evolução final da doença caracteriza-se por diminuição do nível de consciência e coma. Nos pacientes submetidos a tratamento intensivo, a sobrevida pode estender-se a um mês ou mais. São registrados seis casos de sobrevida após encefalite rábica, dois dos quais com boa recuperação clínica e, outros quatro, com sequela neurológica.

Meningoencefalomielite por arbovírus

As arboviroses são infecções transmitidas por artrópodes (mosquitos, em geral dos gêneros *Culex* e *Aedes*, e, menos frequentemente, carrapatos), sendo as principais responsáveis pelas encefalites agudas endêmicas e epidêmicas que ocorrem sobretudo em áreas rurais das regiões tropicais e subtropicais do planeta, inclusive no Brasil. O termo arborívus é um acrônimo para *arthropode-born virus*. A encefalite recebe o nome de acordo com a região geográfica em que foi descrita pela primeira vez: encefalite japonesa, do Oeste do Nilo, de St. Louis, equina oriental e ocidental (designação referente às costas leste e oeste dos EUA), equina venezuelana etc. A encefalite japonesa é a encefalite endêmica mais comum, atingindo anualmente cerca de 68.000 indivíduos no subcontinente indiano e em países do Sudeste da Ásia. Na América Latina, os tipos mais importantes são as encefalites equinas oriental e venezuelana e de St. Louis. Pássaros e mamíferos pequenos funcionam como reservatórios da doença. O vírus penetra no SNC pela via sanguínea ou olfatória.

Outras arboviroses, como o vírus da dengue, Zika vírus, vírus Chikungunya e vírus Oropouche, podem raramente causar meningoencefalite. Recentemente, tem sido estabelecida relação entre a infecção pelo Zika vírus e a ocorrência da síndrome de Guillain-Barré e de microcefalia em regiões onde o vírus é encontrado, especialmente no Nordeste do Brasil. No início de 2016, foi relatado o primeiro caso de microcefalia associada ao Zika vírus comprovado por necrópsia. Além da microcefalia, havia agiria quase completa e calcificações corticais e subcorticais. O vírus foi identificado no tecido nervoso cerebral por PCR e microscopia eletrônica.

Os pacientes apresentam quadros clínicos tipo encefalítico, caracterizados por febre, cefaleia, rigidez da nuca, crises convulsivas, paralisia de nervos cranianos, paralisia espástica ou flácida, confusão mental e coma, com alto índice de mortalidade na encefalite equina oriental (50 a 70%) e na encefalite japonesa (30 a 50%). Nas demais arboviroses, a mortalidade é baixa. Nos sobreviventes, déficits neurológicos significativos são comuns.

Os achados neuropatológicos nas arboviroses são semelhantes e caracterizam-se por panencefalite e pan-mielite, variando a intensidade e a extensão das lesões no SNC. Nas encefalites equinas oriental e ocidental e na venezuelana, as lesões predominam nos núcleos da base, no tálamo e no tronco encefálico. Na encefalite japonesa, há comprometimento também do córtex cerebral, cerebelo e medula espinhal. Além de neuroniofagia, encontram-se nódulos microgliais e infiltrado linfocitário, raramente neutrofílico, perivascular. Pode haver necrose da parede vascular, trombose e focos múltiplos de hemorragia. O vírus pode ser identificado por microscopia eletrônica, imunofluorescência, imunoperoxidase e hibridação *in situ*.

Encefalite pelo vírus *Herpes simplex*

O vírus *Herpes simplex* (VHS) é a causa mais frequente de *encefalite aguda necrosante*, que, por sua vez, constitui a forma mais comum de encefalite viral esporádica na prática clínica. O vírus existe em duas formas principais: VHS-1, agente etiológico do herpes labial e responsável pela grande maioria dos casos de encefalite necrosante; VHS-2, encontrado em lesões genitais e perianais, agente causal de meningite asséptica e da grande maioria das infecções neonatais adquiridas quase sempre durante parto vaginal, restritas ao encéfalo ou à pele, ao olho e à mucosa oral, ou então disseminadas, atingindo o encéfalo e outros órgãos. Raramente, o VHS-2 e, mais raramente ainda, o VHS-1 podem causar mielite necrosante.

Não estão ainda plenamente esclarecidas as vias de entrada do VHS-1 no encéfalo. Após infecção primária na mucosa oral, geralmente assintomática, o vírus atinge por meio do fluxo axonal retrógrado o gânglio sensitivo correspondente (gânglio trigeminal), aí estabelecendo infecção latente. Outra possível via de entrada é através do epitélio olfatório. A reativação do vírus é seguida de replicação e, através do fluxo axonal anterógrado, ocorre infecção recorrente do epitélio escamoso labial. Nos casos de encefalite, o vírus atinge o encéfalo através de: (1) fibras dos nervos e tratos olfatórios, após infecção nasofaríngea primária ou secundária a reativação do vírus no bulbo olfatório, onde pode ser também encontrado em estado latente; (2) fibras de projeção do gânglio trigeminal ao tronco encefálico ou fibras da raiz oftálmica do nervo trigêmio que inervam a dura-máter das fossas cranianas anterior e média, após reativação do vírus no gânglio trigeminal; (3) poderia ocorrer ainda infecção latente em regiões circunscritas do encéfalo (p. ex., lobo temporal, bulbo ou ponte) seguida de reativação e infecção aguda. No caso do VHS-2, após a infecção genital inicial, o vírus é transportado por fluxo axonal retrógrado aos gânglios espinhais sacrais, onde produz infecção latente, podendo reativar-se a partir daí e determinar infecção genital recorrente e, raramente, mielite.

A encefalite herpética caracteriza-se por necrose difusa e assimétrica que compromete os hemisférios cerebrais, tipicamente a porção anterior do giro para-hipocampal, os giros fusiforme e temporais médio e inferior, o giro do cíngulo e o córtex orbitofrontal posterior (Figura 26.81). A lesão estende-se para o giro temporal superior, continuando-se pela ínsula, pelo hipocampo, pelo núcleo amigdaloide e pelo polo inferior do putâmen. A necrose acompanha-se de edema e, frequentemente, de sufusões hemorrágicas. O quadro microscópico é de encefalite com necrose cortical afetando neurônios, células gliais e endotélio vascular, acompanhada de hemorragias petequiais múltiplas e infiltração de células granulogordurosas, além de infiltrado inflamatório mono e polimorfonuclear, difuso e perivascular (Figura 26.82). Na maioria dos casos, são encontradas inclusões nucleares eosinófilas grandes, envolvidas por halo claro, em geral em neurônios e astrócitos situados na periferia das áreas de necrose (Figura 26.82). A imuno-histoquímica demonstra antígenos virais intracelulares (Figura 26.83), especialmente nas primeiras 2 semanas do início da doença. A identificação do DNA viral pode ser feita por hibridação *in situ* ou PCR. Nos pacientes que sobrevivem meses ou anos, as regiões afetadas mostram atrofia e cavitação corticais de cor acastanhada pela deposição de hemossiderina, além de gliose difusa. A encefalite neonatal difere da encefalite do adulto pelas lesões necróticas disseminadas no encéfalo, em virtude da via de entrada do vírus (hematogênica).

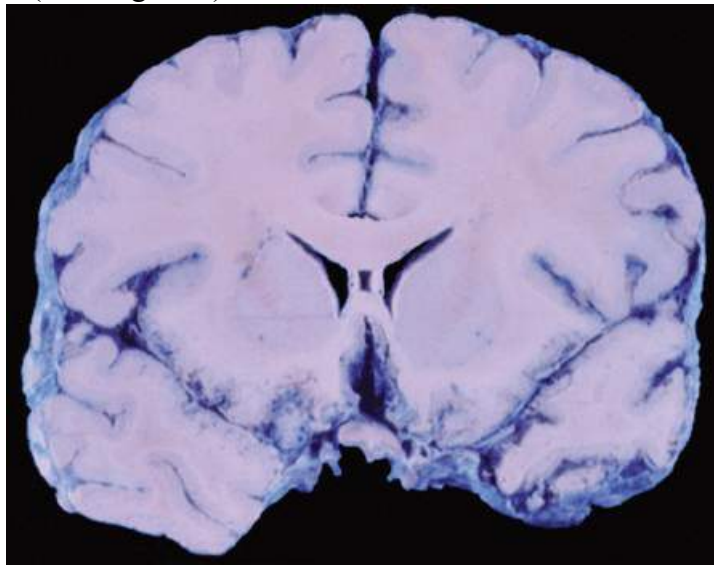



Figura 26.81 Encefalite herpética. Necrose e hemorragia corticais na região orbitofrontal e nos polos temporais.

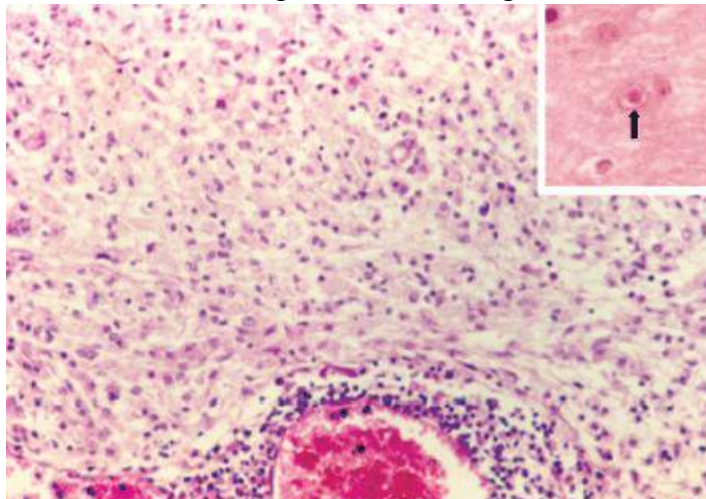



Figura 26.82 Encefalite herpética. Necrose cortical, infiltração por macrófagos e infiltrado mononuclear perivascular. No detalhe, observar inclusão intranuclear em célula glial (*seta*).

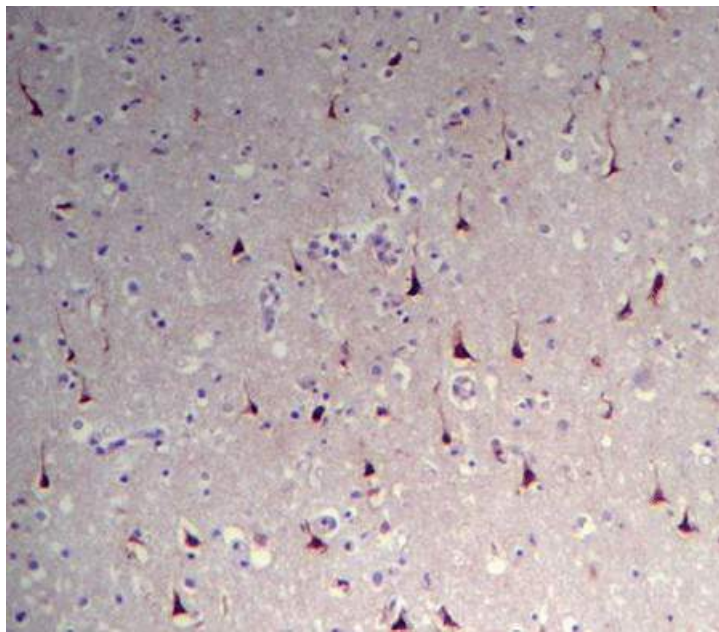



Figura 26.83 Encefalite herpética. Imunorreatividade para antígenos do vírus *Herpes simplex* no citoplasma e no núcleo de neurônios do córtex cerebral (imuno-histoquímica).

Encefalite aguda necrosante é encontrada em todas as faixas etárias e manifesta-se com quadro febril agudo, cefaleia e estado confusional. O nível de consciência deteriora-se rapidamente. São comuns hemiparesia, crises convulsivas, disfasia e distúrbios de comportamento. À medida que os dias passam, o efeito de massa provocado pelas lesões necrótico-hemorrágicas e pelo edema resultam em aumento volumétrico das regiões acometidas e alterações de neuroimagem. A mortalidade nos pacientes não tratados é de 70% dos casos; tratamento com aciclovir reduziu a mortalidade para 20 a 25%. Nos pacientes tratados que sobrevivem, 38 a 56% se recuperam sem sequelas ou com sequelas mínimas, enquanto os restantes permanecem com déficit de memória, distúrbios de comportamento, disfasia e crises convulsivas. Encefalite herpética neonatal manifesta-se com amamentação deficiente, crises convulsivas e letargia, progredindo para coma.

Encefalite pelo vírus varicela-zóster

A infecção primária da varicela manifesta-se como erupção cutânea disseminada, caracterizada por pápulas e vesículas, em geral sem comprometimento do SNC. Após a infecção primária, o vírus é transportado por fluxo axonal retrógrafo aos gânglios espinhais e craniais, onde causa infecção latente. A reativação do vírus em adultos, principalmente idosos, ou em indivíduos imunodeprimidos causa erupção cutânea vesicular acompanhada de dor, com distribuição correspondente ao dermátomo de uma das divisões do nervo trigêmeo ou do gânglio espinhal dorsal acometido. O vírus atinge o SNC pela via axonal. O comprometimento do SNC pelo vírus pode ocorrer: (1) durante infecção primária da pele, manifestando-se como cerebelite aguda, meningoencefalite aguda, síndrome de Reye, síndrome da varicela congênita (caracterizada por hipoplasia de membros, lesões cicatriciais cutâneas, microftalmia, coriorretinite, catarata e microcefalia) e infecção neonatal com envolvimento mucocutâneo e visceral disseminados); (2) após reativação da doença.

Reativação do vírus varicela-zóster é comum na AIDS (ver Capítulo 33) e em outros estados de imunodeficiência, causando: (1) lesões multifocais na substância branca cerebral, necrosantes ou semelhantes às lesões desmielinizantes da esclerose múltipla, por infecção de oligodendrócitos; (2) ventriculite; (3) neurite óptica necrosante; (4) encefalite necrosante ou não necrosante limitada ao tronco encefálico; (5) mielorradiculite necrosante; (6) vasculopatia e vasculite intracraniana necrosante ou granulomatosa associada a infartos hemorrágicos e ataques isquêmicos transitórios.

Encefalite pelo citomegalovírus

O citomegalovírus (CMV) atinge principalmente fetos e recém-nascidos, sendo a infecção intrauterina considerada uma das causas de malformações cerebrais. Em adultos, constitui a infecção viral oportunista mais frequente na AIDS (ver Capítulo 33), podendo afetar também indivíduos transplantados. O risco de transmissão do CMV para o feto de mães com infecção aguda é de cerca de 50%. Somente 10 a 15% dos fetos infectados pelo vírus desenvolvem a doença, enquanto 40 a 90% dos que apresentam sintomas clínicos permanecem com sequelas neurológicas. As lesões do CMV no sistema nervoso fetal ocorrem se a infecção acontece no primeiro trimestre da gestação. Os mecanismos de lesões no SNC pelo CMV são complexos e incluem provavelmente uma combinação de lesão celular direta induzida pelo vírus e resposta imunitária materna incapaz de controlar completamente a infecção.

Em fetos e em recém-nascidos, o CMV provoca meningoencefalite necrosante difusa, mais intensa nas regiões

periventriculares e nos bulbos olfatórios, com calcificação das lesões (Figura 26.84). As células infectadas, que podem ser astrócitos, neurônios, epêndima ou endotélio, apresentam núcleo e citoplasma aumentados de volume. As inclusões intranucleares são grandes, redondas ou ovaladas, homogêneas, basófilas ou eosinófilas, medem até 15 μm e ficam separadas da membrana nuclear por halo claro evidente (aspecto em "olho de coruja", ver Figura 21.17). Em consequência das lesões periventriculares e da necrose, há destruição da matriz germinativa subependimária, distúrbios da migração neuronal e perda tecidual, resultando em microcefalia, polimicrogiria e porencefalia. Infecção de estruturas do ouvido interno (cóclea e sistema vestibular) é comum, e a intensidade da infecção correlaciona-se com a das lesões do SNC.

Figura 26.84 Encefalite pelo citomegalovírus. Infecção congênita. Atrofia cerebral, dilatação ventricular acentuada e calcificações periventriculares e na parede ventricular, estas últimas mais evidentes à direita.

Infecção congênita pelo CMV pode causar doença disseminada, geralmente fatal ou mais limitada, permitindo sobrevida. As sequelas são graves, como microcefalia, retardamento mental, calcificações intracranianas, crises convulsivas, espasticidade, perda da visão e surdez sensório-neural. Cerca de 7 a 20% dos bebês assintomáticos ao nascimento apresentam posteriormente sequelas permanentes, particularmente surdez sensório-neural; surdez pelo CMV é a principal forma de surdez sensorioneural congênita não hereditária.

Encefalite pelo vírus da rubéola

A infecção pelo vírus da rubéola, que compromete o SNC, o coração, o olho e o órgão de Corti, entre outros, ocorre nos quatro primeiros meses de vida intrauterina, sendo adquirida de gestantes não vacinadas ou não infectadas anteriormente pelo vírus. O conjunto de defeitos congênitos produzidos pelo vírus da rubéola é conhecido como *síndrome da rubéola congênita*, que se caracteriza por déficit de crescimento intrauterino e pós-natal, cardiopatia congênita, catarata, retinopatia pigmentar, microftalmia, glaucoma, surdez sensório-neural, microcefalia e retardo mental. Perda de audição é a mais comum e frequentemente a única manifestação de infecção congênita pelo vírus da rubéola, especialmente após o quarto mês de gestação. A ação teratogênica do vírus parece relacionada com destruição celular e interrupção da mitose em células endoteliais e da matriz germinativa. De acordo com a OMS, 131 casos de síndrome da rubéola congênita foram relatados em 2013.

No SNC, as lesões consistem em microcefalia, hidrocefalia ex-vácuo, focos de necrose e cavitação na substância branca cerebral e nos núcleos da base e calcificação da parede vascular. Em consequência da microcefalia, as crianças apresentam retardo mental, enquanto a surdez deve-se às lesões do órgão de Corti e de outros componentes do ouvido interno. Raramente, a infecção resulta em *panencefalite progressiva da rubéola*, que se manifesta depois de infecção congênita ou, em alguns casos, após infecção primária na infância. Morfologicamente, há atrofia cerebelar e da substância branca cerebral, dilatação ventricular, perda neuronal, gliose, infiltrado linfocitário perivascular e mineralização da parede vascular. Os pacientes exibem demência progressiva, crises convulsivas, espasticidade e distúrbios do movimento.

Panencefalite esclerosante subaguda

Trata-se de infecção crônica do SNC causada pelo vírus do sarampo, aparentemente reativado muitos anos ou décadas após episódio agudo da virose. A doença é mais encontrada em alguns países em desenvolvimento, onde a vacinação contra o vírus é deficiente e há predomínio da população abaixo de 20 anos. Panencefalite esclerosante ocorre em indivíduos de 1 a 35 anos de idade, preferencialmente em crianças do gênero masculino em torno de 10 anos. A maioria dos pacientes foi acometida por sarampo, geralmente nos dois primeiros anos de vida. O intervalo médio entre o aparecimento do sarampo e o desenvolvimento da panencefalite esclerosante subaguda é de 7 a 10 anos, variando entre 1 mês e 27 anos.

A infecção é provocada por hipermutação do genoma viral em alguns genes, principalmente o gene da proteína da matriz (M), que se localiza na face interna do envoltório viral e tem papel na formação de partículas virais. A mutação é seguida de expansão clonal do vírus mutante no SNC. Em consequência, há perda da função da proteína M, que impede o brotamento do vírus para fora da célula infectada e, assim, a infecção de outras células. O vírus mutante replica-se somente por meio do efeito citopático de fusão de células, o que possibilita sua disseminação no tecido nervoso e evasão do sistema imunitário.

O quadro macroscópico depende da fase da doença, variando desde encéfalo normal na fase inicial até atrofia cerebral com dilatação ventricular nos estágios avançados. Microscopicamente, evidencia-se panencefalite crônica difusa comprometendo córtex cerebral, núcleos da base, tálamo e tronco encefálico, com perda neuronal acentuada, proliferação microglial difusa e nodular, infiltrado linfocitário perivascular, gliose e corpúsculos de inclusão intranucleares eosinófilos envolvidos por halo claro em neurônios, astrócitos, oligodendrócitos e células endoteliais. As inclusões contêm partículas virais, demonstradas por imuno-histoquímica e microscopia eletrônica. Na substância branca, coexistem perda das fibras mielínicas e proliferação astrocitária. Nos casos de sobrevida longa, podem ser observados emaranhados neurofibrilares no córtex cerebral e hipocampo.

A panencefalite esclerosante subaguda tem início insidioso, conduzindo a comportamento bizarro, declínio cognitivo e manifestações demenciais progressivas, mioclonia, ataxia, espasticidade, coreoatetose, distonia, crises convulsivas, estupor e coma, culminando em quadro terminal tipo estado vegetativo. O curso clínico é progressivo, com óbito na maioria dos casos em 1 a 3 anos, podendo existir alguns casos com evolução rápida, em poucos meses, ou de curso prolongado, de vários anos.

Em crianças e adultos imunossuprimidos, o vírus do sarampo é responsável pela *encefalite de corpúsculo de inclusão do sarampo*, que surge várias semanas ou meses após exposição primária ao vírus. O modo de replicação e disseminação do vírus no SNC é semelhante ao da panencefalite esclerosante subaguda. O quadro neuropatológico é de uma panencefalite com necrose focal, escasso infiltrado inflamatório, reação microglial e astrocitária e numerosos corpúsculos de inclusão intranucleares e intracitoplasmáticos eosinófilos em neurônios e células gliais. A imuno-histoquímica identifica antígenos virais e a microscopia eletrônica revela nucleocapsídeos de paramixovírus. A doença manifesta-se com confusão mental, letargia, crises convulsivas, disfasia e fraqueza muscular, evoluindo para coma e morte em alguns dias ou semanas. Os poucos pacientes que sobrevivem permanecem com sequelas neurológicas graves, mas há relatos de raros casos de melhora clínica com tratamento antiviral.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

Rara em indivíduos imunocompetentes, sua incidência aumentou consideravelmente com a epidemia de AIDS, pois trata-se de infecção oportunista e, portanto, quase restrita aos indivíduos imunossuprimidos (ver Capítulo 33). Mais recentemente, tem sido descrita após tratamento de doenças autoimunes e de algumas neoplasias com anticorpos monoclonais imunomoduladores, como esclerose múltipla e doença de Crohn (natalizumab), linfoma não Hodgkin de células B, leucemia linfocítica crônica e artrite reumatoide (rituximab) e psoríase (efalizumab). Leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) é causada pelo vírus JC, pertencente à família papovavírus e à subfamília poliomavírus, que abrange também o vírus BK e SV40. A infecção do SNC inicia-se com a reativação de uma infecção latente no cérebro ou por meio da disseminação sanguínea do vírus a partir de infecção latente de linfócitos B nas tonsilas palatinas, na medula óssea ou nos rins. O vírus é largamente disseminado na espécie humana. No SNC, o vírus JC infecta preferencialmente oligodendrócitos, produzindo desmielinização.

Macroscopicamente, encontram-se pequenos e múltiplos focos de descoloração ou aspecto granuloso na substância branca, por vezes confluentes, que se alinham próximo ao limite cortical, podendo resultar em amplas áreas retraídas de necrose, com pequenas cavitações (Figura 26.85). Microscopicamente, há desmielinização com preservação axonal relativa (exceto nas áreas cavitadas), células granulogordurosas, infiltrado mononuclear perivascular escasso ou ausente e astrocitose reacional. Os oligodendrócitos das bordas das lesões mostram núcleos aumentados duas a três vezes o seu diâmetro, com cromatina substituída por inclusões mal definidas, densas, homogêneas, vítreas, basófilas ou anfófilas. Os astrócitos apresentam citoplasma amplo, eosinófilo e grandes núcleos hipercromáticos e pleomórficos, bizarros (Figura 26.86). Tais alterações são exclusivas de oligodendrócitos e astrócitos. Microscopia eletrônica, imuno-histoquímica e hibridação *in situ* detectam, respectivamente, partículas, antígenos e ácidos nucleicos virais em oligodendrócitos e astrócitos. Recentemente, novas formas de apresentação do vírus JC foram descritas em pacientes com AIDS submetidos a terapia antirretroviral combinada, pacientes imunossuprimidos devido a quimioterapia e pacientes com esclerose múltipla tratada com natalizumab. Nesses casos, há comprometimento seletivo de neurônios piramidais corticais

cerebrais e neurônios da camada granular do cerebelo associada a atrofia cerebelar, denominadas encefalopatia e neuroniopatia de células granulares do cerebelo pelo vírus JC, respectivamente. Microscopicamente, os neurônios piramidais têm núcleos aumentados e cromatina mais clara; há ainda perda de neurônios da camada granular do cerebelo e inclusões intranucleares em neurônios granulares remanescentes. O vírus pode ser identificado no núcleo dos neurônios por imuno-histoquímica, microscopia eletrônica, hibridação *in situ* e PCR.

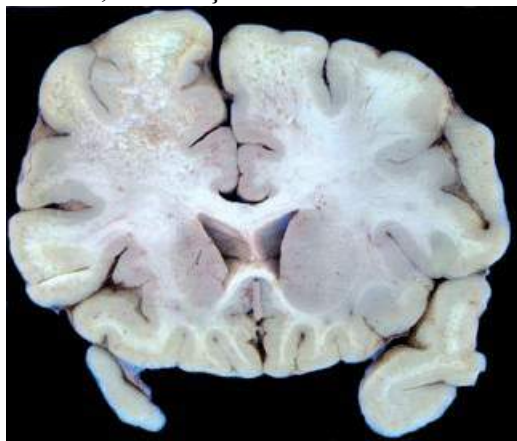



Figura 26.85 Leucoencefalopatia multifocal progressiva. A substância branca dos lobos frontais, particularmente à esquerda, mostra-se de aspecto granular e salpicada de focos acinzentados.

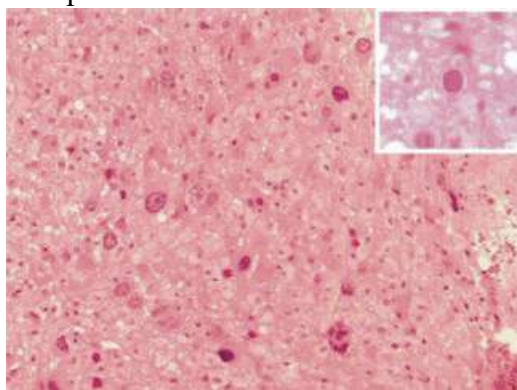



Figura 26.86 Leucoencefalopatia multifocal progressiva. Astrócitos bizarros, com pleomorfismo e hipercromasia nucleares. No detalhe, inclusão intranuclear em oligodendrócito.

Clinicamente, a doença é progressiva, manifestando-se com demência, fraqueza muscular, distúrbio da marcha, disfasia e diminuição da visão, com óbito em geral em 4 a 6 meses. O tratamento antirretroviral nos pacientes com AIDS, a reversão do estado de imunossupressão e a presença de linfócitos T citotóxicos específicos para o vírus JC têm resultado em aumento da sobrevida. Nos pacientes com encefalopatia e neuronopatia de células granulares do cerebelo pelo vírus JC, são observados declínio cognitivo e afasia e ataxia e disartria, respectivamente. A associação de LMP com neoplasias do SNC (linfomas e tumores de origem glial) tem sido relatada na literatura, assim como a presença de sequências de DNA e expressão de proteínas virais do vírus JC em vários tipos de neoplasias do SNC (meduloblastoma e tumores de origem glial) em indivíduos imunocompetentes, sugerindo que o vírus JC pode ter papel importante nas etapas iniciais de formação desses tumores. O efeito oncogênico do vírus JC deve-se à ação do antígeno T que inativa as proteínas supressoras de tumor p53 e RB, além de translocar o IRS-1 (substrato do receptor da insulina) e o receptor I do fator de crescimento insulina-símile para o núcleo, impedindo o reparo do DNA.

Mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical

O HTLV-1 (*human T-cell lymphocyte virus*) é endêmico no Japão, Caribe, África central, América Central e sudoeste dos EUA. No Brasil, a infecção é mais prevalente no Maranhão, Bahia, Pará e Pernambuco. O vírus infecta diversas células, como linfócitos, monócitos e fibroblastos, com tropismo especial para linfócitos T CD4+. No citoplasma, o RNA viral transcreve-se em DNA, que se integra ao DNA celular (DNA proviral). O genoma proviral codifica proteínas estruturais do vírus e várias proteínas reguladoras, entre elas a Tax, que tem importância particular na patogênese das lesões. Além de associado à leucemia de células T, o HTLV-1 é responsável por lesões cutâneas, oculares, pulmonares e na medula espinhal.

A *mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (MAH/PET)* ocorre em até 4% das pessoas infectadas pelo vírus. Em adultos, a infecção resulta de transfusão de sangue, uso de agulhas compartilhadas ou relações sexuais; em crianças, o vírus é transmitido pela amamentação. A doença é mais frequente em mulheres e em adultos.

Fatores genéticos têm papel no aparecimento da doença. No Japão, os indivíduos com os haplótipos HLA-A*02 e HLA-Cw*08 têm menor carga proviral e menor risco de desenvolver MAH/PET, enquanto os haplótipos HLA-DRB1*0101 (HLA da classe II) e HLA-B*5401 associam-se a maior risco da doença. No Brasil, no estado da Bahia parece haver aglutinação

familiar da MAH/PET.

No sistema nervoso, a infecção se faz pela chegada de linfócitos T CD4+ infectados. Com isso, são produzidas quimiocinas e várias citocinas, como IL-2, IL-6, IL-25, IFN-γ e TNF-α. Tais citocinas atraem leucócitos, induzem apoptose e aumentam a expressão de moléculas de adesão ao endotélio, aumentando a migração de linfócitos T CD4+ infectados e linfócitos Tc ativados para o tecido nervoso. Na medula espinhal, as lesões resultam da presença de linfócitos T CD4+ infectados e com expressão da Tax, acompanhada de liberação de IFN-γ, TNF-α e migração de linfócitos T CD8+ (Figura 26.87). Tal quadro inflamatório resulta em apoptose de oligodendrócitos, desmielinização e lesão axonal.

Como em outras infecções, o balanceamento da resposta imunitária é importante no surgimento e na evolução das lesões. Linfócitos T reguladores (Treg) assumem papel relevante nesse contexto. Alguns estudos mostram correlação positiva entre o número de Treg e a carga proviral e negativa entre o número de Treg circulantes e a atividade de LTc. Ou seja, os linfócitos Treg reduziriam a atividade dos LTc, aumentando a carga proviral e o risco de desenvolver MAH/PET.

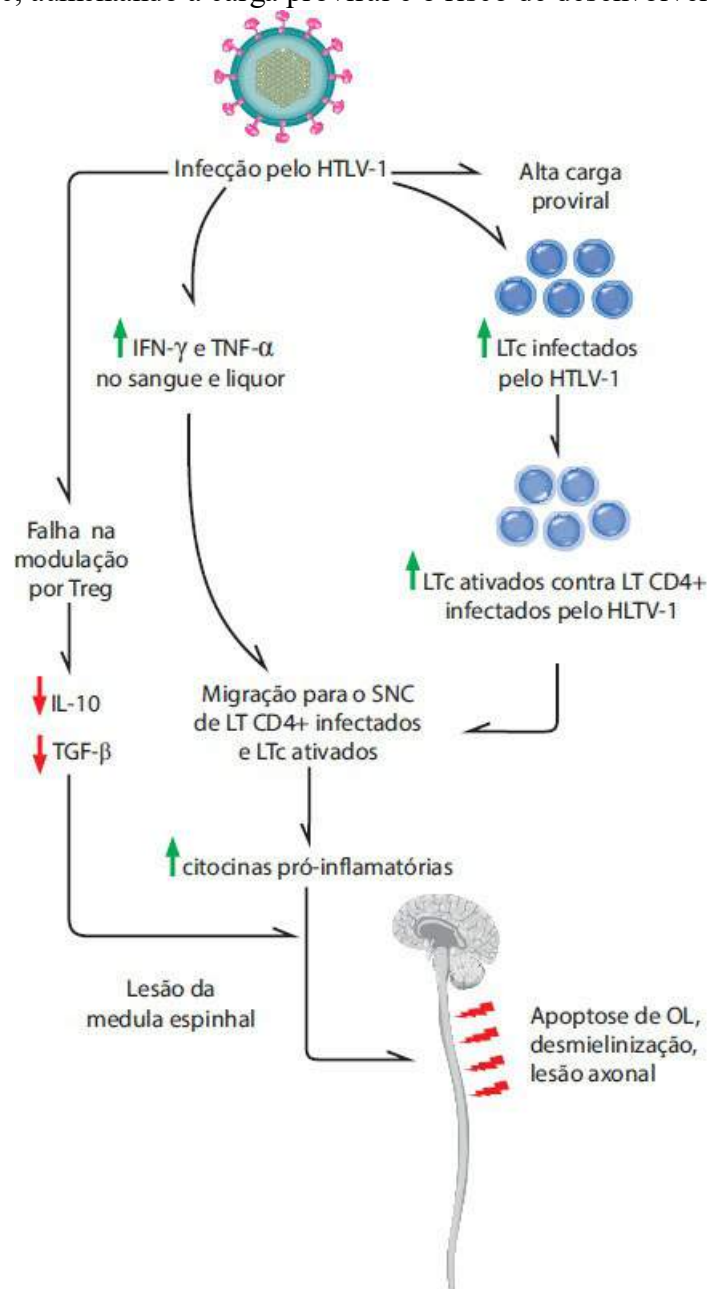



Figura 26.87 Resumo dos possíveis mecanismos para o desenvolvimento da MAH/PET. SNC = sistema nervoso central; OL = oligodendrócito; Treg = linfócito T regulador. (Adaptada de Ribeiro de Jesus *et al.* , 2008, Fuzii *et al.* , 2014.)

Os pacientes com MAH/PET têm maior carga proviral nas células mononucleadas do sangue periférico do que os indivíduos infectados pelo vírus, mas assintomáticos. No entanto, muitos portadores do vírus sem sintomatologia neurológica podem ter carga proviral elevada, ativação de linfócitos T CD4+ e CD8+ e altos níveis de IFN-γ e TNF-α, como acontece nos pacientes com MAH/PET, sugerindo que eles sejam as pessoas em risco de desenvolver a mielopatia.

Em geral, a doença tem evolução lenta e progressiva. As manifestações principais são paraparesia espástica progressiva, fraqueza e parestesia nos membros inferiores, distúrbios esfincterianos, impotência, dor lombar baixa com irradiação para as pernas e perda da sensibilidade vibratória nos pés. Em 1990, a OMS definiu como critério diagnóstico da MAH/PDT a presença de paraparesia espástica lentamente progressiva, causada por mielopatia simétrica envolvendo predominantemente

os tratos piramidais, associada a anticorpos anti-HTLV-1 no soro e/ou no liquor. Em 2006, foram propostos novos critérios, e os níveis de acerto diagnóstico foram considerados como definido, provável ou possível, conforme mostrado no Quadro 26.14.

As lesões são bilaterais, simétricas e mais intensas na medula torácica inferior; nos casos de longa duração, há atrofia da medula espinhal, especialmente nos segmentos torácicos inferiores. Os achados microscópicos são desmielinização e perda de axônios nos funículos laterais, particularmente nos tratos piramidais, funículos anteriores e, de modo menos acentuado, na parte medial dos funículos posteriores (Figura 26.88); associam-se infiltrado linfocitário perivascular (T CD4+ e T CD8+), migração de macrófagos e gliose. Com o tempo, há predomínio de linfócitos T CD8+, que são responsáveis pela destruição dos linfócitos CD4+ infectados. Em casos de longa evolução, há espessamento e hialinização da parede de pequenos vasos e redução do infiltrado inflamatório. Os neurônios ficam em geral preservados. A leptomeninge mostra intensa fibrose e infiltrado mononuclear perivascular. O diagnóstico pode ser confirmado pela detecção do DNA proviral ou do RNA viral por PCR ou hibridação *in situ* em linfócitos T CD4+ perivasculares.

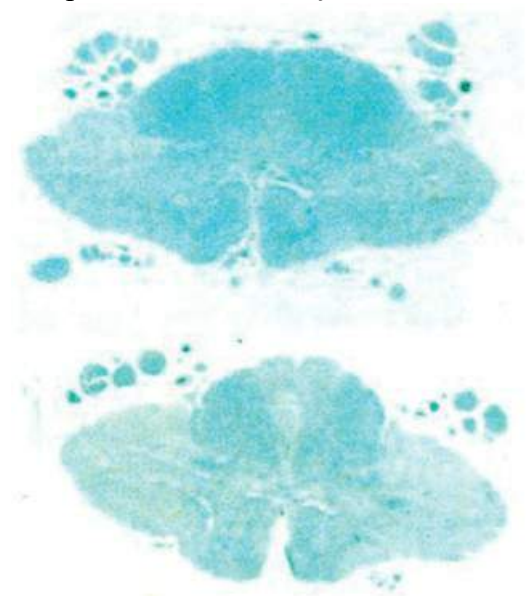



Figura 26.88 MAH/PET. Medula espinhal torácica mostrando perda da mielina e atrofia dos funículos laterais e, em menor grau, dos funículos anteriores e da parte medial dos funículos posteriores, particularmente dos segmentos inferiores (parte inferior da figura). Coloração para mielina.

Infecção pelo HIV

Ver Capítulo 33.

■ Infecções por fungos

As infecções fúngicas do SNC podem acometer indivíduos imunocompetentes ou imunossuprimidos. Nas últimas décadas, a incidência tem aumentado por causa do número maior de indivíduos debilitados e imunossuprimidos, sobretudo pela expansão da AIDS e pela ampla utilização de terapia imunossupressora. Na maioria dos casos, o envolvimento do SNC é secundário à disseminação hematogênica a partir de um foco pulmonar ou no trato digestivo e, ocasionalmente, de outros órgãos, de próteses de valvas cardíacas ou da extensão direta de estruturas cranianas. Em alguns casos, não se consegue determinar o foco primário. A morfologia e o tamanho do fungo determinam o padrão de lesão no SNC. Fungos pequenos, como *Blastomyces*, *Coccidioides*, *Paracoccidioides*, *Histoplasma*, *Cryptococcus* e *Candida* atingem arteríolas e capilares, produzindo leptomeningite. Pseudo-hifas de tamanho intermediário, como as da *Candida*, ocluem pequenos vasos, resultando em focos de necrose isquêmica que se transformam em abscessos. Hifas de grandes dimensões, como as de *Arpegillus*, *Cephalosporium*, *Cladosporium* e *Zygomyces* obstruem artérias de calibre intermediário e grande, originando grandes infartos. Dependendo do tipo de fungo e do estado imunitário do hospedeiro, podem ser encontrados vários padrões de lesões: abscesso, inflamação granulomatosa por vezes formando lesão pseudotumoral, vasculite com necrose isquêmica e reação inflamatória escassa ou ausente, esta última em pacientes gravemente imunossuprimidos. Os fungos são facilmente identificados pelas técnicas de PAS e Grocott ou GMS, além da imuno-histoquímica.

Quadro 26.14 Critérios diagnósticos da mielopatia associada ao HTLV-1/paraparesia espástica tropical (MAH/PET)*
Definido

Paraparesia espástica progressiva, com deficiência no andar em grau suficiente para ser percebida pelo paciente. Alterações sensoriais ausentes ou discretas. Distúrbios esfincterianos podem ou não estar presentes
Anticorpos anti-HTLV-1 no soro e no liquor, com confirmação por *western blot*, e/ou detecção do DNA proviral por PCR no soro e/ou no liquor
Exclusão de outras doenças que se assemelhem à MAH/PET
Provável
Apresentação monossintomática: espasticidade ou hiper-reflexia nos membros inferiores ou sinal de Babinski isolado, com ou sem discretos sinais ou sintomas sensoriais, ou bexiga neurogênica (confirmada por estudos neurodinâmicos)
Anticorpos anti-HTLV-1 no soro e/ou no liquor, com confirmação por *western blot*, e/ou detecção do DNA proviral por PCR no soro e/ou no liquor
Exclusão de outras doenças que se assemelhem à MAH/PET
Possível
Apresentação clínica completa ou incompleta
Anticorpos anti-HTLV-1 no soro e/ou no liquor, com confirmação por *western blot*, e/ou detecção do DNA proviral por PCR no soro e/ou no liquor
Não exclusão de outras doenças que se assemelhem à MAH/PET

*Extraído de Castro-Costa *et al*., 2006.

Aspergilose

O *Aspergillus* é fungo com hifas cujos septos são dispostos a intervalos regulares, com 4 a 12 μm de diâmetro, ramificadas em ângulo agudo unidirecional. O fungo infecta geralmente indivíduos debilitados, especialmente em uso de corticoides, imunossupressores e antibióticos de largo espectro, além de pacientes submetidos a cirurgia cardíaca ou neurocirurgia e usuários de drogas. É a infecção mais comum em indivíduos transplantados, principalmente de medula óssea. O SNC é acometido a partir da disseminação hematogênica de foco pulmonar ou no trato digestivo, ou da extensão local a partir dos seios paranasais ou de outras estruturas cranianas. A maioria dos casos é causada pelo *Aspergillus fumigatus*, enquanto o *Aspergillus flavus* e o *Aspergillus nidularis* são os principais responsáveis, respectivamente, por infecções a partir dos seios paranasais e por inflamação granulomatosa.

O fungo é angiotrópico, invade a parede vascular e, por meio da produção de elastase, destrói a limitante elástica interna, causando aneurisma e trombose, principalmente no território das artérias cerebrais anterior e média, com necrose hemorrágica focal de poucos milímetros a alguns centímetros (aspergilose cerebrovascular). No início, há necrose isquêmica e hemorragia, de permeio a quantidade variável de neutrófilos. Posteriormente, a lesão evolui para cerebrite e formação de abscesso. Lesões necrótico-hemorrágicas múltiplas e abscessos formam-se nos casos de disseminação hematogênica. Em outros casos, há inflamação crônica granulomatosa fibrosante com células epitelioides e gigantes, comprometendo os lobos frontais e temporais, mais evidente após extensão local a partir de estruturas cranianas. Por propagação a partir dos seios paranasais, é comum haver invasão da órbita, base do crânio, fossas anterior, média e posterior do crânio e região parasselar (aspergilose rinocerebral). Em indivíduos imunossuprimidos, pode faltar a reação inflamatória, encontrando-se as hifas de permeio a extensa necrose.

As manifestações clínicas resultam da destruição do tecido nervoso e do efeito de massa produzidos pelas áreas necrótico-hemorrágicas, levando a manifestações focais (hemiparesia, convulsões e reflexo plantar extensor) e hipertensão intracraniana.

Mucormicose (zigomicose)

É causada por fungos da família Mucoraceae (gêneros *Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia*, *Cunninghamella*); a grande maioria é devida ao gênero *Rhizopus (R. arrhizus* e *R. oryzae),* seguida pelo gênero *Mucor*. O fungo apresenta-se como hifas não septadas, espessas, ramificadas em ângulo reto, medindo 6 a 20 μm de diâmetro. Pacientes diabéticos, sobretudo com cetoacidose grave, são os mais suscetíveis a essa modalidade de infecção, geralmente a partir de um foco na pele da face, mucosa nasal ou seios paranasais. Em outros indivíduos, o acometimento do SNC surge da disseminação hematogênica de um foco primário pulmonar ou no trato digestivo, em geral associado a acidose metabólica, imunossupressores (p. ex., leucemia e

transplantes de medula óssea), agentes citotóxicos e outros medicamentos.

Clinicamente, a mucormicose tem evolução rápida, com óbito em poucos dias. Surgem cefaleia, rigidez de nuca, convulsões, afasia, hemiplegia, confusão mental e coma, secundários à infiltração meníngea e à necrose pelas lesões vasculares. Na forma rinocerebral, são observados ainda secreção nasal sanguinolenta, proptose, edema palpebral e da córnea e oftalmoplegia unilateral.

Nas formas localizadas, encontradas em diabéticos, o envolvimento do SNC ocorre, usualmente, por extensão de lesões cutâneo-mucosas faciais, com invasão da órbita e das fossas anterior e média do crânio, atingindo artérias e veias locais e, posteriormente, a região orbitofrontal medial (*forma rinocerebral*). Os fungos são angiotrópicos e invadem a parede da artéria carótida interna, o seio cavernoso, vasos da leptomeninge e do tecido nervoso, produzindo trombose, obstrução vascular e necrose hemorrágica. Nas formas de disseminação hematogênica, são atingidas estruturas subcorticais profundas. Nas margens da lesão, encontra-se infiltrado inflamatório neutrofílico e, às vezes, células gigantes multinucleadas isoladas.

Candidíase

Os fungos do gênero *Candida* formam pseudo-hifas não septadas, assim designadas porque as estruturas alongadas não são filamentos ou hifas, mas correspondem a cadeias de células individuais alongadas justapostas, associadas a esporos arredondados ou ovalados medindo 2 a 3 μm de diâmetro. O SNC é acometido frequentemente por *Candida* como infecção oportunista por disseminação hematogênica a partir da cavidade oral e do esôfago, por via intravenosa ou após cirurgia cardíaca. Condições predisponentes incluem antibioticoterapia, tratamento com corticoides, cateterismo, leucemia, linfoma, neutropenia, diabetes, uso de drogas e AIDS.

Na maioria dos casos, pelo aspecto diminuto e pela distribuição esparsa das lesões, os pacientes não apresentam manifestações clínicas. Quando presentes, decorrem do envolvimento da leptomeninge (sinais meníngeos pouco pronunciados) e, raramente, do parênquima cerebral nos casos de abscessos maiores (sinais neurológicos focais e síndrome de hipertensão intracraniana).

Quase sempre, as lesões no SNC são demonstradas apenas ao microscópio, distribuídas ora mais esparsamente, ora mais difusamente, nas substâncias cinzenta e branca, em geral no território das artérias cerebrais anterior e média. Nas fases iniciais, podem-se encontrar somente focos microscópicos de necrose hemorrágica e trombose dos pequenos vasos adjacentes. Com o passar do tempo, desenvolvem-se microabscessos ou abscessos maiores e, ocasionalmente, microgranulomas com ou sem necrose central.

Criptococose

Criptococose é micose profunda sistêmica, causada pelo *Cryptococcus neoformans*, fungo arredondado, medindo 5 a 20 μm de diâmetro, que se multiplica por brotamento simples. O fungo possui cápsula espessa e rica em polissacarídeos, que facilita sua identificação morfológica e contribui para sua virulência, por inibir a apresentação de antígenos, fagocitose, migração de leucócitos e produção de anticorpos. Há variação no diâmetro do fungo e na espessura da cápsula, sendo os maiores e com cápsula mais espessa associados a resposta inflamatória mais intensa. A resposta imunitária se faz por ativação de linfócitos T CD4+ e produção de IFN-γ. O aumento da frequência da neurocriptococose em imunossuprimidos (na AIDS é inclusive a micose oportunista mais comum, ocorrendo em 2 a 8% dos casos) indica ser a criptococose uma infecção geralmente oportunista, que acomete indivíduos debilitados, com linfoma, leucemia, em uso de corticoides, transplantados e pacientes com AIDS. Os indivíduos imunossuprimidos são quase sempre infectados pelo *C. neoformans*, enquanto nos imunocompetentes a doença é em geral causada pelo *C. gattii*. O SNC é acometido por disseminação hematogênica a partir de foco pulmonar, o qual pode não ter manifestações clínicas ou involuir antes do aparecimento do quadro neurológico. Admite-se que o *Cryptococcus* possa atravessar a barreira hematoencefálica via produção de uma metaloprotease que adere o fungo à superfície luminal do endotélio, seguida de internalização, transmigração e extrusão do fungo na face abluminal do endotélio.

A criptococose pode envolver isoladamente ou conjuntamente a leptomeninge e o tecido nervoso, dependendo o tipo de lesão da resposta imunitária do hospedeiro. *Leptomeningite criptocócica*, a forma mais comum, caracteriza-se por espessamento opalescente ou gelatinoso da pia-aracnoide, que se mostra com superfície externa escorregadia (Figura

26.89). A lesão afeta a convexidade e a base encefálicas. Aos cortes, nota-se alargamento da base dos sulcos, conferindo-lhes aspecto em "cálice invertido". Em alguns pacientes, surge *meningoencefalite pseudocística disseminada* (ver Figura 33.12), na qual cistos gelatinosos perivasculares, lembrando "bolhas de sabão", formados a partir da extensão da infecção da leptomeninge para os espaços perivasculares, são identificados no córtex cerebral, nos núcleos da base, no tálamo e no tronco encefálico. Nesses casos, mais comuns em imunossuprimidos, a reação inflamatória é ausente ou mínima, sendo representada por poucos mononucleares (incluindo macrófagos) e células gigantes multinucleadas. Numerosos fungos são encontrados no interior de macrófagos, células gigantes e cistos, facilmente reconhecidos nas colorações de mucicarmim, PAS e GMS (Figura 26.90). A cápsula do fungo é a responsável pelo aspecto gelatinoso visto macroscopicamente. A parede do cisto é constituída por tecido nervoso distendido, em geral em torno de um vaso, sem reação inflamatória e/ou glial. Nos indivíduos imunocompetentes, podem ser encontradas também lesões meníngeas e parenquimatosas caracterizadas por inflamação crônica granulomatosa com área central de necrose, limitada à letomeninge (*leptomeningite granulomatosa criptocócica*) ou ao encéfalo ou medula espinhal (*encefalite* ou *mielite granulomatosa criptocócica*), com confluência ou não dos granulomas, no primeiro caso constituindo lesão tumoral com efeito de massa denominada *criptococoma*.

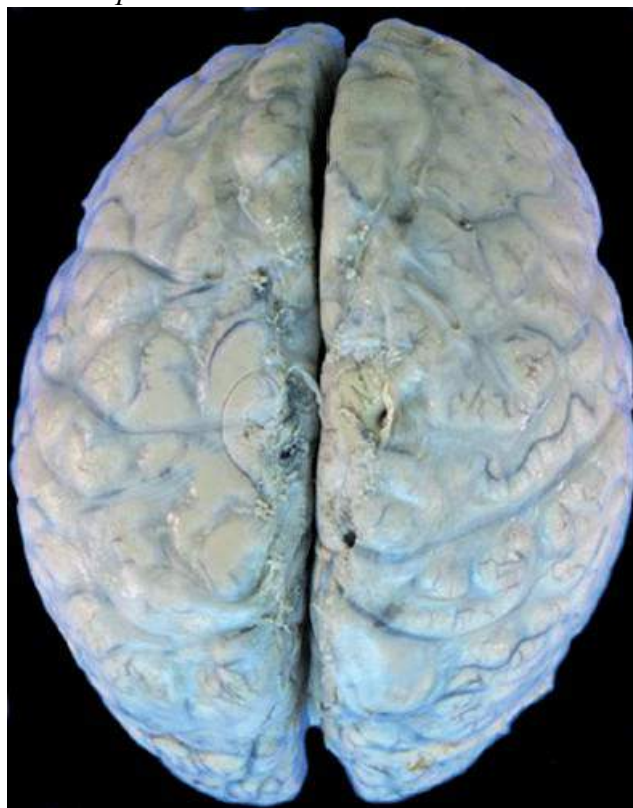



Figura 26.89 Lepromeningite criptocócica. Observar o aspecto opalescente da leptomeninge.

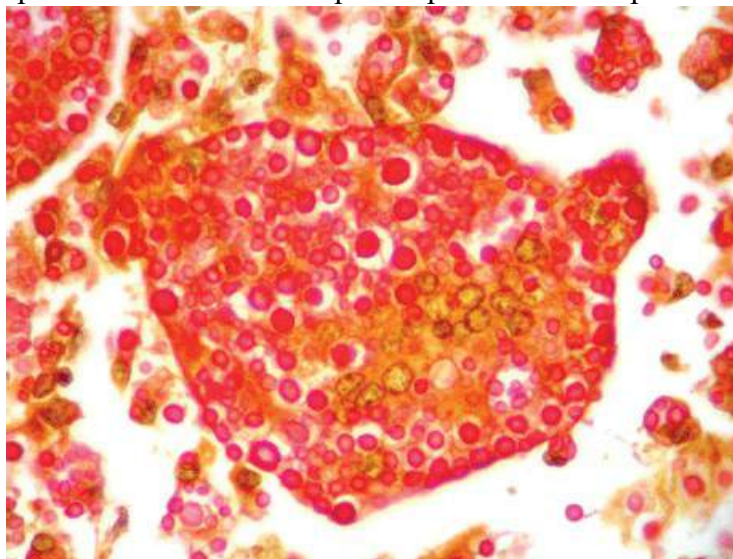



Figura 26.90 Leptomeningite criptocócica. Célula gigante multinucleada contendo numerosos fungos. Coloração pelo método do mucicarmim.

Os sinais e sintomas variam conforme o tipo da lesão. Os casos de leptomeningite e meningoencefalite pseudocística disseminada têm evolução subaguda ou crônica, progressiva, com períodos de remissão e exacerbação. Cefaleia e hipertensão

intracraniana, sem hidrocefalia, são frequentes e devidas provavelmente à grande quantidade de fungos nas vilosidades aracnóideas, resultando em obstrução intermitente da circulação liquórica. Nos casos de maior sobrevida, pode haver hidrocefalia por obstrução da circulação liquórica na base encefálica por fibrose e, eventualmente, paralisia de nervos cranianos. Nos pacientes com criptococoma, surgem sinais neurológicos focais e de hipertensão intracraniana.

Paracoccidioidomicose

Ver Capítulo 34.

Outras micoses

Outras infecções fúngicas menos comuns são a coccidioidomicose (leptomeningite crônica granulomatosa), histoplasmose (leptomeningite ou granulomas microscópicos ou confluentes) e feohifomicose (causada por diferentes gêneros de fungos melanizados, produzindo abscesso ou leptomeningite), blastomicose norte americana (leptomeningite purulenta, abscesso e lesão pseudotumoral granulomatosa necrosante) e pseudoallescheriose (infarto hemorrágico evoluindo para abscesso ou leptomeningite).

■ Infecções por protozoários

Amebíase

No SNC, a amebíase causada por amebas de vida livre pode produzir dois tipos de doença: (1) infecção fulminante, rapidamente progressiva, denominada meningoencefalite amebiana primária, produzida pela *Naegleria fowleri*; (2) doença crônica, lentamente progressiva, conhecida como encefalite amebiana granulomatosa, causada por várias espécies de *Acanthamoeba* e pela *Balamuthia mandrillaris*, ambas oportunistas. Relatos de infecção no SNC, na pele, nos pulmões e nos olhos por amebas têm aumentado nas últimas décadas, coincidindo com a identificação, cultura e isolamento do microrganismo. Em 2001, foi descrito o primeiro e único caso humano de encefalite necrosante e hemorrágica focal em indivíduo imunocompetente, causada pela *Sappinia diploidea*, uma ameba binucleada, recentemente reclassificada como *Sappinia pedata*. A lesão foi ressecada cirurgicamente, e o paciente teve evolução clínica favorável. No raro abscesso amebiano cerebral causado pela *Entamoeba histolytica*, os trofozoítos atingem o SNC pela via hematogênica, a partir de lesão intestinal, hepática ou pulmonar.

A *meningoencefalite amebiana primária* é causada pela *Naegleria fowleri*. Surge em indivíduos imunocompetentes, sobretudo em crianças e adultos jovens, que adquirem a infecção em piscinas, represas e lagoas de água morna, especialmente nos meses quentes. Foram registrados mais de 300 casos em várias partes do mundo, inclusive no Brasil. As amebas aderem e penetram no neuroepitélio olfatório da mucosa nasal e, através dos filamentos dos nervos olfatórios, ultrapassam a lâmina crivosa do etmoide e atingem os bulbos olfatórios e, a partir daí, a região frontobasal do encéfalo. A invasão tecidual é facilitada por uma proteína na superfície da ameba que se liga à fibronectina, permitindo o acesso do parasito à matriz extracelular. O período de incubação varia de 2 a 15 dias.

Em modelos experimentais, os trofozoítos atingem o encéfalo aproximadamente 72 h após a inoculação intranasal. O número de parasitos aumenta nas 24 h seguintes, provavelmente devido à proliferação das amebas, tendo início reação inflamatória mediada pela micróglia, com liberação de IL-1β, IL-6 e TNF-α. Produtos de ativação do complemento exercem efeito quimiotático sobre neutrófilos. A ativação de neutrófilos pelo TNF-α aumenta o poder amebicida dessas células. A capacidade invasiva e histolítica dos parasitos depende de enzimas (fosfolipases, cisteína proteases, elastase), fatores hemolíticos e proteínas capazes de formar poros na membrana celular das células-alvo, denominadas *naegleriaporos*. Estas proteínas ficam contidas em grânulos junto com outras proteínas com ação enzimática proteolítica e lipolítica. Liberação dessas substâncias após contato com as células do hospedeiro facilita a invasão do tecido nervoso. Outro mecanismo de lesão celular se dá por meio de estruturas denominadas “taças de alimentação”, localizadas na superfície da ameba, capazes de ingerir partes da célula. A rápida destruição das células responsáveis pela resposta imunitária pelos naegleriaporos pode explicar a ineficácia do sistema de defesa em impedir a invasão tecidual. Contudo, a presença de grande número de trofozoítos estimula o afluxo contínuo de células inflamatórias, contribuindo para aumentar o dano tecidual por meio da liberação de moléculas de O_2 reativas, óxido nítrico e enzimas proteolíticas.

Os trofozoítos possuem também mecanismos de escape da resposta imunitária. Diversas cinases de proteínas na superfície da ameba são capazes de inibir a lise mediada pelo complemento, possivelmente por meio de vesiculação e remoção do complexo lítico C5b-C9 da membrana celular da ameba.

Macroscopicamente, há congestão e edema cerebrais intensos, leptomeninge opaca ou mesmo purulenta na base encefálica, necrose e hemorragia, principalmente no córtex orbitofrontal e nos bulbos e nos tratos olfatórios. Há infiltrado inflamatório de neutrófilos e mononucleares na leptomeninge e nos espaços perivasculares corticais, além de áreas necrótico-hemorrágicas permeadas por numerosos trofozoítos, que são também encontrados nos espaços perivasculares, sem reação inflamatória. Os trofozoítos medem 10 a 20 μm e possuem um único núcleo central contendo cromatina finamente granular e nucléolo denso e esférico; nos cortes histológicos, a cromatina aparece como halo claro envolvendo nucléolo central. Trofozoítos podem ser confundidos com macrófagos. Os cistos medem 8 a 15 μm, mas não são encontrados nas lesões do SNC.

Os pacientes apresentam quadro clínico agudo meningítico, crises convulsivas e sinais neurológicos focais, com

evolução para coma, quase sempre fatal, dentro de 7 a 10 dias. O diagnóstico diferencial deve ser feito com meningoencefalite bacteriana purulenta aguda. O exame do liquor mostra pleocitose com numerosos polimorfonucleares e hemácias, além de níveis aumentados de proteínas e baixos ou normais de glicose; trofozoítos móveis podem ser observados no exame a fresco. Esfregaços do liquor corados por Giemsa ou Wright e cultura de suspensão do liquor em meios apropriados permitem a identificação das amebas. Outros meios diagnósticos (liquor e biópsia cerebral) incluem imunofluorescência indireta, imuno-histoquímica, microscopia eletrônica e PCR.

A *encefalite amebiana granulomatosa* é causada por várias espécies do gênero *Acanthamoeba* e pela *Balamuthia mandrillaris*, que são patógenos oportunistas também encontrados amplamente no solo e na água, capazes de causar doença subaguda ou crônica em pacientes imunossuprimidos (p. ex., após transplantes de órgãos ou na AIDS) ou em indivíduos cronicamente debilitados e, por vezes, em pessoas imunocompetentes. A *Acanthamoeba* infecta primariamente pacientes imunossuprimidos, enquanto a *Balamuthia mandrillaris*, além de indivíduos imunossuprimidos, ocorre também em pessoas imunocompetentes, especialmente crianças e idosos.

Mais de 200 casos de encefalite amebiana granulomatosa já foram registrados na literatura. A doença surge em qualquer grupo etário. Os pacientes não referem banhos em piscinas ou em lagoas, admitindo-se que os parasitos, através do neuroepitélio olfatório, soluções de continuidade ou úlceras cutâneas e pulmões, atinjam o SNC por via hematogênica. Além do SNC, pele, pulmões, fígado, rins e pâncreas podem ser acometidos. O período de incubação varia de semanas a meses. O modo pelo qual os trofozoítos atravessam a barreira hematoencefálica parece depender de moléculas do parasito, como proteína ligante da manose e serinoproteases, a primeira promovendo adesão entre a ameba e a célula endotelial e, a segunda, produzindo degradação das proteínas associadas às junções íntimas Z0-1 e ocludina. A patogênese das lesões provocadas pela *Acanthamoeba* e *Balamuthia* no SNC parece similar à da *Naegleria*, tendo sido demonstrada a presença de estruturas semelhantes às “taças de alimentação” na superfície da ameba, capazes de ingerir partes da célula, além da produção de serino e cisteinoproteases, metaloproteinases, peptidases, hidroxilases e fosfolipases que promovem degradação da matriz extracelular e necrose parenquimatosa e vascular. Imunoglobulinas e componentes do complemento promovem o reconhecimento das amebas por neutrófilos, macrófagos e provavelmente linfócitos. A via alternativa do complemento e a formação de anticorpos estimulam a liberação de enzimas lisossômicas e de espécies reativas derivadas do O_2, resultando em destruição dos parasitos. A tendência à formação de granulomas sugere a participação da resposta imunitária celular.

A doença tem curso insidioso, de várias semanas a meses, sendo as manifestações clínicas caracterizadas por sinais e sintomas de irritação meníngea, distúrbios do comportamento, crises convulsivas, sinais neurológicos focais, confusão mental, sonolência e síndrome de hipertensão intracraniana, evoluindo para o óbito.

O quadro morfológico é de meningoencefalite granulomatosa e purulenta multifocal, com edema, necrose e hemorragia, mais nos hemisférios cerebrais; muitas vezes, tem efeito de massa. Histologicamente, encontram-se infiltrado inflamatório de mono e polimorfonucleares e macrófagos espumosos nas meninges e no encéfalo, vasculite com necrose fibrinoide e trombose, manguito inflamatório perivascular e células gigantes com esboço granulomatoso. Nos pacientes imunossuprimidos, a reação inflamatória é escassa. Trofozoítos e cistos amebianos podem ser encontrados na parede ou em torno de vasos, ou em áreas livres de reação inflamatória. Os trofozoítos devem ser diferenciados de macrófagos em virtude do seu nucléolo central volumoso e da sua localização na parede ou em torno de vasos. Os trofozoítos e cistos da *Acanthamoeba* medem, respectivamente, 15 a 45 μm e 15 a 20 μm, enquanto os trofozoítos e cistos da *Balamuthia* medem, respectivamente, 12 a 60 μm e 6 a 30 μm. O achado de formas bi ou trinucleadas e de múltiplos nucléolos sugere *Balamuthia mandrillaris*. Imunofluorescência indireta, imuno-histoquímica, microscopia eletrônica e PCR podem ser utilizadas para caracterizar as espécies de amebas em amostras de tecido ou a partir de cultura.

Malária | Toxoplasmose | Doença de Chagas

Ver Capítulo 34.

■ Infecções por helmintos

Neurocisticercose

A neurocisticercose (NC) é causada por larvas (cisticercos) da *Taenia solium* no SNC. A ingestão de alimentos ou água contaminados por ovos eliminados nas fezes pelo verme adulto é praticamente o único modo de adquirir a cisticercose, sendo necessário, portanto, contato próximo com um portador de teníase. A NC é a neuroparasitose humana mais frequente e mais amplamente disseminada, endêmica na maioria dos países em desenvolvimento, associada a falta de saneamento básico, higiene precária e criação doméstica de porcos. No entanto, a doença é frequente também em algumas comunidades de imigrantes em países desenvolvidos (p. ex., no sudoeste dos EUA). Em estudos de necrópsia, a frequência varia de 0,1 a 3,6% em diversos países da América Latina, África e Ásia.

Os ovos desenvolvem-se em embriões hexacantos ou oncosferas que penetram na circulação sanguínea através do

intestino delgado, depositando-se no SNC, músculos esqueléticos, tecido subcutâneo, miocárdio e globo ocular. Cerca de 2 a 3 meses depois, os embriões transformam-se em larvas encistadas (cisticercos). O *Cysticercus cellulosae* permanece viável no SNC durante vários anos, período que pode ser mais curto ou mais longo, dependendo, entre outros fatores, da maior ou menor tolerância imunológica do hospedeiro.

Embora o cisticerco contenha grande número de antígenos, reação inflamatória ao parasito é geralmente discreta ou ausente. Somente após a morte do cisticerco é que há exposição maciça de antígenos, intensificação da resposta imunitária e da reação inflamatória, que coincide com o aparecimento ou agravamento dos sintomas. Pouco se sabe sobre as razões da existência dessa tolerância imunitária inicial e quais seriam os antígenos responsáveis pela intensificação da reação inflamatória. Como em outras infecções crônicas, o parasito permanece viável durante muitos anos, podendo ocorrer modulação da resposta imunitária do hospedeiro. NC é associada com resposta imunitária mediada por linfócitos B e T, plasmócitos, macrófagos e mastócitos que secretam citocinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias. Parasitos viáveis induzem resposta Th2 e citocinas reguladoras IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, suprimindo a resposta Th1 do hospedeiro. Em contraste, a morte do cisticerco associa-se predominantemente a citocinas Th1, incluindo IFN-γ, TNF-α, IL-2, IL-6, IL-12, IL-17, IL-18 e IL-23. Assim, a resposta Th1 tem papel dominante na NC sintomática, enquanto a resposta Th2 predomina na NC assintomática. A evasão do sistema imunitário pelo parasito pode resultar de: (1) isolamento dos antígenos glicoproteicos mais importantes no interior da vesícula, sem contato com o hospedeiro; (2) ligação da fração C1q do complemento ao antígeno B do parasito, inibindo a via clássica de ativação do complemento.

A forma mais encontrada é o *C. cellulosae*, no qual uma vesícula arredondada ou ovalada, medindo 5 a 15 mm, de parede fina, translúcida, contém um escólex invaginado (*estágio vesicular*, Figuras 26.91 e 26.92). A forma menos comum (10% dos casos) é o *Cysticercus racemosus* (do latim *racemus* = cacho de uvas), que é maior (4 a 12 cm), não tem escólex e aparece como vesículas múltiplas de tamanhos diversos, aderidas umas às outras, como cachos de uvas (Figura 26.93). Admite-se que essa forma se origine da segmentação e/ou do brotamento de novas vesículas, com expansão gradual de cada uma e desaparecimento do escólex. A coexistência no mesmo paciente das duas formas (*C. cellulosae* e *C. racemosus*) e o achado de formas de transição sugerem que a segunda se origina da primeira. Histologicamente, a parede da vesícula apresenta três camadas: (1) camada cuticular eosinófila, mais externa, de contorno liso (*C. cellulosae*) ou contendo pequenas protrusões arredondadas (*C. racemosus*); (2) camada celular, intermediária, com aspecto epitelioide estratificado; (3) camada reticular, mais interna e mais espessa, contendo fibrilas arranjadas frouxamente, canalículos excretórios e corpúsculos calcários pequenos, arredondados ou ovalados. Quando ocorre morte do cisticerco, a parede da vesícula ainda pode ser reconhecida como estrutura eosinófila, antes de sua desintegração progressiva (*estágio necrótico*). Em torno da larva necrótica, há edema e infiltrado de mononucleares e células gigantes do tipo corpo estranho. Externamente, existe fibrose que ocupa toda a lesão, até transformá-la em um nódulo fibroso denso que se calcifica em 58 a 65% dos casos (*estágio de nódulo fibrocalcificado*), envolvido por gliose. O processo de degeneração e necrose do cisticerco até o nódulo fibrocalcificado dura de poucas semanas a alguns anos.

Figura 26.91 Neurocisticercose. Múltiplos cisticercos viáveis no córtex cerebral.

Os cisticercos situam-se em qualquer parte do encéfalo e das meninges, havendo localizações preferenciais para o *C. cellulosae* e o *C. racemosus*. A sede mais comum do *C. cellulosae* é no espaço subaracnóideo da face superolateral

dos hemisférios cerebrais (70% dos casos), seguido pelo tecido nervoso encefálico (35%), principalmente no córtex cerebral e na junção do córtex com a substância branca subcortical, e cavidades ventriculares (16%), sobretudo no IV ventrículo. A medula espinhal é afetada raramente. Alguns casos têm mais de uma localização. O *C. racemosus* situa-se em geral nas cisternas basais, cavidades ventriculares (principalmente nos ventrículos laterais) e no sulco lateral. O número de cisticercos varia amplamente, sendo solitários em 20 a 53% dos casos. Quando múltiplos, encontra-se geralmente pequeno número de larvas. Nas cisterna basais, a intensa reação inflamatória e fibrosante induzida pelo *C. racemosus* resulta em espessamento difuso da leptomeninge na base do encéfalo (*leptomeningite cisticercótica*) , podendo obstruir as aberturas laterais e mediana do IV ventrículo e encarcerar e comprimir nervos cranianos. Pode haver ainda extensão da inflamação à parede de artérias de médio e pequeno calibres, causando redução da luz por arterite, fibrose intimal, trombose, depósitos intimais semelhantes aos da aterosclerose e vasoespasmo, podendo ocorrer infarto cerebral.

Figura 26.92 Neurocisticercose. Cisticerco viável no córtex cerebral. Ausência de reação inflamatória em torno do parasito.

Figura 26.93 Neurocisticercose, forma racemosa. Agrupamento de vesículas múltiplas de tamanhos diversos, desprovidas de escólex.

A NC apresenta-se nas formas descritas a seguir.

▸ **NC assintomática.** Em estudos de necrópsias, é a forma mais comum de NC, correspondendo a 55% dos casos. Em séries clínicas, 26 % dos pacientes são assintomáticos. Essa diferença se explica pela seleção distinta dos pacientes nas duas séries: a de necrópsias refletindo a baixa frequência de NC sintomática em pacientes provenientes de um hospital geral; e a outra, revelando a elevada frequência de NC sintomática em pacientes provenientes de clínicas neurológicas e neurocirúrgicas. A localização habitual dos cisticercos nas formas assintomáticas é o espaço subaracnóideo da convexidade cerebral e, menos comumente, o córtex cerebral, sendo encontrados isoladamente ou em pequeno número.

▸ **NC sintomática.** As manifestações clínicas da NC dependem do cisticerco presente (*C. cellulosae* ou *C. racemosus*), de cistos viáveis ou necróticos/fibrocalcificados, da localização e do número de cistos, da diversidade genética do parasito, do gênero do hospedeiro e do grau de reatividade imunitária. As consequências sobre o SNC e seus envoltórios dependem da combinação desses elementos, resultando em processos inflamatórios, compressivos e obstrutivos. Compressão deve-se ao efeito de massa produzido por um cisticerco volumoso ou por grande número de cisticercos pequenos. Obstrução origina-se

de bloqueio da circulação liquórica por cisticercos nos ventrículos ou no espaço subaracnóideo; mais frequentemente, entretanto, a obstrução deve-se à formação de granulações subependimárias, nos casos de NC ventricular, e por leptomeningite cisticercótica.

▸ **Crises convulsivas.** É a apresentação mais comum (50 a 70% dos pacientes com NC), sendo as convulsões a única manifestação em 18 a 36% dos casos. A NC é a principal causa de crises convulsivas em adultos (30% dos casos) de áreas onde a parasitose é endêmica. Número variável de cisticercos no córtex cerebral é o principal achado nesses pacientes. As crises convulsivas se iniciam, em geral, após o início da degeneração do cisticerco. Nos pacientes sem tratamento, quando ocorre a formação do nódulo fibrocalcificado após a morte do cisticerco, nota-se redução da frequência e da intensidade das crises convulsivas, ou mesmo seu desaparecimento, ao longo de 6 meses a alguns anos de acompanhamento. A associação entre crises convulsivas recorrentes e a esclerose hipocampal, a principal lesão observada na epilepsia do lobo temporal, tem sido relatada, podendo ser coincidência ou, segundo outros, causalmente relacionada.

▸ **Hipertensão intracraniana.** É a segunda causa de NC sintomática (25% dos casos de NC). É causada pelo *C. cellulosae* (mais raramente pelo *C. racemosus*), geralmente único, nas cavidades ventriculares, principalmente no IV ventrículo. Pode haver obstrução intermitente da circulação liquórica, indicando movimentação da pequena vesícula no interior dos ventrículos em resposta à movimentação da cabeça do paciente (síndrome de Bruns), ou obstrução permanente e progressiva, relacionada com a morte da larva e sua aderência à parede ventricular próximo aos orifícios de drenagem do liquor e/ou com o aparecimento de granulações subependimárias. Morte súbita por hidrocefalia aguda pode ocorrer em alguns pacientes devido a bloqueio do aqueduto cerebral ou do IV ventrículo por larvas viáveis ou em necrose. Outra causa de hipertensão intracraniana é a leptomeningite cisticercótica na base do encéfalo, que obstrui as aberturas laterais e mediana do IV ventrículo e causa hidrocefalia. Raramente, crises convulsivas e hipertensão intracraniana podem ser causadas por encefalite cisticercótica, uma variante da forma disseminada da NC, quando existem centenas de cistos necróticos envolvidos por edema e infiltrado inflamatório. Admite-se que a resposta imunitária do hospedeiro é que produz a necrose dos cisticercos. Acometimento predominante em crianças e mulheres jovens sugere fatores hormonais na modulação da resposta imunitária.

▸ **Sinais neurológicos focais.** São menos comuns e causados por: (1) grandes cistos que comprimem estruturas do tronco encefálico ou intrarraquidianos (1,6 a 5,4% dos casos de NC), com sinais piramidais, déficit sensitivo, disfunção do tronco encefálico, dor radicular, para ou quadriparesia; (2) compressão de nervos cranianos pela leptomeningite, resultando em distúrbios visuais e outros déficits; (3) lesões arteriais associadas ou não à leptomeningite cisticercótica causando infartos lacunares no território das artérias lentículo-estriadas ou, menos comumente, infartos maiores no território superficial ou profundo da artéria cerebral média, artéria carótida interna ou artéria cerebral anterior. Os pacientes apresentam hemiparesia, hemiplegia ou ataque isquêmico transitório.

▸ **Déficit cognitivo.** É mais frequente do que se suponha, possivelmente porque o baixo desempenho cognitivo pode ser erroneamente atribuído ao baixo nível educacional. O déficit varia de desempenho inferior em testes neuropsicológicos (25 a 45% dos pacientes) a demência (12,5%). Não há correlação entre o grau de comprometimento cognitivo e o número ou a localização de cistos no encéfalo. Contudo, o deficit cognitivo é mais evidente em pacientes com cistos viáveis ou com cistos viáveis e em degeneração, sendo menor nos pacientes com cistos no estágio de nódulo fibrocalcificado, sugerindo que o transtorno cognitivo possa ser potencialmente reversível.

Equinococose (hidatidose)

Muito rara no Brasil (exceto em áreas rurais na região sul e sudoeste do Estado do Rio Grande do Sul), é causada pelo desenvolvimento, no fígado e, menos comumente, no pulmão ou outros órgãos, da larva de *Echinococcus granulosus* e *Echinococcus multilocularis*, este último restrito aos países do Hemisfério Norte. O ser humano pode se tornar o hospedeiro intermediário após ingestão acidental de ovos em alimentos contaminados com fezes de cães (o hospedeiro definitivo). Cerca de 1 a 2% dos casos de hidatidose apresentam envolvimento do SNC, a maioria em crianças e adolescentes. Na infecção do SNC pelo *E. granulosus*, pode haver ou não envolvimento de outros órgãos, enquanto no *E. multilocularis* o acometimento do SNC está associado a hidatidose hepática. Na equinococose policística, causada principalmente pelo *Echinococcus vogeli* e, em poucos casos, pelo *Echinococcus oligarthrus*, encontrada na região amazônica e na América Central, não foi relatado acometimento do SNC.

A localização preferencial do *E. granulosus* são os hemisférios cerebrais, em geral logo abaixo da superfície cerebral. Quando nos corpos vertebrais, mais na região torácica e no espaço extradural, podem comprimir a medula espinhal. Os cistos medem de 4 a 13,5 cm de diâmetro, são geralmente solitários, uniloculares, com parede lisa, semitransparente e preenchidos por líquido límpido; há também diminutos cistos secundários contendo depósito finamente granular de escólex ("areia hidátida"). A parede do cisto contém duas camadas: (1) externa ou ectocisto: cuticular ou quitinosa, estratificada, acelular, PAS positiva; (2) interna ou endocisto: germinal, delgada, revestida por células sinciciais achatadas, que origina os cistos secundários com os escólices. Quando íntegros, os cistos não produzem reação no tecido nervoso adjacente ou essa é escassa, sendo facilmente separados do cérebro à cirurgia. Quando ocorre degeneração do parasito, há inflamação do tipo corpo estranho associada a infiltração por neutrófilos e eosinófilos, envolvida por fibrose e, mais externamente, gliose. Pode haver

ruptura do cisto no espaço subaracnóideo durante a cirurgia, com disseminação secundária do parasito. As espécies de *Echinococcus* podem ser identificadas por sequenciamento do DNA mitocondrial e PCR.

Assim como o cisticerco, o equinococo possui mecanismos de evasão da resposta imunitária do hospedeiro: barreira mecânica exercida pelo ectocisto contra células do sistema imunitário, ativação policlonal de linfócitos por antígenos solúveis do parasito e redução da resposta imunitária celular associada a depleção de linfócitos T. Nos pacientes infectados pelo *E. granulosus*, citocinas Th1 associam-se a imunidade protetora, enquanto citocinas Th2 são responsáveis pela suscetibilidade à doença e complicações clínicas. Devido às suas grandes dimensões, os cistos simulam tumor cerebral, provocando sinais focais e hipertensão intracraniana.

Esquistossomose

Ver Capítulo 34.

▸ Doenças desmielinizantes

Este grupo de doenças caracteriza-se por alterações primárias na bainha de mielina normalmente constituída ou nos oligodendrócitos, que são as células responsáveis pela síntese e manutenção da mielina no SNC. Embora relativamente preservado no início, com o progredir do processo o axônio degenera em algumas doenças desmielinizantes, havendo perda axonal e redução do calibre dos remanescentes. Formação deficiente ou defeituosa de mielina ou impossibilidade de sua manutenção ocorrem nas leucodistrofias, a maioria com base genética. Lesão da bainha de mielina pode ser encontrada também em infecções virais (p. ex., leucoencefalite multifocal progressiva), doenças nutricionais (ver próximo tópico), em doenças metabólicas sistêmicas (mielinólise pontina central, ver adiante) e em intoxicações (doença de Marchiafava-Bignami, ver adiante). Neste tópico serão descritas as doenças desmielinizantes autoimunes (Quadro 26.15).

Quadro 26.15 Doenças desmielinizantes autoimunes
Esclerose múltipla e suas variantes (doença de Marburg e esclerose concêntrica de Baló)
Neuromielite óptica (doença de Dévic)
Encefalomielite disseminada aguda
Leucoencefalite hemorrágica aguda

Esclerose múltipla

Esclerose múltipla (EM) é a doença desmielinizante mais frequente e mais importante, afetando 2,5 milhões de pessoas no mundo todo. Indivíduos jovens, em torno dos 30 anos, são os mais acometidos. Início da doença na infância ou após os 50 anos é raro. As mulheres são acometidas mais do que os homens, na proporção de 2:1. A EM é mais comum nos EUA, Canadá, países da Europa, Austrália e Nova Zelândia e menos frequente na Ásia, África e em parte da América Latina (exceto na África do Sul, México, Cuba, Peru, Argentina, Uruguai, região extremo Sul do Chile e regiões Sul e Sudeste do Brasil, onde sua prevalência se aproxima daquela de alguns países europeus).

Várias evidências indicam que a EM é doença autoimune mediada por linfócitos T CD4+ contra um ou mais antígenos presentes na mielina (proteína básica da mielina, proteína proteolipídeo, glicoproteína oligodendrócito-mielina ou outro antígeno ainda não identificado) ou em oligodendrócitos. Segundo uma hipótese, reação autoimune seria determinada ou modulada por fatores genéticos e por infecções virais adquiridas na infância (p. ex., vírus Epstein-Barr), embora não se saiba como ocorreria tal interação entre fatores genéticos, vírus e sistema imunitário. A EM em um parente de primeiro grau aumenta o risco de desenvolver a doença em 10 a 20 vezes. A taxa de concordância da doença em gêmeos homozigotos é de 25 a 30%, contra apenas 2 a 5% em gêmeos dizigóticos. Entre os possíveis genes relacionados com a EM estão os do MHC II (particularmente a presença do alelo HLA-DRB1*1501) e, em menor grau, os genes ligados aos receptores de IL-7 e IL-2, genes associados com citocinas e quimiocinas (CXCR5, IL-12A, IL-12β, IL-12Rβ1) e genes associados com moléculas coestimuladoras (CD80, CD86, CD37), entre outros. Contudo, não se sabe exatamente como esses genes atuam na regulação da resposta imunitária e como interagem com fatores ambientais para causar a doença. Um desses fatores é exposição à luz solar, especificamente pelo fato de ser esta a responsável pela síntese de vitamina D na pele. Menor síntese de vitamina D resulta em maior risco de EM. Estudos recentes mostram que a vitamina D parece interagir especificamente com o alelo HLA-DRB1*1501, influenciando sua expressão. Relação entre o alelo HLA-DRB1*1501, vitamina D e exposição à luz solar pode ser um dos fatores que ajudam a explicar a distribuição geográfica da EM.

A reação imunitária presente nas lesões ativas da EM é do tipo Th1/Th17, com participação de linfócitos T CD4+, CD8+, células NK, macrófagos e micróglia ativados, células dendríticas, astrócitos, antígenos da classe II do MHC, receptores de Fc e complemento, ligante de Fas e Fas-L, perfurina e citocinas (IL-1, IL-2, IL-17, IL-22, TNF-α, IFN-γ). Linfócitos T ativados chegam ao SNC, aderem ao endotélio por meio de α4 integrinas (LFA-1, VLA-4) e seus receptores (ICAM-1, VCAM-1), além de selectinas e seus ligantes, permitindo o rolamento dos linfócitos sobre as células endoteliais. A migração através da barreira hematoencefálica é facilitada pela liberação de metaloproteinases, como a MMP-2 e MMP-9,

que clivam um receptor transmembranoso ligando os pés vasculares dos astrócitos à membrana basal. Linfócitos T CD4+ ativados são reativados após interação de seus receptores com antígeno(s) da mielina e/ou do oligodendrócito apresentado(s) pelas moléculas MHC II. Linfócitos T CD8+, macrófagos e micróglia são as células efetoras da resposta imunitária do tipo Th1 e estão presentes nas lesões iniciais da doença. Não se sabe, contudo, se a perda da mielina e de oligodendrócitos que ocorre nessa fase resulta de lesão inespecífica por meio de metaloproteases, citocinas, moléculas de O_2 reativas e óxido nítrico, ou se depende de agressão dirigida contra antígenos da mielina ou de oligodendrócitos. Há evidências de que a resposta imunitária humoral via linfócitos B também participa na gênese das lesões na EM. A proliferação clonal de linfócitos B resulta em produção de anticorpos, principalmente IgG, de anticorpos contra componentes da mielina e de oligodendrócitos, e de frações do complemento ativadas, os quais são encontrados no liquor. Entretanto, do mesmo modo que na imunidade celular, não se sabe se a destruição da mielina mediada por anticorpos e complemento é um fenômeno primário ou secundário – ou seja, se é mediada por anticorpos antiepítopos da mielina previamente íntegra ou mediada por anticorpos antiepítopos da mielina já lesada, a qual expõe sequências antigênicas. Neste último caso, ficaria a pergunta: o que determinaria a lesão primária da mielina?

Lesões semelhantes às da EM podem ser produzidas em modelos experimentais mediante imunização com mielina ou componentes da mielina ou por meio de transferência de linfócitos T sensibilizados (ver Capítulo 11). O mecanismo de destruição da mielina nesses modelos envolve resposta imunitária do tipo Th1/Th17, com participação de linfócitos T CD4+ e CD8+ e de macrófagos ativados, além da imunidade humoral, com envolvimento de anticorpos antimielina que ativam o complemento e promovem fagocitose via opsonização.

No início, encontram-se tumefação, vacuolização, fragmentação e separação da mielina do axônio, grande afluxo de micróglia e macrófagos (responsáveis por degradação enzimática e fagocitose da mielina) e apoptose de oligodendrócitos. A lesão fundamental é a *placa de desmielinização*, de extensão variável (poucos milímetros a vários centímetros), rósea (mais recente) ou cinza (mais antiga), de forma arredondada ou irregular, lobulada, de limites nítidos, levemente deprimida e de consistência firme (esclerose) em relação à substância branca adjacente, na substância branca de qualquer parte do SNC; é menos frequente e de identificação mais difícil na substância cinzenta cortical e subcortical. Reside de preferência na vizinhança das superfícies ventriculares, em geral próximo ao ângulo dorsolateral dos ventrículos laterais (Figura 26.94), e na região subpial. O nervo e o quiasma ópticos, o tronco encefálico e a medula espinhal são também comumente atingidos. Em raros casos, a placa, solitária ou múltipla, pode medir vários centímetros de diâmetro e exercer efeito de massa (forma pseudotumoral), podendo simular neoplasias e infecções.

A placa não contém mielina (Figura 26.95) ou a contém em quantidade escassa. Os axônios podem ser lesados já nas fases iniciais, havendo correlação entre a extensão do dano axonal e a intensidade da infiltração por linfócitos T CD8+, micróglia e macrófagos. Nas *placas ativas* encontram-se células granulogordurosas, infiltrado linfocitário perivascular e apoptose, com redução do número de oligodendrócitos. Há preservação da maioria dos axônios, mas pode ser observado tumefação axonal focal e acúmulo da proteína precursora do peptídeo β-amiloide, indicando alteração no fluxo axonal. Nas *placas inativas*, há diminuição do infiltrado inflamatório, proliferação astrocitária, perda axonal (60 a 70%), redução do calibre de axônios e desaparecimento de oligodendrócitos. A perda axonal ocorre também na substância branca e em áreas distantes da placa, refletindo a degeneração walleriana. Às vezes, em uma mesma placa encontram-se gliose na parte central e acúmulo de células granulogordurosas na periferia, indicando duas etapas do processo (inativo e ativo). Em outras placas, existe remielinização (40% das placas inativas), por proliferação de oligodendrócitos; a remielinização é geralmente incompleta, tendo nódulos de Ranvier mais curtos e com bainha de mielina mais fina e apagada, denominadas "placas de sombra". A desmielinização da substância cinzenta cortical cerebral é predominantemente subpial, embora possa estender-se às camadas intermediárias ou mais profundas, acompanhada de ativação microglial difusa e perda neuronal e axonal e de oligodendrócitos; a leptomeninge adjacente mostra infiltrado inflamatório linfocitário. Nos pacientes com sobrevida longa, encontra-se atrofia da substância branca cerebral, corpo caloso, tronco encefálico, medula espinhal e nervo e quiasma ópticos.

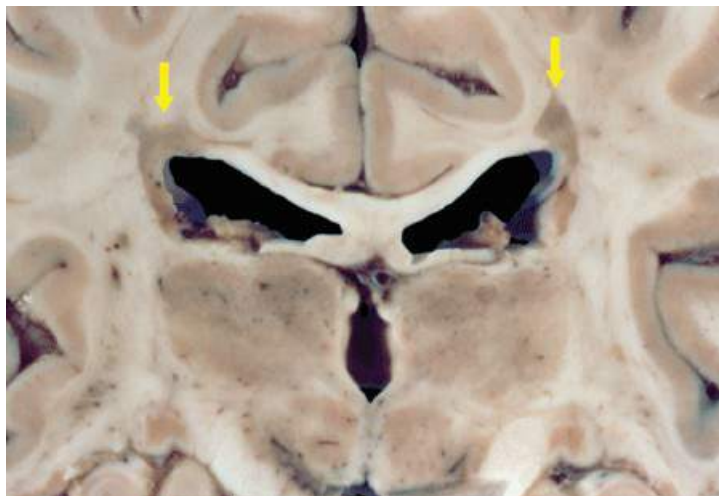



Figura 26.94 Esclerose múltipla. Placas acinzentadas, periventriculares, no ângulo dorsolateral dos ventrículos laterais (*setas*).

Figura 26.95 Esclerose múltipla. Medula cervical. Áreas de desmielinização (método de Spielmeyer para mielina).

A perda da função das fibras nervosas está relacionada com: (a) desmielinização, que resulta em bloqueio da condução saltatória pelo axônio desmielinizado; (b) capacidade limitada dos oligodendrócitos remanescentes e/ou neoformados de regenerar a bainha de mielina; (c) redução do número de axônios durante a progressão da doença, parecendo ser necessária perda superior a 30% para haver comprometimento funcional. Após desmielinização, há redistribuição e inserção de novos canais de Na^+ ao longo do axônio desmielinizado, podendo restabelecer a condução do impulso nervoso. Aumento no consumo de O_2 pela ATPase Na^+/K^+-dependente, responsável pela remoção do Na^+ intracelular, acompanha-se de aumento do número de mitocôndrias. No entanto, a inflamação adjacente aos axônios desmielinizados produz alterações estruturais em mitocôndrias e redução na atividade de proteínas da cadeia respiratória, resultando em disfunção mitocondrial e diminuição na produção de ATP, agravando o quadro e prejudicando o restabelecimento da condução do impulso nervoso.

O curso da doença varia bastante, desde casos com poucos distúrbios e que se recuperam quase por completo, até outros fatais, com evolução de semanas ou meses. Na maioria das vezes, a doença tem evolução longa (cerca de 30 anos), com início agudo ou subagudo, seguido de recuperação completa, especialmente no início da doença. Pode haver variações, como falta de recuperação entre os episódios agudos, após anos de doença com episódios agudos e de remissão; doença progressiva desde o início, sem períodos de recuperação; episódios agudos sobrepostos na doença de evolução progressiva desde o início. Como as lesões podem formar-se em qualquer parte do SNC, as manifestações clínicas são muito variáveis. Algumas manifestações são encontradas em muitos pacientes, sobretudo perda parcial da visão (pelo comprometimento do nervo óptico), ataxia, paralisia de nervos cranianos, nistagmo e oftalmoplegia internuclear (pelo envolvimento do cerebelo e do tronco encefálico e interrupção das fibras do fascículo longitudinal medial), fraqueza muscular e parestesias dos membros, espasticidade, impotência e distúrbios esfincterianos (por comprometimento da medula espinhal). No estágio final, fixa-se o distúrbio conforme a lesão predominante: ataxia na lesão cerebelar, cegueira por lesão do nervo óptico, paraplegia espástica pela localização medular, distúrbio cognitivo (40% dos casos) em consequência possivelmente da desmielinização da substância cinzenta cortical.

Variantes da esclerose múltipla

Além da forma clássica (*tipo Charcot*, *esclerose múltipla crônica* ou *esclerose em placas*), há variantes da doença. A *esclerose múltipla aguda* (*tipo Marburg*) é uma condição pouco frequente em que as placas são todas contemporâneas, macro

e microscopicamente semelhantes às placas iniciais, ativas, da esclerose múltipla. A proliferação astrocitária é pouco intensa. Estão presentes também áreas de remielinização. Atinge mais indivíduos jovens e sua evolução é rapidamente progressiva, a morte ocorrendo 1 a 6 meses após o início da sintomatologia. A *esclerose concêntrica de Baló*, rara, caracteriza-se pela disposição das placas em anéis concêntricos mais largos de desmielinização alternados com anéis mais estreitos mielinizados ou exibindo desmielinização inicial ou remielinização; o aspecto é indicado como *zebroide* ou em *casca de árvore*. É comum o encontro de placas típicas da EM ao lado de placas em anéis concêntricos.

Neuromielite óptica (doença de Dévic)

As lesões predominam ou atingem exclusivamente os nervos ópticos e a medula espinhal, em geral afetando inicialmente os nervos ópticos e, dentro de semanas a meses, a medula espinhal. A doença tem caráter necrótico agudo, que evolui para cavitação ou atrofia, havendo períodos de exacerbação seguidos de remissão em geral incompleta dentro de 1 a 3 anos após o início da doença. Os pacientes apresentam perda da visão e sintomas e sinais de mielite transversa, comprometendo mais de três segmentos da medula espinhal. Pode haver áreas de desmielinização em outras partes do encéfalo, particularmente no corpo caloso, na região periventricular, no hipotálamo e no tronco encefálico.

Na doença, foram identificados autoanticorpos da classe IgG antiaquaporina-4 presente na membrana celular dos prolongamentos astrocitários, envolvida na regulação do transporte de água através da barreira hematoencefálica. Foi proposto que a ligação do domínio extracelular da aquaporina-4 ao autoanticorpo leva a sua internalização e degradação, abertura das junções íntimas das células endoteliais e tumefação dos pés vasculares astrocitários, caracterizando quebra da barreira hematoencefálica. Além disso, ativação do complemento induz afluxo de polimorfonucleares e efeito citopático de anticorpo mediado por célula (ADCC, ver Capítulo 11), regulação para baixo do transportador 2 de aminoácido excitatório (que forma um complexo macromolecular com a aquaporina-4), aumento do glutamato extracelular (o astrócito tem importante papel na captação do glutamato), lesão de oligodendrócitos e axonal por excitotoxicidade, levando a desmielinização e necrose. Há fibrose hialina na parede de pequenos vasos e deposição perivascular de imunoglobulinas (principalmente IgM) e de C9 (fração de complemento ativado). A imuno-histoquímica demonstra perda da aquaporina-4 nas áreas desmielinizadas. Tudo isso indica que se trata de doença que afeta primariamente os astrócitos, seguida de desmielinização, e não uma variante da EM, como se supôs até alguns anos atrás.

Encefalomielite disseminada aguda

É doença desmielinizante que surge poucos dias a 2 a 4 semanas após infecção viral das vias respiratórias, cachumba, doenças exantemáticas virais (sarampo, rubéola, varicela), infecções bacterianas (principalmente *Mycoplasma pneumoniae*) ou, raramente, depois de vacinação contra a gripe, anti-HPV, anti-hepatite A ou B, antissarampo, antirrubéola ou antirrábica. A doença atinge mais crianças e adultos jovens. O intervalo entre a infecção ou imunização e o aparecimento das alterações morfológicas e o padrão uniforme das lesões são semelhantes aos observados em modelos experimentais de imunização com mielina ou com as antigas vacinas antirrábicas preparadas com tecido cerebral de animais infectados. A desmielinização resulta de agressão por mecanismo autoimunitário, pela presença de adjuvantes incluídos na preparação das vacinas e por reação cruzada entre antígenos virais e componentes da mielina. Outra possibilidade é uma infecção primária do SNC com lesão da barreira hematoencefálica, seguida de liberação de autoantígenos do SN na circulação e ativação da resposta autoimune.

A doença manifesta-se agudamente com febre, cefaleia, déficit motor, ataxia, paralisia de pares cranianos, alterações visuais, crises convulsivas e diminuição do nível de consciência, progredindo para coma nos casos mais graves. Admite-se que a ativação microglial multifocal no córtex cerebral possa ser a responsável pela diminuição do nível de consciência. A doença é usualmente monofásica, mas pode haver casos com episódios de reacutização, levando ao diagnóstico diferencial com a esclerose múltipla. Na maioria dos pacientes, a recuperação é completa. Cerca de 42% dos pacientes permanecem com sequelas neurológicas permanentes, incluindo déficit cognitivo e distúrbio comportamental (20 a 33% dos casos). A mortalidade é de cerca de 10 a 20%; morbidade e mortalidade são maiores em adultos.

As lesões distribuem-se por todo o SNC e são caracterizadas por focos agudos, disseminados, nas substâncias branca e cinzenta, de desmielinização perivenosa. Em geral, os focos perivasculares de desmielinização não são perceptíveis a olho nu. Ao microscópio, aparecem bem nítidos como um anel ao redor das vênulas; é esse foco de desmielinização, e não a distribuição do exsudato linfocitário perivascular, que distingue a encefalomielite perivenosa das encefalites virais, em que o manguito se forma ao redor de pequenos vasos mas falta a desmielinização tão regularmente distribuída. Nas fases iniciais, há exsudação de neutrófilos e macrófagos; estes fagocitam e degradam a mielina e se transformam em células granulogordurosas. Há preservação relativa dos axônios. O córtex cerebral mostra ativação microglial multifocal.

A *leucoencefalite hemorrágica aguda (doença de Hurst)* é uma rara doença desmielinizante de evolução fulminante,

sendo considerada por alguns uma variante hiperaguda da encefalomielite disseminada aguda. Qualquer idade pode ser acometida, mas a doença incide mais em crianças e adultos jovens. Na maioria dos casos, é precedida por infecção das vias respiratórias superiores, que ocorre 1 a 14 dias antes do início da doença. O caráter hemorrágico das lesões provém do grave comprometimento da parede vascular, com necrose de vênulas, exsudação de plasma e fibrina, infiltração neutrofílica, fragmentação axonal e hemorragia perivascular. As hemorragias são pequenas, petequiais, podendo produzir quadro de *púrpura cerebral*, ou podem confluir, formando lesões de distribuição assimétrica nos hemisférios cerebrais. Desmielinização perivenosa contendo linfócitos pode ser encontrada nos casos com maior sobrevida. Os pacientes exibem febre, rigidez de nuca, sinais focais, crises convulsivas e coma, o óbito ocorrendo 2 a 4 dias após o início das manifestações.

▶ Doenças nutricionais

Desnutrição grave parece ter pouco ou nenhum efeito sobre o cérebro do adulto, quando se considera o peso do encéfalo. Estudos de neuroimagem em pacientes com anorexia nervosa mostram alargamento dos sulcos e dilatação ventricular que se normalizam após o tratamento, indicando que tais alterações não se associam a dano estrutural permanente. O mesmo não acontece com o cérebro fetal (especialmente no último trimestre de gestação) e nos primeiros anos de vida se ocorre desnutrição materna ou infantil precoce.

Bebês com desnutrição após o nascimento têm encéfalo com peso menor do que o de indivíduos normais da mesma idade. Crianças com *kwashiorkor*, com idade entre 6 e 37 meses, mostram alargamento dos sulcos cerebrais e dos ventrículos, que se normalizam em 3 meses após o início da correção do déficit nutricional. Alguns estudos mostram que crianças e adultos com desnutrição precoce na vida intrauterina, pós-natal e infantil apresentam comprometimento do desempenho motor, sensorial e intelectual afetando o raciocínio, a organização do conhecimento, a memória e a percepção. Quanto maior a duração do déficit nutricional, mais nova a criança e mais baixo o estado de saúde e o grau de escolaridade maternos, mais adversos são os efeitos da desnutrição sobre o SN. Não se sabe até que ponto o déficit nutricional é responsável por tais achados, pois o ambiente de apoio emocional, afeto e socialização que envolve essas crianças costuma ser igualmente deficiente, pobre e desfavorável, certamente influenciando o menor aprendizado e o desempenho das pessoas.

Em muitas doenças nutricionais, embora existam manifestações por vezes graves do SN, não se encontram alterações morfológicas ou estas são muito discretas e inespecíficas. Em outras, ocorrem lesões mais graves e mais características, anatômica e clinicamente. De modo especial, tal ocorre nas condições em que há carência das vitaminas do grupo B, por causa de o SN depender de carboidratos para o seu metabolismo. Além de serem encontradas em indivíduos com desnutrição geral, algumas deficiências de vitamina são observadas em situações específicas, como deficiência de tiamina em alcoólatras crônicos e deficiência de vitamina B_{12} em pacientes com gastrite autoimune.

Encefalopatia de Wernicke

A encefalopatia de Wernicke (EW) é causada pela deficiência de tiamina (vitamina B_1). Cerca de 90% dos casos são encontrados em alcoólatras crônicos. Deficiência de tiamina é encontrada em até 80% dos alcoólatras crônicos; EW está presente em 35% dos alcoolistas crônicos. No alcoolismo crônico, a deficiência pode surgir em consequência de dieta inadequada, redução do transporte de tiamina pela mucosa duodenal, diminuição da capacidade hepática de armazenamento e redução na conversão de tiamina para o composto ativo pirofosfato de tiamina. Além disso, o metabolismo do álcool aumenta a demanda de tiamina. Outras causas de EW são desnutrição por doenças e cirurgias gástricas, nutrição parenteral prolongada sem suplementação vitamínica, hemodiálise, hiperêmese gravídica, processos drásticos para emagrecimento (dietas para passar fome, cirurgia bariátrica para tratamento de obesidade mórbida) etc. Fatores genéticos, como diminuição da afinidade da enzima transcetolase pela tiamina, podem colocar o indivíduo em risco de contrair a doença. Devido às múltiplas e frequentes condições de risco, não é surpresa constatar a elevada prevalência dessa condição em pacientes internados em um hospital geral. Em uma série de necrópsias de pacientes de vários hospitais gerais, a incidência de EW foi de 1,75 a 2,2% (EUA), 0,8% (Noruega), 2,8% (Austrália) e 2,5% (Brasil, Belo Horizonte). Na última série, a incidência foi de 4,0% quando considerados somente os indivíduos acima de 20 anos de idade.

A tiamina é coenzima da piruvato desidrogenase e da α-cetoglutarato desidrogenase, enzimas chaves na regulação do metabolismo da glicose, e da transcetolase, enzima do ciclo das pentoses; sua deficiência resulta em redução na utilização da glicose e de ATP. Em modelos experimentais, o transtorno inicial é quebra da barreira hematoencefálica por distúrbio no transporte ativo de íons. Há tumefação dos astrócitos em razão da acidose lática causada pelo aumento da produção de lactato pela glicólise (o astrócito é a principal célula produtora de lactato). Permanecem pouco claros, no entanto, os mecanismos da necrose neuronal seletiva em algumas estruturas subcorticais na EW aguda; admite-se que possa ser provocada pela acidose lática e por redução dos níveis das proteínas transportadoras de glutamato GLT-1 e GLAST, localizadas predominantemente em astrócitos, que são as células responsáveis pela remoção do glutamato, resultando em aumento da concentração do glutamato extracelular e necrose neuronal por mecanismo excitotóxico. Inibição do sistema de transporte do glutamato pode ser desencadeada pela produção de radicais livres pelo estresse oxidativo (por disfunção mitocondrial) e acidose lática. Outro mecanismo é a produção de óxido nítrico pelas células endoteliais; o óxido nítrico reage com o radical superóxido e forma peroxinitrito, que é neurotóxico por formar ligações com resíduos de tirosina e com grupos tióis em proteínas. Apoptose neuronal pode ser iniciada também por aumento na expressão dos genes *c-FOS, C-JUN, FOS-B* e *NGFI-A* provocado por

despolarização prolongada.

A EW compromete apenas algumas regiões cerebrais, justamente aquelas com conteúdo e *turnover* elevados de tiamina. Dependendo da maior ou menor rapidez de desenvolvimento da deficiência de tiamina e da gravidade do seu déficit, a EW pode ter evolução rápida ou insidiosa. Na *EW aguda*, são afetados sobretudo os corpos mamilares e as estruturas em torno do III ventrículo, aqueduto cerebral e assoalho do IV ventrículo, onde podem ser encontradas hemorragias petequiais. Microscopicamente, são vistas espongiose, hemorragia perivascular, tumefação das células endoteliais, proliferação capilar e reação macrofágica e astrocitária. Necrose neuronal seletiva, sem espongiose e nem proliferação capilar, é observada na maioria dos casos nos núcleos dorsomedial, dorsolateral, anterior e pulvinar medial do tálamo e núcleo olivar inferior. Na *EW crônica*, as lesões são mais circunscritas, afetando exclusivamente os corpos mamilares em cerca de 40% dos casos. Macroscopicamente, os corpos mamilares podem não ter alterações, mas na grande maioria dos casos exibem redução volumétrica (de cerca de um terço do volume original), cor acastanhada e textura esponjosa à superfície de corte, permitindo o diagnóstico macroscópico da EW (Figura 26.96). Ao microscópio, encontram-se espongiose, redução das fibras mielínicas, reação macrofágica, astrocitose fibrilar e deposição de hemossiderina. Perda neuronal do núcleo mamilar medial, o principal núcleo do corpo mamilar, é discreta.

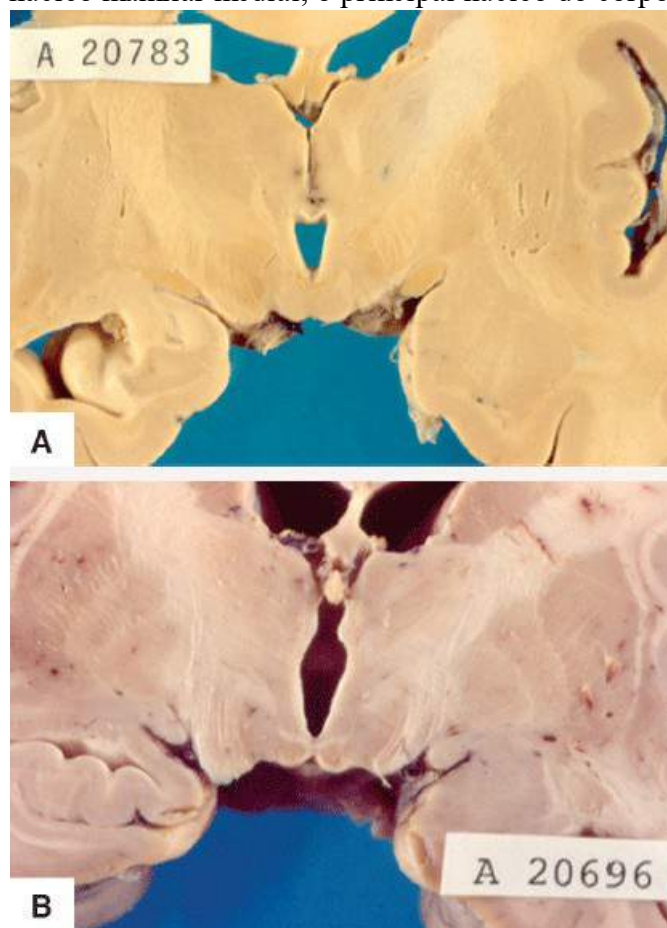



Figura 26.96 Encefalopatia de Wernicke (EW). **A.** Corpos mamilares de aspecto normal. **B.** EW crônica, com a característica atrofia bilateral e cor acastanhada dos corpos mamilares (ver também Figura 29.3).

Pacientes em dieta sem tiamina apresentam manifestações clínicas da EW após 2 a 3 semanas de restrição alimentar. Caso a carência ocorra rapidamente, aparecem lesões agudas e disseminadas, acompanhadas de confusão mental que evolui para coma caso não seja tratada. As alterações mentais são causadas principalmente pelo envolvimento do tálamo e dos corpos mamilares. Oftalmoplegia e nistagmo provocados pelo acometimento do tegmento pontino e dos núcleos dos nervos oculomotor e abducente, e ataxia, por envolvimento dos núcleos vestibulares e verme cerebelar, ocorrem em menos de um terço dos pacientes. Quando a carência surge insidiosamente ou em episódios subclínicos, como parece ser o caso na maioria dos alcoólatras com EW, há efeito cumulativo dos déficits subclínicos repetidos, produzindo a lesão anatômica permanente que caracteriza a EW crônica.

Clinicamente, a principal manifestação dos casos crônicos de EW é a *psicose de Korsakoff*, encontrada em aproximadamente 80% dos pacientes e caracterizada por amnésia anterógrada e retrógrada seletiva, com preservação relativa das outras funções cognitivas. A amnésia anterógrada parece depender das lesões neuronais dos núcleos dorsomedial e

anterior do tálamo e corpos mamilares, comprometendo o complexo circuito tálamo-hipocampo-corpo mamilar, enquanto a amnésia retrógrada parece depender de disfunção do lobo frontal.

Pelagra

Resultante da carência de niacina (ácido nicotínico) e/ou do triptofano (precursor da niacina), a pelagra existe principalmente em populações mais pobres de países em desenvolvimento, alcoólatras crônicos, pacientes tratados com isoniazida (tuberculostático que interfere na conversão de triptofano em niacina) e condições que reduzem a absorção intestinal de niacina (p. ex., diarreia crônica, ressecção do intestino delgado) e triptofano (doença de Hartnup). A doença caracteriza-se por *dermatite fotossensível* (ver Capítulo 32), diarreia e outras manifestações gastrointestinais e distúrbios mentais, como insônia, apatia, depressão, ansiedade e confusão mental, que culminam, em geral, em demência. As alterações mentais são explicadas por redução na síntese de serotonina por diminuição da conversão do triptofano em serotonina. Comprometimento da medula espinhal (ataxia e paresia espástica) e de nervos periféricos (parestesia) é comum. Muitos pacientes apresentam apenas transtornos mentais.

As lesões são apenas microscópicas e restritas aos neurônios. Há cromatólise central (ver Figura 26.1) nas células de Betz e em outros grandes neurônios do córtex cerebral, núcleos pontinos, núcleos de alguns nervos cranianos, núcleos reticulares, núcleos arqueados, núcleo denteado do cerebelo, colunas anteriores e posteriores e colunas de Clarke da medula espinhal. Raramente, coexiste degeneração dos funículos posteriores e, em menor grau, dos funículos laterais.

Degeneração combinada subaguda da medula espinhal

Trata-se de mielopatia subaguda ou crônica causada por deficiência da vitamina B_{12} (cobalamina), podendo haver também acometimento do encéfalo e dos nervos periféricos. A principal causa é a anemia perniciosa (anemia megaloblástica), que resulta da falta do fator intrínseco produzido pelas células parietais gástricas e necessário para a absorção da vitamina B_{12} (ver Capítulos 22 e 25). Outras causas incluem síndrome de má absorção, doença de Crohn, síndrome de alça cega, gastrectomia e ressecção do intestino delgado e hábitos vegetarianos estritos. O estado carencial altera a atividade da enzima citoplasmática metionina sintetase e da enzima mitocondrial metil-malonil CoA mutase, ambas dependentes de vitamina B_{12}, resultando, respectivamente em: (1) diminuição na síntese de metionina e redução na síntese de colina e fosfolipídeos contendo colina (a metionina é necessária para a síntese de colina); (2) síntese de ácidos graxos anormais que são incorporados à bainha de mielina, favorecendo sua degradação. Além disso, diminuição da metilação da proteína básica da mielina, que também depende da metionina, reduz a estabilidade dessa proteína inserida na bainha de mielina. Outro mecanismo é a ação moduladora da vitamina sobre a expressão de genes relacionados com alguns fatores de crescimento e de citocinas com efeito mielinotrófico (EGF, IL-6 e $p75^{NTR}$) e mielinolítico (NFκB, NGF, sCD40:sCD40L e TNF-α). Na deficiência de vitamina B_{12}, haveria aumento na expressão de fatores mielinolíticos e diminuição na expressão de fatores mielinotróficos.

Encontram-se focos confluentes de tumefação e vacuolização da bainha de mielina, seguidas de desmielinização e degeneração axonal secundária, associados a macrófagos espumosos. As lesões iniciam-se nos funículos posteriores dos segmentos cervicais inferiores e torácicos superiores e progridem para níveis mais altos e mais baixos. Posteriormente, os funículos laterais são acometidos. Ocasionalmente, há acometimento dos funículos anteriores. O comprometimento dos funículos posteriores e laterais da medula espinhal e a evolução clínica relativamente rápida da doença justificam a denominação *degeneração combinada subaguda da medula espinhal*. Na fase tardia, surge astrocitose fibrilar. Deficiência de vitamina B_{12} associa-se também a polineuropatia periférica.

Durante semanas ou meses, os pacientes queixam-se de entorpecimento e formigamento (parestesias) nas pernas e marcha atáxica devidos a perda da sensibilidade vibratória e postural; mais tarde, surgem fraqueza muscular, espasticidade, abolição dos reflexos e resposta plantar extensora, terminando com paraparesia ou paraplegia e anestesia completa. Perda da sensibilidade e ataxia devem-se ao comprometimento dos funículos posteriores, enquanto paraparesia e paraplegia decorrem do comprometimento do trato corticoespinhal nos funículos laterais. Parestesias são explicadas pela polineuropatia. Alterações mentais variadas, culminando em demência, são também comuns. Em alguns pacientes, os quadros neurológico e neuropsiquiátrico não se acompanham de anemia ou de outras anormalidades hematológicas.

Deficiência de ácido fólico

Em geral, é causada por desnutrição, alcoolismo crônico, síndrome de má absorção, uso de alguns fármacos antagonistas do folato (p. ex., fenitoína, primidona, pirimetamina, metotrexato e zidovudina) e erros inatos do metabolismo do folato.

Deficiência de folato traz consequências similares às da carência de vitamina B_{12}, como anemia megaloblástica, degeneração combinada subaguda da medula espinhal, neuropatia periférica e leucoencefalopatia com focos de desmielinização perivascular, embora haja poucos casos com estudo neuropatológico. Além disso, como o folato é essencial para a síntese e a metilação do DNA durante a embriogênese e o período pós-natal inicial, deficiência da vitamina durante a gravidez ou o uso de anticonvulsivantes pela gestante (fármacos antagonistas do folato) resultam em aumento da frequência de alguns tipos de malformações, como defeitos de fechamento do tubo neural.

▸ Intoxicações

Encefalopatias causadas por toxinas no SNC são um problema crescente devido ao uso disseminado de produtos industriais, ao custo e às dificuldades no escoamento dos seus resíduos, ao desenvolvimento contínuo de novos compostos químicos e ao seu uso crescente para fins recreativos e terapêuticos. Em países onde a poluição ambiental e a exposição ocupacional são mal controlados, os efeitos neurotóxicos são ainda mais graves. As toxinas podem ser formadas no próprio organismo (endógenas) ou provenientes do exterior (exógenas), podendo penetrar no organismo por ingestão, inalação ou absorção através da pele. As toxinas endógenas incluem radicais livres, produtos de peroxidação lipídica e glutamato, este paradoxalmente um neurotransmissor excitatório, mas que, em alta concentração, causa apoptose neuronal. As toxinas exógenas podem ser naturais ou sintéticas, em particular drogas e gases (p. ex., monóxido de carbono), metais (mercúrio), líquidos (etanol), solventes e muitos sólidos, As manifestações são inespecíficas e podem aparecer imediatamente ou tardiamente; a dose ou o tempo de exposição são cruciais para algumas substâncias tornarem-se neurotóxicas.

■ Abordagem morfológica em neurotoxicologia

Independentemente do agente tóxico, o achado macroscópico mais marcante nas encefalopatias tóxicas agudas é edema cerebral (ver Síndrome de Hipertensão Intracraniana). Em casos muito graves, pode ocorrer hérnia transtentorial e das tonsilas cerebelares. Histologicamente, o edema pode ser discreto. Necrose neuronal seletiva ou necrose do tecido nervoso, focal ou difusa, ocorre na maioria das intoxicações. Desmielinização com preservação axonal ocorre na encefalopatia dos cheiradores de cola. A resposta glial à lesão cerebral (gliose) inclui hipertrofia astrocitária, sobretudo ao redor de vasos. Na encefalopatia hepática por hiperamoniemia, aparecem astrócitos de Alzheimer tipo II. Degeneração axonal é mais comum nas neuropatias periféricas induzidas por agentes tóxicos. Para outras informações sobre substâncias tóxicas (Ver Capítulo 3).

Uma forma de classificar os grupos de agentes tóxicos é de acordo com a região ou a estrutura do SNC afetada ou os sintomas que produzem. No entanto, embora muitos agentes tóxicos causem lesões em mais de um local ou estrutura, os sintomas são em geral comuns a vários agentes.

Necrose bilateral dos núcleos da base ocorre em intoxicações por monóxido de carbono, cianetos, metanol, heroína e outras causas de hipóxia cerebral global. Degeneração e atrofia cerebelar associa-se ao uso de lítio, medicamentos antiepilépticos (fenitoína), metotrexato e citosina arabinosídeo. Degeneração distal de axônios centrais e/ou periféricos longos contendo acúmulos de neurofilamentos pode ser causada por acrilamida, dissulfureto de carbono, cisplatina (apenas nos funículos posteriores), clioquinol, solventes a base de hexacarbono (n-hexano e metil-n-butil cetona), organofosforados (nas fases iniciais há tumefação axonal distal com acúmulo de retículo endoplasmático liso), tálio, vincristina, síndrome do óleo tóxico e neurolatirismo (envolve apenas os tratos corticospinais).

Leucoencefalopatia multifocal necrosante associa-se a anfotericina B, BCNU (carmurtina), cisplatina, citosina arabinosídeo, metotrexato e irradiação. As alterações na substância branca na intoxicação por monóxido de carbono ou cianeto ou no envenenamento por metanol podem ser confundidas com leucoencefalopatia multifocal necrosante, mas geralmente são menos circunscritas e tendem a não conter tumefação axonal evidente e nem calcificar. Intoxicação por arsênico cursa com leucoencefalopatia hemorrágica. Edema intramielínico pode ser causado pelo hexaclorofeno, 5-fluorouracila, lítio, agentes alquilantes e tolueno. A barreira hematoencefálica é lesada pelo ácido domoico. Complicações vasculares cerebrais (vasculite, lesões isquêmicas ou hemorrágicas) ocorrem em usuários de “drogas recreativas” (especialmente cocaína, heroína e anfetaminas), metotrexato, L-asparaginase e na síndrome do óleo tóxico.

Distúrbios do desenvolvimento podem associar-se ao uso de fenitoína, tolueno, cocaína e anfetaminas. Interferência na proliferação, no desenvolvimento e na maturação de astrócitos associa-se a organofosforados, nicotina, óxido nitroso, cocaína e tolueno. Exposição de crianças no início da vida ao chumbo, bifenilos policlorados e metilmercúrio pode levar a retardo mental.

Parkinsonismo é uma das principais manifestações na intoxicação por manganês (a substância negra é preservada, mas há gliose e perda de neurônios no globo pálido, núcleo subtalâmico e, em menor intensidade, no núcleo caudado e putâmen) e MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetraidropiridina, neurotóxico utilizado em estudos experimentais da doença de Parkinson). Anfotericina B, citosina arabinosídeo, tetracloreto de carbono, ciclofosfamida, cádmio, mercúrio, n-hexano, óxido de etileno, haloperidol e metotrexato raramente causam parkinsonismo. A anfetamina, o inseticida rotenona e os herbicidas paraquat e manebe podem associar-se com parkinsonismo. Demência ocorre na intoxicação por alumínio e chumbo (associado com aumento do risco em trabalhadores expostos de forma crônica), manganês e tricloroetileno.

O *sistema nervoso periférico* pode ser acometido também por inúmeros tóxicos. Polineuropatia (PN) alcoólica

caracteriza-se por degeneração subaguda ou crônica e perda de axônios mielinizados e não mielinizados. PN induzida por medicação, sobretudo amiodarona e cloroquina, causa lesões semelhantes: desmielinização e inclusões lamelares ou pseudomielínicas no citoplasma das células, inclusive musculares. O acúmulo de material lipídico demora muito a desaparecer após o fármaco ter sido retirado. A incidência de PN por quimioterapia também tende a aumentar, sobretudo por compostos de platina, alcaloides de vinca e talidomida, com envolvimento axonal não específico, às vezes difícil de distinguir de lesões induzidas pela doença de base. A suspensão ou a diminuição da dose costuma impedir a progressão da PN, com exceção da causada por compostos de platina, cujos sinais e sintomas podem progredir ou persistir por vários meses. Chumbo, arsênico, mercúrio, tálio, muitos derivados do petróleo, pesticidas/herbicidas e plásticos (acrilamida, organofosforados, tricloroetileno, tetracloroetano, dentre outros) também podem induzir PN. Para muitos desses agentes, as lesões morfológicas ainda não são descritas, mas é bem conhecido que o n-hexano, a metil-cetona n-butilo e a acrilamida produzem lesões ultraestruturais características, sobretudo aumento de neurofilamentos nos axônios.

Serão descritas adiante apenas algumas intoxicações, porque são importantes na prática médica (intoxicação alcoólica, cocaína) ou porque são exemplos de processos patológicos gerais (intoxicação por monóxido de carbono e ácido cianídrico como exemplos de lesões anóxicas do SNC).

Monóxido de carbono

O monóxido de carbono é produzido pela combustão incompleta de substâncias que contenham carbono; exposição ocorre em situações como exaustão de automóveis, fogões ou aquecedores mal ventilados e fumaça do cigarro. Os efeitos tóxicos resultam da capacidade reduzida de o sangue transportar O_2, consequente à forte ligação entre o monóxido de carbono e a hemoglobina. A diminuição da oferta de O_2 aos tecidos representa uma das causas mais comuns de encefalopatia tóxica, caracterizando-se morfologicamente por lesões hipóxico-isquêmicas no cérebro.

Nas *formas hiperagudas* e *agudas*, o cérebro e demais órgãos apresentam-se róseo-avermelhados por congestão e presença de carboxi-hemoglobina. O cérebro mostra edema, e na substância branca, no corpo caloso, nos núcleos da base, no espaço subaracnóideo e nas serosas encontram-se hemorragias petequiais. Este quadro é idêntico ao da asfixia aguda (p. ex., enforcamento) ou da morte por parada respiratória ou durante anestesia. Nas *formas protraídas*, em que a intoxicação é mais lenta e a morte sobrevém 48 h ou mais após o início da intoxicação, ou nas *formas crônicas*, o quadro anatômico é bastante característico. Lesão peculiar é amolecimento (por necrose) da porção anteromedial do globo pálido, bilateral, simétrica ou assimétrica (Figura 26.97). Pequenas áreas de necrose ocorrem também no corpo estriado, tálamo, núcleo subtalâmico, substância negra, córtex cerebral e cerebelar, onde se formam fendas ou cavitações contendo material granular. Coexiste lesão da parede vascular, que se torna homogênea e basófila, simulando calcificação. Outra lesão típica caracteriza-se por desmielinização, necrose, macrófagos espumosos, reparação glial e formação de cavitações na substância branca. No córtex, pode haver necrose neuronal laminar, seguida de gliose e retração cicatricial (atrofia granular). O córtex hipocampal e as zonas limítrofes dos diferentes territórios arteriais são frequentemente acometidos, por causa da afinidade do monóxido de carbono pelo ferro (daí a maior vulnerabilidade do globo pálido, onde existem concentrações elevadas desse metal) e da isquemia cerebral global transitória que se estabelece após episódio de hipotensão arterial (por lesão cardíaca).

Na *intoxicação aguda*, o quadro clínico cursa com cefaleia, náuseas e vômitos, seguindo-se de coma e morte. Nas formas de *curso prolongado* há atetose, movimentos coreiformes, hemiplegia e distúrbios da visão; a síndrome clássica é de parkinsonismo, que permanece mesmo após melhora clínica geral.

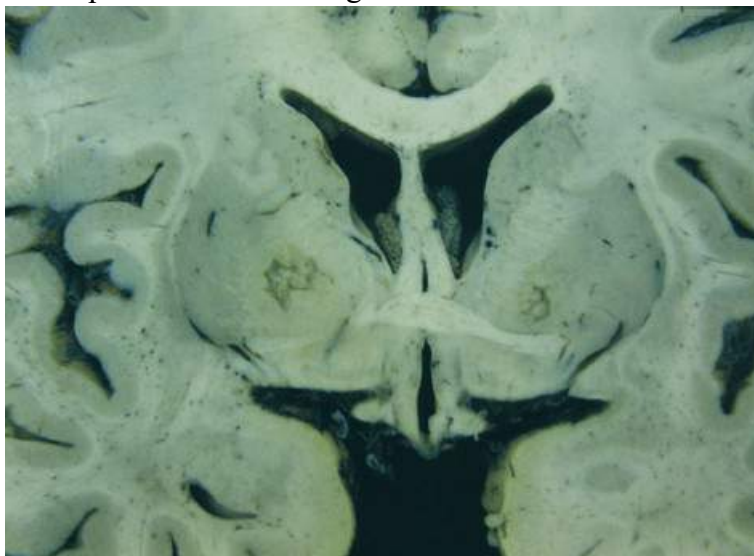



Figura 26.97 Intoxicação crônica por monóxido de carbono. Necrose antiga bilateral do globo pálido.

Ácido cianídrico

O ácido cianídrico tem ação histotóxica e citotóxica direta, impedindo a utilização do O_2 pelos neurônios, porquanto bloqueia a ação da enzima mitocondrial citocromo-oxidase. O tempo de sobrevivência é muito curto. As alterações

morfológicas são edema, congestão e hemorragias petequiais no tecido nervoso e no espaço subaracnóideo. Nos pacientes que sobrevivem mais tempo, há também necrose laminar do córtex cerebral, necrose da substância branca e dos núcleos da base, e perda das células de Purkinje. Em alguns casos, há amolecimento hemorrágico bilateral do globo pálido. Admite-se que para haver necrose do tecido nervoso é necessária a coexistência de hipotensão arterial (por lesão cardíaca), resultando em isquemia cerebral global transitória. As manifestações são confusão mental e inquietação motora.

Chumbo

A intoxicação, aguda ou crônica (*saturnismo*), é causada por inalação ou ingestão de substância que contenha esse metal pesado (presente em tintas, baterias, soldas, gasolina aditivada etc.). Atualmente, é encontrada predominantemente em crianças pequenas que mastigam brinquedos revestidos por tinta contendo chumbo. Além do sistema nervoso, há lesões na medula óssea (anemia, ver Capítulo 25), rins, intestinos e músculos. Na intoxicação por chumbo inorgânico, ocorre lesão do endotélio, alterando a barreira hematoencefálica; na intoxicação por chumbo orgânico (chumbo tetraetila), parece haver lesão neuronal primária, de origem multifatorial (fluxo anormal de ânions, dissipação de ATP, despolarização e afluxo letal de Ca^{++}, captação ou liberação anormal de neurotransmissores).

Na *encefalopatia plúmbica aguda* (por *chumbo inorgânico*), o cérebro apresenta edema, congestão, petéquias na substância branca cerebral e cerebelar e, às vezes, hérnias. Nos pequenos vasos, há dilatação, tumefação endotelial e, ocasionalmente, necrose e trombose; notam-se, ainda, exsudato proteináceo no espaço perivascular que se estende ao tecido nervoso adjacente, glóbulos PAS-positivos no exsudato e nos astrócitos, microespongiose e gliose. O quadro clínico, particularmente em crianças, decorre do edema cerebral e aumento da pressão intracraniana: cefaleia, papiledema, ataxia, irritabilidade, convulsões e coma.

No *saturnismo crônico* (por *chumbo inorgânico*), surgem alterações cognitivas e comportamentais em crianças, com lesões e patogênese desconhecidas. Adultos apresentam neuropatia periférica por perda de grandes fibras mielínicas, provavelmente por lesão primária da barreira hematoneural. São poucos os casos humanos de *intoxicação por chumbo orgânico* com estudo neuropatológico. Há atrofia cortical cerebral e atrofia do verme cerebelar e porção adjacente dos hemisférios cerebelares, com perda de células de Purkinje e da camada granular, acompanhada de gliose de Bergmann. Clinicamente, há crises convulsivas, fraqueza muscular e diminuição da acuidade visual.

Mercúrio

Compostos de mercúrio, orgânicos ou inorgânicos, usados na indústria ou com outra finalidade, são muito numerosos; grande número deles é tóxico, por inalação ou por via oral. Intoxicação por mercúrio orgânico é causada sobretudo pela ingestão de alimentos contaminados, como peixes. A intoxicação, que pode ser aguda ou crônica, provoca lesões no SNC e em outros órgãos (rins, estômago, anexos cutâneos etc.). As lesões por mercúrio orgânico ou inorgânico são semelhantes.

Nos *casos agudos,* encontram-se congestão e petéquias, que podem levar a púrpura cerebral. A lesão principal consiste em necrose de neurônios do córtex cerebral, especialmente no giro calcarino (mais comumente na intoxicação por mercúrio orgânico), e degeneração das células da camada granular do córtex cerebelar, com preservação ou perda discreta das células de Purkinje. Nos *casos crônicos*, há atrofia do córtex calcarino e cerebelar e do giro pré-central, por perda neuronal. O mecanismo de lesão neuronal parece dever-se a inibição da síntese proteica. Na intoxicação por mercúrio inorgânico, há depósitos de grânulos de mercúrio no núcleo olivar inferior, núcleo denteado e plexo coroide.

A intoxicação por *mercúrio inorgânico* manifesta-se por alterações comportamentais e distúrbios do movimento. Há neurastenia, estado depressivo, demência e o característico tremor mercúrico. Na intoxicação por *mercúrio orgânico*, há parestesia, ataxia, distúrbio da fala, diminuição do campo visual, cegueira cortical, quadriparesia e retardamento mental, este em crianças expostas na vida intrauterina.

Arsênico

Além de suicídio, crime ou ingestão acidental, a intoxicação ocorre pelo uso de inseticidas ou por inalação de poeiras industriais. O arsênico inalado ou ingerido provoca principalmente neuropatia periférica, enquanto a introdução parenteral é responsável por comprometimento cerebral. O quadro clínico varia conforme a intoxicação, por arsênico inorgânico ou orgânico, aguda ou crônica.

Na *intoxicação aguda por arsênico inorgânico*, ocorrem distúrbios gastrointestinais e choque. Neuropatia periférica distal, predominantemente sensitiva, do tipo axonal, afeta as fibras mielínicas de grande calibre. A lesão ocorre em pacientes que sobrevivem e naqueles com *intoxicação crônica*. Na *intoxicação aguda por arsênico orgânico*, aparecem hipertensão intracraniana aguda com cefaleia, vômitos, confusão mental ou coma. As lesões cerebrais consistem em edema e hemorragias, em geral pequenas, que são confluentes no corpo caloso, cápsula interna, mesencéfalo, ponte e cerebelo (*encefalopatia hemorrágica microvascular*), além de necrose fibrinoide e trombose de pequenos vasos. A *intoxicação crônica por arsênico orgânico* cursa com perturbações intestinais, alterações cutâneas e das unhas e neuropatia periférica caracterizada por dor, parestesia e déficit predominantemente sensitivo.

Metanol (álcool metílico)

Intoxicação por metanol, que causa lesões oculares e cerebrais, resulta de ingestão, geralmente como um substituto do etanol ou em bebidas alcoólicas contaminadas com essa substância. O metanol, mais tóxico do que o etanol, é oxidado

lentamente no organismo e origina catabólitos mais tóxicos. Durante a metabolização pela álcool desidrogenase, formam-se formaldeído e ácido fórmico, este inibidor da citocromo C oxidase, bloqueando a respiração celular e contribuindo para a acidose metabólica tão característica dessa intoxicação.

A morte por intoxicação com metanol pode ocorrer durante a embriaguez ou após período de excitação intensa. Grandes quantidades da substância matam em poucas horas. Doses menores permitem intervalos de horas ou dias para que apareçam os sintomas de intoxicação, que se manifesta com cefaleia, midríase, colapso circulatório e respiratório. As lesões oculares são edema da papila óptica e degeneração das células ganglionares da retina, com atrofia e gliose do nervo óptico. No cérebro, as lesões agudas consistem em edema, congestão e hemorragias petequiais. Segue-se necrose da substância branca subcortical, da região lateral do putâmen e do claustro; a do putâmen, em geral hemorrágica, pode evoluir para hematoma. Nos pacientes que sobrevivem ao episódio agudo, há perda das células ganglionares da retina e cavitação do putâmen. Como consequência, os pacientes apresentam cegueira e parkinsonismo.

Etanol (álcool etílico)

O etanol tem muitos efeitos sobre o sistema nervoso: potencializa algumas infecções do SNC, contribui para o aparecimento de lesões cranioencefálicas traumáticas e aumenta o risco de acidentes vasculares cerebrais, especialmente hemorrágicos. O etanol é também causa de miopatia e implicado na gênese da neuropatia periférica encontrada em alcoólatras. Intoxicação alcoólica pode ser aguda ou crônica.

Intoxicação alcoólica aguda

Os efeitos tóxicos da ingestão de grande quantidade de etanol são reversíveis e correlacionam-se grosseiramente com a concentração no sangue, a qual reflete os níveis no tecido nervoso cerebral. Na concentração sanguínea de 10 dg/L, o etanol produz incoordenação motora; na concentração de 20 a 25 dg/L, há diminuição do nível de consciência; acima de 50 dg/L, é letal devido à depressão respiratória e à parada cardíaca que se seguem. Não se conhecem totalmente os mecanismos da intoxicação aguda. Admite-se que seja por alterar a membrana de neurônios, modificando a posição das moléculas que atuam no transporte iônico e abrindo os canais de cloro associados a receptores para o ácido gama-aminobutírico (GABA), neurotransmissor com ação inibidora. O etanol pode potencializar a ação dos agonistas que atuam nos receptores gabaérgicos. Morfologicamente, o cérebro é normal ou mostra apenas edema cerebral.

Intoxicação alcoólica crônica

O sistema nervoso pode ser afetado diretamente pelo efeito tóxico do etanol e seus metabólitos (p. ex., acetaldeído) ou, indiretamente, pela atuação de outros fatores (p. ex., deficiências nutricionais). Tanto o sistema nervoso maduro (do adulto) como o sistema nervoso em desenvolvimento (principalmente na vida fetal) são afetados diretamente pelo efeito tóxico do etanol. As principais lesões são: (1) atrofia cerebral; (2) síndrome alcoólica fetal; (3) atrofia cerebelar; (4) neuropatia periférica; (5) doença de Marchiafava-Bignami; (6) mielinólise pontina central. A encefalopatia de Wernicke foi descrita nas doenças nutricionais.

▸ **Atrofia cerebral.** Redução de 10% no peso e no volume cerebrais é encontrada em alcoólatras crônicos, podendo atingir valores maiores nos alcoólatras com encefalopatia de Wernicke ou hepatopatias (15%). Tais dados indicam que o etanol pode levar a atrofia cerebral e que esta é intensificada por déficits nutricionais. Técnicas de neuroimagem possibilitam melhor avaliação da atrofia cerebral, identificação do envolvimento mais seletivo de algumas regiões cerebrais e distinção entre a neurotoxicidade pelo etanol e o déficit nutricional (p. ex., encefalopatia de Wernicke) e os distúrbios metabólicos (p. ex., mielinólise pontina central). A alteração mais encontrada por tomografia computadorizada e ressonância magnética em alcoólatras crônicos (65% dos casos) é atrofia cerebral, que se caracteriza por redução da substância cinzenta cortical e subcortical e da substância branca, dilatação ventricular, aumento do espaço subaracnóideo e atrofia do cerebelo.

A atrofia cerebral parece ser parcialmente reversível. Após abstinência prolongada, de 1 mês a mais de 2 anos, há tendência a normalização das alterações vistas na neuroimagem. Redução dos prolongamentos dendríticos dos neurônios piramidais do córtex frontal superior e motor foi detectada em alcoólatras crônicos. Estudos em animais submetidos a consumo crônico de etanol mostraram redução dos prolongamentos dendríticos. Após abstinência, não se observou diferença em relação à árvore dendrítica dos animais que não ingeriram álcool, sugerindo que a lesão é reversível. Parece haver variação regional na suscetibilidade ao efeito do etanol (redução de neurônios do córtex frontal superior sem alterar outras regiões). Tais alterações morfológicas podem estar relacionadas com déficits cognitivos em geral discretos, mas, às vezes, graves, encontrados em 50 a 70% dos alcoólatras crônicos sóbrios.

▸ **Síndrome alcoólica fetal (SAF).** Resulta do consumo de etanol durante a gravidez, produzindo anormalidades no desenvolvimento fetal. Ao lado da síndrome de Down, a SAF é uma das causas principais de retardamento mental, ocupando inclusive o primeiro lugar nos EUA. As características da SAF são: (a) crescimento corporal deficiente a partir da vida fetal, resultando em baixa estatura; (b) anormalidades faciais, inclusive fenda palpebral pequena, prega no epicanto, lábio superior fino e mandíbula pequena; (c) anomalias cardíacas, principalmente comunicação interatrial; (d) anomalias discretas em articulações; (e) microcefalia e retardamento mental de grau variável. A síndrome completa ocorre em aproximadamente 6% dos filhos de alcoólatras que consomem grande quantidade de etanol ao longo da gestação. Nem todos exibem a síndrome completa, a qual provavelmente representa o grau extremo de um espectro de lesões pré-natais. Alterações neurológicas sutis

mas incapacitantes, na ausência de anomalias físicas, representariam o outro extremo do espectro da SAF, podendo ser causadas por doses menores de etanol.

Os achados morfológicos principais são disgenesia cerebelar, heterotopia neuroglial leptomeníngea, microcefalia, distúrbios da migração celular, agenesia do corpo caloso e outras malformações. Admite-se que tais alterações resultem do efeito direto do etanol e/ou de seus metabólitos (acetaldeído) sobre o tecido nervoso em desenvolvimento, o que interfere na migração celular e inibe a divisão celular e a síntese de RNA e proteínas.

▸ **Atrofia cerebelar.** É identificada em 35% dos alcoólatras com encefalopatia de Wernicke e atinge particularmente a porção anterossuperior do verme cerebelar (Figura 26.98). Microscopicamente, há perda das células de Purkinje, atrofia da camada molecular, proliferação da glia de Bergmann e rarefação da camada granular. Tais lesões são responsáveis pela ataxia de marcha e incoordenação das pernas que muitos alcoólatras apresentam. Sua patogênese não é clara, mas a associação de atrofia cerebelar com doença carencial (encefalopatia de Wernicke), o fato de a maioria dos pacientes exibir sinais de desnutrição e a melhora dos sintomas cerebelares pela administração de tiamina sugerem que essa condição se deve principalmente à deficiência dessa vitamina.

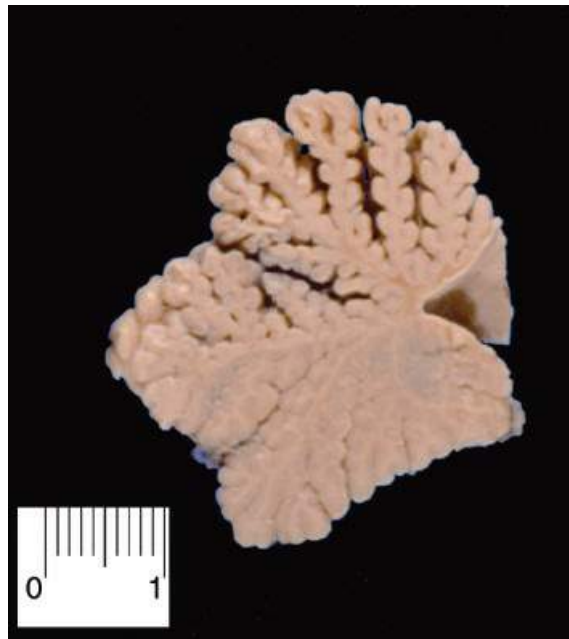



Figura 26.98 Alcoolismo crônico. Atrofia da porção anterossuperior do verme cerebelar.

▸ **Doença de Marchiafava-Bignami.** É condição rara, encontrada quase exclusivamente em alcoólatras do gênero masculino, caracterizada por necrose ou desmielinização, com preservação axonal relativa, da porção anterior e central do corpo caloso. Pode haver também desmielinização da comissura anterior, do quiasma óptico, de áreas circunscritas, simétricas, do centro semioval e do pedúnculo cerebelar médio. Em muitos pacientes, observa-se *esclerose cortical laminar*, caracterizada por perda neuronal e gliose da camada III do córtex frontal e temporal. Para alguns, a lesão cortical é secundária a destruição das fibras nervosas do corpo caloso. A doença tem evolução aguda, com crises convulsivas e alteração do nível de consciência que evoluem para coma, ou crônica, com demência progressiva, espasticidade, disartria e incapacidade de deambular. Ação tóxica do etanol e déficit nutricional parecem ser importantes na gênese das lesões.

▸ **Mielinólise pontina central.** Caracteriza-se por desmielinização da parte central da base da ponte (Figura 26.99) e, em 10% dos casos, de outras partes do encéfalo, simetricamente. Há, também, infiltração de macrófagos, redução de oligodendrócitos, preservação neuronal e axonal relativa e astrocitose fibrilar. As lesões menores são habitualmente assintomáticas, enquanto as maiores apresentam manifestações clínicas como tetraparesia, mutismo, disfagia e deterioração da consciência. Os achados clínicos são explicados pelo envolvimento dos tratos corticoespinhal, corticopontino e corticobulbar, além do acometimento do tegmento da ponte. A maioria dos pacientes acometidos é alcoólatra, mas várias outras condições podem estar associadas (p. ex., queimaduras graves, desnutrição, pós-transplante hepático ortotópico, distúrbios hidroeletrolíticos graves). A desmielinização parece ter origem metabólica e depende de: (a) administração parenteral rápida de sódio em pacientes com hiponatremia; (b) aumento rápido e acentuado da osmolaridade do plasma (p. ex., por hipernatremia e hiperglicemia).

▸ **Neuropatia periférica.** Frequente em alcoólatras, é progressiva, simétrica e predominantemente distal, afetando fibras sensitivas, motoras e autônomas. Trata-se de neuropatia axonal que afeta seletivamente as fibras mielínicas de grande calibre. Os pacientes queixam-se de cansaço fácil durante a marcha, a musculatura torna-se dolorosa e surgem parestesias, perda dos reflexos e diminuição da sensibilidade tátil e vibratória. Sua associação com a encefalopatia de Wernicke sugere que deficiência nutricional (tiamina e outras vitaminas do complexo B) possa contribuir para a neuropatia periférica.

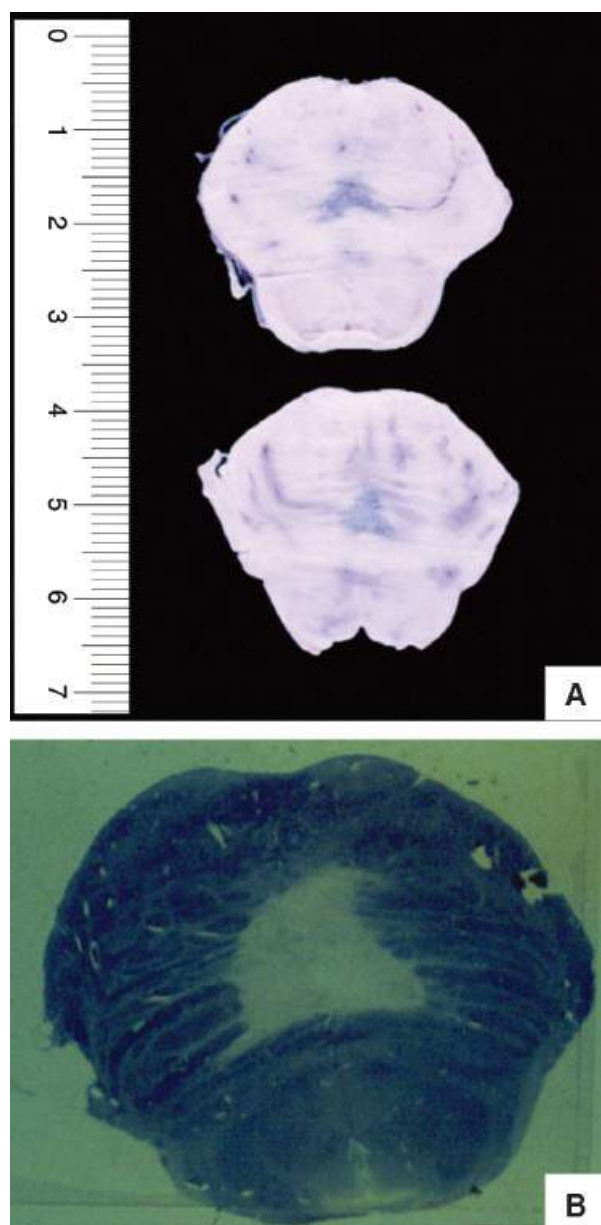



Figura 26.99 Mielinólise pontina central. **A.** Aspecto macroscópico de lesão focal na parte central da base da ponte. **B.** Aspecto da mesma lesão na coloração para mielina.

Cocaína

A cocaína reduz a captação de noradrenalina e adrenalina pelas terminações nervosas pré-sinápticas, levando a ativação do sistema adrenérgico que resulta em taquicardia, vasoconstrição e hipertensão arterial. Os usuários têm risco de doenças cerebrovasculares, em geral por diminuição da perfusão cerebral. Em necrópsias, observam-se infartos e hemorragias cerebrais, além de atrofia cerebral.

Exposição a cocaína durante a gravidez leva a lesões cerebrais fetais, já que a vasoconstrição pode ocorrer tanto na mãe como na placenta e no feto. As lesões incluem hemorragias intraventriculares e intraparenquimatosas, infartos em territórios de irrigação de grandes vasos (em geral, da artéria cerebral média) e leucomalácia periventricular. Porencefalia, compatível com evento circulatório precoce na gestação, também pode ser observada. O efeito teratogênico mais comum é retardo do crescimento cerebral, manifestado por microcefalia. As crianças acometidas exibem déficits persistentes envolvendo a atenção e outros aspectos da cognição.

Perspectivas em neurotoxicologia

O advento e o desenvolvimento de dispositivos para aplicação em pequenos animais oferecem a oportunidade de obtenção de informação para avaliar riscos neurotoxicológicos de uma forma mais oportuna e relevante. Novas aplicações dos métodos de imagem irão impactar consideravelmente a presente abordagem para neurotoxicologia. A capacidade de visualizar as mudanças na estrutura e na função por agressão neurotóxica de forma não invasiva é uma direção promissora, oferece a oportunidade de produzir resultados de forma não destrutiva e permite estudos longitudinais nos mesmos pacientes, proporcionando mais informações e reduzindo o número de animais necessários para estudos.

Vale ressaltar que estamos entrando em uma era na qual os efeitos do baixo nível de exposição crônica a toxinas específicas tendem a se tornar mais evidentes e, embora com efeitos semelhantes aos das exposições agudas, as exposições crônicas podem apresentar diferenças sutis em sintomas clínicos e alterações neuropatológicas. A expectativa é de melhorar a

identificação e a natureza da exposição a substâncias químicas. Técnicas de neuroimagem, como ressonância magnética, tomografia por emissão de pósitrons (PET) e tomografia computadorizada por emissão de fóton único (SPECT), poderão fornecer pistas importantes sobre os sistemas envolvidos e, assim, identificar exposições a tóxicos. Recentemente, foi recomendado um protocolo para amostragem e processamento do encéfalo, medula espinhal, nervos e globo ocular para o estudo neuropatológico das intoxicações (ver referência no final do capítulo).

▸ Demências e doenças do movimento

Demência é definida como *déficits múltiplos persistentes e progressivos comprometendo a memória e um ou mais dos seguintes domínios: linguagem, capacidade visuoespacial, emoção, personalidade ou cognição, capazes de interferir com as atividades sociais e ocupacionais*. Demência difere do retardo mental pelo fato de que na primeira o indivíduo adquiriu previamente o pleno desenvolvimento de sua capacidade cognitiva, ao contrário do retardo mental. Quando o déficit cognitivo é leve, usualmente afetando a memória ou, eventualmente, outros domínios cognitivos, mas sem interferir com as atividades ocupacionais e sociais, a condição é denominada transtorno cognitivo leve, representando um fator de risco para a doença de Alzheimer, com progressão anual para demência estimada em 12 a 15% dos indivíduos afetados.

Demências e doenças do movimento são em sua maioria causadas por doenças neurodegenerativas, seguidas por alterações cerebrovasculares, ambas tema deste tópico. Ao longo dos anos, tem ficado claro que essas entidades neurodegenerativas podem cursar com uma mistura de sintomas cognitivos e motores. Dessa forma, a tendência atual é classificá-las pela assinatura bioquímica e nomeá-las a partir da proteína predominantemente alterada. A doença de Parkinson, por exemplo, tradicionalmente considerada um distúrbio do movimento, também manifesta distúrbios neuropsiquiátricos e demência em parte dos pacientes, por isso é atualmente denominada *sinucleinopatia*. Por outro lado, várias entidades, antes consideradas distintas, são agora agrupadas como espectros da mesma doença. A degeneração corticobasal e a paralisia supranuclear progressiva, ambas com acúmulo da proteína *tau*, podem manifestar-se como distúrbio do movimento, como demência, ou ambos. Essa variabilidade acontece porque as manifestações clínicas estão ligadas às áreas encefálicas atingidas e não à proteína acumulada em si.

Tal grupo de doenças tem em comum quatro características: (1) perda seletiva e progressiva de neurônios; (2) acúmulo de proteínas com conformações anormais, identificadas pela imuno-histoquímica, como o peptídeo β-amiloide e a proteína tau na doença de Alzheimer e a α-sinucleína na doença de Parkinson; (3) vulnerabilidade seletiva, ou seja, apenas algumas classes de neurônios são suscetíveis à doença; (4) progressão estereotipada, o que significa que cada uma das doenças se inicia em uma região específica do cérebro e se espalha sistematicamente pelas mesmas redes neurais.

O diagnóstico clínico e neurorradiológico das doenças neurodegenerativas nunca é de certeza, apenas provável. O diagnóstico de certeza só pode ser feito por meio da necrópsia. Muitos estudos têm procurado identificar no sangue e no liquor biomarcadores precoces dessas doenças, ou seja, elementos capazes de identificar a doença com precisão antes do início das manifestações clínicas. Situação semelhante é a detecção do vírus HIV antes do surgimento da AIDS (ver Capítulo 33). Biomarcadores precoces não estão ainda disponíveis, mas existem testes genéticos que detectam mutações causadoras de algumas dessas doenças. Contudo, a maioria delas é esporádica, e mesmo quando se encontra uma mutação não é possível afirmar se o indivíduo irá manifestar a doença.

São numerosas as doenças do SN que causam demência (Quadro 26.16). A prevalência das demências aumenta particularmente após 65 a 75 anos, com taxas variando de 1,5% aos 65 anos, 4,1% de 70 a 74 anos, 18,7% de 75 a 84 anos e 32 a 47,2% na população acima de 85 anos. São muitas as causas de demência no idoso, mas as três principais são: doença de Alzheimer, demência com corpos de Lewy e doenças cerebrovasculares (demência vascular), responsáveis, respectivamente, por 50 a 75%, 10 a 25% e 10 a 25% dos casos. Demência de etiologia mista é comumente observada, especialmente doença de Alzheimer associada a demência com corpos de Lewy ou com demência vascular. Como a população de idosos vem crescendo relativamente mais do que a população global, especialmente acima de 85 anos, tanto nos países desenvolvidos como naqueles em desenvolvimento, a prevalência mundial das demências tende a aumentar no futuro, pois o envelhecimento representa o principal fator de risco para o aparecimento da doença de Alzheimer e da demência vascular.

Doença de Alzheimer

A doença de Alzheimer (DA) é a causa mais comum de demência no idoso, aumentando sua prevalência exponencialmente entre 65 e 95 anos. A DA acomete cerca de 1% da população entre 65 e 69 anos, 15 a 20% após os 80 anos e 30 a 40% acima de 90 anos. A idade média de início da doença é em torno de 75 anos. Em 7% dos casos, a doença tem início precoce, antes de 60 a 65 anos. A DA predomina em mulheres de idade mais avançada, tem distribuição universal e é uma das principais causas de doença no idoso, constituindo um dos maiores problemas médicos e sociais na atualidade, já que a doença é altamente incapacitante, evolui por longo tempo e não há tratamento para curar ou reduzir a velocidade de sua progressão.

Quadro 26.16 Principais causas de demência no adulto e no idoso
Doenças neurodegenerativas

Doença de Alzheimer
Demência com corpos de Lewy
Degeneração lobar frontotemporal
Doença de Parkinson
Paralisia supranuclear progressiva
Degeneração corticobasal
Doença de Huntington
Doenças cerebrovasculares (demência vascular, distúrbio cognitivo vascular)
Demência por múltiplos infartos
Demência vascular de pequenos vasos (infartos lacunares, angiopatia hipertensiva, demência vascular subcortical, angiopatia amiloide cerebral familial, CADASIL)
Infarto em área estratégica
Demência vascular por hipoperfusão cerebral
Demência vascular por hemorragia cerebral
Demência mista
Associação entre duas ou mais causas de demência (p. ex., doença de Alzheimer e demência vascular)
Doenças por príons
Infecções
AIDS
Leucoencefalopatia multifocal progressiva
Outras encefalites virais
Neurossífilis
Doenças desmielinizantes
Esclerose múltipla
Intoxicações
Alcoolismo
Alumínio (demência da diálise)
Doenças nutricionais
Deficiência de vitamina B12
Deficiência de ácido fólico
Pelagra
Traumatismo cranioencefálico
Lesão cerebral focal ou difusa
Encefalopatia traumática crônica
Neoplasias do sistema nervoso

De acordo com o padrão genético (ver Capítulo 12), há três subtipos de DA: (1) de início tardio, esporádico, o mais comum; (2) de início precoce, entre 40 e 50 anos, raro, familial, de herança autossômica dominante em 50% dos casos, devido a mutações no gene da: (a) proteína precursora do amiloide (cromossomo 21); (b) presenilina-1 (cromossomo 14), o tipo

familial mais comum; (c) presenilina-2 (cromossomo 1), o tipo familial mais raro; (3) associado à síndrome de Down, na qual a trissomia do cromossomo 21 triplica o gene da proteína precursora do amiloide, favorecendo o aparecimento de alterações neuropatológicas similares às da DA nos portadores da síndrome de Down em adultos jovens e de demência a partir de 40 anos. Nos casos de início tardio, esporádico, estima-se que alterações poligênicas envolvendo o metabolismo da β-amiloide e do colesterol, sistema imunitário, sinapse e processamento de componentes da membrana celular confiram risco de desenvolvimento da DA.

Macroscopicamente, há redução do peso do encéfalo, em geral da ordem de 15 a 35%, com atrofia cortical difusa, bilateral e simétrica, predominando na parte medial do lobo temporal e nas áreas de associação dos lobos frontal e parietal, caracterizada por estreitamento dos giros e alargamento dos sulcos (Figura 26.100). A formação hipocampal (hipocampo, subículo e córtex entorrinal) diminui cerca de 60% nos pacientes em estágios avançados da doença (Figura 26.101), notando-se ainda correlação entre o grau de atrofia e o estadiamento neuropatológico, a duração da doença e a disfunção cognitiva. Em consequência da atrofia cerebral, há redução do volume da substância branca cerebral e dilatação dos ventrículos laterais e do III ventrículo, os quais podem ter o dobro do volume em relação ao dos indivíduos da mesma idade sem demência. Pode haver preservação relativa do córtex motor e sensorial primário e dos lobos occipitais.

As alterações microscópicas podem ser divididas em três grupos: (1) *número de neurônios*; (2) *ramificação dendrítica e número de sinapses*; (3) *alterações características associadas ao acúmulo de proteínas anormais*. Há *perda de neurônios* neocorticais nos lobos frontal e temporal (chegando a 55% no sulco temporal superior), na amígdala (70% em algumas regiões), hipocampo (11 a 28%) e subículo (40 a 50%). Perda neuronal no sulco temporal superior correlaciona-se com a duração da doença e a gravidade da disfunção cognitiva. Perda neuronal no núcleo basal de Meynert (40 a 70%), o principal núcleo colinérgico que se distribui amplamente no córtex cerebral, resulta em redução na síntese de acetilcolina, contribuindo para a disfunção cognitiva. *Redução da ramificação dendrítica*, de *terminais pré-sinápticos*, do *número de sinapses* e da *imunorreatividade para sinaptofisina* (glicoproteína associada à vesícula sináptica) correlaciona-se com a perda sináptica e a disfunção cognitiva. A perda sináptica resulta em desconexão de circuitos neuronais relacionados com a cognição, mesmo na ausência de redução da população neuronal.

Figura 26.100 Doença de Alzheimer. Atrofia difusa dos giros e da substância branca e dilatação ventricular. Comparar com o cérebro normal (*parte superior da figura*).

O acúmulo de proteínas anormais leva às mesmas alterações encontradas no envelhecimento normal, embora muito mais intensas e mais difusas: placas e emaranhados neurofibrilares, indispensáveis para o diagnóstico da doença. As

placas correspondem a pequenas áreas arredondadas de alteração da estrutura do neurópilo, detectadas com certa dificuldade nas colorações de rotina e facilmente pela impregnação pela prata, coloração para amiloide ou imuno-histoquímica para identificação do peptídeo β-amiloide (Figura 26.102). Com impregnação pela prata, aparecem como aglomerado de material argirófilo distorcido, em parte granular, com o centro por vezes revelando material compacto hialino, intensamente argirófilo, circundado por halo claro, o qual se cora para amiloide. As placas são constituídas por depósitos extracelulares de β-amiloide sob a forma de fibrilas, de permeio a neuritos (terminais de axônios e dendritos) distendidos, contendo numerosas mitocôndrias, corpos densos, estruturas membranosas (provavelmente lisossomos) e filamentos helicoidais pareados constituídos pela proteína *tau* hiperfosforilada. No centro da placa, observa-se número variável de fibrilas de amiloide. As placas são envolvidas por células microgliais e astrócitos. Os neuritos distendidos são conhecidos como *neuritos distróficos associados com placas*, e as placas com essas características são denominadas *placas neuríticas*. Existem, ainda, as *placas difusas*, de dimensões e limites irregulares, constituídas predominantemente por β-amiloide não fibrilar, sem neuritos distróficos. Admite-se que possa haver progressão das placas difusas para as placas neuríticas. As placas se desenvolvem primeiro no neocórtex e posteriormente se espalham pelas estruturas límbicas, diencéfalo, corpo estriado, tronco encefálico e cerebelo, com preservação relativa das áreas motoras e sensoriais primárias.

Os *emaranhados* (*trançados, novelos*) *neurofibrilares*, embora visualizados pelas colorações de rotina como estruturas basófilas, são mais bem evidenciados por impregnação pela prata e imuno-histoquímica para identificação da proteína *tau* hiperfosforilada (Figura 26.103). Aparecem como espessamento ou tortuosidade das neurofibrilas do pericário, orientadas na direção da base para o ápice celular e deslocando discretamente o núcleo. Com o progredir da lesão, quase todo o citoplasma e o núcleo ficam comprimidos, e a alteração toma a forma de emaranhados, novelos, cesta trançada ou chama de vela. Ao microscópio eletrônico, os emaranhados neurofibrilares consistem predominantemente em feixes densos de filamentos longos de 20 nm de diâmetro, dispostos em forma helicoidal e aos pares (filamentos helicoidais pareados). Este aspecto ultraestrutural distingue os emaranhados de microtúbulos e neurofilamentos encontrados nas células normais. Os emaranhados neurofibrilares são identificados primeiramente nos núcleos isodendríticos do tronco encefálico (*locus ceruleus* e núcleo dorsal da rafe), seguido pelas estruturas mediais e basais do lobo temporal, áreas de associação do lobo temporal e, em menor número, nas demais áreas de associação, havendo preservação relativa do córtex motor e sensorial primário.

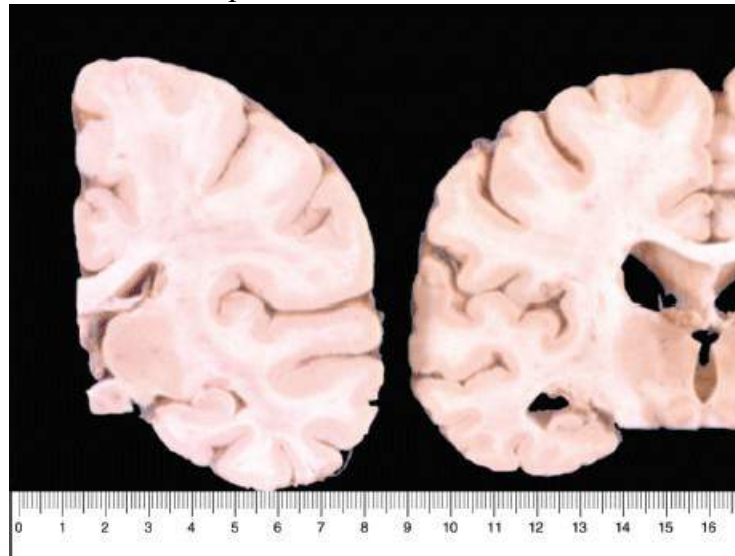



Figura 26.101 Doença de Alzheimer. Atrofia do hipocampo. Comparar com o cérebro normal (*à esquerda na figura*).

O neurópilo do córtex cerebral contém numerosas fibrilas distorcidas, de trajeto irregular (*fios do neurópilo*), visualizadas por colorações por impregnação pela prata ou imuno-histoquímica para proteína *tau* hiperfosforilada (Figura 26.104), de localização predominantemente dendrítica, havendo correlação entre a sua quantidade e o número de emaranhados neurofibrilares. No hipocampo, são frequentes a *degeneração granulovacuolar* e os *corpos de Hirano* (ver lesões básicas do neurônio, no início do capítulo). A *angiopatia amiloide cerebral*, sempre presente na DA, é mais intensa no córtex occipital.

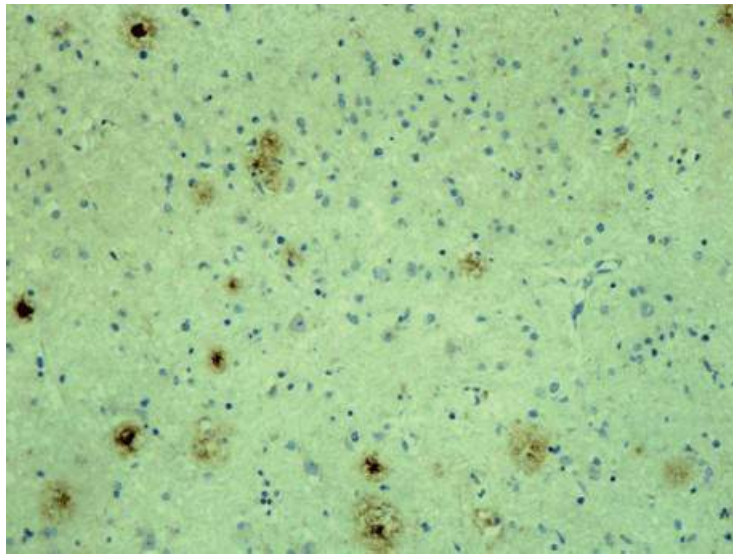



Figura 26.102 Doença de Alzheimer. Placas disseminadas no córtex cerebral. Imuno-histoquímica.

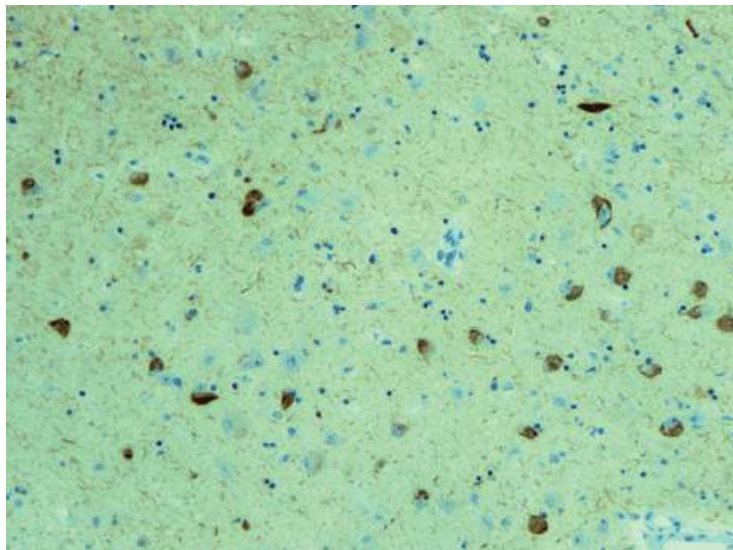



Figura 26.103 Doença de Alzheimer. Emaranhados neurofibrilares em numerosos neurônios. Imuno-histoquímica.

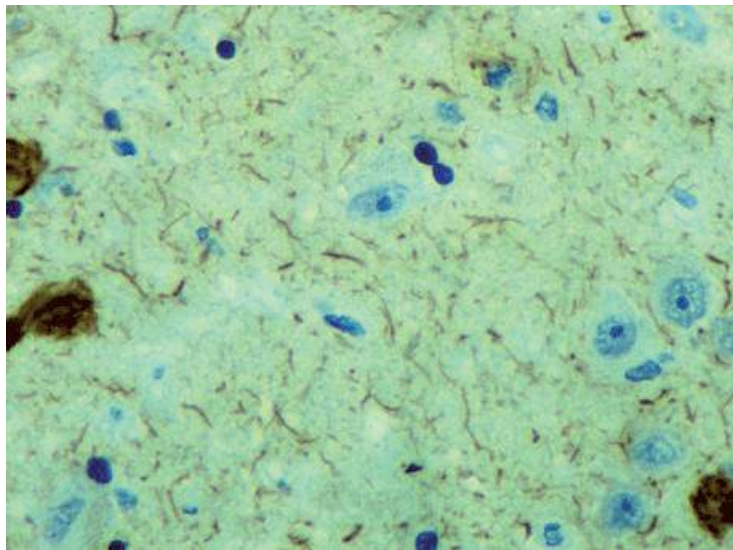



Figura 26.104 Doença de Alzheimer. Fios do neurópilo. Imuno-histoquímica.

Patogênese

Estudos moleculares indicam que a DA associa-se a diversos fatores, os mais importantes dos quais estão comentados a seguir

- Peptídeo β-amiloide. O evento provalmente primário e responsável pela morte neuronal é a agregação do peptídeo β-amiloide (β-A), que é tóxico para neurônios. β-A resulta da clivagem de uma proteína transmembranosa, a *proteína precursora do amiloide (APP)*, conforme ilustrado na Figura 12.27. A APP está relacionada com interações célula-célula e célula-matriz extracelular. A clivagem sequencial da APP pela β e depois pela γ-secretases gera um fragmento de 40 ou 42 aminóacidos (Aβ-40 ou Aβ-42), que se agrega e forma os depósitos

amiloides. As pré-senilinas 1 e 2 (PS1 e PS2), identificadas em famílias com DA de início precoce, são componentes da γ-secretase. Mutações em APP, PS1 e PS2 associam-se a cerca de 50% dos casos de DA de início precoce. β-A é o principal componente das placas senis e dos depósitos extracelulares de amiloide. O Aβ-42 é mais hidrofóbico e tem importância patogenética porque forma depósitos fibrilares insolúveis de amiloide resistentes à degradação enzimática, produz ativação microglial e pode resultar em dano neuronal por mecanismo excitotóxico. Acúmulo anormal do peptídeo β-amiloide na DA parece depender de um desequilíbrio entre produção e degradação do amiloide. Nas formas hereditárias da DA, há mutações que resultam em produção excessiva do petídeo β-amiloide, com predomínio do peptídeo de 42 aminoácidos

■ Proteína *tau*. O principal componente dos emaranhados neurofibrilares e dos fios do neurópilo é a proteína *tau* (associada aos microtúbulos e que contribui para manter sua estabilidade), na forma hiperfosforilada. A hiperfosforilação da proteína *tau* ocorre nos aminoácidos serina-prolina e treonina-prolina e depende da ativação de cinases (p. ex., glicogênio sintase cinase-3-β) e parece diminuir sua afinidade para se ligar aos microtúbulos e alterar sua conformação espacial, produzindo agregação molecular e formação dos filamentos helicoidais pareados (filamentos anormais). A desestabilização dos microtúbulos e a formação dos filamentos anormais resultariam em alteração das funções celulares normalmente dependentes deles, como transporte intracelular anterógrado e retrógrado. Outras alterações pós-translacionais na proteína *tau*, como acetilação na posição 274, também estão implicadas em conferir toxicidade à mesma. Tais modificações resultam em lesão progressivamente irreversível de neurônios. A formação do emaranhado neurofibrilar é precedida pelo acúmulo no pericário de proteína *tau* hiperfosforilada em forma não fibrilar (*pré-emaranhado*), portanto não detectado pelos métodos de impregnação pela prata, sendo identificado apenas pela imuno-histoquímica. Depósitos de β-A parecem contribuir para a hiperfosforilação da proteína tau e para a formação dos emaranhados neurofibrilares

■ Relação do β-amiloide com a proteína tau. Nas raras formas familiais da DA associadas a mutações no gene da proteína precursora do amiloide e nos pacientes com síndrome de Down, na qual a trissomia do cromossomo 21 triplica o gene da proteína precursora do amiloide, os depósitos de β-amiloide precedem o aparecimento das placas neuríticas e dos fios do neurópilo; essas duas alterações precedem o aparecimento dos emaranhados neurofibrilares, sugerindo haver uma sequência de eventos iniciada pela deposição de β-amiloide e culminando na deposição de emaranhados neurofibrilares, hipótese denominada "cascata do amiloide", proposta por Hardy & Higgins em 1992. Contudo, não foi demonstrada ainda uma conexão molecular inequívoca entre placas e emaranhados neurofibrilares, apesar de vários mecanismos terem sido propostos, com base inclusive em modelos experimentais, utilizando-se camundongos transgênicos com mutação para a expressão da proteína precursora do amiloide e da proteína *tau* que resultam na produção de placas amiloides e de emaranhados neurofibrilares

■ Apolipoproteína E (Apoε). Existem três alelos da apolipoproteína E (ε2, ε3 e ε4), de acordo com os aminoácidos nas posições 112 e 158 da proteína (ver Figura 12.28). O alelo Apoε4 aumenta o risco de DA e reduz a idade do seu aparecimento. Esse alelo associa-se à formação e à deposição de β-A. Os mecanismos envolvidos não são conhecidos. Todavia, a presença do alelo Apoε4 não é necessária nem suficiente para o desenvolvimento da doença

■ Outros fatores. Outras associações, descritas no Capítulo 12, também parecem ter papel na DA.

Estadiamento neuropatológico

Baseia-se na intensidade e no padrão de distribuição dos emaranhados neurofibrilares e fios do neurópilo, que são as alterações mais relacionadas com a progressão da doença e o agravamento do distúrbio cognitivo. Em 1991, foi proposto por Braak & Braak um esquema, dividido em seis estágios, nos quais os dois primeiros correspondem à presença de emaranhados neurofibrilares e fios do neurópilo preferencialmente no córtex transentorrinal e entorrinal (estágio transentorrinal); nos dois intermediários, há maior envolvimento do córtex transentorrinal e entorrinal, além de envolvimento dos setores CA1 e CA4 do hipocampo, amígdala e núcleo basal de Meynert e incipiente acometimento do isocórtex (estágio límbico); nos dois estágios finais, os emaranhados são encontrados também no subículo e nas áreas isocorticais de associação, com preservação relativa do córtex motor e sensorial primário (estágio isocortical). De modo geral, há correspondência entre o estadiamento proposto e a progressão clínica da doença, os estágios iniciais representando o período clinicamente assintomático, os estágios intermediários correspondendo ao período de início das manifestações clínicas, e os estágios finais, à DA plenamente desenvolvida. Existe correlação entre a atrofia progressiva das estruturas do lobo temporal medial afetadas com emaranhados neurofibrilares (identificadas por neuroimagem) e o início das manifestações clínicas da DA, comumente precedidas por alterações na memória, mas com preservação das outras funções cognitivas.

Critérios neuropatológicos para o diagnóstico

O diagnóstico definitivo e seguro de DA é feito pelo exame neuropatológico. Para se avaliar a possibilidade do diagnóstico de DA é amplamente utilizado o protocolo do *Consortium to Establish a Registry for Alzheimer's Disease (CERAD)*, publicado em 1991, no qual se avalia semiquantitativamente a presença de placas neuríticas nas áreas neocorticais cerebrais. A avaliação semiquantitativa é classificada como ausente, esparsa, moderada e frequente e correlacionada com a densidade de placas esperada para a idade do paciente e com a presença ou ausência de manifestações clínicas de demência.

Com base na avaliação semiquantitativa das placas neuríticas e na presença de demência, há quatro grupos diagnósticos: ausência de placas, negativo para DA; placas neuríticas esparsas, possível DA; número moderado de placas neuríticas, provável DA; placas neuríticas frequentes, DA definida. Nos anos seguintes à sua publicação e implementação, o protocolo CERAD foi revisto e, em 1997, um grupo de estudiosos, reunido sob os auspícios do *National Institute on Aging* e do *Reagan Institute*, estabeleceu novos critérios para o diagnóstico neuropatológico da doença. As seguintes regiões cerebrais devem ser amostradas: giro frontal médio, giro temporal superior e médio, parte anterior do giro do cíngulo, lóbulo parietal inferior, hipocampo e córtex entorrinal e mesencéfalo (para avaliar a substância negra). Nas áreas neocorticais amostradas, deve-se fazer análise semiquantitativa das placas neuríticas segundo o protocolo CERAD e avaliação da densidade dos emaranhados neurofibrilares, conforme os estágios propostos por Braak. De acordo com esses critérios, os pacientes são classificados em três grupos diagnósticos quanto à probabilidade diagnóstica de DA: *alta*, *intermediária* e *baixa* (Quadro 26.17).

Mais recentemente, foram propostos novos protocolos para o estadiamento e o diagnóstico neuropatológico da DA, com base em métodos imuno-histoquímicos para identificação de β-amiloide e da proteína *tau* hiperfosforilada, mais sensíveis e com maior reprodutibilidade, comparados com as técnicas tradicionais de impregnação pela prata. O estadiamento neuropatológico deve ser baseado na imunomarcação da densidade dos fios de neurópilo (ausente, baixa, moderada, alta), em vez de emaranhados neurofibrilares, nas seguintes regiões cerebrais (Alafuzoff *et al*., 2008): hipocampo e giro para-hipocampal na altura do úncus, incluindo o córtex transentorrinal e entorrinal; hipocampo e giro para-hipocampal na altura do corpo geniculado lateral, incluindo o giro têmporo-occipital; giro temporal médio e superior; e córtex occipital ao nível da área calcarina (córtex estriado) e periestriada. O estadiamento compreende seis estágios similares aos propostos por Braak, conforme a região cerebral mais afetada, havendo envolvimento progressivo das áreas isocorticais: I – região transentorrinal; II – região entorrinal; III – giro têmporo-occipital; IV – córtex temporal; V – córtex periestriado; VI – córtex estriado. Em uma amostra pequena, indivíduos sem demência apresentavam estadiamento I a III, enquanto indivíduos com demência tinham estadiamento II a VI, a maioria entre IV e VI.

Quadro 26.17 Critérios para o diagnóstico neuropatológico da doença de Alzheimer (The National Institute on Aging e Reagan Institute, 1997)

Probabilidade diagnóstica	Placas senis neuríticas*	Emaranhados neurofibrilares**
Alta	Frequentes	V/VI (isocortical)
Intermediária	Moderadas	III/IV (límbico)
Baixa	Esparsas	I/II (transentorrinal)

*CERAD, 1991; **estágio de Braak & Braak, 1991.

A deposição de β-amiloide identificada por imuno-histoquímica mostra progressão topográfica em cinco fases (Thal *et al*., 2002): fase 1 – envolvimento exclusivo do neocórtex cerebral frontal, parietal, temporal ou occipital; fase 2 – envolvimento adicional das regiões alocorticais (região entorrinal, setor CA1 do hipocampo, córtex insular, amígdala e giro do cíngulo); fase 3 – envolvimento dos núcleos diencefálicos, estriado e núcleos colinérgicos do prosencéfalo basal; fase 4 – envolvimento adicional de vários núcleos do tronco encefálico; fase 5 – acometimento adicional do cerebelo, mais na camada molecular do córtex. Esse modo de progressão indica que a deposição de β-amiloide estende-se em direção anterógrada para regiões que recebem projeções de regiões previamente afetadas pela deposição de β-amiloide. Pacientes sem demência exibem deposição de β-amiloide com padrão das fases 1 a 3 e estadiamento I a III de Braak, enquanto aqueles com diagnóstico clínico de DA exibem deposição de β-amiloide com padrão das fases 3 a 5 e estadiamento III a VI de Braak. Estudo recente indica que o envolvimento do estriado (fase 3) pelo β-amiloide é altamente preditivo de demência.

Em 2012, o *National Institute on Aging* e a *Alzheimer's Association* apresentaram um guia prático para o diagnóstico neuropatológico da DA com base em um sistema de três escores (Quadro 26.18): deposição de placas conforme a progressão topográfica em fases de Thal (escore A); densidade dos emaranhados neurofibrilares, de acordo com o estágio de Braak (escore B); análise semiquantitativa das placas neuríticas segundo o CERAD (escore C).

Considerando os escores A, B e C, pode-se estimar a probabilidade de as alterações neuropatológicas poderem ser responsáveis pela demência, conforme mostrado no Quadro 26.19.

Aspectos clínicos

A DA inicia-se, em geral, com síndrome demencial caracterizada por transtornos de memória, atenção, julgamento, linguagem, tomada de decisões e desorientação temporoespacial. Em alguns casos, aparecem movimentos repetitivos desprovidos de sentido e sintomas focais como apraxia, agnosia e afasia. A evolução da doença é invariavelmente progressiva, ocorrendo óbito em torno do oitavo ano, geralmente por broncopneumonia (46 a 57%), doenças cardiovasculares (16%) e embolia pulmonar (14 a 17%). Além disso, na fase final da doença os pacientes apresentam-se debilitados (58% dos casos), com incontinência urinária (73%), hipofagia (58%), incapacidade de andar (35%) e incontinência fecal (21%). Com a descoberta de alterações neuropatológicas precoces no tronco encefálico (emaranhados neurofibrilares), hipotetiza-se que

distúrbios do sono e depressão, comumente vistos em pacientes anos antes do início dos sintomas de memória, possam ser explicados por essas alterações.

Quadro 26.18 Escore ABC do *National Institute on Aging e Alzheimer's Association* para o diagnóstico neuropatológico da DA, 2012

A	Fase de Thal de β-amiloide	B	Estágio de ENF de Braak	C	Escore de placas neuríticas do CERAD
0	0	0	Nenhum	0	Nenhuma
1	1 ou 2	1	I ou II	1	Esparsas
2	3	2	III ou IV	2	Moderadas
3	4 ou 5	3	V ou VI	3	Frequentes

ENF = emaranhados neurofibrilares.

Quadro 26.19 Escore ABC do *National Institute on Aging e Alzheimer's Association* para o diagnóstico neuropatológico da doença de Alzheimer (DA), 2012

Alteração neuropatológica da DA		B (Emaranhados neurofibrilares)		
A (β-amiloide)	C (placa neurítica)	0 ou 1	2	3
0	0	Não	Não	Não
1	0 ou 1	Baixo	Baixo	Baixo
	2 ou 3	Baixo	Intermediário	Intermediário
2	Algum escore C	Baixo	Intermediário	Intermediário
3	0 ou 1	Baixo	Intermediário	Intermediário
	2 ou 3	Baixo	Intermediário	Alto

A combinação dos escores de A, B e C resulta em alterações neuropatológicas com escore "não", "baixo"," intermediário" ou "alto", considerando-se que os escores "intermediário" e "alto" sejam suficientes para explicar a demência.

Demência vascular

As doenças cerebrovasculares podem causar demência, denominada *demência vascular* ou *transtorno cognitivo vascular*. Para alguns, a última denominação é mais adequada, pois engloba pacientes com transtorno cognitivo leve e com demência plenamente estabelecida. Em razão do padrão heterogêneo das lesões cerebrovasculares (infarto, hemorragia, encefalopatia hipóxico-isquêmica e lesão isquêmica difusa da substância branca cerebral), que podem variar quanto à topografia, número e extensão, e da patogênese multifatorial (p. ex., aterosclerose, tromboembolia, angiopatia hipertensiva, hipotensão arterial grave com hipoperfusão cerebral global), é difícil estabelecer um escore ou um limiar a partir do qual uma ou mais lesões cerebrovasculares causam demência. Além disso, a coexistência frequente de lesões cerebrovasculares em pacientes com DA e, eventualmente, com outros tipos de doenças neurodegenerativas que causam demência, também dificulta a avaliação da contribuição relativa de cada tipo de lesão na gênese da demência. Demência vascular constitui a terceira causa de demência em idosos, com frequência estimada em 10 a 25% dos casos. Embora não haja critérios padronizados para o diagnóstico de demência mista, admite-se que a maioria dos casos de demência vascular seja do tipo misto, especialmente nos indivíduos acima de 80 anos (demência vascular associada a DA).

Os fatores de risco mais importantes para demência vascular são hipertensão arterial, fibrilação atrial, idade avançada (p. ex., cerca de 75 a 90% dos indivíduos acima de 90 anos têm algum grau de doença cerebrovascular), gênero masculino, certos grupos étnicos (p. ex., negros e orientais), cardiopatia isquêmica, diabetes, tabagismo, hiperlipidemia, baixo nível educacional, falta de atividade física e história pregressa de acidente vascular cerebral. Atuação conjunta de alguns desses fatores aumenta várias vezes o risco de aparecimento de demência vascular. Cerca de um terço dos pacientes com 65 anos ou mais que sobrevivem a acidente vascular cerebral desenvolve demência dentro de 3 meses após o ataque isquêmico ou hemorrágico.

Conforme o calibre do vaso afetado, o tipo de lesão vascular, o território de perfusão atingido e o aspecto morfológico da lesão cerebral, a demência vascular pode ser causada por: (1) grande infarto solitário; (2) múltiplos infartos de tamanho variado; (3) infartos em territórios de transição arterial; (4) pequeno infarto solitário em área estratégica, como as regiões anterior e paramediana do tálamo, região frontobasal do cérebro, giro angular do lobo parietal dominante, hipocampo (bilateralmente) e substância branca subcortical frontal; (5) múltiplos infartos lacunares no putâmen, núcleo caudado, tálamo ou substância branca; (6) demência vascular subcortical; (7) necrose laminar cortical; (8) atrofia cortical granular; (9) encefalopatia hipóxico-isquêmica; (10) hemorragia cerebral. Grandes infartos solitários e infartos múltiplos são causados por aterosclerose e tromboembolia. Os infartos com perda acima de 50 cm^3 de tecido cerebral, que envolvem o hemisfério cerebral esquerdo ou, quando bilaterais, atingem predominantemente o hemisfério esquerdo, o território das artérias cerebrais anterior ou posterior, o lobo frontal, as áreas corticais límbicas e as de associação heteromodal aumentam o risco de aparecimento de demência. Em geral, pequeno infarto em área estratégica tem como causa angiopatia hipertensiva e embolia. Infartos lacunares múltiplos, às vezes disseminados, comprometendo especialmente os núcleos da base e a substância branca cerebral, relacionados com angiopatia hipertensiva ou, raramente, com CADASIL ou angiopatia amiloide cerebral, são os mais associados a demência vascular pura.

A demência vascular subcortical, também referida no passado como doença de Binswanger, uma forma de demência vascular associada a hipertensão arterial e diabetes, caracteriza-se por múltiplos infartos na substância branca cerebral, núcleos da base, tálamo e ponte, estado crivoso da substância branca (dilatação dos espaços perivasculares) e dilatação intensa dos ventrículos laterais, especialmente da sua porção posterior. Microscopicamente, observam-se perda da camada muscular e substituição por fibrose densa, hialina, com redução da luz das pequenas artérias e arteríolas da substância branca (fibro-hialinose e arterioloesclerose), micro-hemorragias antigas, redução do número de oligodendrócitos, palidez da mielina, rarefação das fibras mielínicas, desmielinização, perda axonal, gliose e espaços perivasculares dilatados, associados ou não com deposição de hemossiderina (as últimas alterações são secundárias provavelmente à redução da perfusão sanguínea da substância branca pela lesão de pequenos vasos). Infartos em territórios de transição arterial, necrose laminar cortical e atrofia cortical granular (caracterizada por pequenas depressões no córtex cerebral, configurando aspecto granuloso, resultantes de microinfartos corticais), estão associadas com hipoperfusão cerebral global e encefalopatia hipóxico-isquêmica.

O diagnóstico de demência vascular pode ser agrupado em seis subtipos: (1) grandes infartos solitários ou múltiplos (*demência por múltiplos infartos*); (2) infartos lacunares e demência vascular subcortical (*demência vascular de pequenos vasos*); (3) pequeno infarto solitário em área estratégica (*demência por infarto estratégico*); (4) infartos em territórios de transição arterial, necrose laminar cortical, atrofia cortical granuloso e encefalopatia hipóxico-isquêmica (*demência vascular por hipoperfusão cerebral*); (5) hemorragia cerebral (*demência por hemorragia cerebral*); (6) associação de algum subtipo de demência vascular com alterações neuropatológicas de uma doença neurodegenerativa, p. ex., estágio Braak maior do que III na doença de Alzheimer (*demência mista*).

Clinicamente, a demência vascular é do tipo frontal ou subcortical, diferentemente da apresentação cortical típica da DA. Deterioração das funções executivas e da atenção, e mudanças de personalidade, com preservação relativa da memória, são as manifestações predominantes. Os aspectos clínicos em geral surgem ou se agravam progressivamente após um ou mais episódios de acidente vascular cerebral. Alguns pacientes apresentam agravamento progressivo dos sintomas mesmo na ausência aparente de novos acidentes vasculares.

■ Sinucleinopatias, taupatias, TDP-43patias e proteinopatias com expansão poliglutamínica (demência com corpos de Lewy, degeneração lobar frontotemporal e doenças do movimento)

Conforme indicado no Quadro 26.16, além da doença de Alzheimer diversas outras doenças neurodegenerativas causam demência, como a demência com corpos de Lewy e a degeneração lobar frontotemporal. Conforme também foi mencionado no início deste tópico, as doenças neurodegenerativas podem cursar com síndrome demencial como manifestação clínica principal, com síndrome demencial associada a distúrbios do movimento ou exclusivamente com distúrbios do movimento. Assim, antes de descrever as demais doenças neurodegenerativas, faz-se necessário definir e caracterizar resumidamente os distúrbios do movimento do ponto de vista clínico.

Distúrbios do movimento são provocados por doenças neurológicas que afetam a velocidade, a qualidade e a facilidade dos movimentos. Quanto à apresentação clínica, os distúrbios do movimento podem apresentar-se nas formas hipercinéticas e hipocinéticas (Quadro 26.20).

As *doenças do movimento hipercinéticas* manifestam-se por excesso de movimento ou aumento de movimentos

involuntários, como tremor, distonia, mioclonias, coreia, ataxia e espasmo. Esses movimentos podem ser ritmados, como no tremor, ou irregulares, como os tiques ou coreias. O *tremor essencial* é o mais comum e transmitido por herança autossômica dominante. A *síndrome de Tourette*, que se associa a transtorno obsessivo-compulsivo na vida adulta e que tem ganhado mais atenção atualmente, caracteriza por tiques e distúrbios de comportamento; trata-se de entidade genética de alta penetrância. Estima-se que cerca de 1% dos meninos é acometido. Tanto o tremor essencial como a síndrome de Tourette ainda não têm quadro histopatológico definido e, geralmente, os achados de necrópsia são normais. As coreias, caracterizadas por movimentos involuntários bruscos, rápidos, não rítmicos, que afetam principalmente o rosto e os membros, podem ser familiais ou esporádicas. O tipo mais comum de coreia familial é a doença de Huntington. Outras formas de coreia incluem a coreoacantocitose e a coreia de Sydenham (associada à doença reumática).

Quadro 26.20 Doenças que cursam com distúrbios do movimento
Distúrbios hipercinéticos
Coreia de Sydenham
Coreoacantocitose
Doença de Huntington
Síndrome de Tourette
Tremor essencial
Distúrbios hipocinéticos
Ataxia espinocerebelar (tipos 2 e 3)
Atrofia de múltiplos sistemas
Degeneração corticobasal
Degeneração lobar frontotemporal com parkinsonismo ligada ao cromossomo 17
Doença de Parkinson
Paralisia supranuclear progressiva

Nas *doenças do movimento hipocinéticas* há diminuição de movimentos, como bradicinesia e apraxia. A manifestação mais comum é o parkinsonismo, uma síndrome caracterizada por quatro sinais cardinais: tremor de repouso, bradicinesia, rigidez e instabilidade postural. A doença de Parkinson é a causa mais comum de parkinsonismo; entretanto, há um grande número de doenças que podem manifestar-se dessa maneira. Diversas taupatias, também classificadas como degenerações lobares frontotemporais, apresentam *parkinsonismo.*

A *demência com corpos de Lewy,* a *degeneração lobar frontotemporal* e as *doenças do movimento* são classificadas, conforme a proteína acumulada, como: (1) *sinucleinopatias*, que possuem inclusões da proteína α-sinucleína, incluindo a demência com corpos de Lewy, a doença de Parkinson e a atrofia de múltiplos sistemas; (2) *taupatias*, que apresentam inclusões da proteína *tau* hiperfosforilada, incluindo alguns tipos de degeneração lobar frontotemporal, como a doença de Pick, doença com grãos argirófilos, paralisia supranuclear progressiva, degeneração corticobasal; (3) *TDP-43patias*, que contêm inclusões da proteína TDP-43, incluindo as degenerações lobares frontotemporais tau-negativas e algumas doenças do neurônio motor. Constitui o grupo mais recentemente estudado, descrito em 2007; (4) *distúrbios por repetição trinucleotídea poliglutamínica*, nos quais uma mutação causa excesso da repetição da tríade citosina-adenina-guanina (CAG) na região codificadora do gene, resultando na codificação de um trato poliglutamínico (a tríade CAG codifica o aminoácido glutamina). São incluídas nesse grupo a doença de Huntington e várias das ataxias espinocerebelares hereditárias.

Sinucleinopatias

Sinucleinopatias caracterizam-se por inclusões proteicas cujo principal componente é a proteína α-sinucleína. Esta proteína, assim chamada por ter sido identificada em terminais sinápticos e no envoltório nuclear, pertence a uma grande família de proteínas cerebrais com função ainda pouco conhecida; seu gene está no cromossomo 4. Em 1997, a α-sinucleína foi associada aos corpos de Lewy (CV), que são marcadores histopatológicos da doença de Parkinson e da demência com corpos de Lewy, a partir da identificação de uma mutação no seu gene em uma forma familial rara de doença de Parkinson. As doenças neurodegenerativas classificadas como sinucleinopatias, em que há mudança conformacional da proteína, são: demência com corpos de Lewy, doença de Parkinson e atrofia de múltiplos sistemas.

Demência com corpos de Lewy

Demência com corpos de Lewy (DCL) é doença neurodegenerativa que acomete idosos, mais comumente homens. A DCL

é a segunda causa mais frequente de demência em idosos, depois da doença de Alzheimer. A maioria dos casos é esporádica, mas há casos familiais. Ao contrário da doença de Alzheimer, não há um critério diagnóstico neuropatológico de DCL, mas sim recomendações para se uniformizar a graduação da gravidade e a distribuição das lesões. Como a doença de Alzheimer e a degeneração lobar frontotemporal, a DCL atinge vários circuitos cerebrais, como dopaminérgico, noradrenérgico e acetilcolinérgico, e restringe-se às áreas e neurônios vulneráveis. A DCL tem várias semelhanças com a doença de Parkinson, a começar pelas características neuropatológicas. Por isso, especula-se que ambas sejam variações de uma mesma entidade. Os pacientes apresentam demência flutuante, alucinações visuais e parkinsonismo em 90% dos casos, embora em geral menos intensos do que na doença de Parkinson.

O diagnóstico neuropatológico da DCL baseia-se em um protocolo publicado em 1996 e reavaliado em 1999 e 2005, no qual 10 áreas cerebrais devem ser amostradas, incluindo estruturas do tronco encefálico (núcleos do IX e X nervos cranianos, lócus ceruleus, substância negra), núcleo basal de Meynert, amígdala, córtex para-hipocampal, parte anterior do giro do cíngulo e giros frontal médio e temporal médio e lóbulo parietal superior. Faz-se avaliação semiquantitativa dos CL e, conforme a sua distribuição, a DCL é classificada em predominante no tronco encefálico, límbica (transicional) e neocortical difuso. O envolvimento do sistema límbico associa-se quase sempre ao comprometimento do tronco encefálico, enquanto o envolvimento do neocórtex cerebral está usualmente associado ao comprometimento do tronco encefálico e do sistema límbico. A presença de CL no neocórtex cerebral representa o substrato neuropatológico para o declínio cognitivo, na ausência de outras alterações.

▸ **Relação da DCL com a doença de Alzheimer.** Cerca de 80% dos pacientes com DCL apresentam placas, 60% exibem emaranhados neurofibrilares e 30% preenchem critérios neuropatológicos para a doença de Alzheimer. Por isso, um dos maiores problemas diagnósticos é estabelecer se a demência é causada pelos CL ou pelas alterações da doença de Alzheimer nos casos em que há sobreposição. A hipótese mais aceita é que a própria DCL causa o déficit cognitivo. Em alguns casos de doença de Alzheimer, encontra-se grande número de CL restritos à amígdala, possivelmente induzidos por depósitos da proteína tau.

A substância negra e o *locus ceruleus* podem ou não estar despigmentados; o córtex cerebral geralmente não apresenta alterações. Microscopicamente, observam-se corpos de Lewy (CL), marcadores histológicos da doença, os quais são formados principalmente pela proteína a-sinucleína. Os CL têm morfologia variada, sendo divididos em: tipo clássico, no qual aparecem como inclusões proteicas intracitoplasmáticas em neurônios, arredondadas, envolvidas por halo claro, mais comuns no tronco encefálico (Figura 26.105 E e F); tipo difuso, menos evidente, de contorno mal definido, desprovido de halo, no córtex cerebral (Figura 26.105 C e D). Os CL podem ser visualizados pela hematoxilina e eosina, mas são mais bem identificados com imuno-histoquímica para ubiquitina ou α-sinucleína. Os CL localizam-se geralmente nas camadas corticais profundas (V e VI), na amígdala e nos setores CA2 e CA3 do hipocampo.

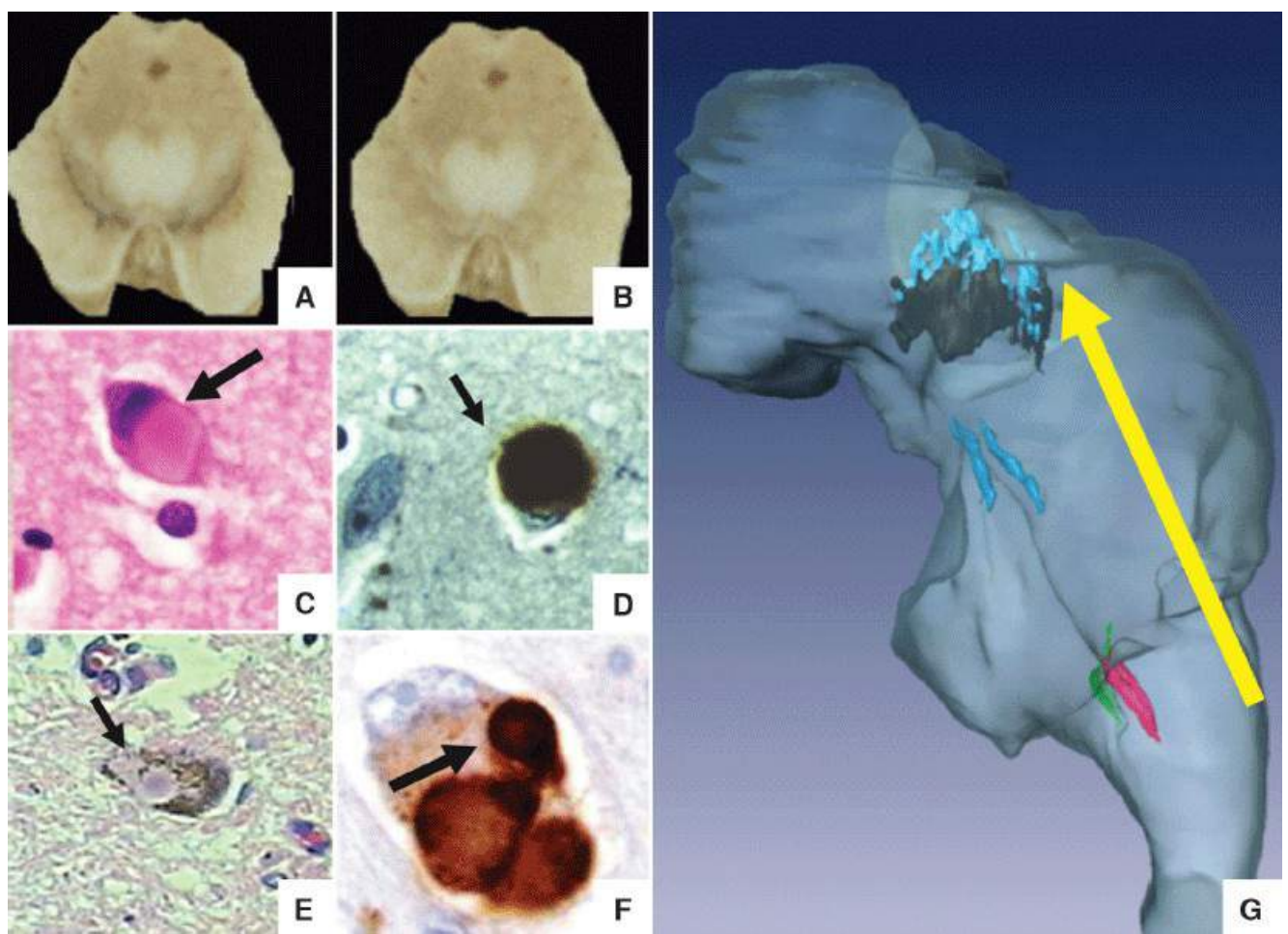



Figura 26.105 Aspectos neuropatológicos de sinucleidopatias. **A.** Mesencéfalo com substância negra sem alterações. **B.** Doença de Parkinson. Mesencéfalo com substância negra despigmentada. **C** e **D.** Corpos de Lewy difusos, encontrados no córtex cerebral. **E** e **F.** Corpos de Lewy clássicos, encontrados no tronco encefálico. **C** e **E.** Coloração por HE. **D** e **F.** Imuno-histoquímica anti-α-sinucleína. **G.** Esquema indicando a progressão ascendente da doença de Parkinson. No tronco encefálico (visto pela face lateral), as primeiras alterações são visualizadas no núcleo dorsal motor do vago (vermelho), localizado no bulbo. Daí, as lesões atingem o *locus coeruleus* (azul) e a substância negra (preto).

Doença de Parkinson

A doença de Parkinson (DP), distúrbio neurodegenerativo que envolve os sistemas dopaminérgico, noradrenérgico, serotoninérgico e colinérgico, caracteriza-se por sinais e sintomas motores (parkinsonismo) e não motores (depressão, transtornos do sono, demência e distúrbios gastrointestinais). A DP compromete cerca de 3% das pessoas acima de 65 anos, sendo os homens ligeiramente mais acometidos. Brancos são mais afetados do que negros. Pessoas com familiares acometidos têm frequência de DP duas a três vezes maior, embora se acredite que fatores ambientais sejam mais importantes do que fatores genéticos. Cerca de 2% dos casos são genéticos, de herança autossômica dominante ou recessiva, tendo sido identificadas pelo menos 12 mutações em diferentes genes. A idade de manifestação dos sintomas motores tem pico entre 55 e 65 anos; casos familiais manifestam-se antes. Manifestações não motoras podem aparecer até 15 anos antes dos sintomas motores. Porém, como não são específicos, não se pode ainda fazer diagnóstico de DP sem a presença dos sinais motores.

A doença manifesta-se com sinais e sintomas extrapiramidais, como bradicinesia, rigidez, tremor durante o repouso, postura encurvada e marcha com passos progressivamente encurtados e acelerados, acompanhados de face inexpressiva característica. Os pacientes com demência nas fases avançadas da doença exibem cerca de 10 vezes mais corpos de Lewy no córtex cerebral e nas áreas límbicas do que pacientes sem demência, sugerindo que esse corpo de inclusão representa o substrato da demência na doença de Parkinson.

A lesão macroscópica característica é despigmentação da zona compacta da substância negra e do *locus ceruleus*, que corresponde a perda neuronal (Figura 26.105 A e B). Os marcadores histológicos principais são os corpos de Lewy (Figura 26.105 E e F), neuritos de Lewy e perda neuronal. A doença se inicia no núcleo dorsal motor do vago (colinérgico), ascende para o locus ceruleus (noradrenérgico) e, posteriormente, para a substância negra (dopaminérgica) e o núcleo dorsal da rafe (serotoninérgico), conforme mostra a Figura 26.105 G. As manifestações motoras iniciam-se

apenas quando grande parte dos neurônios da substância negra é afetada. Com o progredir da doença, o córtex cerebral é atingido e muitos pacientes podem apresentar demência. Não há consenso se a DP e a demência com corpos de Lewy são doenças diferentes ou partes do espectro da mesma doença.

Atrofia de múltiplos sistemas

Trata-se de entidade neurodegenerativa, esporádica, de início na idade adulta e de causa desconhecida. Estima-se que para cada 50 casos de doença de Parkinson haja um de atrofia de múltiplos sistemas (AMS). Os homens são mais acometidos, e a idade de início dos sintomas é cerca de 50 anos. Originalmente, a AMS era conhecida como três distúrbios distintos: *degeneração estriatonigral*, *atrofia olivopontocerebelar* e *síndrome de Shy-Drager*. A partir da década de 1970, com a descrição dos corpúsculos de Papp-Lantos, tais doenças foram agrupadas sob uma denominação comum.

A AMS é uma sinucleinopatia caracterizada por inclusões intracitoplasmáticas oligodendrocitárias, positivas para α-sinucleína, também conhecidas como corpúsculos de Papp-Lantos. Há também perda neuronal, desmielinização, gliose e ativação microglial nas áreas afetadas, principalmente substância negra, putâmen, *locus ceruleus*, núcleo olivar inferior, núcleos pontinos e colunas intermediolaterais da medula espinhal cervical.

Clinicamente, há falhas em quatro domínios: autonômico e disfunção urinária, parkinsonismo, ataxia cerebelar e disfunção corticobasal. Lesões da substância negra e do corpo estriado são responsáveis pelo quadro de parkinsonismo. Perda de neurônios dos núcleos pontinos produz atrofia das fibras pontocerebelares e do pedúnculo cerebelar médio, seguida de perda das células de Purkinje do cerebelo, resultando em ataxia. Perda de neurônios da coluna intermediolateral da medula espinhal explica a disfunção autonômica.

Degenerações lobares frontotemporais

Também conhecidas como demências frontotemporais, as degenerações lobares frontotemporais (DLFT) são um grupo de entidades neuropatológicas que se manifestam por: (a) transtornos comportamentais; (b) transtornos da linguagem. Alguns casos apresentam também parkinsonismo, amnésia ou sinais de doença do neurônio motor/esclerose lateral amiotrófica. As DLFT são a segunda causa de demência em pacientes abaixo de 65 anos de idade, com prevalência de 3,6/100.000 pessoas entre 50 e 59 anos de idade, de 9,4/100.000 entre 60 e 69 anos e de 3,8/100.000 entre 70 e 79 anos. Cerca de 25% dos casos são hereditários.

As DLFT ilustram claramente a dissonância entre os diagnósticos clínico e anatomopatológico. As manifestações são sempre relacionadas com as áreas cerebrais atingidas e não são específicas de nenhuma entidade neuropatológica. A expressão degeneração lobar frontotemporal surgiu nos anos 1980, e o primeiro consenso neuropatológico internacional foi publicado em 2007, seguindo-se atualizações da nomenclatura e inclusão de um novo subtipo nos anos seguintes. As entidades são classificadas em função das inclusões proteicas (só detectáveis pela imuno-histoquímica) encontradas nos neurônios ou nas células gliais (Quadro 26.21). São reconhecidas quatro categorias principais de DLFT: *taupatias*, correspondendo a 50% dos casos; *TDP-43patias* (45%), *FUSpatias* (5%) e *ubiquitinopatias* ou *UPSpatias* (< 1%). O quadro neuropatológico comum é constituído de atrofia cortical cerebral macroscópica, por vezes assimétrica, perda neuronal, gliose e microvacuolização cortical superficial (Figura 26.106). A atrofia macroscópica é circunscrita; embora tenha o nome frontotemporal, o lobo parietal, os núcleos da base e a substância branca também são afetados. Perda neuronal e gliose na substância negra também são características gerais das DLFT.

Quadro 26.21 Classificação das degenerações lobares frontotemporais (DLFT)

Tipo de inclusão	Doença
***Tau* positivas (taupatias)**	
Predominância de isoformas *tau* 3R	Doença de Pick DLFTP-17
Predominância de isoformas *tau* 4R	Degeneração corticobasal Paralisia supranuclear progressiva Doença com grãos argirófilos DLFTP-17

Isoformas *tau* 3R e 4R	Demência com emaranhados neurofibrilares DLFTP-17
TDP-43 positivas (TDP-43patias)	DLFT com mutações no gene da progranulina DLFT com expansão da hexade GGGGCC no gene *C9ORF72*, no cromossomo 9 DLFT com mutações no gene *TARDBP*, que codifica a TDP-43 DLFT com mutações na proteína contendo valosina
FUS positivas (FUSpatias)	Doença com inclusões basófilas Demência com inclusão de filamento intermediário neuronal DLFT ubiquitina positiva atípica
Sistema proteassomo- ubiquitina positivas ou UPSpatias, do inglês *ubiquitin proteasome system* (negativas para TDP-43 e FUS)	Alguns casos associam-se a mutações no gene *CHMP2B*

DLFTP-17 = degeneração lobar frontotemporal com parkinsonismo ligada ao cromossomo 17; C9ORF72 = *chromosome 9 open reading frame* 72; FUS = proteína *fused in sarcoma*; *CHMP2B* = gene 2B da proteína de carga do corpo multivesicular.

Taupatias

A proteina *tau* é uma proteína que se liga aos microtúbulos e promove a estabilidade deles. O cérebro humano adulto produz seis isoformas da proteína *tau*, que se originam por processamento alternativo do mRNA de um único gene localizado no cromossomo 17. Três isoformas têm três domínios de ligação a microtúbulos (denominadas 3R) e três isoformas possuem quatro domínios (chamadas 4R). No cérebro humano normal, são encontradas quantidades similares das isoformas 3R e 4R. O equilíbrio 1:1 é crucial para se prevenirem doenças neurodegenerativas e demência. Hiperfosforilação da proteína *tau* é uma característica comum de todas as taupatias.

Até a década de 1990, as inclusões da proteína *tau* eram consideradas nada mais do que epifenômenos de pouca consequência. Em 1994, uma forma de degeneração lobar frontotemporal (DLFT) familial, associada a parkinsonismo, foi associada a mutações no gene; tal entidade é hoje conhecida como *demência frontotemporal com parkinsonismo ligada ao cromossomo 17 (DFTP-17)*. O estudo da DFTP-17 mostrou que disfunção da proteína *tau* é suficiente para causar neurodegeneração e demência. Funcionalmente, demonstrou-se haver desequilíbrio entre as formas com três (3R) ou quatro (4R) repetições. O grupo das DLFT com inclusões tau-positivas (DLFT-tau) abrange 50% dos casos de DLFT.

Apesar de os mecanismos precisos ainda não estarem elucidados, a importância da proteína *tau* nessas doenças está acima de qualquer dúvida. Contudo, ainda falta muito a ser esclarecido. Por exemplo, as inclusões proteicas celulares contribuem para a patogênese, ou são neutras ou benéficas para o processo das doenças neurodegenerativas? Respostas para essa e outras questões podem levar ao desenvolvimento de estratégias terapêuticas para tratamento das taupatias. As principais taupatias estãodescritas a seguir.

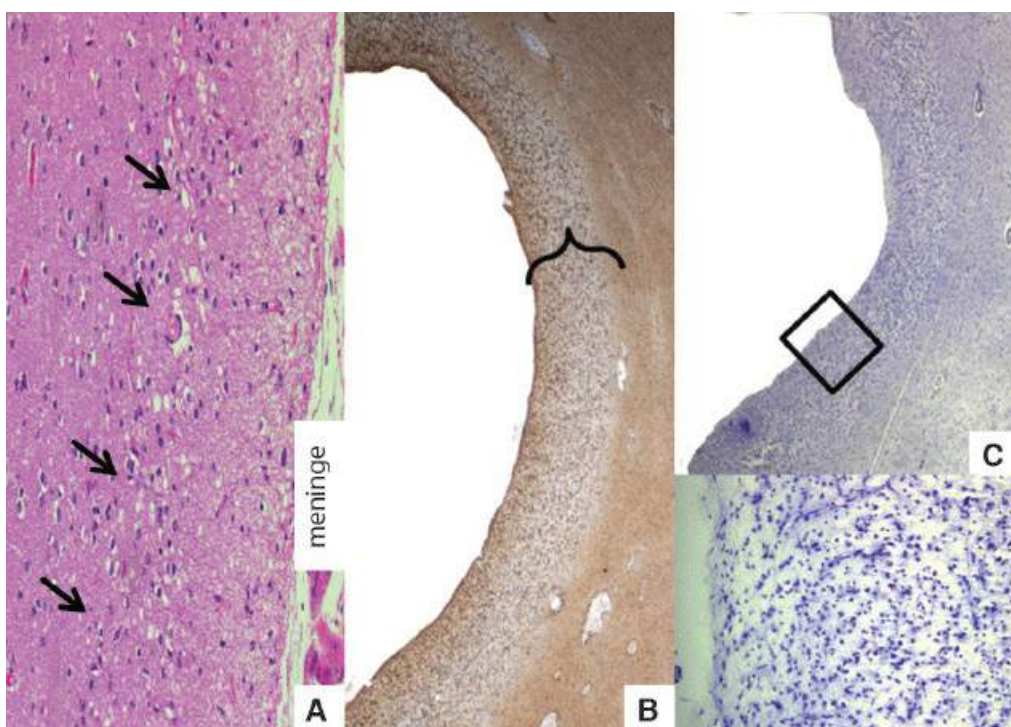



Figura 26.106 Achados comuns das degenerações lobares frontotemporais. **A.** Vacuolização cortical superficial (*setas*). Coloração por HE. **B.** Gliose cortical. Grande quantidade de astrócitos fibrilares reativos (pontos marrons) no córtex cerebral. Imuno-histoquímica anti-GFAP. **C.** Perda neuronal no córtex frontal. Coloração de Nissl. No detalhe, ampliação da área enquadrada, mostrando a perda da estratificação cortical e a grande quantidade de células gliais.

Doença de Pick

Trata-se de homenagem a Arnold Pick, que a descreveu em 1892. A expressão foi posteriormente usada para descrever todos os casos de demência com atrofia frontotemporal (Figura 26.107 A), perda neuronal e gliose, independentemente dos corpúsculos característicos da doença. A partir dos anos 1980, com melhor entendimento das DLFT, a expressão restringiu-se a uma subcategoria de taupatias, caracterizada por inclusões intracitoplasmáticas, arredondadas, nas camadas corticais superficiais, os corpúsculos de Pick (Figura 26.107 B).

Doença com grãos argirófilos

A doença com grãos argirófilos (DGA) foi descrita nos anos 1980 por Braak & Braak, em casos de demência de apresentação tardia, associada ou não à doença de Alzheimer. Dados populacionais não estão disponíveis, mas estudos clínico-neuropatológicos indicam que corresponde a aproximadamente 5% dos casos de demência. Não há descrição de forma familial de DGA.

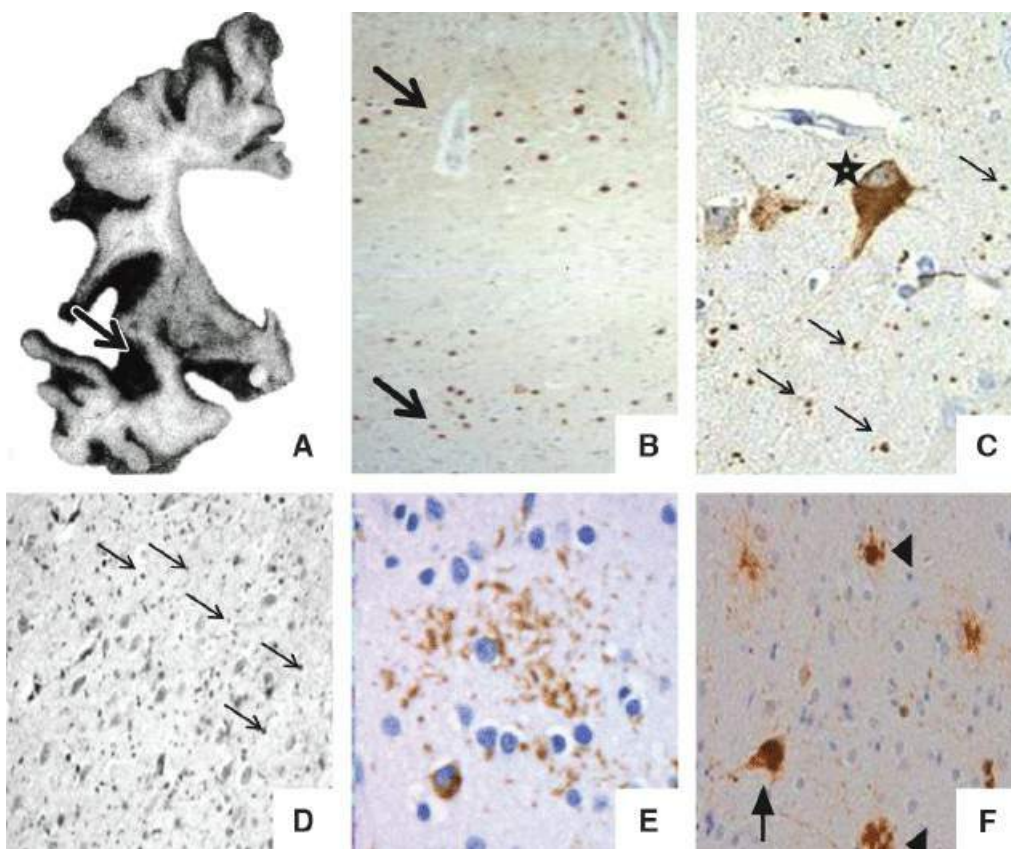



Figura 26.107 Aspectos neuropatológicos de taupatias. **A.** Doença de Pick. No corte coronal de um dos hemisférios cerebrais, na altura dos núcleos da base, o córtex frontotemporal apresenta atrofia intensa. **B.** Doença de Pick. Distribuição laminar dos corpúsculos de Pick. Imuno-histoquímica antiproteína *tau*. **C.** Doença com grãos argirófilos. As setas indicam os grãos, e a estrela mostra neurônio com pré-emaranhado neurofibrilar. Imuno-histoquímica antiproteína *tau*. **D.** Doença com grãos argirófilos. Grãos corados pela técnica de Gallyas (*setas*). **E.** Degeneração corticobasal. Placa astrocitária. Imuno-histoquímica antiproteína *tau*. **F.** Paralisia supranuclear progressiva. As pontas de seta indicam astrócitos espiculados e a seta mostra emaranhados neurofibrilares. Imuno-histoquímica antiproteína *tau*.

Alterações macroscópicas, quando existem, são discretas e restritas a atrofia do hipocampo. Microscopicamente, há grãos argirofílicos (estruturas extracelulares, em formato de vibrião), corpúsculos em vibrião (inclusões curvas, conspícuas e geralmente ramificadas, em oligodendrócitos) e pré-emaranhados neurofibrilares, assim denominados porque ainda não se distinguem fibrilas, como nos emaranhados típicos da doença de Alzheimer (Figura 26.107 C e D). Todas essas alterações, vistas sobretudo no córtex entorrinal, no setor CA1 do hipocampo e na amígdala, são detectadas pela imuno-histoquímica antiproteína *tau*; podem também ser reconhecidas por impregnação pela prata, principalmente a técnica de Gallyas.

Não há nenhum achado clínico que permita diagnosticar a DGA em vida. Estudos retrospectivos indicam que a DGA causa demência discreta, não progressiva e poucos transtornos comportamentais. Possivelmente, vários pacientes com diagnóstico de doença de Alzheimer são na verdade portadores de DGA. A DGA pode associar-se a qualquer forma de demência.

Paralisia supranuclear progressiva

A paralisia supranuclear progressiva (PSP) é doença neurodegenerativa caracterizada por inclusões proteicas *tau*-positivas predominantemente 4R. A prevalência de PSP parece ser subestimada, podendo chegar a 1 a 3/100.000 pessoas. A idade média de apresentação é de 65 a 69 anos; 62% dos pacientes são homens. A duração média da doença é de 5 anos. A PSP é esporádica, mas foram descritos alguns casos familiais. Polimorfismos no gene da proteína *tau*, representados pelos haplótipos H1 (A0, A1, A2) e H2 (A3 e A4), associam-se à doença. A maioria dos casos associa-se ao haplótipo H1 e ao genótipo H1/H1. Este haplótipo está presente em 60% dos caucasianos e em 100% dos japoneses não acometidos pela doença.

Pode não haver alterações macroscópicas ou apenas atrofia cerebral discreta. Atrofia ou alteração na coloração dos núcleos subcorticais é observada esporadicamente. Adelgaçamento do corpo caloso é encontrado em alguns casos. Geralmente, a substância negra e o *locus ceruleus* estão despigmentados. Microscopicamente, além das alterações histopatológicas inespecíficas comuns às DLFT são encontrados emaranhados neurofibrilares globosos (Figura 26.107 F) ou em formato de "chama de vela", identificados somente por técnicas de impregnação pela prata ou imuno-histoquímica

para a proteína tau. Há também fios do neurópilo, “astrócitos em tufo” (aglomerados de fibras de diâmetros diferentes com centro mais denso) e astrócitos espiculados (Figura 26.107 F). Nenhum desses achados é patognomônico. As áreas mais afetadas são os núcleos da base (corpo estriado, globo pálido, núcleo basal de Meynert), tronco encefálico (colículos, núcleo vermelho, tegmento mesencefálico, ponte), núcleo subtalâmico e núcleo denteado do cerebelo.

O quadro clínico, que pode se sobrepor ao da doença de Parkinson, caracteriza-se por rigidez sem tremor, distúrbios dos movimentos oculares com perda da visão vertical, paralisia pseudobulbar e distonia axial em extensão. Tais manifestações podem surgir apenas tardiamente no curso da doença. Em alguns casos, existe quadro de demência frontotemporal.

Degeneração corticobasal

Degeneração corticobasal (DCB) é doença neurodegenerativa caracterizada por inclusões proteicas *tau*-positivas, predominantemente 4R. Estima-se que a incidência seja inferior a 1/100.000 casos por ano. Não há preponderância por gênero. A idade média de apresentação é de 63 anos. A duração média da doença é de 8 anos. Os casos são quase sempre esporádicos.

Encontra-se atrofia cortical especialmente nas regiões parassagitais. Nos casos com rigidez ou apraxia assimétrica, o giro frontal superior é geralmente mais afetado do que o frontal médio ou o inferior. As regiões pré e pós-central também são afetadas em graus variados. Em casos com demência ou afasia progressiva, a atrofia é geralmente mais generalizada e envolve os lobos frontais e temporais. A atrofia é assimétrica, mas algumas vezes as alterações são muito discretas. Microscopicamente, encontram-se neurônios balonizados, acromáticos, que perderam a substância de Nissl e contêm inclusões granulovacuolares, nas camadas III, V e VI do neocórtex. Os neurônios balonizados são imunorreativos para proteína de neurofilamentos fosforilados e proteína αβ-cristalina. As placas astrocitárias são comuns e formadas por prolongamentos gliais em arranjo concêntrico (Figura 26.107 E); assemelham-se às placas neuríticas da doença de Alzheimer, sendo achado importante para se diferenciar a DCB de outras taupatias. Identificam-se ainda inclusões *tau*-positivas nos prolongamentos neuronais e corpúsculos em vibrião nos oligodendrócitos. As áreas mais atingidas são giro do cíngulo anterior, amígdala, córtex insular e claustro. Contudo, essa distribuição límbica e paralímbica não é patognomônica da DCB. O diagnóstico de DCB é mais consistente quando as inclusões são encontradas no neocórtex.

No passado, as DCB eram consideradas clinicamente uma síndrome assimétrica com apraxia e rigidez. Atualmente, conhecem-se casos com apresentação cortical focal ou DLFT. Em alguns pacientes, há sinais extrapiramidais ou de disfunção dos lobos frontais. A ressonância magnética pode exibir atrofia assimétrica do lóbulo parietal superior, que pode se estender para as regiões frontais. As alterações estruturais progridem conforme a doença avança. A atrofia cortical assimétrica é inespecífica. Exames de imagem funcional são informativos: o marcador da doença é o hipometabolismo assimétrico nos lobos frontais e lóbulos parietais superiores; algumas vezes, é visto também no núcleo caudado, no putâmen e no tálamo.

TDP-43patias

Inclui um grupo heterogêneo de doenças que têm em comum a presença de inclusões TDP-43 positivas (Quadro 26.21), representando 45% dos casos de DLFT. A TDP-43 é uma ribonucleoproteína rica em glicogênio, codificada pelo gene *TARDBP*, no cromossomo 1. Sua função ainda não é conhecida, mas parece que regula processos biológicos diversos mediante ligação com fita simples de DNA ou RNA e com proteínas durante o processo de transcrição gênica. A maioria é esporádica, mas existem formas familiais de herança autossômica dominante por mutações em genes nos cromossomos 9 e 17. Recentemente, excesso de expansão da héxade GGGGCC em uma região não codificadora do cromossomo 9 (gene *C9ORF72*) foi identificada como a causa genômica mais comum de casos esporádicos e familiais de DLFT e esclerose lateral amiotrófica, isoladamente ou em associação. Nesses casos, além dos depósitos de TDP-43, também são encontradas inclusões TDP-43 negativas, mas positivas para a proteína p62 (promove ligação da autofagia com proteínas ligadas a ubiquitina) e peptídeos derivados dessa repetição.

Há atrofia, predominantemente nas áreas frontais, temporais anteriores e parietais anteriores (Figura 26.108 A), com dilatação ventricular e atrofia cortical nas regiões afetadas (Figura 26.108 B). Despigmentação da substância negra e atrofia da porção anterior da medula espinhal são observadas em alguns casos. Além das alterações clássicas das DLFT, há casos com perda neuronal cortical cerebral mais evidente, desaparecimento de neurônios na substância negra e acometimento dos núcleos da base. Ao contrário de outras DLFT, há perda de neurônios motores da medula espinhal e do tronco encefálico, tal como ocorre em casos puros de doença do neurônio motor. A imuno-histoquímica revela ausência de placas amiloides, depósitos de proteína *tau* ou corpos de Lewy. Os achados característicos são inclusões TDP-43

positivas, intracitoplasmáticas ou intranucleares, nos neurônios granulares do giro denteado do hipocampo e nas camadas corticais externas (Figura 26.108 C a F). Inclusões em prolongamentos neuronais são encontradas no neocórtex.

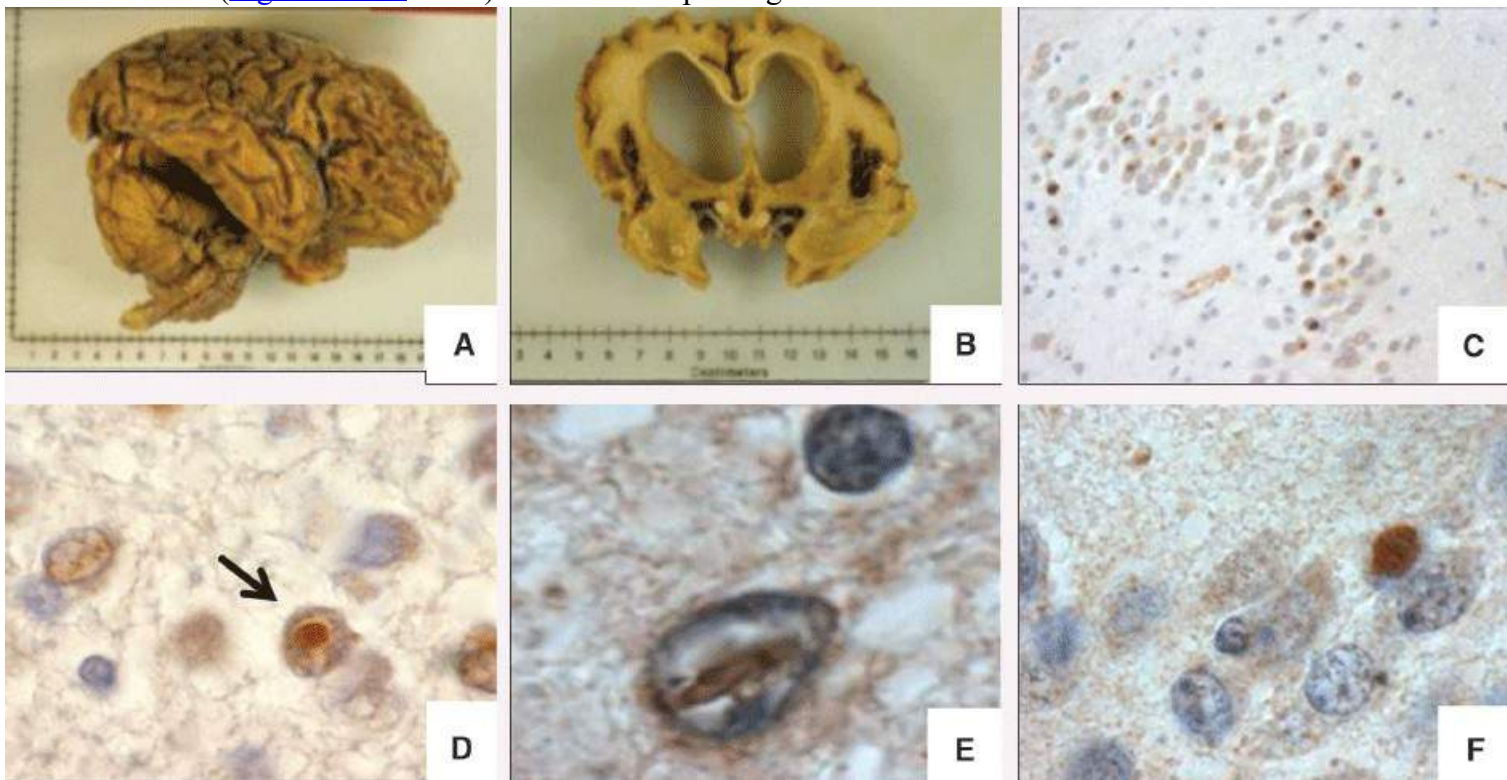



Figura 26.108 Aspectos neuropatológicos de TPD-43patias. **A** e **B.** Caso pertencente ao *pedigree* HDDD1, um dos tipos de degeneração lobar frontotemporal, com inclusões TDP-43 positivas e mutação no gene da progranulina. **A.** Atrofia na altura do lobo frontal e na parte anterior dos lobos temporal e parietal. **B.** Ao corte coronal, atrofia cortical e dilatação dos ventrículos laterais. **C** a **F.** Inclusões TDP-43 positivas, identificadas por imuno-histoquímica, no giro denteado do hipocampo (**C**), intracitoplasmática (*seta*) (**D**) e intranucleares (**E** e **F**).

Clinicamente, além das características clássicas de DLFT, vários pacientes apresentam quadro de doença do neurônio motor/esclerose lateral amiotrófica e perda de memória.

Esclerose lateral amiotrófica

Também conhecida como doença do neurônio motor, a esclerose lateral amiotrófica é um distúrbio neurodegenerativo progressivo caracterizado por degeneração dos neurônios do córtex motor, do tronco encefálico e da medula espinhal. A prevalência é de cerca de 4 a 6/100.000 pessoas. A incidência é relativamente homogênea, com exceção de algumas áreas de risco, como a Ilha de Guam (no oceano Pacífico, restrita ao grupo étnico Chamorro), a península Kii (Japão) e partes de Papua-Nova Guiné. A doença pode ter caráter familial (5 a 10% dos casos, a maioria com herança autossômica dominante) ou ser esporádica. Cerca de 10 a 20% dos casos familiais são associados a mutações no gene da superóxido-dismutase (SOD1), no cromossomo 21q22, havendo envolvimento de pelo menos outros 11 genes nos casos hereditários. A doença manifesta-se na sexta e na sétima décadas de vida, mas a apresentação em homens e em casos familiais tende a ser mais precoce. Homens são mais acometidos. Embora não se saiba o defeito nos casos esporádicos, parece envolver as proteínas TDP-43 e FUS (esta em alguns casos) e ação excitotóxica do glutamato.

A perda neuronal é seletiva e praticamente restrita aos neurônios motores inferiores e superiores, como neurônios motores das colunas anteriores da medula espinhal e núcleos motores do tronco encefálico (com exceção dos núcleos oculomotor, abducente e troclear) e degeneração das grandes células piramidais de Betz no giro pré-central. Degeneração mielínica no trato corticoespinhal é um dos marcadores da doença, sendo comuns macrófagos espumosos fagocitando restos da bainha de mielina. Além da perda neuronal, encontram-se dois tipos de inclusão: (a) em forma de “meadas” (*skein inclusion*), ubiquitina e TDP-43 positivas, no citoplasma e nos axônios dos neurônios distróficos; (b) corpúsculos de Bunina, pequenos, eosinofílicos, no pericário dos neurônios.

Clinicamente, há paralisia espástica e atrofia dos músculos esqueléticos. A paralisia espástica deve-se a lesão do neurônio motor superior (células de Betz). A atrofia muscular ou amiotrofia deve-se a desnervação muscular, por degeneração do neurônio motor inferior. O óbito ocorre por falência respiratória. O quadro clínico é variado, e alguns pacientes apresentam também degeneração lobar frontotemporal (demência).

Esclerose hipocampal associada com envelhecimento

É assim denominada a perda neuronal associada a astrocitose fibrilar no setor CA1 do hipocampo e subículo em indivíduos muito idosos, afetando cerca de 10% daqueles acima de 85 anos. A condição não está relacionada com a doença de Alzheimer, acidente vascular cerebral ou epilepsia e, apesar de cerca de 90% dos indivíduos mostrem deposição aberrante de TDP-43 em neurônios remanescentes, não se sabe se o acúmulo da proteína é o fator causal da esclerose hipocampal. Clinicamente, os pacientes apresentam bons escores em testes de fluência verbal, mas baixos escores naqueles de lembrança ou evocação de uma lista de palavras.

Distúrbios por repetição trinucleotídea poliglutamínica

Trata-se de grupo de doenças que recebe novos membros a cada ano. As doenças são causadas por expansão de unidades de três nucleotídeos nas proteínas afetadas. Apesar de haver manifestações em todo o organismo, o SNC é particularmente sensível. Na maioria das doenças que causam neurodegeneração, a unidade CAG é expandida. Uma característica marcante dessas doenças é a “antecipação”, que significa que a cada geração a idade de aparecimento das manifestações clínicas é mais precoce. A patogênese não é bem conhecida, e a herança genética é variada. Algumas são autossômicas recessivas, outras dominantes ou ainda ligadas ao cromossomo X. Outra característica comum é a agregação de proteínas contendo extensão das poliglutaminas. As formas mais importantes são doença de Huntington, ataxias espinocerebelares e ataxia de Friedreich.

Doença de Huntington

A doença de Huntington (DH) é afecção neurodegenerativa de herança autossômica dominante causada por mutação no gene *IT15* (cromossomo 4), que codifica a proteína huntingtina. O defeito consiste em repetição anormal da tríade CAG, que normalmente varia de nove a 36 cópias, enquanto na DH a sequência de repetições é expandida, variando de 36 a 86 (ver mutações expansivas, Capítulo 12), resultando em acúmulo de poliglutamina na molécula de huntingtina e agregação desta em forma de diminutas inclusões nucleares nos neurônios. A huntingtina tem função de transporte, transcrição e neurogênese. A doença manifesta-se na quarta década de vida; quanto mais repetições na proteína, mais cedo a doença se manifesta. No entanto, não é possível prever a idade de manifestação, tampouco o quadro clínico, pelo número de repetições.

Clinicamente, os pacientes apresentam movimentos involuntários dos membros, da cabeça e do tronco (coreia), rigidez muscular e alterações psíquicas que evoluem para quadro demencial. Como todas as doenças deste tópico, não há correlação entre o diagnóstico clínico e o neuropatológico na DH. Há casos bem caracterizados clinicamente cujo diagnóstico anatomopatológico foi discordante e vice-versa.

Em estados avançados, há atrofia intensa do encéfalo, principalmente do neoestriado (putâmen e núcleo caudado), seguido do globo pálido, diencéfalo, tronco encefálico e cerebelo (Figura 26.109). O córtex cerebral também se atrofia, especialmente nas regiões frontais e parietais. Microscopicamente, há perda neuronal e gliose. Os neurônios mais afetados são os de transmissão, gabaérgicos e encefalina-positivos. Esses neurônios projetam-se principalmente para o globo pálido lateral. No córtex cerebral, observam-se perda neuronal e gliose nas camadas III e IV das regiões frontais e parietais. Há positividade imuno-histoquímica para huntingtina e ubiquitina nas inclusões nucleares neuronais. É importante ficar atento à interpretação da imuno-histoquímica quando há suspeita de DH. Inclusões huntingtina-positivas são encontradas no cérebro de pacientes e controles. Postula-se que tais inclusões possam ser neuroprotetoras.

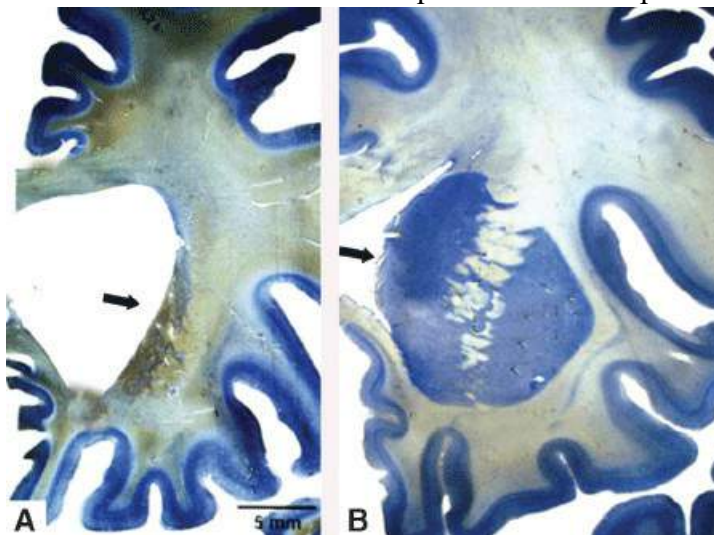



Figura 26.109 A. Doença de Huntington. **B.** Controle. Notar que o limite entre o núcleo caudado e o ventrículo lateral é côncavo na doença de Huntington (*seta*) e convexo no controle (*seta*).

Ataxias cerebelares autossômicas dominantes

As ataxias espinocerebelares (AEC) são um grupo heterogêneo de doenças de transmissão autossômica dominante. Das 37 mutações já identificadas, as AEC 1, 2, 3 (doença de Machado-Joseph), 6, 7 e 17 ocorrem com expansão CAG em suas respectivas proteínas alteradas, principalmente o grupo das ataxinas. As demais AEC são causadas por mutações em outros genes, ou têm origem não identificada. A prevalência de AEC é de cerca de 0,9 a 3/100.000 europeus. As AEC 1, 2, 3 e 6 são as mais comuns. Em todas elas há atrofia cortical cerebelar. Diversos núcleos do tronco encefálico sofrem perda neuronal variável. São comuns as formas que apresentam atrofia olivopontocerebelar. Outras áreas afetadas são os tratos corticoespinhal e espinocerebelar, núcleos da base e neurônios motores da medula espinhal. A ataxia ou incoordenação motora é sempre um sinal importante; outras alterações clínicas, como oftalmoplegia, sinais piramidais, parkinsonismo, demência e cegueira, podem estar presentes, dependendo dos núcleos afetados.

Ataxia de Friedreich

É a ataxia familial mais frequente (prevalência de 1,7 a 4,7/100.000 pessoas) e a mais bem caracterizada. Tem caráter autossômico recessivo, causada na quase totalidade dos casos por expansão intrônica GAA no gene da frataxina, localizado no cromossomo 9q. A frataxina é uma proteína mitocondrial envolvida na cadeia respiratória. A doença manifesta-se na segunda década de vida.

A medula espinhal e as raízes posteriores sofrem atrofia, e os nervos sensitivos são gravemente afetados. A perda dos axônios mielinizados de grande calibre e das grandes células ganglionares dos gânglios espinhais e a degeneração dos funículos posteriores explicam a perda da sensibilidade profunda e dos reflexos tendíneos, os dois aspectos clínicos mais importantes da doença. Há, ainda, perda neuronal nos núcleos dorsais (colunas de Clarke). Coexistem degeneração dos tratos espinocerebelares e piramidais, atrofia do nervo óptico, diminuição das células de Purkinje, perda neuronal do núcleo denteado e degeneração dos pedúnculos cerebelares superiores.

Clinicamente, a doença é caracterizada por ataxia da marcha e membros, disartria, arreflexia de membros inferiores, malformações do esqueleto e cardiomiopatia.

Outras doenças que causam distúrbios do movimento

Algumas doenças de natureza diversa também podem causar distúrbios do movimento. Aqui, serão descritas as principais (para a ataxia cerebelar alcoólica, ver Atrofia cerebelar, no tópico Intoxicação Alcoólica Crônica).

▸ **Ataxia-telangiectasia.** Também denominada *doença de Louis-Bar*, é a causa mais comum de ataxia progressiva em crianças de pouca idade. É doença hereditária, de herança autossômica recessiva, causada por mutação no gene ataxia-telangiectasia mutante ou *ATM*, localizado no cromossomo 11q. A proteína codificada pelo gene *ATM*, uma fosfatidilinositol 3-cinase, desempenha função no controle do ciclo celular e no reparo do DNA. As células dos pacientes apresentam quebras na dupla fita do DNA, induzidas, por exemplo, por raios X, e continuam a replicar o DNA lesado sem haver reparo ou apoptose da célula afetada. A doença associa-se a telangiectasias na pele e na conjuntiva, imunodeficiência e incidência aumentada de câncer, principalmente no sistema hematopoético. Histologicamente, a maioria dos tecidos mostra células com núcleos grandes, irregulares, bizarros. No sistema nervoso, são encontradas principalmente no endotélio e nos gânglios da raiz dorsal, além da hipófise. O córtex cerebelar mostra extensa perda de células de Purkinje e de células da camada granular. As células de Purkinje sobreviventes apresentam corpos de inclusão eosinofílicos citoplasmáticos.

▸ **Atrofia muscular espinhal.** É doença hereditária, geralmente de transmissão autossômica recessiva, havendo casos de herança autossômica dominante e ligada ao cromossomo X. Existem diversos tipos de atrofia muscular espinhal, classificados conforme a época de aparecimento das manifestações (infantil, juvenil, adulto), o padrão de distribuição dos músculos afetados (proximal, distal, complexo), a progressão clínica (aguda ou rapidamente progressiva, crônica ou lentamente progressiva) e o padrão de transmissão. A forma mais comum de atrofia muscular espinhal é a transmitida por herança autossômica recessiva, ligada à deleção de uma das duas cópias do gene *SMN* (de *survival motor neuron*), localizado no cromossomo 5q13, com início infantil precoce, envolvendo a musculatura proximal. Na *forma infantil precoce* (*tipo 1*, *doença de Werdnig-Hoffmann*), são lesadas as colunas anteriores da medula e os núcleos do VII e XII nervos cranianos. Há perda neuronal maciça nesses núcleos, com degeneração de outros neurônios (tumefação e cromatólise), neuroniofagia e gliose. A perda neuronal das colunas anteriores causa atrofia das raízes anteriores e dos músculos esqueléticos (ver Capítulo 28). Clinicamente, a doença acomete lactentes e caracteriza-se por hipotonia neonatal (*floppy baby*) e fraqueza muscular rapidamente progressiva, afetando inclusive o diafragma. A morte sobrevém em 4 a 6 semanas, por insuficiência respiratória. Nas *formas infantis tardias* (*tipos 2* e *3*, esta última também conhecida como *forma juvenil*, ou *doença de Kugelberg-Welander*), a evolução é mais arrastada, podendo haver sobrevida até o final da adolescência.

▸ **Neuroacantocitose.** É doença degenerativa, de transmissão geralmente autossômica recessiva, que se manifesta por volta da quarta década de vida. Clinicamente, há coreia, alterações neuropsiquiátricas (incluem automutilação) e acantocitose, caracterizada por hemácias malformadas contendo espículas. A doença é causada por mutação no gene *VPS13A*, que resulta na

falta de produção da proteína coreína. No cérebro, observam-se atrofia do núcleo caudado e do putâmen e dilatação dos ventrículos laterais, com perda neuronal e gliose nas áreas afetadas.

▸ **Coreia de Sydenham.** É forma adquirida de coreia que se segue a infecção estreptocócica, geralmente associada a doença reumática. Os achados neuropatológicos são escassos e não estão bem definidos.

▸ **Parkinsonismo pós-encefalítico.** Esta condição tem apenas valor histórico, relacionada com a *encefalite epidêmica letárgica de von Economo*, possivelmente de etiologia viral, observada entre 1915 e 1930. Ocorrem perda neuronal e gliose intensas na substância negra. A perda neuronal e a despigmentação macroscópica da substância negra são em geral maiores do que na doença de Parkinson. Diferentemente desta, porém, o *locus ceruleus* mantém a pigmentação usual. Os neurônios remanescentes da substância negra exibem emaranhados neurofibrilares, os quais são também encontrados no *locus ceruleus*, núcleos da base, formação reticular, hipocampo e núcleo basal de Meynert.

■ Encefalopatias espongiformes transmissíveis

As encefalopatias espongiformes transmissíveis (EET) são doenças do SNC de natureza infecciosa que acometem seres humanos e animais domésticos ou silvestres, cuja causa parece ser uma proteína mutante denominada *príon.* As EET humanas são o *kuru*, a *doença de Creutzfeldt-Jakob* com suas diversas formas, a *doença de Gerstmann-Sträussler-Scheinker* e a *insônia fatal familial e esporádica* (Quadro 26.22). Em animais, são conhecidos *scrapie em ovinos e caprinos*, *encefalopatia transmissível da marta*, *encefalopatia espongiforme bovina* (*doença da vaca louca*) e *felina* (gato doméstico, puma, chita, tigre), *doença crônica consumptiva de mulas, cervos* e outras *diversas espécies de ruminantes em cativeiro*.

Etiopatogênese

Desde o início da década de 1980, numerosos dados clínicos e experimentais indicam que os príons são os responsáveis pelas EET esporádicas, familiais e transmissíveis. O termo *príon* vem de *pr* (proteína*)* e *íon* (*infection*). Trata-se de uma proteína presente na superfície externa da membrana celular de diferentes células, particularmente neurônios e células gliais, de função ainda desconhecida, codificada pelo gene *PRNP*, localizado no braço curto do cromossomo 20. Em todas as EET, há substituição da proteína normal (PrP^{C}) por uma isoforma anormal, PrP^{res} (de resistente a protease) ou PrP^{Sc} (de *scrapie*), a qual adquire conformação espacial peculiar e torna-se resistente a proteases. O modo pelo qual a PrP^{C} se transforma em PrP^{res} não é bem conhecido, havendo numerosas hipóteses, uma das quais propõe que ambas as formas coabitam, uma podendo induzir a conversão conformacional da outra de modo progressivo, atuando como verdadeiros elementos genéticos, apesar de não possuírem ácidos nucleicos.

Quadro 26.22 Doenças produzidas por príons na espécie humana

Doença	**Modo de ocorrência**
Kuru	Endêmica no passado na população Fore da Papua/Nova Guiné (infecção)
Creutzfeldt-Jakob	Esporádica Familial Iatrogênica (infecção) Nova variante (infecção)
Gerstmann-Sträussler-Scheinker	Familial
Insônia fatal	Familial Esporádica

O mecanismo da neurodegeneração nas EET parece ocorrer em várias etapas. Inicialmente, o acúmulo da PrP^{res} na membrana celular dos neurônios alteraria as propriedades físico-químicas da membrana, resultando em disfunção neuronal precoce e degeneração sináptica, seguida de acúmulo secundário da PrP^{res} nos lisossomos, causando, posteriormente, morte celular. Disfunção neuronal, vacuolização do neurópilo, perda de sinapses e morte celular ocorrem em uma sequência que se correlaciona com o acúmulo da PrP^{res}.

Kuru

Trata-se de doença confinada à população aborígine Fore das montanhas da região oriental de Papua-Nova Guiné, endêmica no passado, relacionada com hábitos de canibalismo ritual. O nome *kuru* provém dos tremores peculiares que os pacientes apresentam (*kuru* significa tremor na língua *fore*). O quadro neuropatológico é semelhante ao do grupo das encefalopatias espongiformes, com lesões preponderantes no cerebelo: placas amiloides arredondadas contendo espículas radiadas periféricas. Hoje, é praticamente extinta pelo fim do canibalismo entre os indivíduos da tribo Fore.

Doença de Creutzfeldt-Jakob

A doença de Creutzfeldt-Jakob (DCJ) é a mais comum das afecções associadas a príons na espécie humana. Ocorre em indivíduos de 50 a 70 anos e é quase sempre fatal em menos de 2 anos. A incidência é estimada em 1:1.000.000 habitantes/ano. Em 85 a 90% dos casos, ocorre como forma *esporádica* (*DCJs*). Em 10 a 15% dos casos, a forma é *familial* (*DCJf*), de herança autossômica dominante, por mutações no gene *PRNP*, cuja maioria ocorre no códon 200 (haplótipo E200K-129M). Mutação no códon 183 (T183A-129M) foi encontrada em uma família brasileira. Há casos *iatrogênicos* (*DCJi*), tendo sido comprovadas transmissões por eletrodos de EEG, durante neurocirurgia, transplante de córnea e dura-máter e por inoculação de hormônio do crescimento. A *variante da doença de Creutzfeldt-Jakob* (*DCJv*), descrita em 1996, é adquirida pela ingestão de carne bovina proveniente de animais com encefalopatia espongiforme bovina. Até junho de 2014, 226 casos foram diagnosticados no mundo, sendo 177 no Reino Unido.

O quadro clínico varia conforme o tipo. Nas formas *esporádicas*, o início se dá por volta de 50 a 60 anos. A evolução, rapidamente progressiva em 1 ou 2 anos, caracteriza-se por demência, mioclonias e sinais extrapiramidais e cerebelares. Não há achados laboratoriais que possibilitem o diagnóstico com certeza, porém o EEG mostra atividade periódica característica. No liquor, pode-se detectar a proteína 14-3-3. A ressonância magnética revela modificação de sinal na sequência em difusão, nos núcleos da base, bastante sugestiva da doença. Mesmo nas formas esporádicas existe variação clínica e neuropatológica, dependendo do polimorfismo do códon 129 do gene *PRNP*, o qual codifica metionina (M) ou valina (V). Indivíduos homozigotos para metionina (MM) são mais suscetíveis à doença e representam 72% dos casos. Outros genótipos no códon 129 podem influir na duração da doença e na sua variabilidade neuropatológica. O genótipo M/V (8% dos casos) é responsável pela forma atáxica e pela formação de placas tipo kuru. A idade de início da *variante da doença de Creutzfeldt-Jakob* é mais precoce, e a maioria dos casos se inicia entre 15 e 30 anos (média = 27 anos). Manifestações psiquiátricas e sinais sensoriais são muito evidentes. A duração média da doença é de 14 meses. Todos os pacientes com a doença até agora identificados são homozigotos para metionina (M/M) no códon 129 do gene *PRNP*.

Macroscopicamente, encontra-se discreta atrofia cerebral. As lesões microscópicas localizam-se na substância cinzenta cortical, em estruturas subcorticais e na medula espinhal. Consistem em perda neuronal difusa, astrocitose e alteração vacuolar ou espongiforme do neurópilo (espongiose), caracterizada por vacúolos pequenos e confluentes, em aspecto areolar (Figura 26.110). À microscopia eletrônica, os vacúolos localizam-se nos prolongamentos axonais e dendríticos, com desaparecimento das organelas celulares. Em cerca de 8% dos casos, pode haver, especialmente no córtex cerebelar, placas amiloides semelhantes às descritas no kuru. Na forma DCJv, encontram-se, no córtex cerebral e cerebelar, placas de PrP circundadas por halo de espongiose (placas floridas). Atualmente, é necessário exame imuno-histoquímico para o diagnóstico definitivo de uma EET.

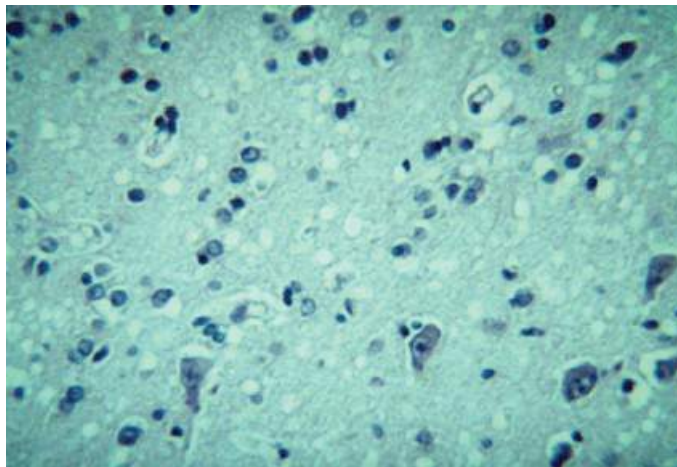



Figura 26.110 Doença de Creutzfeldt-Jakob. Espongiose intensa do córtex cerebral.

Doença de Gerstmann-Sträussler-Scheinker

É muito rara e de natureza familial, sendo transmitida por herança autossômica dominante. Foram descritas pouco mais de 50 famílias, com incidência estimada em 2 a 5 por 100 milhões. As mutações mais frequentes ocorrem no códon 102, porém numerosas outras mutações foram descritas com implicação na variabilidade dos quadros clínico e neuropatológico. A forma clássica e mais comum da doença caracteriza-se por demência e síndrome cerebelar progressiva, além de síndrome piramidal e pseudobulbar. Microscopicamente, além das alterações comuns ao grupo, observam-se numerosas placas amiloides disseminadas no córtex cerebelar (Figura 26.111), no tálamo e no tronco encefálico.

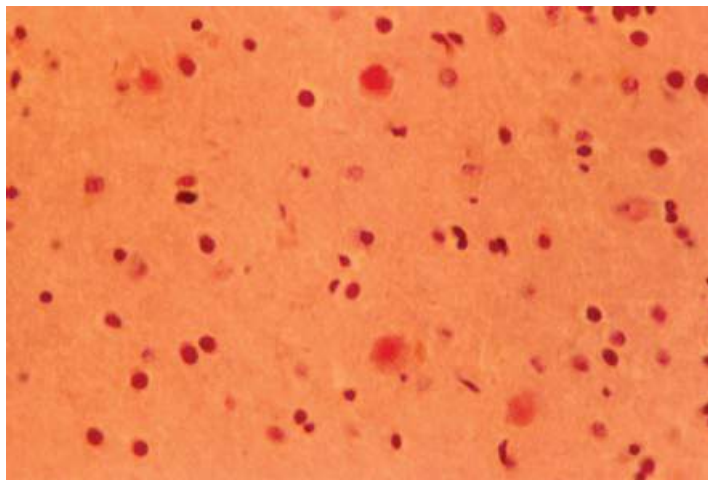



Figura 26.111 Doença de Gerstmann-Sträussler-Scheinker. Notar deposição de material acidófilo, de forma arredondada, na camada molecular do cerebelo (placas tipo kuru).

Insônia fatal familial e esporádica

A *insônia fatal familial* é doença familial de herança autossômica dominante, progressiva, fatal, por mutação pontual no códon 178 do gene *PRNP*. Clinicamente, o quadro pode variar, dependendo se o indivíduo é homo ou heterozigoto para metionina e valina no códon 129, sendo a evolução mais curta nos homozigotos. Os sinais e sintomas são insônia, distúrbios autonômicos (alterações pressóricas, sudorese, pirexia, taquicardia, impotência) e motores (diplopia, disfagia, ataxia e mioclonias). As alterações neuropatológicas situam-se nos núcleos talâmicos ventral anterior, dorsomedial e pulvinar, com perda neuronal intensa e gliose, bem como atrofia das olivas inferiores. Nos casos de evolução prolongada, o neocórtex cerebral exibe espongiose, perda neuronal e gliose. A imuno-histoquímica é, em geral, negativa, pois o depósito de PrP^{res} é mínimo. A doença é muito rara, tendo sido descritos apenas cerca de uma dezena de casos, todos homozigotos para metionina (M/M) no códon 129.

A *insônia fatal esporádica* tem quadros clínico e neuropatológico indistinguíveis dos da insônia fatal familial, exceto pela ausência nos familiares de história de doença similar ou de mutação no gene *PRNP*.

▸ Nervos periféricos

As neuropatias periféricas podem constituir doenças isoladas, embora sejam mais comumente manifestações de doença sistêmica. Comprometimento dos nervos pode ocorrer em forma de polineuropatia, mononeuropatia ou mononeuropatia múltipla, a primeira simétrica, proximal ou distal e, a última, assimétrica. Há neuropatias motoras, sensitivas, autonômicas ou mistas, dependendo do tipo do nervo envolvido, que podem comprometer seletivamente as fibras mielínicas de grande calibre, de pequeno calibre e fibras amielínicas (Quadro 26.23). Nem sempre a análise morfológica com o objetivo de estabelecer a etiologia das neuropatias é esclarecedora, devendo-se isso a alguns fatores: (1) os nervos exibem um espectro limitado de alterações morfológicas frequentemente semelhantes, seja qual for a etiologia da neuropatia; (2) poucos nervos se prestam a biópsia, sendo estes predominantemente sensitivos; (3) para o exame completo de um nervo, devem ser empregadas técnicas especializadas, que, quando não disponíveis, limitam ainda mais a possibilidade de uma conclusão diagnóstica. Em todos os casos, dados clínicos, familiares, eletrofisiológicos e laboratoriais devem sempre ser considerados e correlacionados com os achados morfológicos, aumentando a possibilidade de se esclarecer a natureza da neuropatia.

As indicações para biópsia de nervo diminuíram nos últimos 20 anos, resultado, em grande parte, do progresso na aplicação de testes diagnósticos moleculares para as neuropatias periféricas genéticas e da introdução da biópsia de pele para o diagnóstico de neuropatias, sobretudo as de fibras finas, embora raramente elucide a etiologia específica da neuropatia (Quadro 26.24). Pelo fato de mais de 60 genes poderem estar envolvidos em neuropatias genéticas, a análise das lesões dos nervos em biópsias pode direcionar a busca por mutações de genes específicos. Antes da descrição das principais neuropatias, serão descritos brevemente os métodos de estudo do nervo e suas lesões elementares.

Quadro 26.23 Causas de neuropatia de acordo com a apresentação clínica predominante

Neuropatias	Condição clínica
Neuropatias predominantemente motoras	
Neuropatias inflamatórias autoimunes	Síndrome de Guillain-Barré (SGB) aguda SGB subaguda SGB crônica (progressiva ou recorrente)

Porfiria aguda intermitente	
Neuropatia por chumbo	Frequentemente com início nos membros superiores
Neuropatia diabética	Plexopatia lombossacral
Neuropatia proximal dos membros superiores (amiotrofia diabética)	
Neuropatias sensitivo-motoras hereditárias	Doença de Charcot-Marie-Tooth (I, II, III)
Neuropatias predominantemente sensitivas	
Perda sensitiva global	Neuropatia sensitiva carcinomatosa Neuropatia sensitiva diabética A maioria das neuropatias metabólicas, endócrinas e tóxicas Neuropatia pelo HIV Neuropatias hereditárias Neuropatia por hanseníase Neuropatia por amiloidose Doença de Fabry Neuropatia dolorosa
Formas atáxicas	Neuropatia sensitiva idiopática Ganglionopatias Neuropatia associada à síndrome de Sjögren Neuropatia por cisplatina
Disfunção predominantemente autonômica	Neuropatia diabética Neuropatia por amiloidose Pandisautonomia Disautonomia hereditária (Doença de Tangier) Neuropatia alcoólica (rara)

Quadro 26.24 Condições em que a biópsia de nervo pode ser indicada
Neuropatias com alterações patológicas específicas
Estroma anormal/aspectos histológicos diagnósticos no estroma
Vasculite (sistêmica ou localizada no nervo)
Sarcoidose
Amiloidose adquirida ou familial
Infiltração neoplásica (principalmente linfomas)
Doença de Fabry
Hanseníase

Axônios anormais
Neuropatia de axônios gigantes
Doença dos corpos poliglicosanos do adulto
Bainha de mielina ou células de Schwann anormais
Neuropatia hereditária da paralisia por pressão
Neuropatia anti-MAG-IgM monoclonal
Neuropatia por drogas/medicamentos (amiodarona)
Doenças de acúmulo
Leucodistrofia de células globoides
Doença de Niemann-Pick
Leucodistrofia metacromática
Doença de Farber
Neuropatia mitocondrial (fibras musculares *ragged-red*)
Neuropatias com alterações inespecíficas compatíveis com o diagnóstico clínico
Doença e Charcot-Marie-Tooth tipos 1 e 3 (formação de bulbos de cebola)
Doença de Charcot-Marie-Tooth tipo 4B
Algumas formas de doença de Charcot-Marie-Tooth ligadas ao cromossomo X
Neuropatia desmielinizante inflamatória crônica

Métodos de estudo dos nervos

O nervo mais biopsiado é o ramo distal do nervo sural, facilmente localizado por meio de uma incisão longitudinal entre o tendão de Aquiles e o maléolo externo. Nos casos com indicação de biópsia de nervo e músculo, é aconselhável biopsiar o nervo fibular superficial, pela possibilidade de em uma mesma incisão se retirar também o músculo curto fibular lateral subjacente. Excepcionalmente, em casos de neuropatia restrita aos membros superiores, um ramo superficial do nervo radial (no antebraço) ou o ramo dorsal sensitivo do nervo ulnar (no dorso da mão) podem ser biopsiados, o último principalmente na hanseníase. A biópsia, que é feita sob anestesia local, pode ser parcial, retirando-se apenas um ou dois fascículos (biópsia fascicular), ou total, com secção completa do nervo. Quando há suspeita de vasculite, a biópsia deve ser total, porque as lesões são habitualmente epineurais. O espécime deve ter pelo menos 2 a 3 cm de comprimento para fornecer amostra suficiente para todas as técnicas histológicas.

Em necrópsias, sempre que houver história de doença neurológica devem ser amostrados, além do SNC, segmentos do sistema nervoso periférico, alguns dos quais sem incisões adicionais, como raízes nervosas espinhais, cauda equina, gânglios espinhais e porções do plexo braquial e lombar. O nervo sural pode ser obtido com dissecção extra.

O nervo pode ser fixado totalmente em glutaraldeído ou parte em formol e parte em glutaraldeído, devendo ser sempre processado para inclusão em parafina e em resina. Inclusão em parafina é importante para o estudo das alterações intersticiais (vasculite, inflamação, amiloidose), podendo o diagnóstico ser concluído com esse método. As colorações usuais são hematoxilina e eosina, tricromo de Gomori para avaliação do tecido fibroso endoneural (cujo aumento reflete perda axonal), vermelho-congo para material amiloide e os métodos de Wade, Faraco ou Ziehl-Neelsen para bacilos álcool-acidorresistentes, devido à alta prevalência de neuropatia na hanseníase. A análise das fibras nervosas em cortes de parafina é pouco informativa, razão pela qual se justifica a confecção de cortes semifinos de 0,5 a 1 µm de espessura, corados por azul de toluidina, na amostra incluída em resina. A inclusão em resina permite também a realização de cortes ultrafinos para análise ao microscópio eletrônico, indicada em alguns casos atípicos de polineuropatia inflamatória crônica desmielinizante, em gamopatias monoclonais e em doenças de depósito, além possibilitar análise satisfatória das fibras amielínicas. Imunomicroscopia eletrônica pode ser muito útil em alguns casos de gamopatias monoclonais. O exame de amostra congelada pode ser útil para identificação, por imunofluorescência, de depósitos anormais de imunoglobulinas no endoneuro ou em fibras mielínicas. Nessas neuropatias imunomediadas, os tratamentos são bastante eficientes conforme os mecanismos de lesão do nervo. Portanto, a biópsia de nervo ainda é de grande valor, desde que seja examinada em laboratório especializado.

A biópsia de pele tornou-se uma ferramenta amplamente utilizada para investigar neuropatias periféricas de fibras finas.

Diferentes técnicas de processamento de tecidos e avaliação de fibras nervosas têm sido empregadas. A quantificação da inervação intraepidérmica pode ser útil na correlação clínico-patológica da dor em queimação nos dedos dos pés. Valores normais para diferentes áreas do corpo já foram estabelecidos. Para diagnóstico em neuropatias periféricas, a biópsia é realizada na perna (10 cm acima do maléolo lateral) e na coxa (20 centímetros abaixo da crista ilíaca), a fim de saber se a neuropatia depende da extensão do axônio (p. ex., proximal, distal). Usando-se a imuno-histoquímica, diferentes populações de fibras nervosas podem ser investigadas. Quantificação de nervos pilomotores e sudomotores dá informações sobre o envolvimento do sistema nervoso autônomo na neuropatia periférica. Recentemente, a possibilidade de avaliar fibras mielínicas e mecanorreceptores, particularmente na pele glabra, ampliou a aplicação da biópsia de pele para investigação de lesões da mielina. A possibilidade de análise dos nodos de Ranvier em fibras nervosas dérmicas permite diagnosticar as nodo-paranodopatias. Imunomarcação de células inflamatórias pode ajudar no diagnóstico de neuropatia por vasculite. Por ser minimamente invasiva, a biópsia de pele permite também a investigação em períodos de tempo próximos, de forma que a regeneração do nervo na pele pode ser acompanhada. Nervos dérmicos podem também ser analisados em cortes semi e ultrafinos, desde que a amostra tenha sido fixada em glutaraldeído, de forma similar à biópsia de nervo.

Lesões elementares dos nervos

Comprometimento axonal primário (neuropatia axonal)

Degeneração walleriana é a degeneração axonal e mielínica que ocorre distalmente à interrupção do axônio, em geral mecânica (secção, compressão) ou isquêmica. A lesão leva à proliferação das células de Schwann dentro de um tubo delimitado pela membrana basal remanescente, formando as bandas de Büngner. A regeneração axonal por brotamento dos prolongamentos nervosos proximais seccionados começa quase imediatamente dentro das bandas de Büngner, constituindo os fascículos de regeneração. A *axonopatia distal* (*neuropatia dying back*) é bem mais frequente e resulta possivelmente de anomalias metabólicas no corpo do neurônio, de natureza tóxica, alterando o transporte axonal e repercutindo em princípio nas regiões mais distais dos axônios mais longos e de maior calibre. Há redução do número de fibras mielínicas, atrofia e degeneração distal retrógrada. O calibre dos axônios depende essencialmente do número de neurofilamentos, que está ligado à síntese de neurofilamentos no pericário e ao seu transporte pelo fluxo axonal lento. *Atrofia axonal* é em geral secundária a diminuição na síntese neurofilamentar. *Tumefação axonal* por acúmulo focal ou multifocal de neurofilamentos ou de outras organelas, secundária a anomalias de todo ou de parte do transporte axonal lento, caracteriza as neuropatias de axônios gigantes, hereditárias ou tóxicas.

Ganglionopatias ou *neuroniopatias* caracterizam-se por degenerações neuronais globais (destruição sincrônica do pericário e de seus prolongamentos), impedindo qualquer regeneração. Devem-se usualmente a distúrbios genéticos, metabólicos, agentes tóxicos e anticorpos circulantes. Os neurônios sensitivos são mais afetados por agentes tóxicos do que os motores, talvez por falta de barreira vascular nos gânglios da raiz dorsal.

O aspecto morfológico das neuropatias axonais varia segundo o caráter agudo ou crônico e o nível do segmento do nervo biopsiado, proximal ou distal. Na *fase aguda*, observa-se degeneração mielinoaxonal em forma de ovoides (fragmentos axonais envolvidos por mielina) e fagocitose de fragmentos degenerados por células de Schwann e por macrófagos circulantes. Os brotamentos axonais são vistos em forma de agrupamentos de pequenas fibras próximas entre si, constituindo fascículos de regeneração. Na *fase crônica*, há rarefação das fibras nervosas (Figura 26.112), aumento do colágeno e hipercelularidade endoneural, pela proliferação de células de Schwann.

Desmielinização segmentar primária

Comprometimento primário da bainha de mielina ou da célula de Schwann causa desmielinização segmentar com preservação relativa dos axônios (Figura 26.113). O processo afeta irregularmente os segmentos entre os nodos de Ranvier (internodos), sendo o seu início geralmente paranodal (junto ao nodo de Ranvier). Há fagocitose da mielina degenerada pelas células de Schwann e pelos macrófagos. As fibras podem ser remielinizadas pelas células de Schwann preexistentes ou por células de Schwann neoformadas quando a desmielinização é mais extensa. O aspecto de uma fibra remielinizada consiste em internodos mais curtos e com bainha de mielina mais fina do que os preservados. Episódios repetidos de desmielinização e remielinização levam à proliferação concêntrica de células de Schwann ao redor do axônio, formando os “bulbos de cebola” (Figuras 26.114 e 26.115), sendo denominada *neuropatia hipertrófica*. Quando muito intensa, leva a espessamento do nervo, que se torna visível sob a pele.

Outras lesões mielínicas incluem compactação incompleta das lamelas mielínicas mais externas, mais bem vista ao microscópio eletrônico e em geral relacionada com mutações de certas proteínas da mielina, como a proteína P zero (P_0) e em neuropatias associadas a gamopatias monoclonais, geralmente do tipo IgM com atividade anti-MAG (*myelin-associated glycoprotein*) ou antiglicolipídica. Hipomielinização e hipermielinização (neuropatia tomacular) associam-se a neuropatias genéticas (ver adiante).

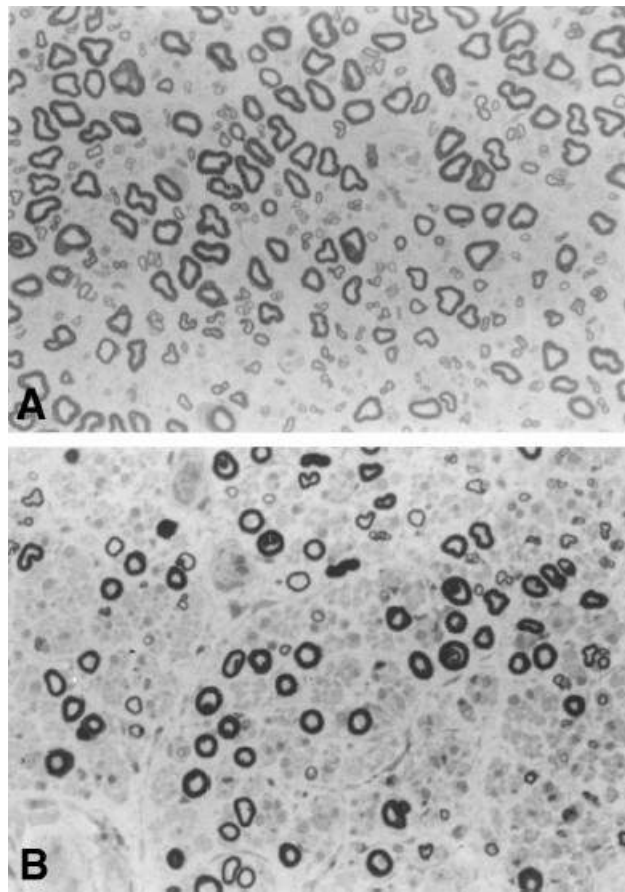



Figura 26.112 **A.** Corte semifino de nervo com número normal de fibras mielínicas de grande e pequeno calibres. **B.** Nervo com redução do número de fibras mielínicas.

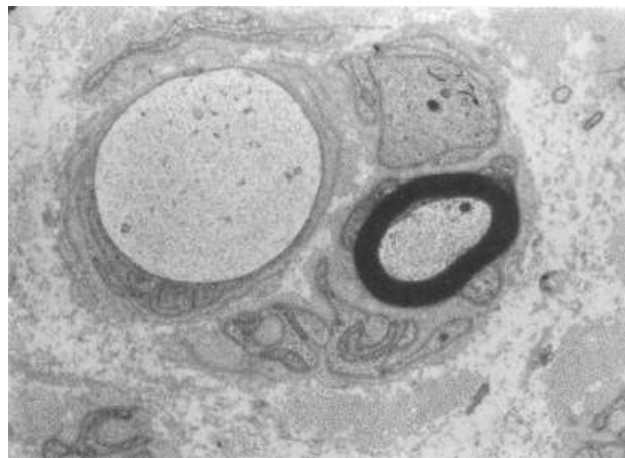



Figura 26.113 Corte ultrafino de axônio de grande calibre desmielinizado ao lado de fibra mielínica de pequeno calibre.

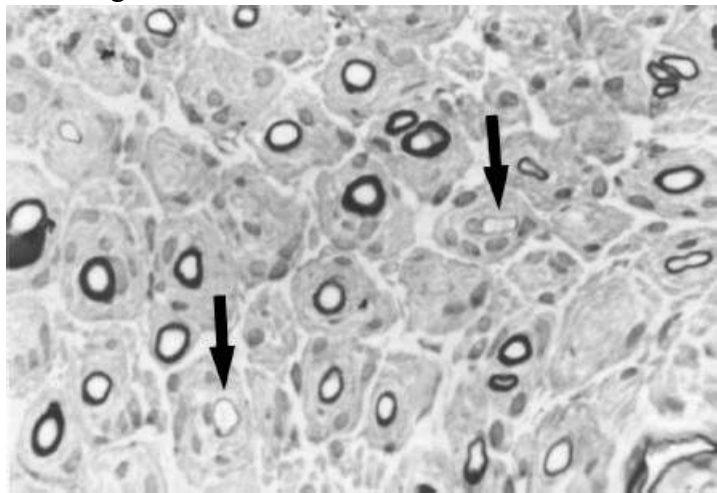



Figura 26.114 Corte semifino de nervo com várias fibras mielínicas envoltas por camadas concêntricas de células de Schwann, constituindo os "bulbos de cebola". Algumas fibras têm bainha de mielina muito fina para o calibre axonal, indicando remielinização (*setas*).

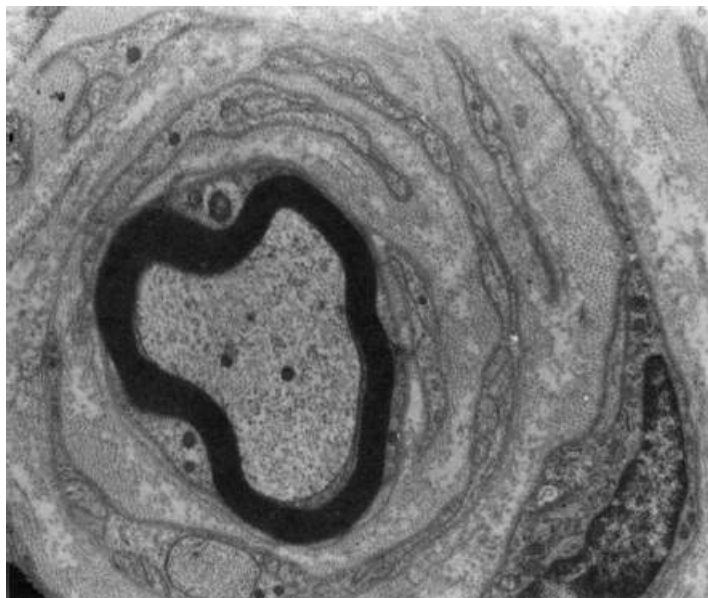



Figura 26.115 Nervo. Microscopia eletrônica de transmissão mostrando proliferação concêntrica de prolongamentos da célula de Schwann, constituindo um "bulbo de cebola".

Lesões axonais e desmielinizantes

Neuropatia puramente axonal ou desmielinizante é rara. A atrofia axonal, por exemplo, pode acompanhar-se de desmielinização segmentar secundária. Lesões desmielinizantes proximais graves podem traduzir-se na biópsia de nervo distal por degeneração axonal aguda. As trocas metabólicas entre as células de Schwann e o axônio podem explicar em parte esses achados. Portanto, exceto em lesões intersticiais específicas, como na hanseníase, na amiloidose e nas vasculites (descritas adiante), que secundariamente também lesam o axônio ou a mielina, o aspecto morfológico de uma neuropatia é monótono, mostrando neuropatia axonal, desmielinizante ou mista, em atividade ou crônica, de intensidade discreta, moderada ou acentuada.

■ Principais doenças dos nervos periféricos

De acordo com o compartimento primariamente acometido, as neuropatias podem ser: (1) *intersticiais*, quando o processo afeta o tecido de sustentação (conjuntivo) e vasos do endoneuro, perineuro e epineuro, lesando secundariamente as fibras nervosas; (2) *parenquimatosas*, quando as lesões atingem o corpo neuronal, os axônios e suas terminações, as células de Schwann e a bainha de mielina. As alterações intersticiais em geral permitem diagnóstico mais específico, enquanto alterações parenquimatosas em geral são inespecíficas, portanto comuns a uma série de neuropatias, mas fornecem informação que ajuda na interpretação de sintomas, déficits neurológicos e resultados de exames laboratoriais e eletrofisiológicos.

Neuropatias intersticiais

▸ **Vasculites.** São causas frequentes de neuropatias intersticiais; acometem sobretudo os vasos do epineuro, levando a degeneração axonal e rarefação de fibras devido aos múltiplos focos de hipoperfusão proximalmente ao local examinado. A forma clínica mais frequente é mononeuropatia múltipla, embora polineuropatia também possa ocorrer. Dois grupos de vasculites podem ser detectados no nervo: (1) artérias de médio calibre; (2) microvasculites. As primeiras incluem: (a) *poliarterite nodosa*, com necrose fibrinoide e infiltrado inflamatório pan-arterial polimorfo (Figura 26.116); (b) *síndrome de Churg-Strauss*, que ocorre em indivíduos asmáticos, com lesões semelhantes às da poliarterite nodosa, mas com muitos eosinófilos e, ocasionalmente, granulomas; (c) vasculites associadas à *síndrome hipereosinofílica*, *artrite reumatoide*, *lúpus eritematoso sistêmico*, *síndrome de Sjögren, poliangiite com granulomas*, *granulomatose linfomatoide* e *infecção pelo HIV*.

As *microvasculites* pertencem ao quadro de angiites por hipersensibilidade, porque se sucedem a exposições antigênicas variadas, como medicamentos, agentes infecciosos ou antígenos de células neoplásicas. São observadas também no curso da crioglobulinemia mista essencial, em colagenoses e em outras doenças sistêmicas. Destacam-se dois tipos: (a) vasculite leucocitoclásica*,* que se associa a necrose da parede e infiltrado rico em neutrófilos; (b) microvasculite linfocitária*,* com infiltração de células mononucleadas, sem necrose.

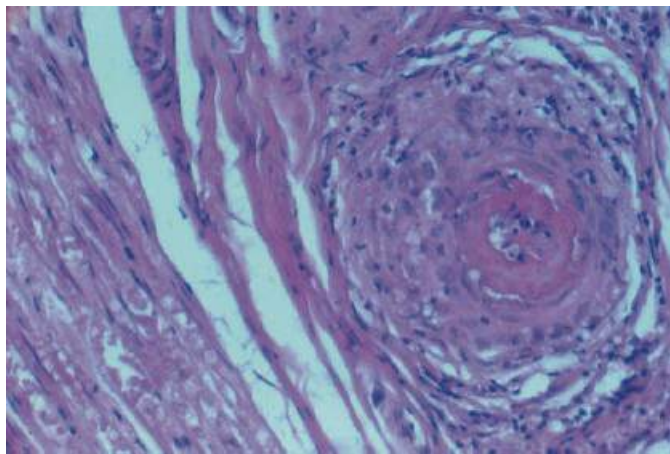



Figura 26.116 Poliarterite nodosa. Espessamento da parede vascular, redução da luz, infiltrado inflamatório e necrose fibrinoide de artéria de médio calibre. Notar segmento do nervo à esquerda.

▸ **Hanseníase.** É causa frequente de neuropatia na Ásia, África e América do Sul, podendo levar a deficiências físicas e deformidades. A pele e os nervos são frequentemente acometidos, embora haja casos de envolvimento exclusivamente neural (hanseníase neural pura). O *Mycobacterium leprae* é a única bactéria que invade o nervo. O curso e as formas clínicas da doença são determinados pelo grau de resposta imunitária. A *forma virchowiana* associa-se a baixo grau de resposta imunitária e disseminação hematogênica dos microrganismos, levando a polineuropatia simétrica com perda sensitiva, inicialmente para temperatura e dor. Na *forma tuberculoide*, há alto grau de resposta imunitária, limitando a proliferação e a disseminação dos bacilos, que são dificilmente detectados (ver também Capítulo 32). Como a fibrose do nervo é uma das principais características da hanseníase, foi investigada a participação das metaloproteases (MMP) e demonstrada a capacidade do *M. leprae* de induzir mRNA e síntese de MMP9 e MMP2 em linhagens *in vitro* de células de Schwann. Além disso, o *M. leprae* induz transdiferenciação das células de Schwann em miofibroblastos, o que pode também estar envolvido na intensa deposição de colágeno nos nervos afetados. Expressão excessiva da quimiocina fibrogênica CCL2 foi detectada em nervos, podendo também contribuir para a fibrose.

Na *forma virchowiana*, há infiltrado macrofágico, poucos linfócitos e grande número de bacilos no citoplasma de células de Schwann (especialmente nas adjacentes a axônios amielínicos), macrófagos, células perineurais e endoteliais. Há desmielinização e perda axonal, predominantemente das fibras mielínicas pequenas e amielínicas, fibrose endoneural e perineural, e espessamento da parede capilar. Na *forma tuberculoide*, há mono ou polineurite e granulomas com células epitelioides e gigantes, células mononucleadas e, ocasionalmente, necrose caseosa. Os nervos estão parcial ou totalmente destruídos e substituídos por tecido fibroso. A *hanseníase dimorfa* ou borderline é caracterizada pela associação dos aspectos encontrados em ambas as formas polares; esta e a forma tuberculoide são responsáveis pela hanseníase neural pura. Na *forma indeterminada*, há discreto infiltrado inflamatório em nervos cutâneos, sendo poucos os bacilos. No *eritema nodoso* da hanseníase, arterites com envolvimento dos vasos epineurais podem aumentar o dano neural. Quando não se identifica o bacilo em colorações especiais, é possível a identificação de antígenos do Mycobacterium leprae por imuno-histoquímica ou do DNA do bacilo por PCR.

A biópsia de nervo, comumente dos nervos sural, radial superficial ou ramo dorsal do ulnar, é um meio importante de se diagnosticar a hanseníase nas formas neurais puras, quando as lesões cutâneas não estão claramente definidas, e para se avaliar a efetividade do tratamento, já que há casos de regressão da lesão cutânea com persistência das manifestações neurais, inclusive com bacilos viáveis no nervo.

▸ **Outras neuropatias inflamatórias.** Associam-se a várias doenças infecciosas, como infecção por vírus herpes-zóster, mononucleose infecciosa, doença de Lyme, leptospirose, doença de Chagas, infecção pelo HTLV-1 e neuropatia associada à infecção pelo HIV (ver Capítulo 33). No entanto, algumas dessas associam-se a vasculites provocadas por mecanismos imunitários. Na sarcoidose, envolvimento de nervos periféricos é raro. Tanto mononeuropatia quanto polineuropatia simétrica são relatadas, a primeira envolvendo frequentemente o VII nervo craniano. Há degeneração axonal e desmielinização segmentar associadas a granulomas não caseosos no endoneuro e no epineuro.

▸ **Amiloidose.** Várias formas da doença *(amiloidose hereditária, amiloidose associada a discrasias de células B ou amiloidose sistêmica)* podem complicar-se com neuropatia. Trata-se de polineuropatia sensitivo-motora e disautonômica, com déficit termoálgico predominante. Há depósitos amorfos de material amiloide no endoneuro e na parede vascular (Figura 26.117) e perda axonal sobretudo de fibras amielínicas e mielínicas de pequeno calibre. A *polineuropatia amiloidótica familial* (PAF) mais frequente é a forma portuguesa (*tipo I* ou *doença de Andrade*), de herança autossômica dominante, que

compromete famílias da região da cidade do Porto. Outras formas de PAF são encontradas em outros países. A maioria dos pacientes exibe mutações no gene da transtiretina (TTR), localizado no cromossomo 18q11.2-q12.1. Em várias síndromes hereditárias e nas formas associadas ao mieloma múltiplo e à macroglobulinemia de Waldenström, nas quais a neuropatia é um aspecto importante, há depósitos amiloides nos nervos derivados de imunoglobulinas de cadeias leves, os quais podem ser identificados pela imuno-histoquímica. Em todos os tipos de amiloidose, ao microscópio eletrônico os depósitos consistem em fibrilas rígidas não ramificadas de 7 a 10 nm, dispostas irregularmente ou organizadas em feixes paralelos em forma de leque ou, algumas vezes, em agrupamentos estrelados radiados (ver Capítulo 6).

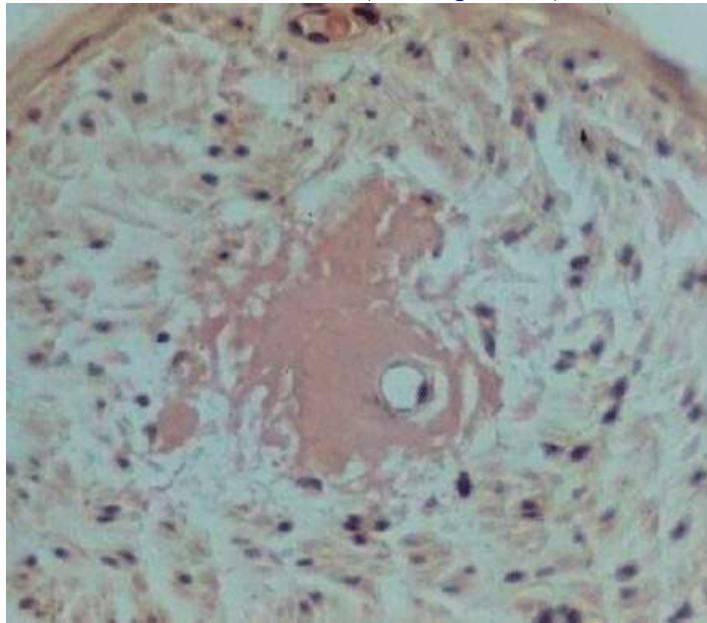



Figura 26.117 Amiloidose. Depósito amorfo de amiloide no endoneuro e na parede vascular. Coloração pelo vermelho congo.

▸ **Neuropatia diabética.** Clinicamente muito variada, é a mais frequente das neuropatias metabólicas, mas não tem especificidade morfológica. A subdivisão mais satisfatória inclui a polineuropatia simétrica, predominantemente sensitiva e autonômica, e as neuropatias focal e multifocal. As últimas incluem lesão de nervos cranianos, principalmente o III e o VII pares. A biópsia revela comprometimento axonal constante, desmielinização com remielinização e poucas alterações em bulbos de cebola. Hialinose vascular por duplicação da membrana basal é frequente, mas inespecífica. O papel da microangiopatia na gênese das lesões neurais é possível, mas não exclusivo, razão pela qual esta neuropatia está também incluída nas neuropatias axonais (ver adiante).

Neuropatias axonais

A maioria das neuropatias tóxicas, metabólicas e degenerativas e as alterações neurais distalmente às lesões das neuropatias intersticiais são do tipo axonal. Em consequência, o encontro de neuropatia axonal pouco contribui para o esclarecimento da etiologia da neuropatia. No entanto, a seletividade da fibra nervosa afetada pode orientar a caracterização de algumas neuropatias.

Neuropatias que afetam seletivamente as fibras mielínicas de grande calibre

Pertencem a este grupo: (1) neuropatias metabólicas carenciais (inclusive a do alcoolismo), uma das polineuropatias simétricas do diabetes e a polineuropatia da insuficiência renal (as duas últimas, em geral, com desmielinização segmentar associada); (2) neuropatias paraneoplásicas axonais: polineuropatia sensitivo-motora do tipo Wiburn-Masson e neuropatia sensitiva do tipo Denny-Brown; (3) a maioria das polineuropatias tóxicas, decorrentes de medicamentos como vincristina, cisplatina, furanos, metronidazol, isoniazida, dissulfiram, almitrina e piridoxina, a metais pesados como arsênico, chumbo, tálio e alquilmercúrio, ou a organofosforados (p. ex., triortocresil fosfato); (4) síndromes hipereosinofílicas, associadas ou não a vasculite; (5) certas neuropatias hereditárias: a forma neuronal da doença de Charcot-Marie-Tooth (neuropatia sensitivo-motora hereditária tipo II), neuropatias da doença de Friedreich e da abetalipoproteinemia, neuropatia associada às porfirias e certas neuropatias sensitivas idiopáticas.

Neuropatias com comprometimento preferencial das fibras mielínicas de pequeno calibre e fibras amielínicas

Caracterizam-se por distúrbios sensitivos termoálgicos e vegetativos, podendo levar a mutilações das extremidades. Destacam-se as doenças de Tangier e de Fabry, que ao microscópio eletrônico mostram inclusões características endoteliais, perineurais ou schwannianas.

Neuropatias axonais difusas sem comprometimento seletivo de um tipo de fibra

São frequentes e representam em geral o estado mais ou menos evoluído de uma neuropatia cuja seletividade do comprometimento axonal não é mais detectável.

Neuropatias de axônios gigantes

Lesões desta natureza ocorrem na neuropatia familial de axônios gigantes da infância ou, mais frequentemente, após

inalação de vapores de solventes industriais ou domésticos (n-hexano, metil-butilcetona, hexanodiona), em indivíduos que cheiram cola e na intoxicação por acrilamida.

Neuropatias desmielinizantes

Podem ser hereditárias ou adquiridas. Entre as primeiras, existem as *leucodistrofias*, as *neuropatias hipertróficas familiais* e as *neuropatias tomaculares familiais*. As neuropatias das leucodistrofias associam-se à leucodistrofia metacromática, à doença de Krabbe e à adrenoleucodistrofia, mas outras afecções cursam com desmielinização e inclusões schwannianas características ao microscópio eletrônico.

Nas neuropatias hipertróficas familiais, há intensa proliferação schwanniana em "bulbos de cebola". Há mutações em genes envolvidos na formação e manutenção da mielina, especialmente da PMP22 (*peripheral myelin protein-22*), uma proteína de membrana expressa no sistema nervoso periférico. Correspondem à neuropatia sensitivo-motora hereditária do tipo I (ou *doença de Charcot-Marie-Tooth* na forma hipertrófica) e à do tipo III (*doença de Déjérine-Sottas*) (ver Quadro 12.6). A primeira é afecção frequente, habitualmente de herança autossômica dominante, que afeta adolescentes e adultos jovens. Os sintomas iniciais são fraqueza muscular distal, atrofia da panturrilha ou alterações ortopédicas secundárias, como pé cavo. É geneticamente heterogênea, tendo sido identificados subgrupos geneticamente distintos, designados como tipos IA, IB e IC, sendo o mais comum o tipo IA, devido à duplicação segmentar do cromossomo 17p11.2-p12. Há também pacientes com mutações no gene que codifica a proteína conexina-32, localizado no cromossomo Xq13-22. O tipo III é raro, tem transmissão autossômica dominante ou recessiva e afeta crianças. A doença é lentamente progressiva, apresentando-se com retardo na aquisição das habilidades motoras. Os músculos dos membros e do tronco são afetados e os nervos periféricos mostram-se espessados. Os reflexos tendíneos profundos estão reduzidos ou ausentes, e a velocidade de condução nervosa, diminuída.

As **neuropatias tomaculares familiais** caracterizam-se por espessamentos focais da mielina (*tomacula* significa salsicha), identificados ao exame de cortes longitudinais do nervo. Algum grau de degeneração axonal pode estar associado à desmielinização segmentar e a raros bulbos de cebola. Clinicamente, trata-se de neuropatias tronculares compressivas recidivantes familiais (neuropatias por suscetibilidade à pressão).

Há ainda a *neuropatia hipomielinizante congênita*, que se refere a polineuropatia difusa simétrica de início ao nascimento ou que se manifesta precocemente na infância, caracterizada por ausência quase completa de mielina e axônios normais.

Entre as neuropatias desmielinizantes adquiridas, as mais importantes são as inflamatórias e disglobulinêmicas, podendo ainda ser decorrente do uso de medicamentos (amiodarona e cloroquina). As inflamatórias são mediadas por mecanismos imunitários, sendo representadas pela síndrome de Guillain-Barré (forma aguda), e a polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica.

A **síndrome de Guillain-Barré (SGB)** manifesta-se por fraqueza muscular ascendente progressiva, que geralmente se inicia nos membros inferiores. Cerca de dois terços dos pacientes referem infecção por microrganismos diversos (citomegalovírus, *Campylobacter jejuni*, vírus Epstein-Barr, Zika vírus e *Mycoplasma pneumoniae*) nas duas ou três semanas precedentes. A SGB pode associar-se ainda à infecção pelo HIV, geralmente em casos assintomáticos ou no momento da soroconversão, ou ainda a certos antecedentes, como vacinações, cirurgias, gravidez, imunossupressão e neoplasias. Biópsias de nervo são raramente necessárias para o diagnóstico, a não ser nas formas atípicas ou de evolução prolongada.

Morfologicamente, encontra-se infiltrado predominantemente de linfócitos T e macrófagos, mais evidente nas lesões recentes, disposto ao redor de pequenas veias endoneurais das raízes e dos gânglios espinhais. Também se encontram edema endoneural e desmielinização discreta a intensa. A desmielinização resulta da ação de macrófagos que penetram na membrana basal da célula de Schwann e se inserem entre as lamelas de mielina, que é fagocitada e digerida.

Apesar das evidências de que a atividade macrofágica é imunomediada, os mecanismos que levam os macrófagos a penetrarem na membrana da célula de Schwann não são conhecidos. Existe uma forma axonal da doença, com pouca ou nenhuma desmielinização; trata-se de variante da síndrome clássica, geralmente com prognóstico ruim. Pequeno número de pacientes com SGB sofre recidivas a intervalos que variam de meses a anos após a doença inicial. Biópsias de nervo mostram aspectos semelhantes àqueles da doença aguda, mas há também evidência de remielinização.

A **polirradiculoneuropatia desmielinizante inflamatória crônica** também é imunomediada, mas doença antecedente é documentada somente em pequeno número de pacientes. Biópsias de nervo nem sempre mostram linfócitos; quando presentes, são escassos. Episódios repetidos de desmielinização e remielinização refletem na formação de "bulbos de cebola". Macrófagos invadindo as células de Schwann têm sido observados, além de degeneração axonal e redução das fibras mielínicas e amielínicas.

As **neuropatias disglobulinêmicas** associam-se a discrasias plasmocitárias, benignas ou malignas, e formam um grupo heterogêneo de doenças, entre elas a *paraproteinemias monoclonais benignas*, a síndrome POEMS (*polyneuropathy, organomegaly, endocrinopathy, monoclonal protein with lambda light chain, skin changes*) e as *paraproteínas monoclonais malignas*, destacando-se a macroglobulinemia de Waldenström e a *crioglobulinemia essencial* ou *secundária*. As paraproteinemias monoclonais benignas, em geral associadas a paraproteínas IgM, são causa importante de polineuropatia de

início tardio. Desenvolve-se uma neuropatia sensitivo-motora distal crônica, com tremor e ataxia. Há perda de fibras mielínicas, desmielinização e remielinização com alterações hipertróficas no nervo, que mostra imunomarcação da bainha de mielina com soro anti-IgM e alargamento anormal das lamelas de mielina. Em cerca de metade dos casos, há reatividade da IgM contra um componente mielínico, conhecida como atividade anti-MAG. Polineuropatia desmielinizante ocorre, ocasionalmente, em pacientes com gamopatia monoclonal benigna por IgG e IgA.

▸ Neoplasias

Embora constituam apenas 2% de todas as neoplasias malignas que acometem a espécie humana, as neoplasias do SN têm importância por vários motivos: (a) têm alta morbiletalidade; (b) incidem em todas as faixas etárias, inclusive em indivíduos jovens e adultos, no auge de sua fase produtiva; (c) em crianças, após as leucemias, constituem as neoplasias malignas mais frequentes; (d) são complexas, com ampla variedade de aspectos histológicos e moleculares, constituindo lesões heterogêneas, de baixo potencial proliferativo a graus variados de malignidade; (e) alguns tumores de baixo grau de malignidade apresentam progressão inexorável para grau maior de malignidade; (f) certos tumores apresentam dois ou mais tipos celulares (fenótipo múltiplo); (g) a localização da neoplasia no SN é muito importante, pois tumores histologicamente benignos podem, pela dificuldade de remoção cirúrgica, atingir volume considerável, comprometer a circulação sanguínea ou liquórica e comprimir estruturas nobres e, assim, ocasionar a morte do paciente. Adicionalmente, os aspectos morfológicos das neoplasias do SN podem ser superponíveis, contribuindo para dificultar o reconhecimento e o diagnóstico corretos, o que pode prejudicar o tratamento adequado.

O diagnóstico das neoplasias do SN requer correlação dos aspectos morfológicos com os achados clínicos e de neuroimagem. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética, pela identificação precisa de detalhes anatômicos do SN, das características do tumor nos seus diferentes planos (coronal, axial e sagital), antes e após injeção de contraste, e das relações entre o tumor e o tecido nervoso adjacente, tornou-se meio auxiliar indispensável para a análise histológica das neoplasias do SN. Na prática da neuropatologia cirúrgica, a neuroimagem permite a identificação dos aspectos “macroscópicos” do tumor. Além disso, é muito difícil analisar diminutas porções do tumor obtidas por meio de biópsias estereotáxicas (procedimentos neurocirúrgicos minimamente invasivos) sem conhecer os aspectos da neuroimagem.

As neoplasias do SN podem localizar-se no encéfalo, na medula espinhal, nos nervos craniais e espinhais e nas meninges, podendo, portanto, situar-se no interior do crânio (neoplasias intracranianas), do canal vertebral (neoplasias intrarraquidianas) ou no trajeto de algum nervo. Podem derivar de: (1) células-tronco neurais, células progenitoras ou células do SNC maduro que sofreram desdiferenciação (neurônios, células gliais e células do parênquima da pineal, ou seja, células de origem neuroepitelial); (2) células de Schwann ou perineurais que revestem os nervos craniais e espinhais; (3) células aracnoidais e outras células das meninges; (4) células germinativas; (5) células linfoides e outras células do sistema hematopoético; (6) disseminação de neoplasias de outros órgãos (metástases). Os tumores primários representam 78 a 86% dos tumores intracranianos, e os metastáticos, 14 a 22%.

■ Neoplasias primárias

Os tumores derivados de células neuroepiteliais correspondem a cerca de 40% das neoplasias primárias do SNC. Tumores de origem astrocitária, oligodendroglial e ependimária recebem a denominação genérica de *gliomas*, os quais representam 90% dos tumores neuroepiteliais. Os tumores originados das meninges e das raízes cranianas e espinhais representam, respectivamente, 47 e 10% dos tumores primários, enquanto os derivados de células linfoides/hematopoéticas e germinativas constituem, respectivamente, 2,7 e 0,6% dos tumores primários do SN. A grande maioria dos tumores primários ocorre em adultos, especialmente a partir de 45 a 50 anos; cerca de 8 a 10% incidem em crianças. O gênero masculino é o mais afetado em quase todos os tipos de tumores, exceto nos meningiomas e nos schwannomas intracranianos, que acometem mais mulheres. A grande maioria dos tumores primários ocorre esporadicamente, sem causa conhecida. Uma pequena fração associa-se com síndromes hereditárias (ver final deste capítulo). Existem alguns fatores de risco para alguns tumores, como associação entre carcinomas da mama e meningiomas; exposição para radiação ionizante e aparecimento de meningiomas, gliomas, tumores da bainha do nervo e sarcomas meníngeos; e vírus Epstein-Barr e linfomas associados a deficiências imunitárias congênitas e adquiridas.

O Quadro 26.25 lista os tumores primários mais frequentes do SNC, com base no registro de 272.511 tumores primários do SNC na Central de Registro de Tumores Cerebrais dos Estados Unidos (*Central Brain Tumor Registry of the United States* – CBTRUS), referentes ao período de 2007 a 2011.

A grande maioria dos tumores primários do SNC (94%) localiza-se no interior da caixa craniana. Em adultos, cerca de 70% dos tumores intracranianos situam-se acima da tenda do cerebelo (*supratentoriais*); em crianças, cerca de 70% estão abaixo da tenda do cerebelo (*infratentoriais*), alojados na fossa posterior do crânio. Os tumores intrarraquidianos representam 6% dos tumores primários do SNC, podendo ser extramedulares ou intramedulares; o primeiro grupo pode ter localização extradural ou intradural (subdural), sendo esta última a mais comum. A maioria dos tumores intradurais é constituída por meningiomas e schwannomas, enquanto os intramedulares são representados por gliomas, sobretudo os tumores ependimários (Quadro 26.26). A frequência dos tumores primários e metastáticos do SNC de acordo com a faixa etária está

mostrada no Quadro 26.27.

Quadro 26.25 Distribuição da frequência dos principais tumores primários do SNC*

Tipo do tumor	Percentual (%)
Meningioma	45,4
Glioblastoma	19,4
Schwannoma	10,0
Astrocitoma difuso	3,2
Linfoma**	2,6
Glioma maligno, não especificado	2,6
Tumores ependimários	2,4
Astrocitoma anaplásico	2,2
Astrocitoma pilocítico	1,8
Tumores neuronais e neuronais/gliais mistos	1,5
Oligodendroglioma	1,5
Tumores embrionários	1,4
Oligoastrocitoma	1,2
Craniofaringioma	1,0
Oligodendroglioma anaplásico	0,6
Tumores de células germinativas	0,6
Tumores do plexo coroide	0,3
Tumores da pineal	0,2

**Central Brain Tumor Registry of the United States* (2007-2011). **Inclui linfomas primários e associados a deficiência imunitárias.

Quadro 26.26 Distribuição da frequência dos tumores intrarraquidianos primários*

Tipo de tumor	Percentual (%)
Meningioma	22,3
Tumores ependimários	21,3
Schwannoma	18,1
Astrocitoma difuso e anaplásico e glioblastoma	12,0
Outros tumores neuroepiteliais	10,1
Astrocitoma pilocítico	6,0

*Segundo *Central Brain Tumor Registry of the United States* (2007-2011).

Quadro 26.27 Distribuição da frequência dos tumores primários e metastáticos do SNC conforme a faixa etária

Faixa etária (anos)	Tipo de tumor
	Astrocitoma pilocítico; astrocitoma difuso do tronco encefálico; meduloblastoma; ependimoma; papiloma

0 a 20	do plexo coroide; craniofaringioma; tumores neuronais e neuronais/gliais mistos; germinoma; teratoma
21 a 45	Astrocitoma difuso e anaplásico; oligodendroglioma; meningioma; schwannoma; hemangioblastoma capilar; ependimoma mixopapilar
> 45	Astrocitoma anaplásico; glioblastoma; metástases; meningioma; schwannoma; oligodendroglioma; linfoma

Classificação

A classificação dos tumores do SN de 2007, de ampla aceitação entre os patologistas, foi elaborada a partir de 1979 por um comitê de especialistas internacionais patrocinado pela Organização Mundial da Saúde (OMS). Essa classificação sofreu revisões, modificações e atualizações sucessivas em 1993, 1997, 2000 e 2007, tornando-se esta última a classificação oficial e atual da OMS (Quadro 26.28). Com base em novas técnicas de investigação, como microscopia eletrônica, imuno-histoquímica, cultura celular e biologia molecular, a classificação dos tumores pôde ser aperfeiçoada, mediante a incorporação de novos tipos e variantes de tumores, o que permitiu o reagrupamento mais racional das neoplasias das classificações anteriores, considerando-se a sua histogênese e o seu comportamento biológico.

A classificação das neoplasias primárias do SNC baseia-se no tripé: (1) *aspectos citopatológicos* (semelhança da célula neoplásica com a célula “normal” de origem; (2) *padrões histopatológicos ou arquiteturais* (formação de rosetas, arranjos perivasculares, formação de neurópilo ou matriz fibrilar glial); (3) *características moleculares e imunofenotípicas* (deleções cromossômicas, mutações em alguns genes, expressão aumentada ou falta de expressão de certas proteínas). A determinação do *grau de malignidade histológica* é considerada por meio de um sistema de graduação que reflete a história natural do tumor após ressecção cirúrgica apenas, variando de *grau I* (tumores “circunscritos”, com baixo potencial proliferativo e possibilidade de cura após ressecção cirúrgica completa), a *graus II, III* e *IV*, estes aplicados a tumores infiltrativos “difusos”, de baixo grau de malignidade, de malignidade intermediária e de alto grau de malignidade, respectivamente. Por seu aspecto infiltrativo “difuso”, tais tumores são excepcionalmente passíveis de ressecção cirúrgica completa ou radical (remoção de mais de 90% do tumor), indicando que, sem tratamento pós-cirúrgico complementar (radioterapia e quimioterapia), o tumor frequentemente recidiva e tem curso progressivo, fatal, sendo mais rápido nos tumores grau IV. Os critérios histológicos para se definir o grau de malignidade de um tumor, particularmente nos gliomas difusos são: atipias citológicas, índice mitótico, densidade celular, proliferação microvascular (definida por vasos anômalos revestidos por uma ou mais camadas de endotélio tumefeito ou cuboide, às vezes com aspecto glomeruloide) e necrose. Embora não seja considerado no sistema de graduação da OMS, o índice de proliferação celular, avaliado pelo Ki-67/MIB-1, tem importância prognóstica, havendo correlação inversa entre o índice de proliferação celular e a sobrevida. O índice de proliferação celular avaliado pelo Ki-67 é determinado mediante a razão do total de núcleos de células neoplásicas imunomarcados pelo anticorpo contra o Ki-67 e o total de núcleos de células neoplásicas contados (geralmente 1.000 núcleos contíguos), na área de maior marcação. O Ki-67 é um antígeno nuclear presente nas fases ativas do ciclo celular (G1, S, G2 e M).

É importante considerar também o grau de malignidade “*biológica*” nos tumores do SNC. A localização da neoplasia é preditiva da possibilidade de ressecção cirúrgica (p. ex., astrocitoma grau II no tronco encefálico é histologicamente de baixo grau de malignidade, mas invariavelmente fatal pela sua localização). Há casos em que uma neoplasia grau I, p. ex., meningioma grau I, pode ser agressiva localmente, infiltrando osso, órbita, seio cavernoso e partes moles, dificultando a cura por ressecção cirúrgica.

Quadro 26.28 Classificação das neoplasias do sistema nervoso (OMS, 2007)
1. TUMORES NEUROEPITELIAIS
1.1 TUMORES ASTROCITÁRIOS
1. Astrocitoma pilocítico Astrocitoma pilomixoide
2. Astrocitoma subependimário de células gigantes
3. Xantoastrocitoma pleomórfico
4. Astrocitoma difuso Astrocitoma fibrilar, gemistocítico, protoplasmático
5. Astrocitoma anaplásico
6. Glioblastoma Glioblastoma de células gigantes, gliossarcoma
7. Gliomatose cerebral

1.2 TUMORES OLIGODENDROGLIAIS

1. Oligodendroglioma
2. Oligodendroglioma anaplásico

1.3 TUMORES OLIGOASTROCITÁRIOS

1. Oligoastrocitoma
2. Oligoastrocitoma anaplásico

1.4 TUMORES EPENDIMÁRIOS

1. Subependimoma
2. Ependimoma mixopapilar
3. Ependimoma
   Celular, papilar, de células claras, tanicítico
4. Ependimona anaplásico

1.5 TUMORES DO PLEXO COROIDE

1. Papiloma do plexo coroide
2. Papiloma atípico do plexo coroide
3. Carcinoma do plexo coroide

1.6 OUTROS TUMORES NEUROEPITELIAIS

1. Astroblastoma
2. Glioma cordoide do III ventrículo
3. Glioma angiocêntrico

1.7 TUMORES NEURONAIS E NEURONAIS-GLIAIS MISTOS

1. Gangliocitoma displásico do cerebelo (doença de Lhermitte-Duclos)
2. Ganglioglioma/astrocitoma infantil desmoplásico
3. Tumor neuroepitelial disembrioplásico
4. Gangliocitoma
5. Ganglioglioma
6. Ganglioglioma anaplásico
7. Neurocitoma central
8. Neurocitoma extraventricular
9. Liponeurocitoma cerebelar
10. Tumor glioneuronal papilar
11. Tumor glioneuronal formador de rosetas do IV ventrículo
12. Paraganglioma

1.8 TUMORES DA REGIÃO DA PINEAL

1. Pineocitoma
2. Tumor do parênquima da pineal de diferenciação intermediária
3. Pineoblastoma

4. Tumor papilar da região da pineal
1.9 TUMORES EMBRIONÁRIOS
1. Meduloblastoma Desmoplásico/nodular, com extensa nodularidade, anaplásico, de grandes células
2. Tumor neuroectodérmico primitivo do SNC Neuroblastoma do SNC, ganglioneuroblastoma do SNC, meduloepitelioma, ependimoblastoma
3. Tumor rabdoide/teratoide atípico
2. TUMORES DOS NERVOS CRANIANOS E PARAESPINHAIS
1. Schwannoma (neurinoma) Celular, plexiforme, melanótico
2. Neurofibroma Plexiforme
3. Perineuroma Perineuroma SOE, perineuroma maligno
4. Tumor maligno da bainha do nervo periférico Epitelioide, com diferenciação mesenquimal, melanótico, com diferenciação glandular
3. TUMORES DAS MENINGES
3.1 TUMORES DAS CÉLULAS MENINGOTELIAIS
Meningioma
Meningotelial, fibroso (fibroblástico), transicional (misto), psamomatoso, angiomatoso, microcístico, secretor, rico em linfócitos e plasmócitos, metaplásico, cordoide, de células claras, atípico, papilar, rabdoide, anaplásico
3.2 TUMORES MESENQUIMAIS
Lipoma, angiolipoma, hibernoma, lipossarcoma, tumor fibroso solitário, fibrossarcoma, histiocitoma fibroso maligno, leiomioma, leiomiossarcoma, rabdomioma, rabdomiossarcoma, condroma, condrossarcoma, osteoma, osteossarcoma, osteocondroma, hemangioma, hemangioendotelioma epitelioide, hemangiopericitoma, hemangiopericitoma anaplásico, angiossarcoma, sarcoma de Kaposi, sarcoma de Ewing (PNET)
3.3 LESÕES MELANOCÍTICAS PRIMÁRIAS
1. Melanocitose difusa
2. Melanocitoma
3. Melanoma
4. Melanomatose meníngea
3.4 OUTRAS NEOPLASIAS RELACIONADAS COM AS MENINGES
Hemangioblastoma
4. LINFOMAS E NEOPLASIAS HEMATOPOÉTICAS
1. Linfoma
2. Plasmocitoma
3. Sarcoma granulocítico
5. TUMORES DE CÉLULAS GERMINATIVAS
1. Germinoma

2. Carcinoma embrionário
3. Tumor do saco vitelino
4. Coriocarcinoma
5. Teratoma
Maduro, imaturo, com transformação maligna
6. Tumores mistos de células germinativas
6. TUMORES DA REGIÃO SELAR
1. Craniofaringioma
Adamantinomatoso, papilar
2. Tumor de células granulosos
3. Pituicitoma
4. Oncocitoma de células fusiformes da adeno-hipófise
7. TUMORES METASTÁTICOS

Apesar de as neoplasias primárias do SNC não possuírem marcadores imuno-histoquímicos e/ou moleculares específicos, alguns paineis de anticorpos podem ser úteis para ajudar a definir o diagnóstico histopatológico. Do mesmo modo, a avaliação molecular permite a confirmação do diagnóstico de determinados tipos de tumores, além de predizer o prognóstico e a resposta terapêutica, bem como a utilização de terapias específicas (ver final do capítulo).

Um comitê de especialistas em biologia molecular dos tumores do SN elaborou e publicou em 2014 diretrizes para a próxima atualização da classificação dos tumores do SN (*ISN-Haarlem Consensus Guidelines*). As principais recomendações são: (1) o diagnóstico é fundamentado na classificação histológica, graduação e informação sobre o resultado da avaliação molecular; (2) para cada tumor deve ser mencionado se a informação sobre a avaliação molecular é requerida, sugerida ou não necessária para o diagnóstico; (3) nos casos em que a avaliação molecular é sugerida, mas não realizada, deveria ser adicionada a categoria "sem outra especificação" (SOE) após a denominação do tumor (p. ex., astrocitoma difuso, SOE; oligodendroglioma, SOE; glioma difuso, SOE); (4) alguns tumores pediátricos deveriam ser separados de seus tipos similares em adultos.

■ Tumores do tecido neuroepitelial

Tumores astrocitários

Os *astrocitomas* são os mais frequentes dos tumores neuroepiteliais e dos gliomas. Podem ser "circunscritos" e de baixo potencial proliferativo (grau I) ou "difusos" e de graus variados de malignidade (graus II, III e IV). O termo astrocitoma, sem outra especificação, designa tumores de crescimento infiltrativo difuso que, conforme seu comportamento biológico, são classificados como astrocitoma ou astrocitoma difuso (grau II), astrocitoma anaplásico (grau III) e glioblastoma (grau IV). Outros tumores astrocitários são astrocitoma pilocítico (grau I), astrocitoma subependimário de células gigantes (grau I) e xantoastrocitoma pleomórfico (grau II).

Astrocitoma pilocítico

Trata-se de neoplasia de baixo potencial proliferativo (grau I), de crescimento lento e expansivo ("circunscrito"), que acomete de preferência crianças e adolescentes, localizado principalmente nos nervos ópticos, no quiasma óptico/região hipotalâmica, no tálamo e cerebelo. Localizações menos comuns são os hemisférios cerebrais (porção medial do lobo temporal), o tronco encefálico e a medula espinhal.

O astrocitoma pilocítico cresce lentamente, de modo expansivo e infiltrativo, com certa frequência sem sinais de recorrência ou progressão quando extirpado parcialmente. Cerca de 90% dos pacientes sobrevivem 5 anos após o diagnóstico. Transformação para astrocitoma pilocítico anaplásico é muito rara, em geral após radioterapia. As manifestações clínicas relacionam-se com as localizações do tumor. No *quiasma* e nos *nervos ópticos*, produz diminuição e perda da acuidade visual, papiledema, atrofia do nervo óptico, exoftalmia unilateral e perturbação dos movimentos oculares. O astrocitoma da região quiasmática, pelo acometimento frequente do hipotálamo, determina sinais e sintomas de disfunção hipotalâmica. Os tumores da *região hipotalâmica* causam diabetes insípido, puberdade precoce, obesidade, hipogonadismo, bulimia, emaciação, sinais e sintomas de hipertensão intracraniana e alterações visuais (ver Capítulo 29). No *cerebelo*, causam manifestações ligadas a compressão do IV ventrículo, do tronco encefálico (hipertensão intracraniana, nistagmo e estrabismo) e das raízes cervicais (rigidez de nuca) e ao comprometimento cerebelar (ataxia).

Macroscopicamente, o astrocitoma pilocítico das *vias ópticas* pode comprometer a porção intraorbitária do nervo óptico ou a região quiasmática. Os tumores intraorbitários causam aumento volumétrico fusiforme ou nodular do nervo atingido e infiltram-se na bainha perineural. Os astrocitomas da região quiasmática tendem a envolver partes adjacentes dos nervos e tratos ópticos, região hipotalâmica e, em alguns casos, até a porção intraorbitária do nervo óptico. Na região *hipotalâmica*, origina-se na parede ou no assoalho do III ventrículo e apresenta-se como massa suprasselar que comprime o III ventrículo, desloca e infiltra-se no quiasma e nos nervos ópticos. O tumor tem limites em parte bem definidos, em parte imprecisos. O tecido tumoral possui áreas compactas, mais esbranquiçadas, ao lado de áreas mais frouxas, gelatinosas e acinzentadas (Figura 26.118). Cistos de dimensões variadas podem ser encontrados. No cerebelo, o astrocitoma situa-se nos hemisférios ou, menos comumente, no verme, podendo ser cístico ou sólido, ambos bem delimitados. Os tumores císticos são mais frequentes, sendo constituídos por grande cisto solitário preenchido por líquido seroso e contendo nódulo tumoral parietal geralmente pequeno. Quando sólidos, têm superfície de corte acinzentada, homogênea e mole. Tanto as formas sólidas quanto as císticas causam compressão do IV ventrículo.

Microscopicamente, o astrocitoma pilocítico tem áreas compactas, sólidas, com células fusiformes e prolongamentos longos, ricos em fibras gliais, e áreas frouxas, formadas por astrócitos protoplasmáticos estrelados, desprovidos de fibras gliais, muitas vezes ao redor de pequenos cistos (Figura 26.119). Proliferação microvascular, especialmente na parede dos cistos, é relativamente comum, mas não implica transformação maligna. Achado frequente são as fibras de Rosenthal (Figura 26.120) e os corpos granulares eosinófilos. É comum a invasão da leptomeninge nos tumores do quiasma e dos nervos ópticos e da região hipotalâmica, provocando intensa proliferação da pia-aracnoide e formação de densa rede de fibras reticulares. Mitoses são ausentes ou raras, e o índice médio de proliferação celular avaliado pelo Ki-67/MIB-1 é de 1,1%.

Figura 26.118 Astrocitoma pilocítico da região hipotalâmica. Notar a boa delimitação do tumor, cisto gelatinoso, compressão do III ventrículo e hidrocefalia. A hemorragia intratumoral deve-se a biópsia prévia. Notar, ainda, válvula para derivação ventricular.

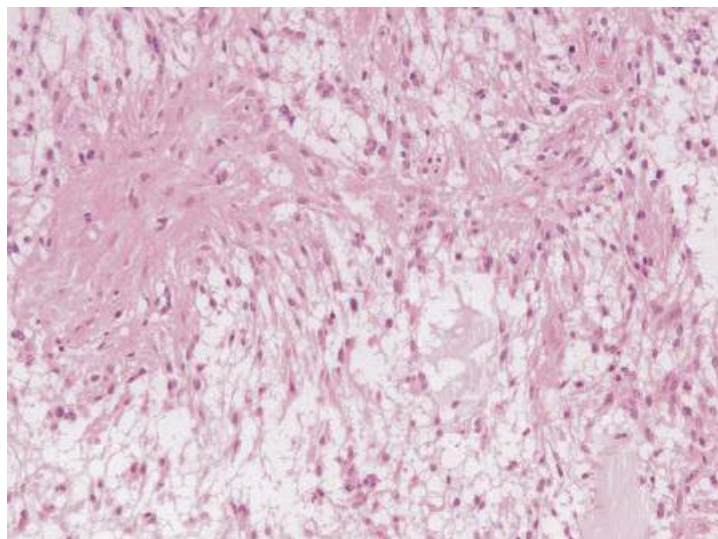



Figura 26.119 Astrocitoma pilocítico. Áreas compactas, fibrilares e frouxas, microcísticas.

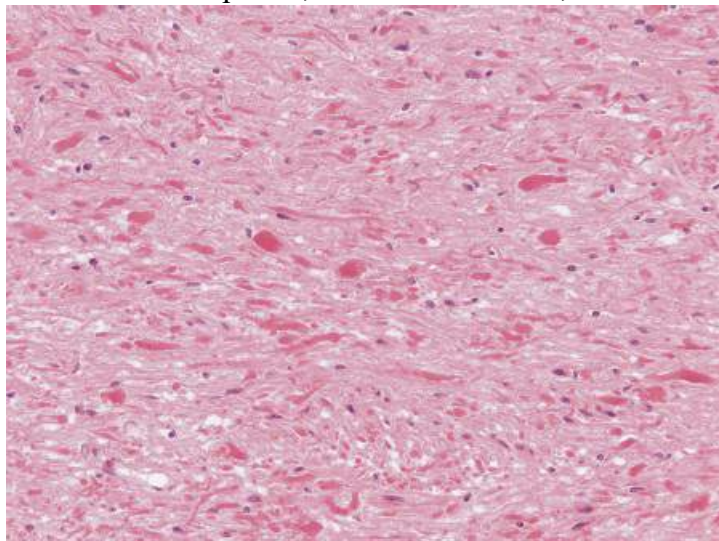



Figura 26.120 Astrocitoma pilocítico. Área compacta, fibrilar, com numerosas fibras de Rosenthal (estruturas acidófilas e alargadas).

Um tumor relacionado com o astrocitoma pilocítico é o *astrocitoma pilomixoide*, caracterizado por arranjo angiocêntrico de células bipolares em meio a matriz mixoide. Essa rara lesão acomete crianças de pouca idade, localiza-se geralmente na região hipotalâmica/quiasmática e, pelo fato de ser mais agressiva do que o astrocitoma pilocítico, com sobrevida menor, é graduada como de grau II.

Astrocitoma subependimário de células gigantes

Representa um tipo especial de astrocitoma de baixo potencial proliferativo (grau I) associado a *esclerose tuberosa*, encontrado em 6 a 14% dos pacientes com essa doença (ver final do capítulo). O tumor aparece mais nas duas primeiras décadas de vida e na maioria dos casos os pacientes apresentam a forma frustra da doença, ou seja, sem história familial e sem os sinais da tríade clínica: retardamento mental, convulsões e angiofibromas da face. O tumor origina-se quase sempre na região anterior da parede medial do assoalho dos ventrículos laterais, formando massa intraventricular que obstrui o forame interventricular e causa hidrocefalia. A lesão é bem delimitada, acinzentada e mole, podendo conter áreas císticas e de calcificação. As células tumorais são grandes, globoides ou de contorno irregular, piramidal ou fusiforme, de onde partem prolongamentos ricos em fibras gliais. O citoplasma é amplo, acidófilo, homogêneo e hialino. O núcleo é excêntrico, grande e vesiculoso e contém nucléolo bem evidente, o que dá certa semelhança com neurônios; contudo, não contém corpos de Nissl ou neurofibrilas. As células neoplásicas exibem fenótipo glioneuronal, sendo imunorreativas para proteínas gliais e neuronais. Agravamento das crises convulsivas e sinais e sintomas de hipertensão intracraniana são as manifestações usuais. O tumor tem crescimento lento e não recidiva quando ressecado totalmente.

Xantoastrocitoma pleomórfico

Tumor raro, afeta principalmente crianças, adolescentes e adultos jovens de ambos os gêneros. Tem localização superficial, ocupando o córtex cerebral, preferencialmente do lobo temporal, e a partir daí se infiltra na leptomeninge adjacente. Um ou mais cistos com nódulo mural são comumente encontrados. Microscopicamente, é formado por células grandes, com citoplasma amplo, acidófilo e núcleos excêntricos, ao lado de células alongadas arranjadas em fascículos e envoltas por rede de fibras reticulares. Há pleomorfismo e hipercromasia nucleares, multinucleação e poucas figuras de mitose; não há necrose. Pode haver acúmulo de lipídeos no citoplasma das células neoplásicas; essa alteração e o aspecto pleomórfico do tumor levaram à designação xantoastrocitoma pleomórfico. É comum o encontro de glóbulos eosinófilos hialinos e de focos de infiltração linfocitária perivascular. A localização superficial do tumor e o fato de as células serem circundadas por lâmina basal indicam ser o astrócito subpial a célula de origem dessa neoplasia. Crises convulsivas e sinais de hipertensão intracraniana são as manifestações habitualmente encontradas. O comportamento biológico é de tumor de baixa malignidade (grau II), com sobrevida pós-operatória de 10 anos em mais de dois terços dos casos. Alguns casos exibem índice mitótico elevado (cinco ou mais mitoses por 10 campos de grande aumento) e/ou áreas de necrose, sendo designados xantoastrocitoma pleomórfico com aspectos anaplásicos. Recorrência e progressão para maior anaplasia e quadro semelhante ao do astrocitoma anaplásico ou glioblastoma ocorrem em poucos casos.

Astrocitoma (astrocitoma difuso)

É um tumor de baixo grau de malignidade (grau II) que se infiltra difusamente nas estruturas cerebrais adjacentes, constituído predominantemente por astrócitos fibrilares e, menos comumente, por astrócitos gemistocíticos e protoplasmáticos, ou por mistura deles. O astrocitoma difuso acomete preferencialmente os hemisférios cerebrais, especialmente os lobos frontais e temporais. É mais comum em adultos, especialmente entre 25 e 45 anos. Localização pouco habitual, também em adultos, é o cerebelo e a medula espinhal. Em crianças, as sedes mais comuns são o tronco encefálico e o tálamo.

Nos *hemisférios cerebrais*, o astrocitoma difuso tem limites imprecisos e crescimento infiltrativo na substância branca profunda e subcortical, no córtex cerebral ou nos núcleos da base. O tecido tumoral é esbranquiçado após fixação, confundindo-se às vezes com a substância branca cerebral, da qual difere pela maior consistência. Quando invade o córtex ou os núcleos da base, há expansão e distorção dessas estruturas, perda da coloração cinzenta característica e apagamento do limite entre as substâncias cinzenta e branca. A textura do tumor é homogênea, compacta, mas pode conter pequenos cistos cheios de material seroso ou gelatinoso (Figura 26.121). No *tronco encefálico*, o astrocitoma prefere a ponte, configurando o quadro de "hipertrofia difusa", caracterizada por aumento volumétrico difuso da ponte (Figura 26.122). A superfície ventral da ponte aparece deformada por nódulos esbranquiçados grosseiros, simétricos, poupando o sulco da artéria basilar, que fica mais evidente. A ponte, o mesencéfalo, o bulbo e os pedúnculos cerebelares médios aparecem infiltrados, sem limites nítidos, pela neoplasia. O IV ventrículo é obliterado pela infiltração e expansão do seu assoalho. O tumor é esbranquiçado e firme, às vezes com áreas de consistência mole, quase gelatinosa. Crescimento mais circunscrito é encontrado na região dorsal da ponte e do bulbo, fazendo saliência no IV ventrículo (ocupando uma das metades da ponte e do bulbo), ou na junção entre o bulbo e a medula cervical. O astrocitoma da *medula espinhal* causa expansão fusiforme, geralmente nos segmentos cervical e torácico. A superfície de corte exibe tecido esbranquiçado, homogêneo e firme.

Histologicamente, o *astrocitoma fibrilar* (Figura 26.123) é constituído por astrócitos estrelados ou triangulares, bem diferenciados, sem arranjo preferencial, com produção de grande quantidade de fibras gliais, o que lhe confere consistência firme. As células expressam GFAP. A densidade celular é moderada ou baixa e os núcleos, arredondados, ovalados, alongados ou irregulares, não mostram atipias acentuadas. Figuras de mitose são raras ou inexistentes, sendo o índice de proliferação celular menor do que 4%. Ao lado dos astrócitos fibrilares, pode haver número variado de astrócitos de aspecto "pilocítico-símile" (especialmente nos astrocitomas do tronco encefálico e da medula espinhal), gemistocíticos ou protoplasmáticos. Os capilares são delicados, revestidos por camada simples de endotélio plano. Microcistos são frequentes; quando confluentes e grandes, são responsáveis pelos cistos identificados macroscopicamente. Em seu crescimento infiltrativo e expansivo, o tumor dissemina-se através do espaço de Virchow-Robin (ao redor dos vasos) e sob a forma de células isoladas, preservando as estruturas nervosas preexistentes (neurônios, fibras nervosas).

No *astrocitoma gemistocítico*, as células são grandes, globosas ou piriformes; o citoplasma é amplo, eosinófilo, hialino e homogêneo; o núcleo em geral é hipercromático e excêntrico; os prolongamentos celulares são escassos e grosseiros (Figura 26.124). Há expressão de GFAP no citoplasma e nos prolongamentos celulares. Há número variável de astrócitos fibrilares. O diagnóstico de astrocitoma gemistocítico é feito quando os astrócitos gemistocíticos representam mais de 20% das células neoplásicas.

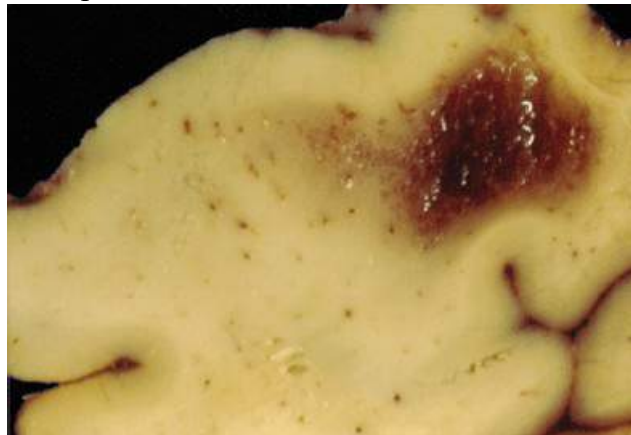



Figura 26.121 Astrocitoma difuso envolvendo córtex e substância branca cerebral. Notar crescimento infiltrativo, limites imprecisos e cistos gelatinosos.

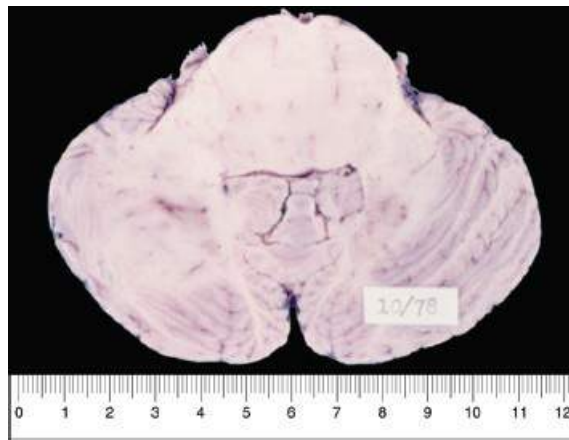



Figura 26.122 Astrocitoma difuso da ponte. Expansão volumétrica simétrica da ponte, apagamento das estruturas pontinas e compressão do IV ventrículo.

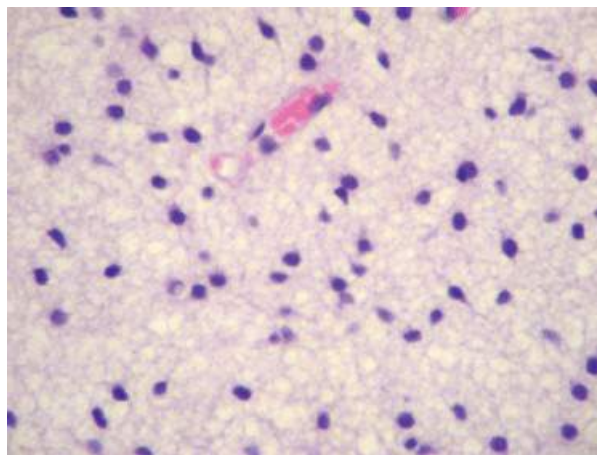



Figura 26.123 Astrocitoma fibrilar. Proliferação de astrócitos estrelados e sem atipias significativas, em meio a matriz fibrilar eosinófila. Notar capilar revestido por camada simples de endotélio plano.

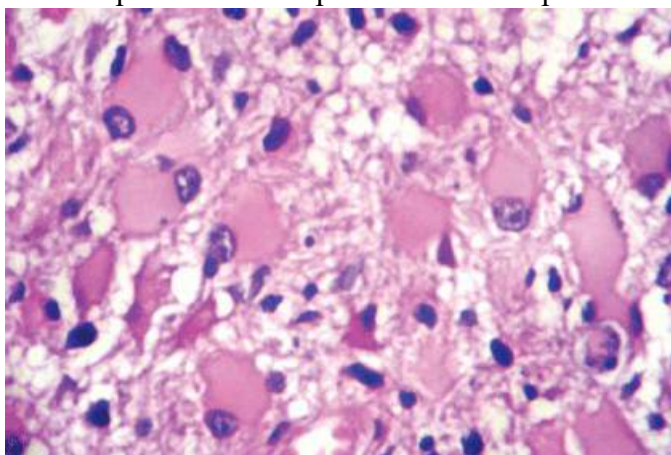



Figura 26.124 Astrocitoma gemistocítico. Proliferação de astrócitos volumosos, com citoplasma acidófilo e homogêneo e núcleo excêntrico, em meio a matriz fibrilar grosseira.

Na tomografia computadorizada, o astrocitoma difuso aparece como massa mal definida, homogênea e de baixa densidade, sem captação de contraste. Na ressonância magnética, aparece também como massa mal definida, hipointensa em T1 e hiperintensa e mais bem delimitada em T2 e FLAIR, sem captação de contraste, o que parece estar relacionado com a manutenção da barreira hematoencefálica nos capilares tumorais.

O quadro clínico varia conforme a localização. Nos *hemisférios cerebrais*, o tumor pode produzir crise convulsiva focal, déficit motor ou sensitivo, transtornos psiquiátricos e sintomas de hipertensão intracraniana. No *tronco encefálico*, as manifestações são múltiplas e variadas, consequentes ao envolvimento das vias sensitivas, piramidais e cerebelares e dos núcleos dos nervos cranianos. Observam-se ataxia, distúrbios dos movimentos oculares, sinais de acometimento do V, VII, IX e X nervos cranianos e tetraparesia. Na *medula espinhal*, o astrocitoma provoca dor, alterações motoras e, mais raramente, distúrbios sensitivos e disfunções vesical e anal. Independentemente da localização, sinais e sintomas em geral se iniciam e progridem lentamente, por vários meses ou alguns anos.

Metade dos pacientes sobrevive cinco anos após o diagnóstico. Com o passar dos anos, há tendência à anaplasia e progressão para formas mais malignas (astrocitoma anaplásico e glioblastoma, ver adiante), resultando em aceleração e

agravamento dos sinais e sintomas clínicos, processo mais comum nos astrocitomas dos hemisférios cerebrais ou do tronco encefálico.

Astrocitoma anaplásico

É assim denominado qualquer astrocitoma difuso que contém áreas focais ou mais extensas de anaplasia (astrocitoma grau III), podendo originar-se de um astrocitoma de baixo grau (grau II) ou como lesão com características histológicas de malignidade desde o seu início (*de novo*). O tumor acomete mais adultos, de 30 a 50 anos. Cerca de um terço dos pacientes sobrevive 5 anos após o diagnóstico.

Estudos de neuroimagem do astrocitoma anaplásico mostram aspectos semelhantes aos do astrocitoma difuso, mas, diferentemente deste, podem exibir captação parcial de contraste e efeito de massa exercidos pelo tumor e pelo edema peritumoral.

Macroscopicamente, o astrocitoma anaplásico pode assemelhar-se ao astrocitoma difuso ou pode aparecer mais bem delimitado em relação ao tecido nervoso adjacente. O tumor e o edema peritumoral podem causar desvio das estruturas da linha média para o lado oposto (Figura 26.125). O tumor é brancacento ou cinza-escuro e granuloso. Ao microscópio, mostra densidade celular moderada/elevada, atipias nucleares (Figura 26.126), número variável de células gigantes uni e multinucleadas e figuras de mitose, com índice de proliferação celular variando entre 5 e 10%. Algumas áreas contêm células pequenas, com citoplasma escasso, indicando células menos diferenciadas. Os capilares são delicados e revestidos por camada única de endotélio. A expressão de GFAP é menos regular do que no astrocitoma fibrilar.

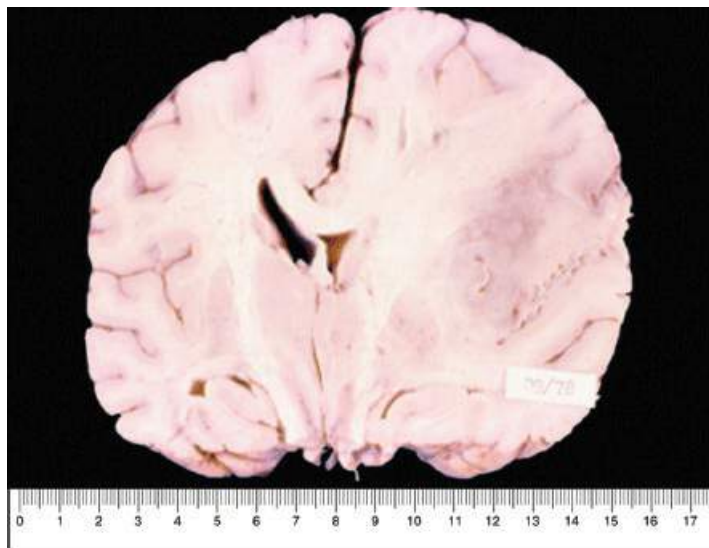



Figura 26.125 Astrocitoma anaplásico do hemisfério cerebral direito. Notar crescimento infiltrativo difuso da lesão, limites imprecisos, cistos diminutos e desvio das estruturas da linha média (efeito de massa).

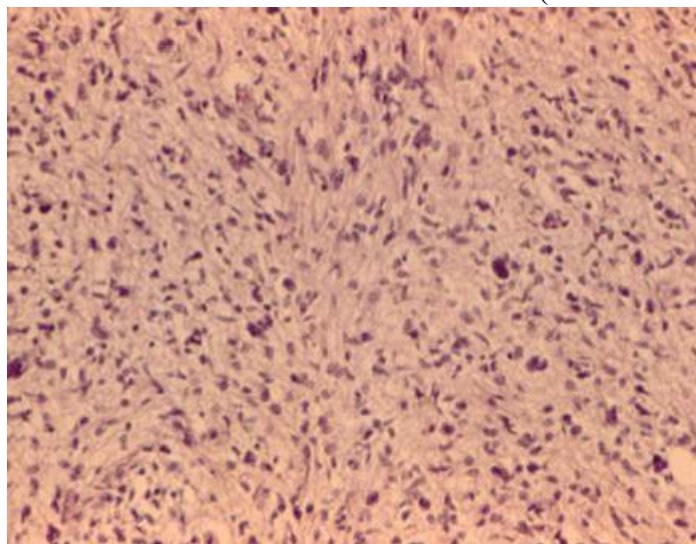



Figura 26.126 Astrocitoma anaplásico. Hipercelularidade, pleomorfismo e hipercromasia nucleares.

Glioblastoma

Corresponde ao astrocitoma de alto grau de malignidade (grau IV). É o tumor primário maligno mais frequente do SNC e

o glioma mais comum, representando 55% dos gliomas intracranianos em todas as idades. Próprio do adulto, o tumor incide mais entre 45 e 70 anos e é mais comum em homens (3:2). Embora histologicamente indistinguíveis, os glioblastomas podem ser *primários* ou *secundários*, de acordo com as suas características clínicas e moleculares (ver adiante, Biologia molecular dos tumores do sistema nervoso). Recentemente, os glioblastomas foram reclassificados em quatro subtipos genômicos, com implicações prognósticas e potencial direcionamento terapêutico: *proneural*, *neural*, *mesenquimal* e *clássico*.

Na maioria dos casos, o glioblastoma é supratentorial, com predileção pela substância branca dos hemisférios cerebrais e tendência à invasão rápida das estruturas vizinhas. Os lobos frontais são a sede mais frequente, seguindo-se os lobos temporais e parietais. O tumor pode originar-se em outras regiões, como porções anterior e posterior do corpo caloso, núcleos da base, tálamo e tronco encefálico; as duas últimas são sedes especialmente em crianças. O tumor é raro na medula espinhal e no cerebelo. Tumores múltiplos são encontrados em aproximadamente 2,5 a 5,0% dos casos.

O glioblastoma geralmente ocupa o centro branco medular, pode atingir mais de um lobo e provoca quase sempre assimetria dos hemisférios, alargamento dos giros correspondentes, distorção do sistema ventricular e desvio das estruturas da linha média. As estruturas nervosas preexistentes não são mais identificadas. O tecido neoplásico é friável, sem brilho, granuloso, acinzentado ou róseo-acinzentado, com extensa área amarelada de necrose misturada ou não com focos de hemorragia (Figura 26.127). Podem ser encontrados pequenos cistos contendo material seroso, hemorrágico ou necrótico. Nos hemisférios cerebrais, invade o corpo caloso, podendo estender-se ao hemisfério oposto, o que confere ao conjunto, em corte frontal, imagem semelhante à de uma borboleta. Edema cerebral é precoce e mais intenso no hemisfério ocupado pelo tumor.

O aspecto histológico peculiar do glioblastoma é sua hipercelularidade e grande variabilidade celular (por isso o antigo nome glioblastoma "multiforme", em desuso), traduzidas pela proliferação de células pequenas, arredondadas, com citoplasma escasso, pouco diferenciadas, ao lado de células fusiformes exibindo prolongamentos celulares e fibras gliais ou, ainda, células polimórficas e atípicas. Não são raras células gigantes, uni ou multinucleadas (Figura 26.128). As mitoses, típicas e atípicas, são frequentes, e o índice de proliferação celular varia de 15 a 20%. São características da neoplasia a variabilidade do quadro histológico e áreas de necrose em faixa irregular ou serpiginosas, rodeadas por células tumorais dispostas em pseudopaliçada (Figura 26.129). A expressão de GFAP é bastante variável, sendo habitualmente negativa nas células pouco diferenciadas. A vascularização é muito abundante e representada por capilares e vasos de pequeno calibre revestidos por uma ou mais camadas de endotélio hipertrófico ou cuboide, podendo adquirir aspecto glomeruloide. A proliferação microvascular depende de fatores mitogênicos para endotélio (sobretudo VEGF), células musculares lisas e de pericitos originados pelas próprias células neoplásicas. Trombose é comum nas áreas de proliferação microvascular, sendo responsável pela necrose. Alguns glioblastomas contêm focos de células com padrão oligodendroglial, e por isso são chamados de *glioblastoma com componente oligodendroglial*. Com base no diagnóstico diferencial com outros gliomas difusos de alto grau de malignidade e os achados de biologia molecular (final do capítulo), alguns autores propõem que o termo glioblastoma com componente oligodendroglial deva ser substituído por glioblastoma complementado por informação sobre presença ou ausência da codeleção 1p/19q e da mutação IDH1/IDH2.

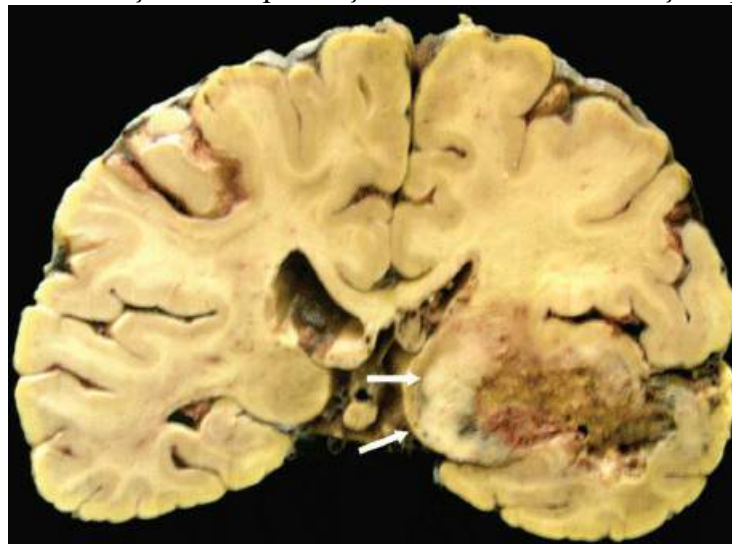



Figura 26.127 Glioblastoma do lobo temporal esquerdo. Notar área amarelada escavada de necrose e tecido neoplásico brancacento (*setas*).

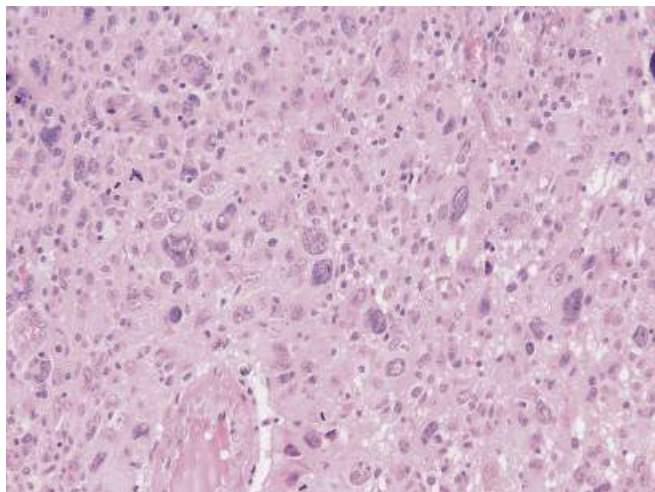



Figura 26.128 Glioblastoma. Hipercelularidade, pleomorfismo nuclear e células gigantes uni e multinucleadas.

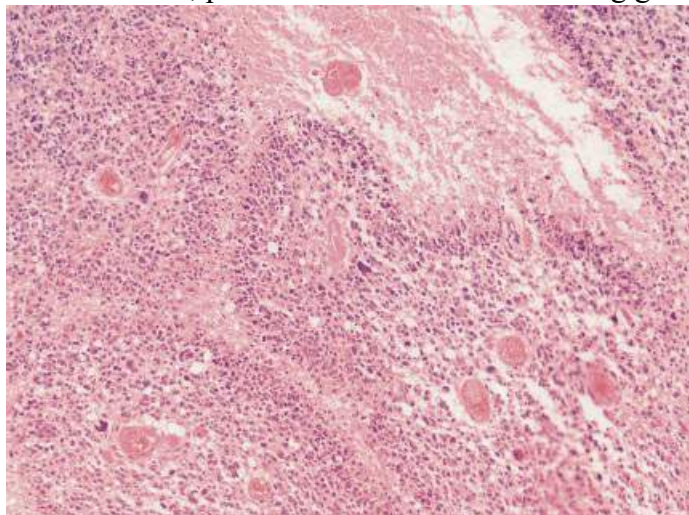



Figura 26.129 Glioblastoma. Necrose em pseudopaliçada.

Nos estudos de neuroimagem, o glioblastoma é distinto do astrocitoma difuso e do astrocitoma anaplásico. Aparece como massa de contorno irregular contendo zona periférica em forma de anel que capta intensamente o contraste, envolvendo área central hipodensa à tomografia e hipointensa à ressonância magnética, não captante de contraste, que corresponde a necrose. A intensa captação de contraste pelo tumor reflete a proliferação microvascular e a perda da barreira hematoencefálica nos vasos neoformados.

O glioblastoma é um dos tumores humanos mais letais. Por causa do seu crescimento rápido, da destruição de extensas áreas de tecido nervoso e do edema intenso que provoca, o prognóstico é sombrio: a grande maioria dos pacientes não sobrevive 1 ano e 6 meses após o diagnóstico. O prognóstico é pior em idosos. O acompanhamento dos pacientes tratados com cirurgia, radioterapia e quimioterapia mostra que a maioria apresenta recidiva da neoplasia, formando geralmente novo tumor ou implantes no espaço subaracnóideo e nos ventrículos. Apesar do alto grau de malignidade, as metástases ocorrem apenas no próprio SNC, pela via liquórica. Nos pacientes com glioblastoma com componente oligodendroglial, o tempo de sobrevida é um pouco maior do que nos demais glioblastomas.

O tumor causa manifestações clínicas de hipertensão intracraniana e sinais e sintomas focais conforme a sua sede, iniciados em geral 6 meses antes de o diagnóstico ser estabelecido. Quando se origina de um astrocitoma de baixo grau de malignidade ou de um astrocitoma anaplásico, a história clínica revela sintomas de duração mais prolongada, com aceleração e/ou mudança das manifestações clínicas nas últimas semanas ou meses.

São conhecidas duas variantes raras do glioblastoma: gliossarcoma e glioblastoma de células gigantes. O *gliossarcoma* consiste em glioblastoma com componente sarcomatoso originário da diferenciação aberrante das células gliais neoplásicas. Representa 1,8% dos glioblastomas, estando geralmente localizado nos lobos frontal, temporal ou parietal. Não há diferenças no tempo de sobrevida entre o gliossarcoma e o glioblastoma. O tumor invade a superfície interna da dura-máter, à qual permanece aderido. É acinzentado e tem consistência firme, com áreas amareladas de necrose. Microscopicamente, observam-se áreas de glioblastoma GFAP-positivas permeadas por células mesenquimais fusiformes malignas, GFAP-negativas, às vezes com arranjo estoriforme, separadas por fibras reticulares. Ocasionalmente, há diferenciação para cartilagem, osso ou músculos liso e esquelético.

No *glioblastoma de células gigantes*, há predomínio de células gigantes multinucleadas bizarras, com citoplasma amplo e eosinófilo, separadas por abundante estroma rico em fibras reticulares. Proliferação microvascular e necrose com

pseudopaliçada são raras. O aspecto macroscópico é de tumor mais bem delimitado do que o glioblastoma, com superfície de corte homogênea e granular, contendo cistos e áreas de necrose. O tumor prefere o lobo temporal. O prognóstico é menos sombrio do que o do glioblastoma, provavelmente devido ao seu aspecto mais bem delimitado.

Gliomatose cerebral

A *gliomatose cerebral* é um tumor glial maligno (grau III) que se infiltra difusamente em três ou mais lobos cerebrais, na maioria dos casos bilateralmente, estendendo-se com frequência aos núcleos da base, tálamo, mesencéfalo e ponte. Ocasionalmente, atinge a medula espinhal. Ocorre em todas as idades, porém mais em adultos. Macroscopicamente, o crescimento infiltrativo difuso resulta em expansão das estruturas afetadas, sem formar um tumor circunscrito (tipo I), ou forma massa tumoral (tipo II). Microscopicamente, encontram-se células gliais com aparência de astrócitos, por vezes alongadas, células com padrão oligodendroglial, mistura desses dois tipos celulares ou células pequenas, de citoplasma escasso. O índice mitótico é variável; proliferação microvascular e necrose são geralmente ausentes, exceto em pacientes com tumores de tipo II.

Tumores oligodendrogliais

Oligodendroglioma

É um tumor de baixa malignidade (grau II), de crescimento lento, formado por células similares a oligodendrócitos. Incide igualmente em ambos os gêneros, a maioria entre 30 e 60 anos de idade. É pouco frequente na infância e na adolescência.

O tumor tem crescimento lento e sua evolução é longa, muitas vezes produzindo apenas manifestações de acometimento focal do encéfalo (p. ex., epilepsia). No entanto, pode ocorrer hemorragia maciça na intimidade do tumor capaz de levar o paciente ao óbito. Quase dois terços dos pacientes sobrevivem 5 anos após o diagnóstico.

As sedes mais comuns do oligodendroglioma são o córtex e a substância branca dos lobos frontal, temporal e parietal. Raramente, situa-se no lobo occipital, cerebelo, tronco encefálico e medula espinhal. É um tumor sólido, que alarga o giro afetado e apaga o limite córtex-substância branca. A superfície de corte é granular ou homogênea, brancacenta ou róseo-acinzentada, pouco consistente. Às vezes, apresenta cistos contendo material gelatinoso e, com frequência, áreas de calcificação, que constituem sinal valioso para o diagnóstico neurorradiológico. Não são raras grandes hemorragias na intimidade do tumor, capazes de causar o óbito.

As células tumorais reproduzem o aspecto de oligodendrócitos da substância branca cerebral observado em material fixado em formol e incluído em parafina, lembrando “ovo frito” (vacuolização do citoplasma por tumefação aguda). As células são ovoides ou arredondadas, com membrana citoplasmática nítida, citoplasma com vacúolo único em cujo centro se localiza o núcleo, arredondado e hipercromático, de aspecto uniforme, contendo pequeno nucléolo (Figura 26.130). Mitoses são raras, e o índice de proliferação celular é menor que 5%. Alguns tumores contêm ainda células com características de astrócitos gemistocíticos pequenos, GFAP-positivas, denominadas formas minigemistocíticas. As células se dispõem em agrupamentos compactos, sem arranjo característico. Os oligodendrócitos neoplásicos infiltram-se na região subpial e nos espaços perineuronais e perivasculares, adquirindo aspecto de células satélites (satelitose perineuronal e perivascular). É característica da neoplasia a riqueza em capilares delicados arqueados e com ramificação em “tela de galinheiro”, podendo circunscrever ilhotas de células tumorais. Calcificação é frequente, como concreções pequenas, ora grosseiras, na parede dos vasos sanguíneos, especialmente na periferia do tumor e no tecido nervoso adjacente.

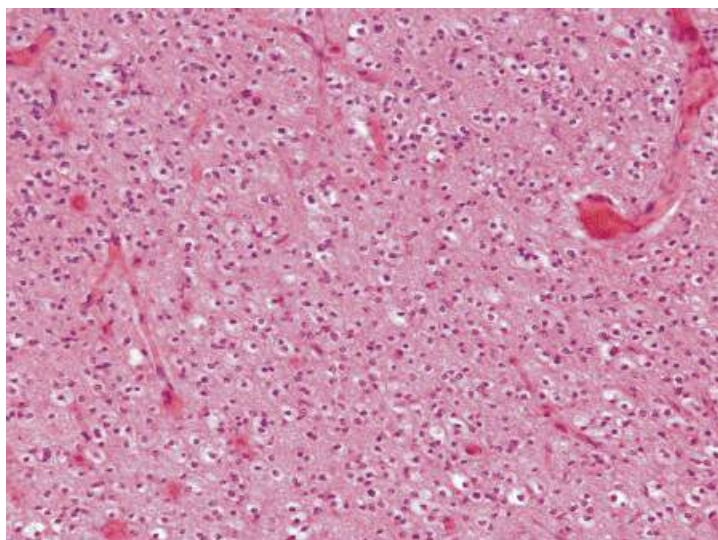



Figura 26.130 Oligodendroglioma. Proliferação de células com núcleo arredondado e halo claro perinuclear. Notar ainda capilares arqueados e ramificados.

Oligodendroglioma anaplásico

Refere-se ao oligodendroglioma com densidade celular elevada, atipias nucleares, frequentes figuras de mitose, proliferação microvascular e áreas de necrose (oligodendroglioma grau III). Proliferação microvascular é particularmente importante e deve ser correlacionada com o achado radiológico de captação de contraste. Esta alteração radiológica é identificada quase somente nos casos em que há proliferação microvascular.

Oligoastrocitoma | Oligoastrocitoma anaplásico

Esta denominação engloba tumores infiltrativos difusos do SN formados por oligodendrócitos e astrócitos (gliomas mistos). Admite-se que sejam tumores monoclonais com diversidade fenotípica, nos quais a célula inicialmente transformada é precursora dos tipos celulares encontrados no tumor. Estudos recentes usando marcadores moleculares questionam a existência dos oligoastrocitomas como entidade própria. Por isso, em cada caso a neoplasia deveria ser denominada *astrocitoma* (imunomarcação para p53 e perda da expressão de ATRX) ou *oligodendroglioma* (presença da codeleção 1p/19q, expressão de ATRX), dependendo do perfil molecular (ver final do Capítulo).

O *oligoastrocitoma* ocorre nos hemisférios cerebrais de adultos, especialmente no lobo frontal. Histologicamente, é constituído por mistura de oligodendrócitos e astrócitos fibrilares e gemistocíticos de permeio ou em áreas distintas; cada tipo celular deve ter visibilidade suficiente para permitir o diagnóstico de glioma misto. Os oligoastrocitomas são neoplasias de crescimento infiltrativo, de baixo grau de malignidade (grau II), constituindo 10 a 20% dos gliomas supratentoriais de baixo grau. Crises convulsivas, déficit neurológico focal, transtornos comportamentais e sintomas de hipertensão intracraniana são as manifestações clínicas usuais. A sobrevida de 5 anos ocupa posição intermediária entre o astrocitoma difuso e o oligodendroglioma.

O *oligoastrocitoma anaplásico* (grau III) tem alta densidade celular, pleomorfismo e hipercromasia nucleares, figuras de mitose e proliferação microvascular, em geral evidentes nos dois componentes celulares. A sobrevida dos pacientes tratados por cirurgia, radio e quimioterapia é muito inferior à dos pacientes com oligoastrocitoma grau II. Recomenda-se que os *oligoastrocitomas anaplásicos com necrose* sejam classificados como *glioblastoma com componente oligodendroglial*.

Tumores ependimários

Subependimoma

É tumor de baixo potencial proliferativo (grau I) que pode surgir em qualquer idade. Localiza-se preferencialmente no assoalho do IV ventrículo e nos ventrículos laterais; raramente, situa-se no III ventrículo e na medula espinhal. No IV ventrículo, pode ser único ou múltiplo, com diâmetro de poucos milímetros ou superior a 1 a 2 cm (Figura 26.131). O tumor tem consistência firme, superfície externa nodular brancacenta e limites nítidos. É constituído por pequenos ninhos de células ependimárias uniformes separados por matriz densa de fibras gliais. Algumas áreas podem exibir rosetas e pseudorrosetas perivasculares e degeneração microcística. O subependimoma cresce lentamente e de forma expansiva. Frequentemente, é assintomático, representando mero achado de necrópsia; nesses casos, ocorre mais em adultos de meia-idade e em idosos. Quando sintomático, causa manifestações por bloqueio do liquor (hipertensão intracraniana) e compressão de estruturas adjacentes.

Ependimoma mixopapilar

É um tumor de baixo potencial proliferativo (grau I), de bom prognóstico, que se origina sobretudo no cone medular, no *filum terminale* ou na cauda equina; poucas vezes, situa-se em outros locais do SNC e no tecido subcutâneo da região sacrococcígea. Incide mais em crianças e adultos jovens.

Figura 26.131 Subependimoma do IV ventrículo.

O tumor tem crescimento lento e pode atingir grande volume. As manifestações clínicas surgem insidiosamente (dor lombar baixa, distúrbio do controle esfincteriano vesical e anal, anestesia perianal) ou mais abruptamente (dor intensa na região lombossacra, ascendente, resultando em rigidez de nuca); neste caso, os sinais e sintomas resultam de hemorragia subaracnóidea a partir do tumor. Raramente, a neoplasia se infiltra localmente na dura-máter e no sacro.

Macroscopicamente, é tumor sólido, lobulado e acinzentado. Histologicamente, é constituído por papilas com eixo de tecido fibroso acelular hialino ricamente vascularizado e revestido por células ependimárias cúbicas ou cilíndricas baixas (Figura 26.132). Com certa frequência, o estroma sofre transformação mucoide, a qual, juntamente com a formação de papilas, justifica o termo mixopapilar. As células neoplásicas podem também formar agrupamentos sólidos, mas sem atipias nem mitoses.

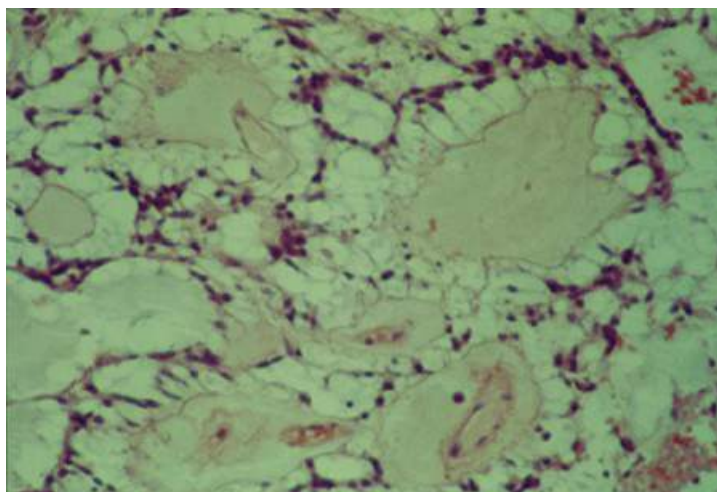



Figura 26.132 Ependimoma mixopapilar. Papilas com eixo de tecido hialino, vascularizado e revestido pelas células tumorais.

Ependimoma

É tumor de baixa malignidade (grau II), sendo o mais comum dos tumores ependimários. Origina-se nos ventrículos ou no canal da medula espinhal. É mais comum na linha mediana do IV ventrículo, onde ocorre preferencialmente em crianças abaixo de 10 anos. O ependimoma é o glioma mais comum da medula espinhal, em qualquer segmento medular; nesta localização, ocorre sobretudo em adultos de meia-idade. Os ependimomas foram reclassificados de acordo com o perfil molecular, devido às diferenças genéticas, epigenéticas e transcricionais, em *ependimomas da fossa posterior* (subtipos A e B) e *ependimomas supratentoriais* (ver final do capítulo).

As manifestações clínicas variam conforme a localização. No IV ventrículo, pode preencher e ocluir a cavidade, determinando sinais e sintomas de hipertensão intracraniana. Além de hidrocefalia e hipertensão intracraniana, os ependimomas do III ventrículo provocam distúrbios endócrinos por compressão do hipotálamo, diretamente pelo tumor ou indiretamente por dilatação do III ventrículo. Os tumores da medula espinhal causam distúrbios motores e sensitivos por compressão dos tratos descendentes e ascendentes. Aproximadamente dois terços dos pacientes sobrevivem cinco anos.

O ependimoma tumor sólido, firme, homogêneo, acinzentado, de aspecto granuloso e limites nítidos. Nos ventrículos, tende a ocupá-los totalmente; no IV ventrículo (Figura 26.133), pode penetrar nas aberturas laterais e projetar-se no espaço subaracnóideo. A superfície externa do tumor é lisa, micronodular ou papilar, especialmente no *filum terminale*. Nos ventrículos, pode ser confundido com papiloma do plexo coroide. O tumor pode conter cistos e áreas de calcificação. Na medula espinhal, pode haver cisto adjacente ao tumor. Histologicamente, o ependimoma é formado por células justapostas, uniformes, que se arranjam em *rosetas* ou em *pseudorrosetas perivasculares* (Figura 26.134). Nas rosetas, as células dispõem-se em arranjo radial, delimitando cavidade arredondada ou alongada. As células neoplásicas são cilíndricas ou alongadas, com núcleo ovoide e cromatina granular, sem atipias nem mitoses. O achado mais frequente são pseudorrosetas perivasculares, nas quais as células tumorais colocam-se radialmente em volta de vasos sanguíneos; os núcleos ficam separados da adventícia por processos fibrilares. Em meio aos aglomerados celulares perivasculares, encontram-se áreas acelulares ou paucicelulares, constituídas por astrócitos que produzem grande quantidade de fibras gliais.

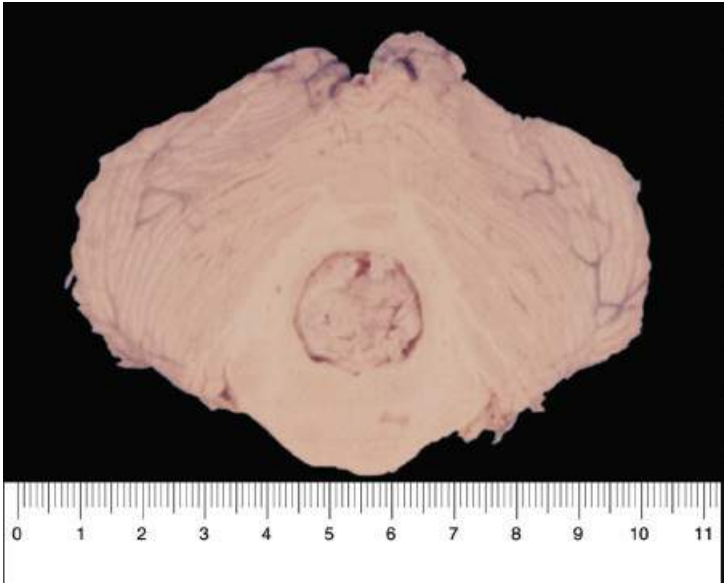



Figura 26.133 Ependimoma do IV ventrículo.

Com menor frequência, são encontradas variantes desses aspectos microscópicos, como: ependimoma *celular*, *papilar*, *de células claras* e *tanicítico*. O *ependimoma celular* exibe grande celularidade e poucas pseudorrosetas e rosetas. A variante *papilar*, quando localizada nos ventrículos, pode simular papiloma do plexo coroide. As células ependimárias se arranjam em papilas separadas por delicado estroma glial pouco vascularizado, sem lâmina basal entre as células neoplásicas e os vasos sanguíneos. Células com citoplasma claro e halo perinuclear caracterizam o *ependimoma de células claras*. No *ependimoma tanicítico*, a densidade celular é baixa, há poucas pseudorrosetas e as células neoplásicas arranjam-se em fascículos e têm prolongamentos celulares delicados longos, GFAP positivos.

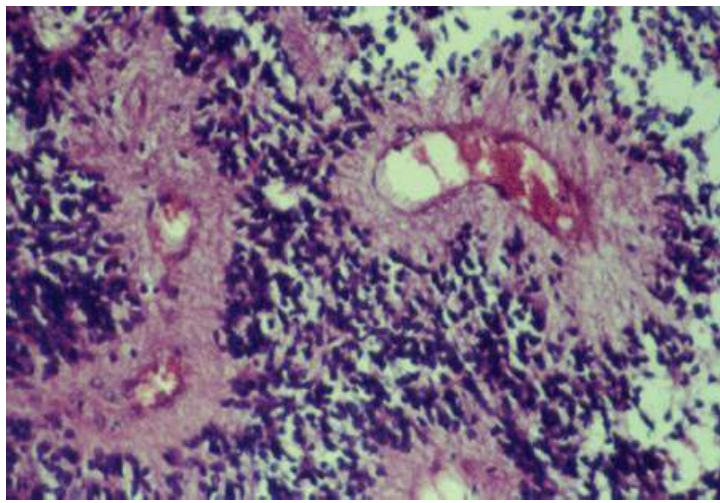



Figura 26.134 Ependimoma. As células tumorais arranjam-se de modo característico em torno de vasos (pseudorrosetas perivasculares).

Ependimoma anaplásico

É tumor maligno (grau III) e representa cerca de 5 a 7% dos ependimomas intracranianos, sendo mais raro na medula espinhal. Ocorre principalmente nos hemisférios cerebrais de crianças e adultos. Microscopicamente, apresenta aspecto epitelioide, densidade celular elevada, atipias nucleares, figuras de mitose, células gigantes uni e multinucleadas, proliferação microvascular e focos de necrose. Algumas áreas, contudo, conservam aspectos cito e histológicos de ependimoma, embora com pseudorrosetas perivasculares contendo zona fibrilar perivascular mais estreita.

Tumores do plexo coroide

Papiloma do plexo coroide

É tumor de baixo potencial proliferativo (grau I), relativamente raro, mais frequente no gênero masculino. Cerca de 50% ocorrem antes dos 10 anos de idade, sendo responsáveis por 2 a 4% dos tumores intracranianos nessa faixa etária. A sede preferencial é o IV ventrículo (50% dos casos), especialmente em adultos, seguido pelos ventrículos laterais, onde as crianças são mais afetadas; ocasionalmente, surge no III ventrículo. Metade das crianças com tumores do plexo coroide tem sequências de DNA do vírus SV40. Entretanto, esse achado foi observado somente em indivíduos que haviam sido vacinados para poliomielite, cuja vacina estava contaminada pelo vírus SV40, indicando que o microambiente intratumoral favorece a replicação viral. Não há relação causal entre o vírus SV40 e o tumor.

O papiloma do plexo coroide cresce lentamente, o que permite bons resultados cirúrgicos. A localização preferencial no IV ventrículo pode causar bloqueio liquórico, com hidrocefalia e sinais e sintomas de hipertensão intracraniana.

O tumor forma massa que ocupa e expande o ventrículo (Figura 26.135). Tem consistência firme e superfície externa papilífera, em couve-flor, com limite nítido e plano de clivagem em relação ao epêndima, exceto na base de apoio; invasão do tecido nervoso ocorre ocasionalmente. O tumor pode projetar-se através das aberturas laterais do IV ventrículo. O parênquima é róseo, às vezes com calcificação. O tumor reproduz a estrutura do plexo coroide. É constituído por papilas ramificadas, com eixo fibrovascular revestido por epitélio cúbico ou colunar baixo simples sem atipias e baixo índice mitótico (Figura 26.136). A imunomarcação para citoceratinas nas células epiteliais, a presença de lâmina basal e a relativa abundância de fibras colágenas no eixo das papilas possibilitam a distinção entre esse glioma e o ependimoma papilar. Pode haver diferenciação glial focal em células alongadas GFAP-positivas, ou oncocíticas (células com citoplasma amplo, eosinófilo e granuloso) e formação de pigmento melânico.

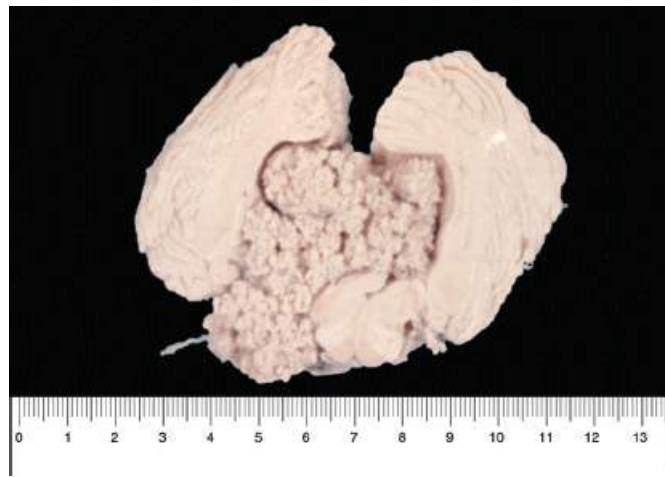



Figura 26.135 Papiloma do plexo coroide do IV ventrículo.

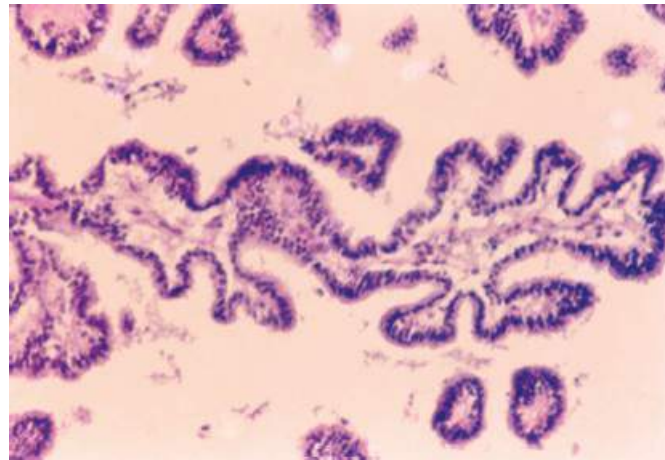



Figura 26.136 Papiloma do plexo coroide.

Papiloma atípico do plexo coroide | Carcinoma do plexo coroide

O *papiloma atípico do plexo coroide* (grau II), tumor intermediário entre o papiloma e o carcinoma do plexo coroide, caracteriza-se por duas ou mais mitoses por 10 campos de grande aumento, podendo ainda estar presentes atipias celulares, aumento da celularidade, padrão cribriforme ou sólido e aumento do índice de proliferação celular. O *carcinoma do plexo coroide* é tumor maligno (grau III) raro (um caso para cada cinco de papiloma do plexo coroide). Ocorre mais nos ventrículos laterais e nos primeiros anos de vida; em adultos, o diagnóstico só pode ser feito após exclusão de adenocarcinoma metastático de outro órgão (rim, pulmão, mama, ovário). O tumor pode conservar grosseiramente o aspecto papilífero, porém é mais friável e infiltra-se difusamente no tecido nervoso. É formado por estruturas tubulares e papilíferas revestidas por epitélio colunar simples ou estratificado, ao lado de áreas sólidas e focos de necrose. As células tumorais são atípicas e com numerosas mitoses (mais de cinco por 10 campos de grande aumento). Disseminação para o espaço subaracnóideo é frequente.

Outros tumores neuroepiteliais

Este grupo engloba três tumores, todos raros e de histogênese desconhecida: astroblastoma, glioma cordoide do III ventrículo e glioma angiocêntrico. O *astroblastoma* acomete mais adultos jovens e adolescentes, localiza-se preferencialmente nos hemisférios cerebrais e tem comportamento biológico variável. Microscopicamente, caracteriza-se por pseudorrosetas perivasculares contendo prolongamentos celulares GFAP-positivos mais espessos e menores do que os do ependimoma, por vezes com aspecto pseudopapilar. Os vasos sanguíneos têm parede espessa e hialinizada. O *glioma cordoide do III ventrículo* ocorre em adultos e é constituído por cordões e agrupamentos de células justapostas de citoplasma eosinófilo, GFAP-positivas, em meio a matriz mucinosa similar à encontrada no cordoma, frequentemente permeada por infiltrado linfoplasmocitário. Com base nos poucos casos descritos, o glioma cordoide do III ventrículo é considerado tumor de baixo grau de malignidade (grau II). O *glioma angiocêntrico* acomete crianças e adultos jovens e localiza-se no córtex dos lobos frontal, parietal e temporal. Histologicamente, as células são fusiformes e ficam em torno de vasos, lembrando pseudorrosetas perivasculares, além de arranjo circular e longitudinal perivascular e radial subpial. O tumor é considerado de grau I. Os pacientes apresentam crises convulsivas, em geral de vários anos de evolução.

Tumores neuronais e neuronais-gliais mistos

Trata-se de neoplasias pouco frequentes, mais comuns em crianças e adultos jovens e que em geral apresentam prognóstico favorável, embora haja também formas anaplásicas. Tais tumores têm em comum grau variável de diferenciação neuronal e, menos consistentemente, de diferenciação glial. As características neuronais podem variar desde células pequenas com citoplasma escasso, que lembram neuroblastos, denominados neurócitos, até células ganglionares bem diferenciadas, com

núcleos vesiculosos, nucléolos centrais evidentes e citoplasma contendo substância de Nissl. Diferenciação neuronal pode ser evidente à microscopia de luz ou necessitar de microscopia eletrônica ou de imuno-histoquímica com marcadores neuronais, como proteína do neurofilamento fosforilada, antígeno nuclear neuronal (NeuN) e sinaptofisina. O conhecimento e a classificação precisa dessas entidades são importantes para se evitar radio ou quimioterapia desnecessárias, nas formas histologicamente benignas e de baixo grau de malignidade.

Gangliocitoma displásico do cerebelo

Denominado *doença de Lhermitte-Duclos*, é tumor de baixo potencial proliferativo (grau I), raro, caracterizado por expansão macroscopicamente visível das folhas cerebelares, geralmente em um hemisfério. O centro das folhas afetadas contém células ganglionares bizarras, lembrando células de Purkinje, e alguns neurônios granulares pequenos, enquanto a superfície é recoberta por feixes aberrantes de fibras nervosas mielínicas. A lesão é também considerada um hamartoma, já que não cresce nem se dissemina como neoplasia. Adultos jovens são os mais atingidos. Cerca de 40% dos casos estão associados à *síndrome de Cowden* (ver final do capítulo). Clinicamente, aparecem manifestações de hipertensão intracraniana e síndrome cerebelar progressiva.

Ganglioglioma | Gangliocitoma

O ganglioglioma é um tumor de baixo potencial proliferativo (grau I) formado por células ganglionares neoplásicas maduras em combinação com células gliais também neoplásicas. Constitui o tumor neuronal-glial misto mais comum do SNC. Quando constituído exclusivamente por células ganglionares, o que é muito raro, é chamado *gangliocitoma*, também de baixo potencial proliferativo (grau I). O ganglioglioma/gangliocitoma surge em indivíduos de todas as idades, com média entre 8,5 e 25 anos. Ocorre em qualquer local do SNC, como cérebro, tronco encefálico, cerebelo, medula espinhal, nervo óptico, hipófise e região da pineal. A maioria é supratentorial e envolve os lobos temporais, sendo associado a convulsões. Ao exame de imagem, o tumor é iso ou hipodenso e pode ter calcificação. Em geral, impregna-se com contraste, mas, ao contrário dos gliomas difusos de alto grau, a impregnação não está associada a edema peritumoral, a não ser que haja acidentes vasculares, isquêmicos ou hemorrágicos, comuns nos gangliogliomas. Outro achado que favorece o diagnóstico neurorradiológico de ganglioglioma é o componente cístico.

Macroscopicamente, são em geral tumores circunscritos, sólidos ou císticos, com nódulo mural. Microscopicamente, um componente neuronal ou ganglionar e glial, em geral astrocitoma pilocítico, compõe a neoplasia (Figura 26.137), sendo variável a proporção de cada componente. O componente neuronal é representado por grupos irregulares de células grandes, multipolares, que frequentemente têm aspecto displásico (p. ex., binucleação) e podem ser identificadas com colorações especiais (método de Nissl) ou imuno-histoquímica com marcadores neuronais. Linfócitos são comuns, assim como rica vascularização, que pode originar hemorragia intratumoral. Figuras de mitose são raras, e o índice de proliferação celular varia de 1,1 a 2,7%. Outros achados incluem corpos hialinos ou granulares eosinofílicos. Em geral, apresentam rica rede de fibras reticulares.

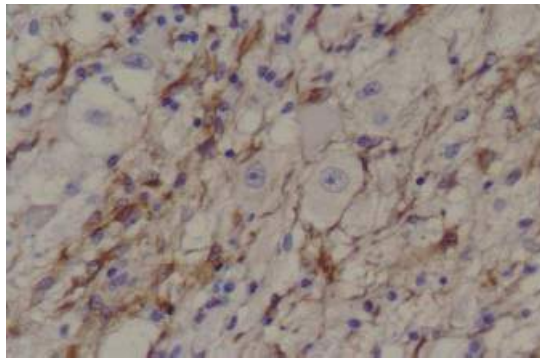



Figura 26.137 Ganglioglioma. Mistura de neurônios maduros e astrócitos, além de linfócitos. Imuno-histoquímica para GFAP, que cora astrócitos, enquanto neurônios e linfócitos são GFAP-negativos.

Quando esses tumores evoluem para malignidade (ganglioglioma anaplásico, grau III), os aspectos radiológicos e macroscópicos são semelhantes aos do ganglioglioma, porém notam-se áreas de celularidade aumentada, acentuado pleomorfismo celular, elevado índice de proliferação celular (maior que 10%) e, ocasionalmente, necrose. O ganglioglioma anaplásico pode ter recorrência e comportamento agressivo, mas a correlação de anaplasia histológica com evolução clínica é, em geral, inconsistente.

Ganglioglioma infantil desmoplásico | Astrocitoma infantil desmoplásico

O *ganglioglioma infantil desmoplásico* é tumor neuronal-glial misto de baixo potencial proliferativo (grau I), raro, formado por células neuroepiteliais indiferenciadas, neurônios maduros e astrócitos. Quando falta o componente neuronal, o tumor é designado *astrocitoma infantil desmoplásico*. Os termos infantil e desmoplásico indicam, respectivamente,

acometimento predominante em crianças e intensa fibrose que permeia os astrócitos e, às vezes, os neurônios neoplásicos. A faixa etária varia de 1 a 24 meses, embora haja relatos de casos de 5 a 17 anos. Esses tumores são supratentoriais e envolvem em geral mais de um lobo, preferencialmente o frontal e o parietal, seguido pelo temporal.

Os tumores são em geral volumosos, medindo até 13 cm, com uma porção sólida e cistos uni e multiloculares situados profundamente, com líquido claro ou xantocrômico. A porção superficial sólida é extracerebral, firme, borrachosa, cinza ou brancacenta, envolve a leptomeninge e o córtex cerebral, ficando aderida à dura-máter. Microscopicamente, predomina o componente astrocitário, além de neurônios, em meio a abundante estroma desmoplásico rico em fibras reticulares e agregados de células pouco diferenciadas. A porção leptomeníngea do tumor consiste em astrócitos alongados, dispostos em fascículos, simulando tumor mesenquimal. O componente neuronal é formado por pequenas células poligonais e células ganglionares típicas e atípicas. Os componentes astrocitário e neuronal são identificados com marcadores imuno-histoquímicos. A atividade mitótica é pequena, e o índice de proliferação celular, baixo. As crianças acometidas apresentam sinais e sintomas de hipertensão intracraniana, macrocrania, convulsões e déficit neurológico focal. Após ressecção cirúrgica, em geral o prognóstico é bom, com raros casos descritos de comportamento mais agressivo, com recidiva.

Tumor neuroepitelial disembrioplásico

Denominado abreviadamente DNT ou DNET (*dysembryoplastic neuroepithelial tumor*), é neoplasia glioneuronal de baixo potencial proliferativo (grau I), geralmente supratentorial, predominantemente cortical, que surge em crianças e adultos jovens com longa história de crises convulsivas parciais complexas intratáveis clinicamente, mas com boa resposta cirúrgica. A maioria localiza-se no lobo temporal, podendo ocorrer em qualquer parte do córtex supratentorial. Há casos descritos no núcleo caudado e no cerebelo, além de lesões multifocais na região do III ventrículo e na ponte. O tumor ocupa uma zona limítrofe entre malformação e neoplasia, e admite-se que tenha origem no período embrionário.

Macroscopicamente, o córtex mostra-se expandido, podendo a substância branca subcortical estar envolvida, principalmente quando a lesão é temporal. Histologicamente, o tumor tem aspecto multinodular e exibe o componente glioneuronal, caracterizado por colunas orientadas perpendicularmente à superfície cortical, formadas por feixes de axônios revestidos por pequenas células com características de oligodendrócitos. Entre as colunas, os neurônios parecem flutuar em matriz fracamente eosinofílica. O tumor é constituído, portanto, de oligodendrócitos, pequenos neurônios e pequeno número de astrócitos. Focos de displasia cortical podem ser vistos no tecido adjacente. Há as seguintes variantes histológicas, embora sem repercussão prognóstica:

- *Forma simples*. O tumor consiste apenas no elemento glioneuronal específico. Pode ter padrão salpicado devido à justaposição de focos de tumor e áreas do córtex normal
- *Forma complexa*. Nódulos gliais dão ao tumor uma arquitetura multinodular, sendo vistos em associação com o elemento glioneuronal específico e/ou focos de displasia cortical. O componente glial pode formar nódulos típicos ou ter distribuição difusa; às vezes, lembram categorias convencionais de gliomas, em geral de baixo grau, mas podem mostrar atipias nucleares, raras mitoses, necrose e proliferação microvascular
- Na *variante não específica* faltam o componente glioneuronal e a arquitetura multinodular. Uma vez que estas lesões incluem tumores com aspecto de astrocitoma pilocítico ou fibrilar, oligodendroglioma ou oligoastrocitoma, a existência desta variante é controversa.

Os seguintes critérios clínicos podem direcionar para o diagnóstico de DNT, em vez de gliomas de baixo grau, sobretudo oligodendroglioma: (1) história de convulsões parciais com ou sem generalização, que se iniciam antes dos 20 anos; (2) ausência de déficit neurológico progressivo; (3) lesão supratentorial com topografia predominantemente cortical, mais bem demonstrada à ressonância magnética; (4) ausência de efeito de massa na tomografia e na ressonância, exceto se estiver relacionada com um cisto, além da ausência de edema peritumoral. Acompanhamento dos pacientes por longo tempo não mostrou evidência clínica nem radiológica de recorrência nem se observou benefício com a radioterapia. O reconhecimento dessa entidade clinicopatológica pode evitar tratamento agressivo.

Neurocitoma central | Neurocitoma extraventricular

O neurocitoma central é neoplasia de baixo grau de malignidade (grau II) que se origina geralmente no III ventrículo ou nos ventrículos laterais, em relação com o forame interventricular. Pouco frequente, ocorre mais em adultos jovens.

O tumor origina-se provavelmente de neurônios granulares no septo pelúcido ou de restos da matriz germinativa subependimária nos ventrículos laterais. A maioria dos pacientes apresenta manifestações de hipertensão intracraniana pelo crescimento da neoplasia e pela hidrocefalia. Ocasionalmente, tumores com aspectos semelhantes ou idênticos aos do neurocitoma central originam-se fora dos ventrículos, em geral nos hemisférios cerebrais de adultos ou em outras regiões do neuroeixo. Por isso mesmo, são denominados *neurocitoma extraventricular* e considerados uma variante do neurocitoma central, também de grau II. À ressonância magnética, apresentam-se como lesões solitárias, circunscritas, às vezes císticas,

contendo nódulo mural. Ao contrário do neurocitoma central, que raramente tem células ganglionares, estas podem ser identificadas em mais de metade dos tumores extraventriculares, justificando o termo *ganglioglioneurocitoma*. A taxa de recorrência é baixa quando nenhum aspecto atípico está presente. Necrose, proliferação microvascular, atividade mitótica elevada (> 3 por 10 campos de grande aumento) ou ressecção subtotal estão associados à maior taxa de recorrência.

Macroscopicamente, o neurocitoma é sólido, tem consistência mole e cor rosada. Histologicamente, é formado por neurônios pequenos, bem diferenciados, com cromatina fina e nucléolos ocasionais, dispostos em fundo semelhante ao neurópilo, às vezes com calcificações. Algumas células têm halo perinuclear, resultando em aspecto semelhante ao oligodendroglioma. Imuno-histoquímica positiva para sinaptofisina confirma a natureza neuronal da neoplasia. Já foram descritos fenótipos anaplásicos, denominados por alguns *neurocitomas centrais atípicos*, os quais são reconhecidos pela densa celularidade, proliferação microvascular, atividade mitótica, infiltração do tecido nervoso adjacente e tendência a recidiva.

Liponeurocitoma cerebelar

Esta rara neoplasia ocorre exclusivamente no cerebelo de adultos (idade média de 50 anos) e caracteriza-se por aglomerados de células contendo lipídeos que lembram adipócitos em um fundo formado por células neoplásicas pequenas com aspecto de neurócitos. Estas células expressam marcadores neuronais, como sinaptofisina e MAP-2; sua atividade mitótica é baixa ou ausente, e o índice de proliferação celular é baixo (1 a 3%). Expressão focal de GFAP nas células tumorais, indicando diferenciação astrocítica, é observada na maioria dos casos. Apesar de ter prognóstico favorável, há recorrência em mais de 60% dos pacientes após 1 a 12 anos da ressecção cirúrgica inicial, sendo considerado, portanto, tumor de baixo grau de malignidade (grau II). Não há aspectos histológicos para se identificarem os casos com maior risco de recorrência.

Tumor glioneuronal papilar | Tumor glioneuronal formador de rosetas do IV ventrículo

O *tumor glioneuronal papilar* origina-se predominantemente nos hemisférios cerebrais de adultos, na substância branca profunda e na região periventricular, podendo ser sólido ou cístico. Microscopicamente, caracteriza-se por arquitetura papilar ou pseudopapilar. Existem dois tipos de células em torno do eixo fibrovascular: na camada mais interna, há células cuboides, com citoplasma eosinofílico e núcleos redondos; na camada externa, entre as papilas, as células são maiores, claras, com aparência neurocítica ou ganglioide. A imuno-histoquímica ressalta a natureza bifásica dessas estruturas, com forte marcação para GFAP na camada interna e reatividade para marcadores neuronais (sinaptofisina ou NeuN) na externa. Tanto as células gliais como as neuronais são citologicamente de baixo grau; as mitoses são ausentes ou raras. O índice de proliferação celular é baixo (1 a 2%). Os dados disponíveis indicam prognóstico favorável, tendo o tumor sido classificado como de grau I pela OMS. No entanto, há relatos de tumores com índice proliferativo alto e comportamento mais agressivo. Apresentações clínicas comuns incluem crises convulsivas, cefaleia e manifestações neurológicas focais, relacionadas com a localização do tumor.

O *tumor glioneuronal formador de rosetas do IV ventrículo* tem baixo potencial proliferativo (grau I). Raro, é encontrado exclusivamente na fossa posterior, na linha média, geralmente ocupando parte substancial do IV ventrículo. O tumor é mais comum em adultos, que apresentam cefaleia, ataxia ou hidrocefalia por causa de obstrução do fluxo liquórico. Microscopicamente, o tumor é bifásico, com os componentes gliais e neurocíticos claramente definidos espacialmente. O componente neurocítico é representado por células claras pequenas, que se arranjam com padrão de rosetas ou de pseudorrosetas perivasculares. Componente microcístico com matriz extracelular mucinosa pode também estar presente. O componente glial é sólido e composto de células densamente fibrilares que lembram as do astrocitoma pilocítico, inclusive com células de padrão semelhante ao do oligodendroglioma, microcistos, fibras de Rosenthal e corpos granulares eosinofílicos. Mitoses são raras, variando o índice de proliferação celular de 1 a 3%.

Paraganglioma

Tumor neuroendócrino raro, ocorre geralmente em adultos. Origina-se no *filum terminale* ou, às vezes, junto a uma raiz da cauda equina. É de baixo potencial proliferativo (grau I), com baixo índice de recorrência após ressecção radical. Macroscopicamente, é tumor intradural, extramedular, encapsulado, nodular, róseo-acinzentado, muitas vezes com focos de hemorragia recente e antiga. Microscopicamente, é constituído por células pequenas, arredondadas ou poligonais, com citoplasma eosinófilo granuloso e núcleos arredondados ou ovalados com nucléolos pouco evidentes, em geral sem atipias e com poucas figuras de mitose (*células principais*). As células arranjam-se em ninhos ou lóbulos circundados por células satélites alongadas ou estreladas, isoladas, denominadas *células sustentaculares*, e separados por delicado estroma ricamente vascularizado, às vezes com aspecto angiomatoso. A imuno-histoquímica mostra que as células principais, de origem neuroendócrina, são positivas para sinaptofisina e cromogranina A, enquanto as células sustentaculares são positivas para proteína S-100. Pode haver diferenciação neuronal focal. Os pacientes apresentam dor na região lombar inferior, dor radicular

e, menos comumente, déficit motor e sensitivo nos membros inferiores e distúrbios esfincterianos.

Tumores da região da pineal

A pineal raramente é sede de tumores, representando 0,2% de todos os tumores primários do SNC. Tumores da pineal compreendem neoplasias formadas por células maduras do parênquima (pineócito) ou seus precursores, denominadas, respectivamente, *pineocitoma*, *tumor do parênquima da pineal de diferenciação intermediária* e *pineoblastoma*; por células germinativas (*germinomas* e *teratomas*); e *gliomas*. De histogênese ainda não claramente estabelecida é o *tumor papilar da região da pineal*, possivelmente originado de células ependimárias especializadas do órgão subcomissural. Os pineocitomas, os tumores do parênquima da pineal de diferenciação intermediária e os pineoblastomas constituem 11 a 30% dos tumores da pineal e são bem menos frequentes do que os germinomas (ver adiante).

O *pineocitoma* representa a forma mais diferenciada (grau I) dos tumores da pineal. Incide em todas as faixas etárias e em ambos os gêneros. É tumor circunscrito, sólido, arredondado ou lobulado, que cresce de maneira expansiva e atinge volume variável. É mole, róseo-acinzentado, com superfície interna finamente granulosa, podendo apresentar áreas de calcificação ou de transformação cística. Por sua localização logo acima da lâmina quadrigêmea e recesso posterior do III ventrículo, tende a projetar-se na luz deste, causando hidrocefalia, além de compressão do mesencéfalo. O tumor é constituído por células pequenas, redondas ou facetadas, com citoplasma acidófilo, frequentemente orientado em determinada direção (polar), e núcleos arredondados contendo pequenos nucléolos, em geral sem atipias ou mitoses. As células formam lóbulos limitados por traves delgadas, fibrovasculares. Achado característico são as *rosetas pineocitomatosas* (Figura 26.138), constituídas por grande área central e irregular de material fibrilar delicado e eosinófilo. Alguns pineocitomas apresentam diferenciação neuronal ou para fotorreceptor. As manifestações clínicas são comuns aos das lesões expansivas da região da pineal, como sinais de hipertensão intracraniana, síndrome de Parinaud (ver Tumores de células germinativas), sinais cerebelares e distúrbios endócrinos. O pineocitoma tem boa sobrevida após cirurgia.

O *tumor do parênquima da pineal de diferenciação intermediária* é constituído por células discreta a moderadamente atípicas, com baixo ou moderado índice mitótico, envolvidas por escassa matriz fibrilar, sem formar rosetas pineocitomatosas, em arranjo difuso ou lobular. O tumor é graduado como de grau II ou III, refletindo seu comportamento biológico intermediário entre o pineocitoma e o pineoblastoma.

O *pineoblastoma* constitui a forma indiferenciada, de alto grau de malignidade (grau IV), dos tumores da pineal. Ocorre principalmente em crianças. Macroscopicamente, o tumor forma grandes massas moles, friáveis, com áreas de necrose, mal delimitadas e infiltrantes no tecido nervoso adjacente e na leptomeninge, onde se dissemina pelo espaço subaracnóideo. O tumor tem alta densidade celular e suas células, pequenas, de citoplasma escasso e núcleos arredondados ou ovalados, hipercromáticos, distribuem-se difusamente, separadas por delicado estroma vascular. Tais características, inclusive a formação de rosetas neuroblásticas, tornam o tumor semelhante ao meduloblastoma (ver adiante). Pode haver, também, formação de rosetas de Flexner-Wintersteiner, indicando diferenciação retinoblástica. No contexto da diferenciação retinoblástica no pineoblastoma e pelo fato de que em espécies inferiores a pineal é um órgão fotorreceptor, deve-se mencionar a associação rara do pineoblastoma com retinoblastoma bilateral, conhecida como *retinoblastoma trilateral*, que ocorre em crianças com mutação germinativa no gene *RB* (ver Capítulo 10). O pineoblastoma é um tumor que se dissemina pela circulação liquórica e permite sobrevida curta, em geral de 24 a 30 meses.

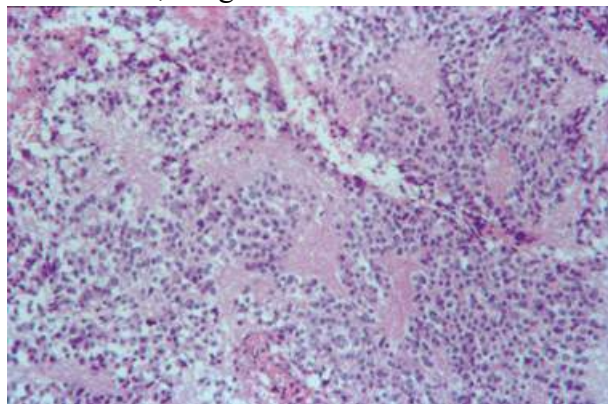



Figura 26.138 Pineocitoma. Notar rosetas pineocitomatosas características do tumor.

O *tumor papilar da região da pineal* caracteriza-se por células de aspecto epitelial sincicial em arranjo papilar e pseudopapilar centrado por vasos e áreas densamente celulares expressando imunomarcação para ceratinas. Aspectos histopatológicos adicionais são alta celularidade, atipias nucleares, atividade mitótica aumentada, padrão arquitetural sólido e necrose. Adolescentes e adultos são acometidos. O comportamento biológico do tumor é variável e, por isso mesmo, é classificado como de graus II ou III.

■ Tumores embrionários

Esta categoria compreende os tumores formados por células neurepiteliais embrionárias originadas de células-tronco neurais ou progenitoras contendo alterações genético-moleculares distintas (ver final do capítulo). Os tumores embrionários

podem, portanto, ser indiferenciados ou exibir graus diversos de diferenciação focal para neurônio, astrócito, oligodendrócito, epêndima ou mesmo para células que não fazem parte do tecido nervoso, como melanócito, músculo estriado esquelético, cartilagem e osso. Quanto a estas, deve-se lembrar que células da crista neural do neuroectoderma, ao migrarem através da cabeça e do pescoço do embrião, originam gânglios sensitivos, células de Schwann, leptomeninge, melanoblastos e mesênquima, além de músculo e cartilagem dos arcos branquiais. Além desses aspectos comuns, os tumores embrionários ocorrem predominantemente em crianças, manifestam-se em geral com sinais e sintomas de hipertensão intracraniana, mostram características morfológicas macro e microscópicas até certo ponto semelhantes e comportamento biológico de alto grau de malignidade (grau IV), disseminando-se difusamente pela circulação liquórica e, ocasionalmente, produzindo metástases fora do SNC.

Meduloblastoma

É um tumor de alto grau de malignidade (grau IV), de crescimento rápido, que se origina no cerebelo e propaga-se, precocemente, para outros segmentos do encéfalo e da medula espinhal. O meduloblastoma é o tumor maligno mais frequente do SNC na infância, representando 16 a 20% dos tumores intracranianos abaixo dos 20 anos e o segundo em frequência nessa faixa etária, sendo superado apenas pelo astrocitoma pilocítico. Acomete de preferência o gênero masculino (4:3) e crianças (mais de 50% na primeira década, especialmente entre 5 e 8 anos), em seguida adolescentes e jovens (15 a 35 anos); raramente é congênito. A localização inicial na linha mediana do cerebelo (verme) é a habitual em crianças (75%); em adultos, o tumor é mais comum em um hemisfério cerebelar.

Existem quatro subtipos: (1) *meduloblastoma desmoplásico/nodular*, com abundante rede de fibras reticulares nas áreas densamente celulares, circundando áreas circulares menos celulares desprovidas de fibras reticulares contendo células com grau variável de diferenciação neuroblástica ou neurocítica. O tumor é circunscrito, situa-se em geral na superfície dorsal de um hemisfério cerebelar e exibe crescimento em grande parte ou predominantemente extracerebelar. Adultos jovens são mais acometidos, sendo o prognóstico melhor do que nas formas usuais do meduloblastoma; (2) *meduloblastoma com extensa nodularidade*. Trata-se de tumor raro que exibe expansão das áreas nodulares desprovidas de fibras reticulares, formadas por células com diferenciação neurocítica em meio a matriz semelhante a neurópilo. É mais comum em crianças abaixo de 2 anos e seu prognóstico é também melhor do que o meduloblastoma convencional; (3) *meduloblastoma anaplásico*.Pouco frequente, é formado por células grandes e pequenas e índice mitótico elevado; (4) *meduloblastoma de grandes células*. Raro, atinge crianças de pouca idade e exibe disseminação precoce pela via liquórica, sendo constituído por grandes células não coesas com grandes núcleos arredondados e nucléolos evidentes. Devido à baixa reprodutibilidade e do ponto de vista prático, ultimamente, alguns autores têm proposto agrupar os subtipos histológicos de meduloblastomas em três categorias: (1) *subtipo clássico*, incluindo os tumores formados por células indiferenciadas e com diferenciação neuroblástica/neuronal; (2) *subtipo nodular*, agregando o subtipo com extensa nodularidade; (3) *subtipo de grandes células/anaplásico*.

Recentemente, foram descritas alterações genético-moleculares que identificaram quatro subgrupos distintos de meduloblastoma: SHH, WNT, subgrupo 3 e subgrupo 4 (ver final do capítulo), indicando histogênese diferente para dois dos subgrupos. O *meduloblastoma associado a mutações na via de sinalização hedhog/sonic* parece originar-se de células precursoras situadas no lábio rômbico superior e inferior do rombencéfalo que se diferenciam em células da camada granular do cerebelo ou em neurônios granulares da cóclea, respectivamente. O *meduloblastoma associado a mutações na via de sinalização WNT* parece originar-se de células precursoras situadas no lábio rômbico inferior que formam o tronco encefálico dorsal, as quais migram e se diferenciam posteriormente para formar os núcleos pontinos. Permanece desconhecida a histogênese dos subgrupos 3 e 4.

O meduloblastoma é bem delimitado, mole, róseo-acinzentado e finamente granuloso. Quando na linha mediana (Figura 26.139), preenche precocemente o IV ventrículo. Nos hemisférios cerebelares, em adultos, é mais circunscrito e de consistência firme. Eventualmente, pode apresentar crescimento infiltrativo na superfície do cerebelo, em forma de placa, ou mais difusamente. O quadro microscópico é dominado por hipercelularidade. As células são pequenas, com citoplasma escasso e núcleos hipercromáticos, arredondados, ovalados ou angulosos. Figuras de mitoses são frequentes, e o índice de proliferação celular é geralmente superior a 20%. As células agrupam-se sem ordem definida, mas, nos tumores mais diferenciados (40% dos casos), formam pequenas *rosetas neuroblásticas* (de *Homer Wright*, Figura 26.140). Pode haver áreas de diferenciação neuronal e astrocitária, mais bem evidenciadas pela imuno-histoquímica. O estroma é escasso. Os vasos sanguíneos são de pequeno calibre e delicados. Necrose é incomum, embora seja frequente o encontro de apoptose de células neoplásicas. Raramente, pode haver diferenciação focal para músculo estriado esquelético (*medulomioblastoma*) ou melanótica (*meduloblastoma melanótico*).

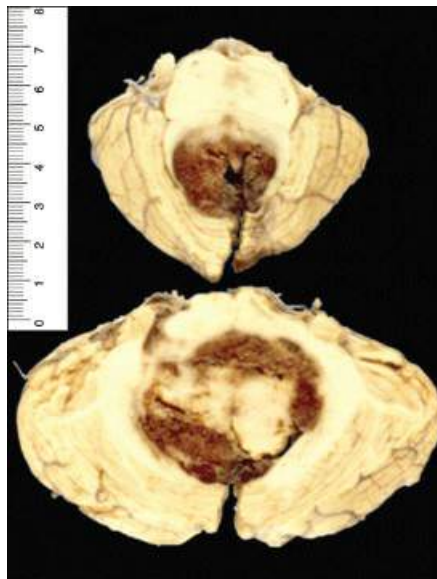



Figura 26.139 Meduloblastoma da linha mediana do cerebelo. A hemorragia deve-se a intervenção cirúrgica prévia.

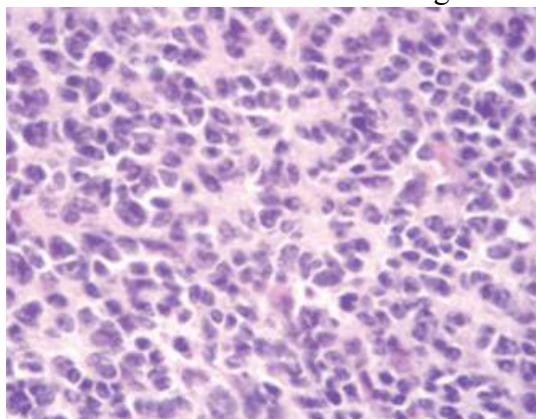



Figura 26.140 Meduloblastoma. Hipercelularidade, células pequenas e formação de rosetas neuroblásticas.

O meduloblastoma tem alta malignidade, só suplantada pelo glioblastoma. Invadindo o IV ventrículo, causa precocemente bloqueio liquórico. Por isso e pela sua sede, provoca sinais e sintomas de hipertensão intracraniana, acrescidos de síndrome cerebelar (p. ex., ataxia). Disseminação metastática pela circulação liquórica é comum, sendo observada em cerca de um terço dos pacientes na época do diagnóstico e em 50% daqueles necropsiados, podendo assumir dois aspectos macroscópicos: (1) espessamento esbranquiçado difuso da leptomeninge na base do cérebro, na superfície inferior dos hemisférios cerebelares e em torno da medula espinhal (Figura 26.141); (2) nódulos na leptomeninge, nos hemisférios cerebrais, na medula espinhal e na cauda equina. Metástases fora do SNC são encontradas em 15% dos casos, sendo os órgãos mais afetados os ossos, linfonodos, peritônio, fígado e pulmões.

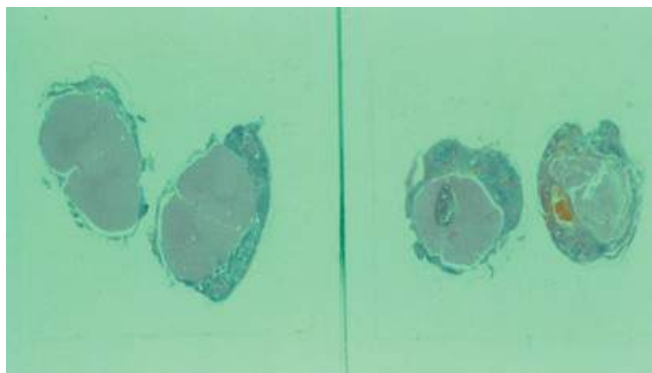



Figura 26.141 Meduloblastoma. Disseminação metastática em torno da medula espinhal; há também infiltração intramedular focal.

O prognóstico do meduloblastoma tem melhorado nas últimas décadas, porém permanecem sequelas em 20 a 25% dos pacientes devido à radioterapia e à quimioterapia (distúrbios endócrinos, déficit cognitivo, mutismo cerebelar caracterizado pela incapacidade de articular palavras em pacientes com a consciência preservada, perda auditiva permanente). Atualmente, cerca de 80% dos pacientes sobrevivem 5 anos após o diagnóstico. Pouca idade dos pacientes, ressecção incompleta do tumor, disseminação metastática quando da apresentação clínica e variantes anaplásica e de grandes células são fatores de pior prognóstico.

Tumor neuroectodérmico primitivo do sistema nervoso central

Este grupo de tumores é denominado de modo abreviado *PNET* (*primitive neuroectodermal tumors*). As células-tronco neurais ou progenitoras que lhes dão origem podem expressar ou não o potencial de diferenciação para uma ou várias linhagens celulares. Assim, os *PNET* constituem tumores de alto grau de malignidade (grau IV), ocorrem preferencialmente em crianças e adolescentes e são indiferenciados, densamente celulares, formados por células pequenas, de citoplasma escasso e núcleos hipercromáticos, com elevado índice mitótico, ou exibem diferenciação focal para neurônio, células gliais e, raramente, para músculo, osso, cartilagem e tecido adiposo. A diferenciação pode limitar-se a um desses tipos celulares ou, menos comumente, resultar em uma combinação de vários desses componentes. Apesar de apresentarem faixa etária de acometimento, aspectos citológicos e histológicos e comportamento biológico similares aos do meduloblastoma, deste diferem pela localização, histogênese e pelas alterações genômicas. Por isso mesmo, a classificação atual da OMS considera separadamente o meduloblastoma e os *PNET* do SNC.

Recentemente, foram identificados três subgrupos de *PNET*, com base em estudos genético-moleculares: *grupo 1*, denominado neural primitivo, com expressão de genes associados com células-tronco neurais, com menor sobrevida; *grupo 2*, oligoneural, com expressão de genes associados com diferenciação oligoneural; *grupo 3*, mesenquimal, com expressão reduzida de genes para diferenciação neural e maior expressão de genes para diferenciação epitelial e mesenquimal, com maior sobrevida.

Os *PNET* são tumores bem menos frequentes do que os meduloblastomas e quase sempre localizados nos hemisférios cerebrais; no tronco encefálico e na medula espinhal, são ainda mais raros. Os tumores com diferenciação neuroblástica são denominados *neuroblastoma do SNC*, e os que contêm neurônios maduros são conhecidos como *ganglioneuroblastomas do SNC*. A denominação *do SNC* é usada para diferenciá-los dos neuroblastomas e ganglioneuroblastomas originados da medular da suprarrenal e do SNA, muito mais comuns (ver Capítulo 29). Apesar de pouco frequente, o neuroblastoma do SNC é o tumor embrionário mais comum dos hemisférios cerebrais. Os raros tumores formados por estruturas que lembram as do tubo neural e por rosetas ependimoblastomatosas são chamados, respectivamente, *meduloepitelioma* e *ependimoblastoma*.

O *neuroblastoma* e o *ganglioneuroblastoma* do SNC são tumores bem delimitados, parcialmente císticos e hemorrágicos, contendo áreas de necrose e calcificação; aos cortes, são branco-acinzentados ou róseo-acinzentados e moles. Histologicamente, são constituídos por células pouco diferenciadas ao lado de diferenciação focal neuroblástica e neuronal (respectivamente, neuroblastoma e ganglioneuroblastoma). As principais manifestações clínicas dos PNET supratentoriais são relacionadas com hipertensão intracraniana, crises convulsivas, distúrbios da consciência e déficit motor. A sobrevida, após cirurgia, radio e quimioterapia, é habitualmente menor do que no meduloblastoma. Extensão local do tumor e disseminação pela circulação liquórica são geralmente encontradas nos pacientes necropsiados.

O *meduloepitelioma* representa o mais primitivo dos tumores neuroepiteliais, lembrando o tubo neural. É muito raro e de alto grau de malignidade (grau IV), ocorrendo nos primeiros anos de vida. Localiza-se geralmente nos hemisférios cerebrais, com certa frequência em posição intraventricular. Foram descritos alguns casos no tronco encefálico, no cerebelo e na cauda equina. O tumor é bem delimitado, róseo-acinzentado, mole e contém áreas de necrose, hemorragia e transformação cística. Ao microscópico, é constituído por epitélio cilíndrico pseudoestratificado que forma túbulos, trabéculas e papilas separadas por delicado estroma fibrovascular, além de células pequenas, indiferenciadas. Figuras de mitose são numerosas e em geral encontradas próximo à luz tubular. Pode haver diferenciação neuronal, astrocitária, ependimária e para cartilagem, osso, células musculares estriadas e tecido adiposo.

O raro *ependimoblastoma*, de alto grau de malignidade (grau IV), incide nos primeiros anos de vida. Situa-se nos hemisférios cerebrais, onde forma grandes massas esbranquiçadas e róseo-acinzentadas, amolecidas, parcialmente císticas, com tendência à disseminação pela circulação liquórica. Microscopicamente, o tumor é densamente celular e formado por células justapostas pequenas, de aspecto uniforme, arranjadas em cordões e bainhas em relação com pequenos vasos sanguíneos e em túbulos revestidos por várias camadas celulares, constituindo as *rosetas ependimoblastomatosas*. Figuras de mitose são frequentes.

Tumor rabdoide/teratoide atípico

Trata-se de tumor raro, agressivo, de alto grau de malignidade (grau IV), associado a inativação do gene *SMARCB1*, localizado no cromossomo 22q11, resultando em perda da expressão da proteína INI1. O polimorfismo celular explica a denominação do tumor, que mostra diferenciação rabdoide ao lado de células neuroepiteliais indiferenciadas, mesenquimais e epiteliais. É mais comum antes dos 4 anos de idade e localiza-se preferencialmente na fossa posterior e, menos comumente, nos hemisférios cerebrais. A histogênese permanece obscura, embora seja considerado tumor embrionário do SNC, provavelmente originário de célula-tronco capaz de se diferenciar em várias linhagens. O tumor é bem delimitado, mole, róseo-acinzentado, com áreas necróticas e hemorrágicas. É constituído por células rabdoides de limites celulares nítidos, amplo citoplasma eosinófilo e núcleo excêntrico contendo nucléolo evidente. Figuras de mitose são numerosas. Há também número variável de células neuroepiteliais indiferenciadas e, por vezes, células mesenquimais fusiformes e epiteliais. A imuno-histoquímica facilita a identificação dessas várias linhagens celulares, além de mostrar perda da imunomarcação para INI1 no núcleo das células neoplásicas, mas preservada em células normais. Recidiva local após cirurgia e disseminação metastática através da circulação liquórica são frequentes.

■ Tumores dos nervos cranianos e paraespinhais

São tumores derivados e constituídos de alguns dos elementos envoltórios dos nervos cranianos, raízes espinhais e nervos periféricos, como célula de Schwann, célula perineural e fibroblasto.

Schwannoma (neurinoma)

Trata-se de tumor originado das células de Schwann, benigno (grau I), geralmente solitário, que desloca as fibras nervosas do nervo em que se origina. Localiza-se nas raízes dos nervos cranianos e raquidianos, menos frequentemente no trajeto periférico dos nervos.

O *schwannoma das raízes dos nervos cranianos* representa 8% dos tumores intracranianos. É mais frequente em adultos e em mulheres. É mais comum nas raízes sensitivas, sendo a raiz vestibular do VIII nervo craniano a mais acometida (cerca de 80 a 90% dos schwannomas intracranianos), formando o típico *tumor do ângulo pontocerebelar*. Quando bilateral no VIII nervo craniano, é característico da neurofibromatose tipo 2 (ver final do capítulo). Mais raramente, afeta o nervo trigêmeo, comprometendo a raiz do nervo, o gânglio ou as suas três ramificações. Excepcionalmente, outros nervos são atingidos, como facial, oculomotor, troclear e hipoglosso e, inclusive, o parênquima cerebral. A neoplasia localiza-se sempre no segmento distal da raiz, após a raiz ter atravessado a pia-máter. O *schwannoma das raízes dos nervos raquidianos*, dentro do canal vertebral, representa 18% dos tumores intrarraquidianos primários. Atinge preferencialmente adultos e o gênero masculino. É geralmente solitário. As raízes mais acometidas são as posteriores, distalmente à pia-máter. Reside de preferência na porção lombossacral do canal vertebral e na cauda equina, tendo posição intradural e extramedular. O *schwannoma no trajeto periférico dos nervos* é menos frequente. Atinge qualquer idade, predominando no gênero feminino. Localiza-se de preferência nos grandes troncos nervosos, em especial na face flexora dos membros, e nos nervos cutâneos e autonômicos da cabeça e do pescoço. Ocasionalmente, é encontrado em outras sedes (nervos intercostais, mediastino posterior, estômago etc.).

O schwannoma é encapsulado, bem delimitado, esférico ou ovoide e mede de alguns milímetros a vários centímetros; tem consistência macia e cor esbranquiçada e pode conter cistos, áreas amareladas e focos de hemorragia. Na sede mais comum (VIII nervo craniano), pode atingir volume considerável (Figura 26.142), determinando compressão do tronco encefálico e do cerebelo, com distorção do IV ventrículo, suboclusão deste e consequente hipertensão intracraniana, associada a manifestações cerebelares e piramidais. O tumor cresce precocemente para dentro do meato acústico interno e provoca dilatação deste; a partir daí, estende-se para a cisterna do ângulo pontocerebelar.

Há dois padrões histológicos. O *tipo A de Antoni* ou *fasciculado* é formado por células alongadas, dispostas em feixes que se entrelaçam em várias direções ou formam espirais. Os núcleos são alongados e ocupam a parte central das células; os do mesmo feixe colocam-se no mesmo plano, formando paliçadas que, quando dispostas frente a frente e separadas por material fibrilar, constituem os *corpos de Verocay* (Figura 26.143). O material fibrilar é formado por feixes de fibrilas muito finas que se coram com os corantes à base de prata para fibras reticulares e que correspondem à membrana basal que envolve a célula de Schwann. No padrão *tipo B de Antoni* ou *reticular*, as células possuem núcleo arredondado e arranjam-se frouxamente, delimitando pequenos vacúolos ou microcistos. É frequente a associação dos dois padrões histológicos na mesma lesão. O tumor é bem vascularizado e contém vasos dilatados. São comuns transformação fibrinoide e hialinose da parede vascular, trombose oclusiva e focos de hemorragia recente e antiga, necrose e acúmulo de macrófagos xantomizados. As variantes são: (a) *celular*, com elevada densidade celular, baixo índice mitótico, constituído quase totalmente por padrão Antoni A; (b) *plexiforme*, com arquitetura multifascicular ou multinodular; (c) *melanótico*, contendo melanossomos e pigmento melânico.

Figura 26.142 Schwannoma do VIII nervo craniano (no ângulo ponto-cerebelar).

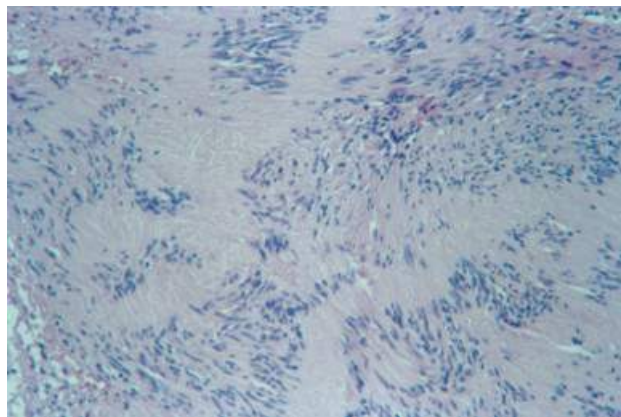



Figura 26.143 Schwannoma. Células alongadas com arranjo em paliçada, formando corpos de Verocay.

O *schwannoma do VIII nervo craniano* caracteriza-se clinicamente por diminuição da audição, zumbido, vertigem, ataxia, perda do reflexo corneano, espasmos ou discreta paresia da face e cefaleia, os quais refletem comprometimento do VIII nervo, do cerebelo, da raiz sensitiva do trigêmeo, do nervo facial e compressão do IV ventrículo (hidrocefalia e hipertensão intracraniana). Os *schwannomas das raízes dos nervos raquidianos*, quando pequenos, são em geral assintomáticos. Quando maiores, produzem parestesia e dor. Sintomas motores ocorrem caso haja compressão da medula espinhal ou das raízes anteriores. O *schwannoma do trajeto periférico dos nervos* manifesta-se por dor constante, em correspondência com o tumor, que pode irradiar-se ao longo do trajeto do nervo.

Neurofibroma

Tumor mais frequente do sistema nervoso periférico, incide em qualquer faixa etária. Geralmente solitário, quando múltiplo é característico da neurofibromatose tipo 1 (ver adiante). Localiza-se em nervos cutâneos, nervos profundos, nervos autonômicos viscerais e raízes espinhais (em posição extradural). Pode ter aspecto nodular ou multinodular (plexiforme), este último comprometendo múltiplos fascículos nervosos. O neurofibroma é tumor de baixo potencial proliferativo (grau I), mas, ao contrário do schwannoma, é infiltrativo e mal delimitado em relação ao nervo em que se desenvolve. Além disso, 2 a 5% das formas plexiformes, especialmente nos pacientes com neurofibromatose tipo 1, sofrem transformação maligna.

O neurofibroma forma nódulos fusiformes mal delimitados e dificilmente separáveis dos nervos, que podem adquirir aspecto moniliforme. As lesões são moles ou de consistência gelatinosa, ao contrário do schwannoma, que é mais firme. A superfície de corte é branca ou opalescente e exibe estrutura fascicular, com limites imprecisos. O neurofibroma é constituído por células bipolares sem atipias que emitem finos prolongamentos e contêm núcleo recurvado, rico em cromatina. As células dispõem-se em feixes, em meio a grande quantidade de fibras colágenas paralelas (Figura 26.144), ou na periferia de fibras nervosas mielínicas ou amielínicas pertencentes ao nervo que originou o tumor. É típica do neurofibroma plexiforme a separação de fascículos de fibras nervosas, de espessura variável, pelas células neoplásicas imersas em matriz extracelular rica em glicosaminoglicanos (matriz mucinosa). A neoplasia é constituída por células de Schwann, fibroblastos e pericitos.

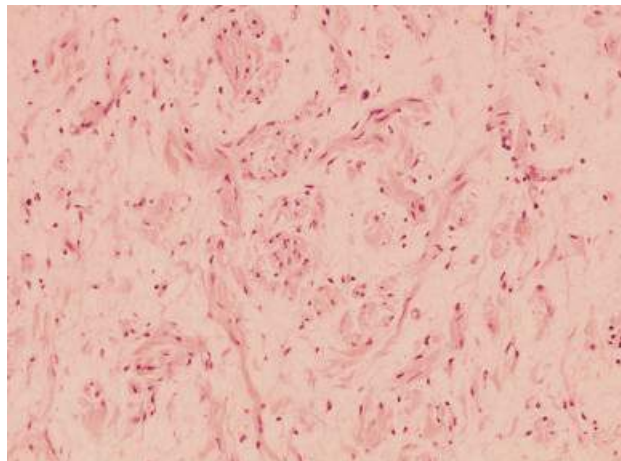



Figura 26.144 Neurofibroma. Proliferação de células alongadas e com prolongamentos, dispostas em pequenos feixes de aspecto neuroide em meio a matriz colagenizada.

Perineuroma

Raro e formado por células perineurais, localiza-se na intimidade dos nervos (perineuroma intraneural) ou em tecidos

moles (perineuroma de tecidos moles). O *perineuroma intraneural*, classificado como grau I, produz expansão segmentar do nervo afetado. Microscopicamente, caracteriza-se por células alongadas arranjadas concentricamente em torno das fibras nervosas. O *perineuroma de tecidos moles* é formado por células alongadas contendo prolongamentos citoplasmáticos dispostos em lamelas em meio a matriz de fibras colágenas; arranjo vorticilar ou estoriforme é comum. Mitoses são raras no perineuroma intraneural e encontradas em número variável no de tecidos moles, sendo, entretanto, ausentes na maioria dos casos. O tumor é classificado como grau I, ou, na presença de densidade celular elevada, atipias e frequentes figuras de mitose, como grau II; o achado de necrose eleva a graduação para grau III. Imunomarcação para o antígeno de membrana epitelial (EMA), colágeno IV e laminina em padrão membranoso é observada na grande maioria dos casos.

Tumor maligno da bainha do nervo periférico

Raro e mais comum em adultos, representa o equivalente maligno (grau II, III ou IV) do neurofibroma e, excepcionalmente, do schwannoma e de outros tumores originados do sistema nervoso periférico (p. ex., ganglioneuroblastoma/ganglioneuroma). Metade dos tumores ocorre esporadicamente; os restantes incidem em pacientes com neurofibromatose tipo 1, na qual ocorre transformação maligna dos neurofibromas, em geral do tipo plexiforme. Microscopicamente, vários padrões citológicos e arquiteturais são encontrados: células fusiformes com arranjos reminiscentes de fibrossarcoma e histiocitoma fibroso maligno, além de padrão mixoide.

Com base na densidade celular, atipia, índice mitótico e necrose, o tumor é classificado como grau II, caracterizado por maior densidade celular em comparação com o neurofibroma, aumento do tamanho do núcleo e hipercromasia nuclear; grau III, com índice mitótico elevado (mais de quatro mitoses por campo de grande aumento); grau IV, quando, além dos elementos presentes no grau III, encontra-se necrose. Em 10 a 20% dos casos, observa-se diferenciação divergente (epitelioide, glandular e mesenquimal para músculo estriado, cartilagem e osso). Os casos com diferenciação para rabdomiossarcoma são conhecidos como *tumor de Tritão (Triton) maligno* (Tritão, deus marinho da mitologia grega, representado com cabeça e tronco humanos e cauda de peixe) e, juntamente com os demais tumores com diferenciação divergente, ocorrem mais no contexto da neurofibromatose tipo 1. Na maioria dos casos, podem ser identificadas células imunorreativas para a proteína S-100, mesmo que focalmente. Os pacientes queixam-se de dor, tumoração e sintomas relacionados com o nervo comprometido. A evolução desses tumores é acompanhada de recidiva local e baixa sobrevida após tratamento.

■ Tumores das meninges

A grande maioria dos tumores das meninges origina-se das células aracnoidais (células meningoteliais) que revestem a aracnoide e as vilosidades aracnóideas e/ou de suas células precursoras, sendo denominados *meningiomas*. Raros ou pouco frequentes são os *tumores não meningoteliais mesenquimais benignos e malignos*, *lesões melanocíticas primárias benignas e malignas* e *tumores vasculares*, cuja origem ainda é discutida (*hemangioblastoma*).

Meningioma

Os meningiomas representam o tumor primário mais frequente do SNC (45,4%); cerca de 12% das lesões situam-se no canal raquidiano, onde correspondem a 22,3% de todas as neoplasias dessa região. Mulheres são mais acometidas do que homens (2 a 4:1), particularmente os intrarraquidianos (10:1). Os meningiomas são tumores próprios da idade adulta, mas podem aparecer ocasionalmente na infância e na adolescência. Em idosos, constituem, com frequência, mero achado de necrópsia; nestes casos, ambos os gêneros são igualmente afetados. Meningiomas múltiplos ocorrem esporadicamente em 10% dos casos ou no contexto da neurofibromatose tipo 2. A grande maioria dos meningiomas tem comportamento benigno (grau I), existindo, entretanto, tumores de comportamento mais agressivo, de baixo grau de malignidade (grau II) ou malignos (grau III).

Em cerca de 50% dos casos, os meningiomas situam-se ao lado do seio sagital superior, especialmente em seu terço médio (parassagital). Os restantes distribuem-se no sulco lateral (Figura 26.145), nas eminências parietais, na base do crânio (sulco olfatório, crista do esfenoide, tubérculo da sela, diafragma selar e região parasselar), na fossa posterior (tenda do cerebelo, ângulo pontocerebelar, osso petroso, seio sigmoide ou forame magno), nas cavidades ventriculares, especialmente nos ventrículos laterais (a partir da tela coroide ou do estroma do plexo coroide, onde células aracnóideas são encontradas) e na cavidade orbitária. No canal vertebral, predominam no segmento torácico. Raramente, são encontrados em estruturas extracranianas.

Por seu crescimento lento, os meningiomas apresentam manifestações clínicas de início e progressão insidiosos, em geral com mais de 2 anos antes do diagnóstico. Os sinais e sintomas clínicos, além daqueles relacionados com hipertensão intracraniana, diferem conforme a sede do tumor, sendo os mais frequentes: convulsões focais, déficit motor ou sensitivo (*meningiomas da convexidade cerebral*), exoftalmia unilateral (pela penetração do tumor na órbita), paralisia do nervo oculomotor, cegueira unilateral, anosmia, distúrbios psíquicos, crises convulsivas psicomotoras (*meningiomas da crista esfenoidal*), hemianopsia bitemporal, diabetes insípido, hipogonadismo (*meningiomas do tubérculo da sela e região parasselar*), anosmia homo ou bilateral, cegueira homo ou bilateral e transtornos mentais (*meningiomas do sulco olfatório*). Os meningiomas grau I têm bom prognóstico, embora possa haver recorrência do tumor em 7 a 20% dos casos, mesmo quando ressecados completamente.

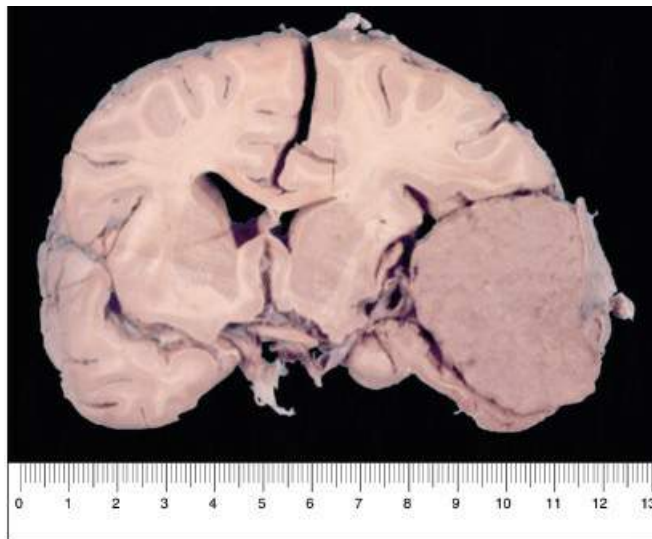



Figura 26.145 Meningioma do sulco lateral esquerdo.

Os meningiomas apresentam-se como massas nodulares de consistência firme, com superfície externa lisa ou nodular, aderidas na face interna da dura-máter (Figura 26.145) e que se projetam na caixa craniana ou no canal vertebral. Deslocam e deformam o encéfalo ou a medula, sem formar aderências. O tamanho dos nódulos varia de alguns milímetros a vários centímetros; em média, têm o volume de um ovo de galinha. Os tumores têm cápsula derivada da leptomeninge. A variante *meningioma em placa* cresce em superfície, sem formar nódulo; com frequência, ultrapassa a dura-máter e propaga-se para os ossos do crânio, determinando hiperostose intensa, focal ou difusa. Esta ocorre em cerca de 50% dos casos em que o meningioma entra em contato com o osso. Ultrapassado o crânio, pode haver infiltração dos tecidos moles. Na superfície de corte, o tumor mostra-se branco-acinzentado, firme, com estrutura espiralada; outras vezes, é homogêneo e mais mole. Com frequência, aparecem focos de calcificação. Certos meningiomas são intensamente vascularizados e, por isso, avermelhados. O aspecto histológico é muito variado, sendo reconhecidos vários subtipos histológicos: de baixo potencial proliferativo (grau I, 9 subtipos), de baixo grau de malignidade (grau II, 3 subtipos) e malignos (grau III, 3 subtipos).

▸ **Meningiomas de baixo potencial** proliferativo (grau I). O *meningioma meningotelial* (Figura 26.146) é constituído por massas de células com limites celulares mal definidos (aspecto sincicial). Trata-se de células grandes, poliédricas, de limites imprecisos, citoplasma homogêneo ou finamente granular, núcleo grande, arredondado ou ovalado, com cromatina às vezes agregada junto à membrana nuclear, dando aspecto claro, vacuolado, à porção central do núcleo. Invaginações citoplasmáticas podem ser encontradas, configurando pseudoinclusões nucleares. As células arranjam-se em lóbulos separados por estroma fibroso. Formações vorticilares e psamomas (ver adiante) são raras. O *meningioma fibroso* (*fibroblástico*) é formado por células fusiformes, dispostas em feixes paralelos ou que se entrelaçam em várias direções, podendo haver arranjo estoriforme. Fibras colágenas e reticulares são abundantes. Formações vorticilares e psamomas são pouco comuns. O *meningioma transicional* (*misto*) caracteriza-se por disposição espiralada ou em vorticilos das células tumorais, lembrando o aspecto de cebola (Figura 26.147). Cada vorticilo está centrado por uma célula neoplásica, por um vaso sanguíneo ou por depósito de cálcio; o cálcio pode ocupar a maior parte do vorticilo, formando *psamomas* ou *corpos psamomatosos*, muitas vezes visíveis ao exame radiológico. Os psamomas são formados por lâminas concêntricas de sais de cálcio, depositados sobre células neoplásicas mortas; são iguais aos encontrados nas vilosidades aracnóideas e no plexo coroide. Esses três tipos histológicos são os mais comuns.

No *meningioma psamomatoso* há numerosos psamomas, separados por pequenos agrupamentos de células neoplásicas. Ocorre quase sempre no canal vertebral. O *meningioma angiomatoso* é formado por grande quantidade de capilares sanguíneos, intercalados por ninhos celulares de padrão meningotelial. Outros tipos mais raros são: *microcístico*, no qual as células tumorais possuem longos e finos prolongamentos delimitando fendas, lacunas ou espaços claros; *secretor*, contendo inclusões intracitoplasmáticas arredondadas, hialinas, acidófilas e PAS-positivas em células meningoteliais; *rico em linfócitos e plasmócitos*, em que áreas do tumor de aspecto meningotelial, fibroso ou transicional são permeadas por numerosos linfócitos e plasmócitos; *metaplásico* (aspecto xantomatoso, mixoide, lipomatoso, ósseo, cartilaginoso etc.). A diversidade de aspectos histológicos é atribuída ao caráter multipotencial da célula aracnoidal que origina os meningiomas. Marcadores antigênicos para células epiteliais, particularmente EMA, e mesenquimais (vimentina) são demonstrados frequentemente nesses tumores. A imunomarcação para proteína S-100 é variável. Figuras de mitose nos meningiomas benignos são ausentes ou raras, e o índice médio de proliferação celular é de 3,8%.

Infiltração do tecido nervoso adjacente ao tumor pode ocorrer em meningiomas benignos e atípicos e implica maior índice de recidiva e mortalidade. Portanto, a presença de invasão do tecido nervoso nos meningiomas grau I e atípicos deve ser assinalada, devendo os tumores grau I com essa alteração ser classificados como de grau II.

▸ **Meningiomas de baixo grau de malignidade (grau II).** O *meningioma atípico* mostra algumas características de malignidade histológica, porém de intensidade menor do que a do meningioma anaplásico (ver adiante). Quatro ou mais mitoses por 10 campos de grande aumento ou três mais de certos aspectos histológicos (alta celularidade, células pequenas com aumento da relação núcleo/citoplasma, nucléolos conspícuos, arranjo arquitetural mais difuso ou em bainhas anastomosadas entre si e necrose) permitem diagnosticar o tumor como meningioma atípico. O maior número de figuras de mitose no meningioma atípico correlaciona-se com índices mais elevados de proliferação celular (média de 7,2%). Esses tumores representam 4,7 a 7,2% dos meningiomas, com índices de recidiva de até 50% após 5 anos do tratamento. O *meningioma de células claras* é formado por bainhas e pequenos agrupamentos de células de citoplasma claro, rico em glicogênio. Os tumores intracranianos são mais agressivos do que os intrarraquidianos. O *meningioma cordoide* é constituído de trabéculas e cordões de células de citoplasma eosinófilo ou vacuolado em meio a matriz mucinosa que lembram o cordoma. Pode haver infiltração linfoplasmocitária no estroma.

▸ **Meningiomas malignos (grau III).** *Meningioma anaplásico* refere-se ao tumor que apresenta características histológicas de malignidade de intensidade maior do que a do meningioma atípico, quais sejam, 20 ou mais mitoses por 10 campos de grande aumento e aspectos citológicos e histológicos semelhantes aos dos sarcomas, carcinomas ou melanomas. Como no menigioma atípico, o índice mitótico elevado do meningioma anaplásico correlaciona-se com índices elevados de proliferação celular (média de 14,7%). O meningioma anaplásico constitui 1,7 a 2,8% dos meningiomas. A grande maioria dos pacientes sobrevive menos de 2 anos após o diagnóstico. Raro e afetando mais crianças, adolescentes e adultos jovens, o *meningioma papilar* tem comportamento agressivo, com invasão do cérebro ou de estruturas adjacentes em 75% dos casos, recidiva em 55% e metástases em 43%. Histologicamente, exibe estrutura papilar ou pseudopapilar em geral associada a um dos tipos descritos anteriormente que, nos casos de recidiva, revela aumento progressivo das atipias nucleares e do índice mitótico. Igualmente raro, o *meningioma rabdoide* consiste em bainhas de células com citoplasma amplo, homogêneo, eosinófilo, muitas vezes com inclusões espiraladas, e núcleos excêntricos contendo nucléolos conspícuos.

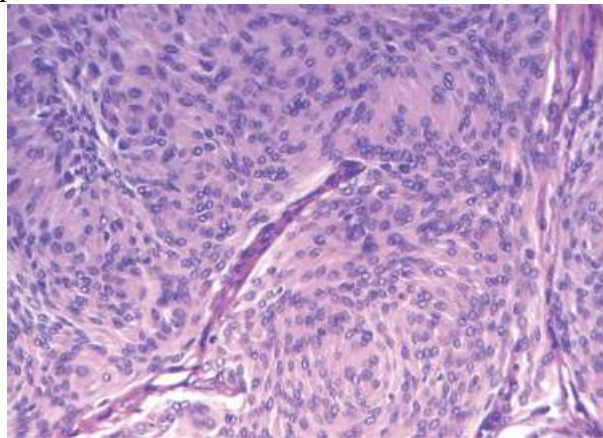



Figura 26.146 Meningioma meningotelial. Massas de células com limites celulares mal definidos.

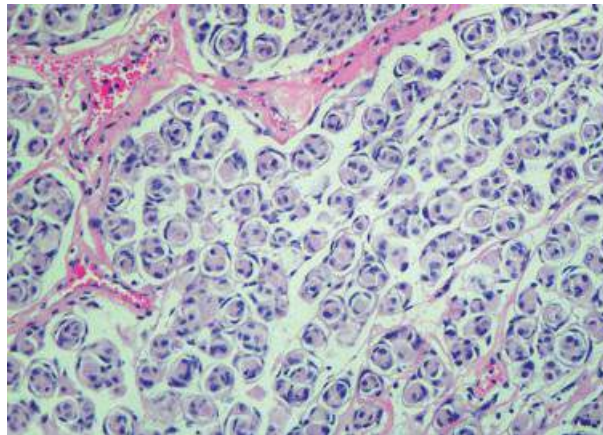



Figura 26.147 Meningioma transicional. Disposição espiralada ou em vorticilos das células neoplásicas.

Existe relação causal entre irradiação e meningioma; os pacientes acometidos são mais jovens do que nos demais meningiomas e, histologicamente, há alta incidência de meningiomas atípicos. A maior frequência de meningiomas no gênero feminino, o início e a rápida acentuação dos sintomas com a progressão da gravidez em pacientes com o tumor e a sua regressão no puerpério, bem como a associação entre meningioma e carcinoma da mama, têm sugerido que os *hormônios*

sexuais femininos também podem desempenhar papel no seu crescimento. Receptores para progesterona (e para andrógenos e diversos fatores de crescimento) foram demonstrados em meningiomas, mas o significado biológico desses achados e a base molecular de sua expressão não estão ainda completamente esclarecidos.

Tumores mesenquimais

Esta categoria engloba os raros tumores meníngeos derivados de componentes mesenquimais que fazem parte da dura-máter, aracnoide e pia-máter. Podem ser benignos (p. ex., condroma, osteoma, osteocondroma, lipoma, angiolipoma, hemangioma, fibromatose, fibro-histiocitoma benigno, tumor fibroso solitário e leiomioma) ou malignos (fibrossarcoma, fibro-histiocitoma maligno, condrossarcoma, osteossarcoma, rabdomiossarcoma, leiomiossarcoma e hemangiopericitoma). (ver quadro microscópico nos capítulos correspondentes.)

Lesões melanocíticas primárias

Raras, são constituídas por melanócitos normalmente presentes na leptomeninge, podendo infiltrar-se difusamente na leptomeninge cranial e nos espaços perivasculares de Virchow-Robin, com preservação do tecido nervoso adjacente (*melanocitose*) ou formar tumores solitários meníngeos, intracranianos e intrarraquidianos benignos (*melanocitoma*) ou malignos (*melanoma*). A melanocitose pode associar-se a nevos melanocíticos pigmentados congênitos extensos da pele (*melanose neurocutânea*); neste caso, acomete crianças de pouca idade e, com frequência, forma melanomas no SNC. Raramente, pode haver melanocitose parenquimatosa, sem envolvimento da leptomeninge. O melanocitoma tem boa evolução clínica, comumente sem recidiva. Microscopicamente, as células são fusiformes, por vezes epitelioides, e contêm grande quantidade de pigmento melânico; não se evidenciam atipias, e as figuras de mitose são ausentes ou raras. No melanoma, a recidiva é a regra, e o quadro histológico caracteriza-se por variação na quantidade de pigmento melânico, atipias nucleares acentuadas, figuras de mitose frequentes, áreas de necrose e invasão do tecido nervoso. Quando o melanoma se acompanha de disseminação difusa das células neoplásicas na leptomeninge, a lesão é designada *melanomatose meníngea*. Como nos demais tumores melanocíticos, os primários do SNC mostram imunorreatividade para HMB-45, Melan-A, proteína S-100 e vimentina.

Hemangioblastoma

De baixo potencial proliferativo (grau I) e pouco frequente, é mais comum no gênero masculino, sendo encontrado em todas as idades, predominando em adultos. A sede principal é o cerebelo (7,3% dos tumores da fossa posterior), onde pode ocupar posição paramediana (a mais comum), mediana ou lateral. Sedes mais raras são o bulbo, a medula espinhal e o cérebro.

O hemangioblastoma apresenta-se como nódulo único, bem delimitado, com 1 a 4 cm de diâmetro, sólido (vinhoso com áreas amareladas) ou cístico; esta é a forma mais comum no cerebelo (Figura 26.148). Trata-se de cisto solitário com superfície interna lisa, em cuja parede faz saliência um pequeno nódulo vermelho-escuro. O cisto contém líquido xantocrômico ou hemorrágico, pois tanto a forma sólida como a cística costumam sangrar. A neoplasia é constituída por células endoteliais e por células estromais, porém somente as últimas são neoplásicas. Histologicamente, observam-se numerosos capilares sanguíneos e alguns seios vasculares de maior calibre revestidos por camada simples de endotélio plano, contidos em rica rede de fibras reticulares. Os espaços intervasculares estão ocupados por células volumosas, poliédricas, contendo núcleos discretamente pleomórficos e hipercromáticos; o citoplasma contém lipídeos, adquirindo aspecto xantomatoso (Figura 26.149). São essas células, denominadas *células do estroma*, que conferem cor amarelada a algumas áreas do tumor. Nos tumores císticos, o tecido nervoso adjacente apresenta gliose que delimita o tumor. A origem das células do estroma permanece desconhecida.

Figura 26.148 Hemangioblastoma do cerebelo. Tumor cístico com nódulo parietal, comprimindo o IV ventrículo.

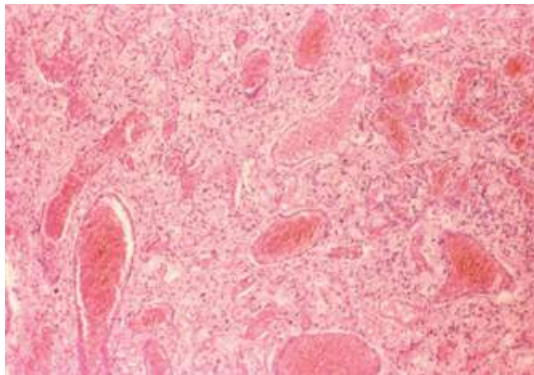



Figura 26.149 Hemangioblastoma. Capilares sanguíneos dilatados e células de aspecto xantomatoso entre os vasos.

Os hemangioblastomas podem ser solitários e esporádicos, mas em 25% dos casos são parte da *síndrome de von Hippel-Lindau* (ver adiante). Nos casos associados a policitemia (cerca de 10%), o número de hemácias volta ao normal após exérese do tumor, que produz eritropoetina. Exceto a policitemia, as manifestações clínicas são semelhantes aos dos outros tumores cerebelares (sinais e sintomas de hipertensão intracraniana, ataxia, nistagmo, rigidez de nuca etc.).

■ Linfomas e tumores do sistema hematopoético

Uma variedade de linfomas e tumores histiocitários pode afetar o SNC, mas o tipo mais comum é o linfoma difuso de grandes células B. De acordo com a classificação de linfomas da OMS (2008, ver Capítulo 25), o termo linfoma primário do SNC deve se restringir ao linfoma difuso de grandes células B, um tipo raro de linfoma extranodal que afeta o SNC e/ou o globo ocular de indivíduos imunocompetentes. Os demais linfomas, como linfoma difuso de grandes células B associado ao vírus Epstein-Barr em pacientes com deficiências imunitárias congênitas ou adquiridas, linfoma MALT (envolvendo a dura-máter), linfoma de grandes células B intravascular, linfomas de células T, linfoma de grandes células anaplásicas e linfoma de Hodgkin, não são considerados linfomas primários. Neste texto, pela sua maior frequência e importância, serão considerados apenas os linfomas primários do SNC e os linfomas associados a deficiências imunitárias congênitas ou adquiridas. Para os tumores histiocitários, ver Capítulos 27 e 29.

▸ **Linfomas primários do SNC.** São tumores relativamente pouco frequentes, representando cerca de 1% de todos os linfomas não Hodgkin. Ocorrem mais comumente entre 50 e 70 anos e afetam um pouco mais o gênero masculino. A sede preferencial são os hemisférios cerebrais; menos frequentemente, tronco encefálico, cerebelo e medula espinhal.

▸ **Linfomas associados a deficiências imunitárias congênitas ou adquiridas.** Nas três últimas décadas, têm sido descritos muitos casos de linfomas malignos do SNC em pessoas com deficiências imunitárias congênitas (p. ex., ataxia-telangiectasia, síndrome de Wiskott-Aldrich) e adquiridas, como na AIDS (na qual são encontrados em cerca de 3 a 12% dos pacientes, ver Capítulo 33) e nos pacientes submetidos a terapia imunossupressora (p. ex., transplantes de órgãos). Tais tumores acometem mais adultos jovens e de meia-idade e crianças, neste último grupo em pessoas com deficiências imunitárias congênitas. O gênero masculino é mais comprometido, na proporção de 10:1. As sedes são as mesmas dos linfomas primários do SNC. Os linfomas associados a deficiências imunitárias congênitas e adquiridas estão relacionados com o vírus Epstein-Barr, e a quase totalidade é constituída de linfomas difusos de grandes células B.

Em geral, o tumor localiza-se profundamente nos hemisférios cerebrais, geralmente nos núcleos da base e na substância branca periventricular, podendo ser solitário ou múltiplo. Em alguns casos, é bem delimitado; em outros, não há distinção entre a neoplasia e o tecido nervoso, podendo ainda, em poucos casos, o cérebro ter aspecto normal. A superfície de corte é acinzentada, granular e homogênea. Os tumores associados a deficiências imunitárias congênitas ou adquiridas frequentemente contêm áreas centrais de necrose e hemorragia. Histologicamente, são formados por grandes células com citoplasma basófilo e grandes núcleos com cromatina frouxa e nucléolos evidentes. As células neoplásicas infiltram-se no tecido nervoso através de manguitos perivasculares (infiltração angiocêntrica, Figura 26.150), podendo o tumor ser confundido com encefalite. Nesses casos, é comum encontrar aumento acentuado de fibras reticulares perivasculares provocado por invasão dos espaços de Virchow-Robin (perivasculares) e da parede vascular pelas células neoplásicas. Alguns tumores têm preferência pela substância branca periventricular ou pela leptomeninge, estendendo-se difusamente pela parede ventricular ou pelo espaço subaracnóideo, respectivamente. Em quase todos os casos de linfomas em pacientes imunossuprimidos, o vírus Epstein-Barr pode ser identificado nas células neoplásicas por imuno-histoquímica ou hibridação *in situ*, admitindo-se que possa ter relação etiopatogenética com o linfoma. Nos pacientes imunocompetentes, o vírus é detectado em 0 a 20% dos casos. A administração de corticoides antes dabiópsia resulta em apoptose das células linfomatosas e infiltração de macrófagos em um curto intervalo de tempo, podendo dificultar o diagnóstico histopatológico.

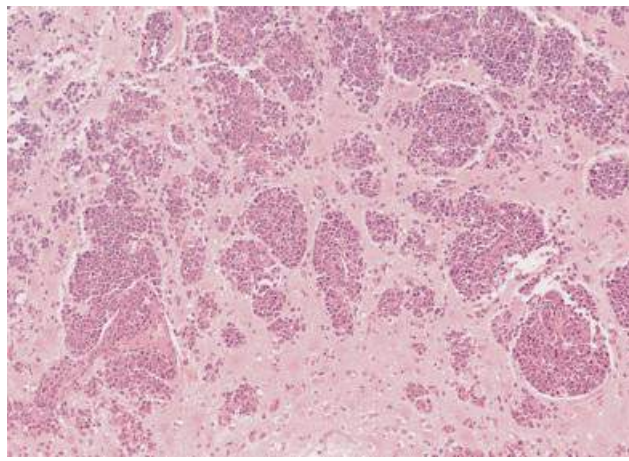



Figura 26.150 Linfoma difuso de grandes células. Notar a infiltração perivascular (infiltração angiocêntrica).

Clinicamente, os linfomas do SNC manifestam-se por sinais e sintomas de hipertensão intracraniana de evolução rápida (poucos meses), disfunção motora, crises convulsivas, demência e comprometimento de nervos cranianos e, mais raramente, demência. Com o tratamento (radioterapia e quimioterapia), obtém-se sobrevida mediana de 3 a 4 anos, sendo menor nos pacientes com AIDS. Extensão do tumor para a leptomeninge ou a parede ventricular e, nos pacientes com AIDS, a presença de infecções oportunistas, são fatores de risco para pior prognóstico.

■ Tumores de células germinativas

Os tumores deste grupo, histologicamente idênticos aos tumores de células germinativas das gônadas, originam-se de células germinativas primordiais ou de linhagens celulares delas derivadas (células totipotentes, saco vitelino, trofoblasto, ectoderma, endoderma, mesoderma), representando cada tumor um estágio diferente do desenvolvimento embrionário. Não se sabe ainda a histogênese desses tumores no tecido nervoso, em virtude de células germinativas não serem identificadas no SNC, mesmo com a imuno-histoquímica. Recentemente, foi proposto que desmetilação da região promotora do gene *OCT4* (um dos genes chaves responsáveis pela multipotencialidade de uma célula-tronco embrionária) em células-tronco neurais levaria a aumento da expressão desse gene, possibilitando a manutenção ou a aquisição de características multipotentes nas células tronco-neurais e o início do processo da formação dos tumores de células germinativas.

Os tumores de células germinativas constituem 1,8 a 3,0% dos tumores intracranianos primários em indivíduos abaixo de 20 anos, sendo classificados como: germinoma, teratoma (maduro, imaturo e com transformação maligna), tumor do saco vitelino, carcinoma embrionário, coriocarcinoma e tumores mistos de células germinativas. O mais comum é o germinoma (40 a 65%), seguido pelos tumores mistos (30%), teratoma (20%), tumor do saco vitelino, carcinoma embrionário e coriocarcinoma (menos de 10%).

Germinoma

É o tumor mais frequente da pineal, onde os tumores de células germinativas representam cerca de 50% das neoplasias aí localizadas. Menos comumente, origina-se na região hipotalâmica (germinoma suprasselar), núcleos da base e tálamo. O germinoma acomete mais o gênero masculino, especialmente os de origem na pineal, entre 10 e 20 anos.

O germinoma manifesta-se precocemente, por sua localização próxima ao aqueduto cerebral e ao III ventrículo e por compressão do mesencéfalo, do quiasma óptico e do hipotálamo. Em consequência, logo aparecem sinais e sintomas de hipertensão intracraniana, por bloqueio do aqueduto cerebral ou do III ventrículo, associados a perturbações endócrino-oculares (síndrome de Parinaud, alterações visuais, diabetes insípido, hipogonadismo). A *síndrome de Parinaud* é quase patognomônica das neoplasias da região pineal, manifestando-se pela perda da capacidade de acompanhar com os olhos um objeto que se move em direção vertical. A síndrome resulta de compressão ou invasão neoplásica das porções mediais e rostromediais dos colículos superiores, interferindo no sistema de fibras corticotectais que partem de áreas pré-occipitais, e das fibras tectais eferentes. Outra manifestação comum é a ptose palpebral, acompanhada de perda do reflexo pupilar à luz, estando preservadas convergência e acomodação (*pupila de Argyll-Robertson*), indicando comprometimento do núcleo do III nervo craniano, inclusive o núcleo de Edinger-Westphal. Para os distúrbios endócrinos, ver Capítulo 29.

O germinoma tem dimensões variadas. As lesões menores são circunscritas, com superfície de corte macia ou mole, granular e acinzentada. Quando maiores, em geral os limites são imprecisos e, como têm crescimento infiltrativo, invadem o III ventrículo, o aqueduto e a região tectal, aprofundando-se através da região pré-tectal e do tegmento mesencefálico. Quando suprasselares, fazem saliência no assoalho do III ventrículo, comprimem o quiasma óptico e a haste hipofisária. Ao microscópio, a neoplasia tem estrutura lobular ou alveolar, sustentada por traves fibrovasculares. As células neoplásicas contidas nos alvéolos são volumosas, redondas ou poliédricas, de limites precisos, com

citoplasma claro ou discretamente acidófilo e núcleo central grande, arredondado e vesiculoso, com nucléolo evidente. Figuras de mitose são frequentes. Nos septos fibrosos, são encontrados linfócitos T, interpretados como reacionais. Às vezes, formam-se granulomas com células gigantes, células epitelioides, linfócitos e plasmócitos, quadro muito semelhante ao do seminoma do testículo (ver Capítulo 19) e ao do disgerminoma do ovário (ver Capítulo 18). A análise imuno-histoquímica e ultraestrutural mostra que alguns germinomas apresentam diferenciação epitelial incipiente, inclusive imunomarcação focal para ceratina, contrariamente aos tumores gonadais. As células neoplásicas exibem também imunomarcação na membrana celular e citoplasmática para PLAP (de *placental-like alkaline phosphatase*) e nuclear para OCT4. Outras áreas do tumor exibem padrão de carcinoma embrionário, tumor tipo seio endodérmico, coriocarcinoma, tecido epitelial escamoso ou glandular, cartilagem e células musculares lisas, caracterizando tumores mistos. Células gigantes de padrão sinciciotrofoblástico caracterizam alguns germinomas propensos a recidiva, denominados *germinomas com células gigantes sinciciotrofoblásticas*, as quais mostram imunomarcação para gonadotrofina coriônica humana e lactogênio placentário humano.

Os seminomas histologicamente puros, quando bem circunscritos, têm bom prognóstico devido à sua elevada radiossensibilidade. Aproximadamente 80 a 90% dos pacientes sobrevivem nos primeiros 10 anos após o tratamento. Tumores com células gigantes sinciciotrofoblásticas têm sobrevida um pouco menor. Os germinomas podem, entretanto, dar metástases pela circulação liquórica, invadir localmente ossos e tecidos moles (p. ex., a partir de implantes na leptomeninge da região lombar) e, raramente, disseminar-se para os pulmões e ossos.

Teratoma

Entre os tumores de células germinativas no SN, os teratomas ocupam o terceiro lugar em frequência, após o germinoma e os tumores mistos. Sua sede principal é a pineal (Figura 26.151), seguida pela região suprasselar e a fossa posterior. Acomete mais o gênero masculino, nas duas primeiras décadas de vida, especialmente no início da segunda década. Eventualmente, é encontrado no período neonatal, constituindo a maioria dos tumores intracranianos em crianças abaixo de 2 meses.

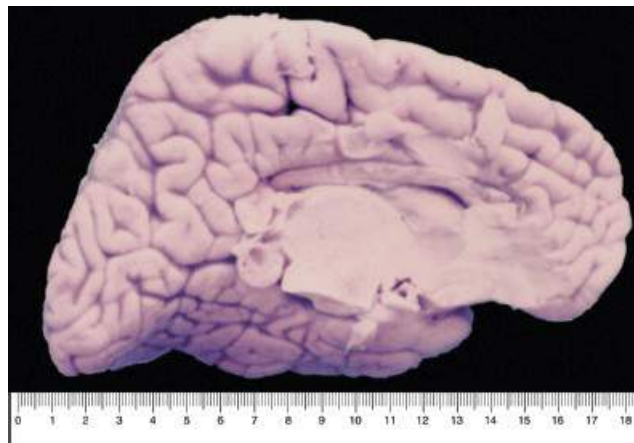



Figura 26.151 Corte sagital de teratoma da pineal.

O comportamento biológico dos teratomas guarda relação com o grau de diferenciação, transformação maligna e áreas contendo outros tipos de tumores de células germinativas. As formas maduras têm bom prognóstico, quando ressecadas totalmente. Nos demais casos, evoluem com recidivas, disseminação pela circulação liquórica e metástases extracranianas.

O tumor é constituído por derivados dos três folhetos embrionários. Conforme o grau de diferenciação é dividido em: (a) *teratoma imaturo*, formado por zonas densamente celulares contendo células pequenas, indiferenciadas ou pouco diferenciadas, com figuras de mitose. Áreas de tecido neuroepitelial pouco diferenciado, como meduloepitelioma, ependimoblastoma, neuroblastoma e retinoblastoma são encontradas ao lado de elementos maduros; (b) *teratoma maduro*, o mais comum, contendo derivados bem diferenciados do ectoderma, do mesoderma e do endoderma, como tecido nervoso com plexo coroide, epitélio estratificado escamoso, anexos cutâneos, epitélio glandular mucíparo, cistos revestidos por epitélio respiratório ou intestinal, tecidos musculares liso e estriado, tecido gorduroso, estruturas ósseas e cartilaginosas; (c) *teratoma com transformação maligna*, compreendendo os casos de teratoma imaturo e maduro que mostram transformação maligna de um ou mais componentes, em geral originando rabdomiossarcoma ou sarcoma indiferenciado, às vezes carcinoma de células escamosas ou adenocarcinoma. Macroscopicamente, o teratoma maduro é bem delimitado e fica aderido às estruturas cerebrais adjacentes, com superfície externa nodular. Aos cortes, tem aspecto heterogêneo e contém cistos preenchidos por muco ao lado de áreas sólidas de consistência cartilaginosa ou pétrea. As formas imaturas e aquelas com transformação maligna apresentam-se como lesões mal delimitadas, infiltrantes, com áreas de necrose e hemorragia.

Carcinoma embrionário | Tumor do saco vitelino | Coriocarcinoma

São tumores malignos muito raros, que acometem mais crianças e adolescentes do gênero masculino e originam-se principalmente na pineal. Para o quadro microscópico, ver Capítulos 18 e 19.

Tumores mistos de células germinativas

Com frequência, os tumores de células germinativas, particularmente o germinoma, podem conter áreas dos demais tumores, em número e proporção variáveis, que devem ser relatados pelo patologista. O comportamento biológico desses tumores mistos depende, sobretudo, da presença dos componentes mais agressivos (p. ex., carcinoma embrionário, coriocarcinoma, teratoma imaturo etc.).

■ Tumores da região selar

Craniofaringioma

Também conhecido como tumor da bolsa de Rathke, o craniofaringioma é tumor de baixo potencial proliferativo (grau I) e intimamente relacionado com a hipófise e sua haste, sendo reconhecidos dois tipos: craniofaringioma adamantinomatoso e craniofaringioma papilar. O craniofaringioma representa 1% de todos os tumores primários do SNC. Enquanto o tipo adamantinomatoso acomete, de preferência, a infância e a adolescência (9% de todos os tumores intracranianos abaixo de 15 anos), o tipo papilar ocorre quase que exclusivamente em adultos, com idade média de 40 a 55 anos.

O craniofaringioma adamantinomatoso representa cerca de 80% dos craniofaringiomas e em mais de 90% dos casos, é cístico. Recidiva em 10 a 20% dos casos, fenômeno relacionado com a extensão da ressecção cirúrgica e o tamanho do tumor: os ressecados incompletamente e maiores do que 5 cm recidivam com maior frequência. Em 50% dos casos, o craniofaringioma papilar é sólido e invade com frequência o III ventrículo, sendo mais bem delimitado em relação ao tecido nervoso; tem boa evolução pós-operatória funcional e recidiva em menos de 10% dos casos.

O craniofaringioma tem crescimento lento, mas, por sua localização, provoca sinais e sintomas neurológicos e endócrinos precocemente. Assim, compromete as vias ópticas, levando a hemianopsia bitemporal ou a amaurose completa. Quando atinge o hipotálamo, podem ocorrer diabetes insípido, adiposidade e outras síndromes endócrinas. Quando se projeta no III ventrículo, ocorre hipertensão intracraniana. Nas formas com crescimento intrasselar, a compressão da hipófise leva a hipopituitarismo.

A origem do tumor não está esclarecida. A interpretação clássica é a de que deriva de restos epiteliais do canal craniofaríngeo (bolsa de Rathke), que, durante o desenvolvimento embrionário e após o fechamento do canal, permaneceriam aderentes à haste hipofisária, portanto em situação intracraniana. O nome craniofaringioma deriva justamente dessa interpretação. Restos epiteliais derivados de primórdios do dente originariam o tipo adamantinomatoso. O tipo papilar seria formado a partir de metaplasia escamosa do cisto da bolsa de Rathke (ver Capítulo 29).

Outros raros tumores da região selar são *tumor de células granulares da neuro-hipófise* ou *infundíbulo*, *pituicitoma* e *oncocitoma de células granulares da adeno-hipófise.* Todos têm baixo potencial proliferativo (grau I), ocorrem em adultos, não secretam hormônios e caracterizam-se pela imunomarcação nuclear difusa para TTF-1 (do inglês *thyroid transcription factor-1*). TTF-1 associa-se ao desenvolvimento do pulmão e tireoide e indução do infundíbulo e do lobo posterior da hipófise durante a vida embrionária. Como está presente em pituícitos normais da neuro-hipófise, pode explicar histogênese comum para esses raros tumores selares.

O craniofaringioma é bem circunscrito, com diâmetro de 1 a 12 cm, superfície lisa ou lobulada, cística e/ou sólida. A forma cística é a mais comum (Figura 26.152). O tumor é uni ou multilocular e contém líquido espesso, oleoso, acastanhado, rico em cristais de colesterol; há também focos de calcificação ou de ossificação, úteis para o diagnóstico radiológico. Existem duas variedades: *supra* e *intrasselar*, conforme o tumor esteja acima ou abaixo do diafragma da sela túrcica; na maioria dos casos, a lesão é suprasselar, com extensão intrasselar. O tumor localiza-se abaixo do cérebro, acima da hipófise, atrás do quiasma óptico e dentro do polígono de Willis. A partir daí, cresce e projeta-se superiormente contra o assoalho do III ventrículo, que pode ficar ocluído; anteriormente, projeta-se para a região da cisterna optoquiasmática e comprime as vias ópticas e os vasos do polígono de Willis, que ficam aderidos à sua superfície. Inferiormente, apoia-se na sela túrcica, às vezes projetando-se em seu interior através do diafragma da mesma, alargando-a em todas as direções e comprimindo a hipófise.

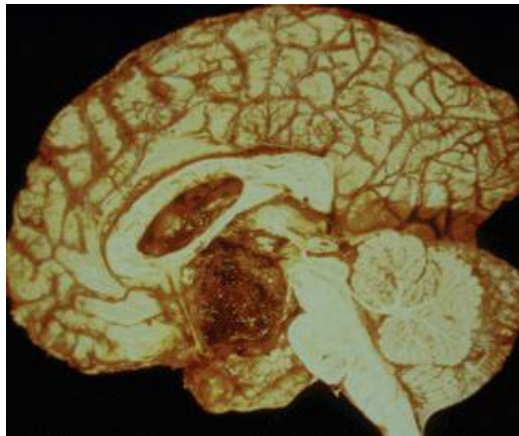



Figura 26.152 Craniofaringioma volumoso ocupando a região hipotalâmica e o III ventrículo. Notar aspecto multicístico.

Microscopicamente, algumas áreas são constituídas por lóbulos ou traves anastomosadas de células colunares periféricas envolvendo células estreladas conectadas frouxamente (Figura 26.153). Outras partes do tumor são formadas por células escamosas com acentuada tendência à ceratinização compacta, nodular, diferindo da ceratinização lamelar observada no cisto epidermoide. O material córneo sofre calcificação, às vezes ossificação, com reação gigantocelular. Cistos revestidos por células colunares ou epitélio escamoso são comuns. Esse quadro caracteriza o *craniofaringioma adamantinomatoso*. Embora dotado de cápsula fibrosa, quando entra em contato com o tecido nervoso o tumor provoca gliose reacional, com formação de grande quantidade de fibras de Rosenthal, o que torna difícil sua enucleação. Esporadicamente, células tumorais transpõem a cápsula e proliferam na zona de gliose. Alguns tumores contêm exclusivamente papilas ou pseudopapilas recobertas por epitélio estratificado escamoso bem diferenciado, sem ceratinização ou calcificação, constituindo o *craniofaringioma papilar*.

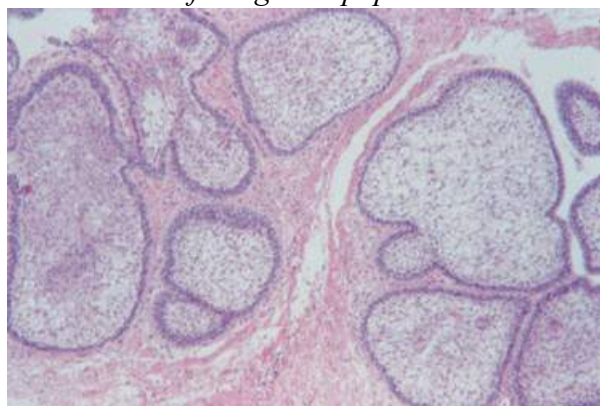



Figura 26.153 Craniofaringioma adamantinomatoso. Lóbulos celulares delimitados perifericamente por células colunares envolvendo células estreladas anastomosadas frouxamente entre si.

■ Cistos

Embora cistos não sejam neoplasias e não tenham sido mais incluídos pela OMS entre os tumores do SN, serão aqui descritos porque se comportam como lesões expansivas que exercem efeito de massa e devem ser considerados no diagnóstico diferencial de algumas neoplasias primárias do SNC.

Cisto epidermoide

Parece que se origina de ninhos ectópicos de ectoderma incluídos no SNC na época de fechamento do tubo neural. Se a ectopia ocorre no início da vida embrionária, origina-se um *tumor dermoide*, já que nessa fase as células são multipotentes, podendo formar derme, epiderme e anexos; se a ectopia acontece mais tarde, as células ectópicas, mais diferenciadas, só originam estrutura epidermoide.

Os cistos epidermoides do SNC são raros, porém mais frequentes do que os cistos dermoides. Acometem preferencialmente o gênero masculino e a idade adulta (especialmente a quinta década de vida). Os locais preferenciais são: ângulo pontocerebelar, região parasselar e díploe dos ossos frontal e parietal. A maioria dos cistos epidermoides intracranianos situa-se na leptomeninge, mas os da região parasselar desenvolvem-se em geral no tecido nervoso.

Trata-se de tumor cístico de superfície lisa ou nodular, de volume variado, envolto por cápsula delgada, de cor perolácea e com focos de calcificação. O conteúdo é mole, esbranquiçado, oleoso, rico em cristais de colesterol. A parede é formada por tecido fibroso, revestida por epitélio estratificado escamoso ceratinizado com camada granular (semelhante ao da epiderme, de onde a designação epidermoide), que descama para a cavidade cística. Eventualmente, o conteúdo do cisto atinge o espaço subaracnóideo, provocando leptomeningite crônica granulomatosa do tipo corpo estranho.

O cisto epidermoide causa sinais e sintomas de tumor do ângulo pontocerebelar (comprometimento do VIII, VII e V nervos cranianos, compressão da ponte e do IV ventrículo etc.) e da região parasselar (compressão do III ventrículo, do

hipotálamo e do lobo temporal). O cisto epidermoide é histologicamente benigno e tem crescimento lento e expansivo. Transformação maligna é muito rara.

Cisto dermoide

Cisto dermoide intracraniano é mais raro do que o epidermoide, ocorrendo o inverso no caso medular. Predomina no gênero masculino, com maior incidência abaixo de 20 anos de idade. A sede habitual é a fossa posterior, na linha mediana do cerebelo (verme), aderido ou não à dura-máter, ou no IV ventrículo, podendo se localizar também na fontanela. No canal vertebral, o sítio mais comum é a região lombossacra, podendo ser intra ou extramedular. A lesão apresenta-se como cisto de tamanho variado, arredondado ou ovoide, revestido por cápsula que às vezes emite projeções papilíferas para o interior. O cisto contém massa untuosa amarelada, derivada da secreção de glândulas sebáceas e do epitélio descamado, em meio à qual se encontram cabelos. A parede é constituída por tecido fibroso revestido por epitélio epidermoide ceratinizado. Onde a parede é mais espessa e há projeções papilíferas, aparecem folículos pilosos e glândulas sebáceas. Como no cisto epidermoide, ruptura do cisto resulta em leptomeningite crônica granulomatosa do tipo corpo estranho. Os cistos dermoides são histologicamente benignos. Removidos completamente, não recidivam; transformação maligna é excepcional.

Cisto coloide do III ventrículo

Trata-se de cisto benigno quase exclusivamente na cavidade do III ventrículo; raramente, surge em outros locias. Representa 0,5% dos tumores intracranianos. Incide sobretudo em adultos, de ambos os gêneros. Quando assintomático, ocorre em faixa etária superior à dos indivíduos com sintomas clínicos.

O cisto, que mede 0,3 a 4 cm de diâmetro, aloja-se na parte anterior do ventrículo, próximo aos forames interventriculares (Figura 26.154). A lesão forma aderências com o plexo coroide e com as colunas do fórnix e pode ocupar toda a cavidade ventricular. O cisto contém material gelatinoso ou hialino denso. A parede é delicada e formada por cápsula fibrosa revestida por epitélio cúbico ou colunar, às vezes ciliado e com células caliciformes, parecendo derivar do endoderma (provavelmente do epitélio respiratório).

Quando pequeno, o cisto é assintomático. Quando obstrui o forame interventricular, causa hipertensão intracraniana intermitente, por sua mobilidade, ou aguda, resultando em morte súbita. Lesões maiores podem causar bloqueio liquórico permanente. O tumor pode manifestar-se também por transtornos psiquiátricos e amnésia anterógrada, atribuídos respectivamente à compressão de estruturas diencefálicas e do fórnix, mesmo na ausência de hidrocefalia.

Cisto neuroentérico (enterógeno, endodérmico)

Muito raro, acomete mais crianças, adolescentes e adultos jovens, podendo associar-se ou não a malformações cutâneas, vertebrais e viscerais. A sede habitual é intrarraquidiana, nos segmentos cervical e lombossacro, em geral ventralmente, sob a dura-máter. Em lactentes, são descritos cistos intramedulares de constituição histológica semelhante. A parede do cisto é constituída por tecido fibroso revestido por epitélio simples ou pseudoestratificado cúbico ou colunar com células caliciformes, ciliado ou não ciliado, predominantemente do tipo epitélio intestinal, de onde a denominação *cisto neuroentérico, enterógeno ou endodérmico*. Menos comumente, contém epitélio do tipo respiratório, associado ou não a epitélio do tipo intestinal. A lesão parece originar-se de sequestro de parte do endoderma (intestino anterior primitivo) no canal raquidiano em formação. Os indivíduos acometidos apresentam manifestações de compressão medular e radicular intermitente, de longa duração.

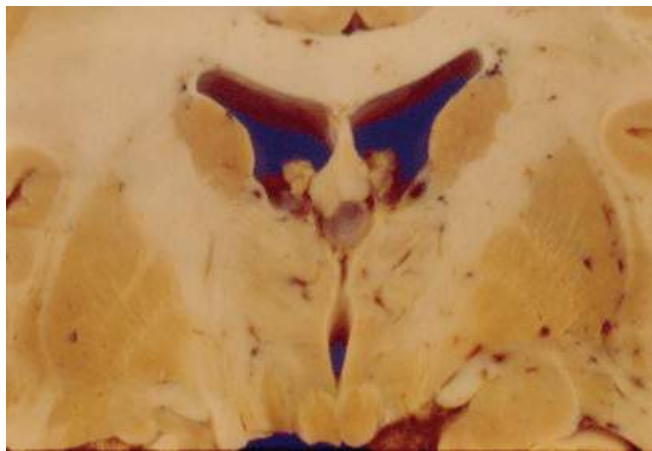



Figura 26.154 Cisto coloide do III ventrículo.

Cisto da pineal

Achado comum de necrópsia em adultos, o cisto da pineal é desprovido de revestimento ependimário, tendo parede delimitada por densa rede de fibras gliais, fibras de Rosenthal, astrócitos reativos e, por vezes, hemossiderina. Como em geral é pequeno, não causa manifestações clínicas. Cistos maiores, medindo 1 a 2,0 cm, são raros e atingem mais adultos jovens. Ocupam completamente a pineal e podem comprimir a região tectal mesencefálica e o aqueduto cerebral, provocando sintomas semelhantes aos dos tumores da pineal.

Cisto aracnoidal

Relativamente frequente e quase sempre assintomático, é constituído por parede fibrosa delicada, translúcida, revestida por células aracnoidais. O conteúdo é aquoso, incolor. Em 50% dos casos, localiza-se no espaço subaracnóideo do sulco lateral; outras sedes são fossa posterior, fissura inter-hemisférica, convexidade cerebral e intrarraquidiana (extra e intradural). Os cistos aracnoidais intrarraquidianos são mais extradurais do que intradurais, encontrados geralmente na face posterior da medula espinhal torácica. Quando relacionados com as raízes espinhais lombossacras, são denominados *cistos de Tarlov*, perineurais ou das raízes nervosas. Os cistos sintomáticos provocam alterações clínicas pelo crescimento expansivo da lesão.

■ Neoplasias metastáticas

O SNC é sede frequente de metástases por via sanguínea, representando causa importante de morbidade e mortalidade em pacientes com câncer. Metástases constituem 14 a 22% dos tumores intracranianos de adultos. Em séries de necrópsia, metástases intracranianas são encontradas em 24% dos pacientes com câncer. Nas últimas décadas, com a maior sobrevida dos pacientes com diversos tipos de câncer, tem aumentado o surgimento de metástases cerebrais. O carcinoma broncopulmonar é a origem principal dessas metástases (35 a 64%), seguido pelo carcinoma de mama (14 a 18%), melanomas cutâneos (10%) e carcinomas do rim e do cólon (5 a 10%). As metástases de carcinoma da próstata são mais frequentes no cerebelo. Metástases no SNC de tumores primários de sede desconhecida constituem 11% dos casos.

Sinais e sintomas clínicos de metástases intracranianas são muitos e variados (crises convulsivas, demência, déficit motor e sensitivo, sintomas e sinais de hipertensão intracraniana) e resultam da destruição localizada do tecido nervoso e do efeito de massa produzido pela metástase e pelo edema peritumoral, quase sempre presente. Em cerca de 15% dos pacientes, os sintomas neurológicos precedem as manifestações do tumor primitivo, especialmente no carcinoma broncopulmonar. Na carcinomatose leptomeníngea, as manifestações mais comuns são confusão mental, cefaleia e sintomas de comprometimento dos nervos cranianos. As metástases intrarraquidianas causam manifestações em geral por compressão sobre a medula e raízes espinhais por massas epidurais, pela extensão intrarraquidiana de lesões ósseas e de tecidos moles paravertebrais e pelo colapso de vértebras acometidas por metástases. As principais manifestações são dor nas costas ou na região lombar, paraparesia ou paraplegia, distúrbios esfincterianos e, menos comumente, síndrome de secção completa da medula espinhal. A sobrevida dos pacientes com metástases cerebrais múltiplas é, em geral, de 3 a 6 meses.

As metástases apresentam-se como nódulos bem delimitados do tecido nervoso, que fica edemaciado (Figura 26.155). Aos cortes, têm cor róseo-acinzentada ou branco-acinzentada, superfície granular e consistência mole; áreas de necrose, hemorragia e transformação cística são frequentes. No coriocarcinoma, no melanoma, no carcinoma broncopulmonar e no carcinoma renal, a hemorragia costuma ser acentuada, às vezes não se encontrando a massa tumoral, mas apenas agrupamentos de células malignas no interior do coágulo. O tecido nervoso adjacente exibe astrocitose fibrilar e proliferação microvascular. O número e as dimensões das metástases variam bastante: cerca de 50% são múltiplas, a grande maioria com diâmetro inferior a 1 cm. O contrário ocorre com as metástases solitárias: a maioria tem diâmetro de 3 a 5 cm.

A sede principal de metástases são os hemisférios cerebrais (80% dos casos), na junção do córtex com a substância branca subcortical, mais nos lobos frontal e parietal e menos no lobo temporal. As metástases localizam-se sobretudo na transição das artérias cerebrais anterior, média e posterior, refletindo a distribuição arterial dos êmbolos neoplásicos. O cerebelo é atingido em 10 a 15% dos casos, representando as metástases cerebelares os principais tumores da fossa posterior em adultos. Localizações menos comuns são núcleos da base, tronco encefálico, medula espinhal, região subependimária, plexo coroide e pineal; raramente, metástases podem ser encontradas na intimidade de tumores primários do SN, como meningiomas e astrocitomas. As meninges podem ter metástases, que adquirem quatro aspectos: (1) massas ou placas epidurais intracranianas e no canal vertebral (esta a sede mais comum), em geral a partir do envolvimento metastático prévio das vértebras ou de tecidos moles paravertebrais, em mais de metade dos casos provenientes da mama, próstata, pulmão e de linfomas; (2) massas subdurais intracranianas, às vezes após invasão da dura-máter por metástases nos ossos cranianos; (3) infiltração da dura-máter e de seus vasos por metástases de carcinomas e linfomas, produzindo sufusão hemorrágica ou hematoma subdural; (4) infiltração difusa da leptomeninge e do espaço subaracnóideo, na grande maioria dos casos a partir do câncer broncopulmonar ou da mama, constituindo a *carcinomatose leptomeníngea*. Nesses casos, há invasão dos espaços perivasculares do tecido nervoso, das raízes dos nervos espinhais e cranianos e das camadas superficiais do córtex cerebral.

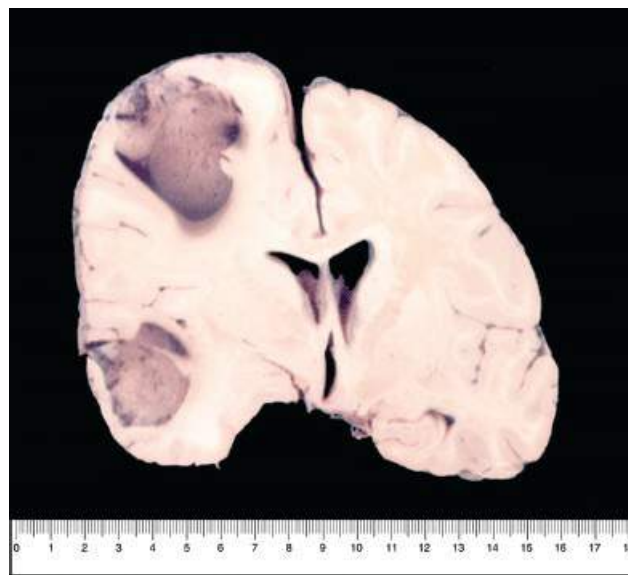



Figura 26.155 Metástases cerebrais.

■ Biologia molecular dos tumores do sistema nervoso

O câncer resulta de alterações genéticas e epigenéticas (ver Capítulo 10). Diferentemente das neoplasias hematopoéticas (leucemias, linfomas) e de tecidos moles (sarcomas), que exibem trocas de segmentos de cromossomos, as neoplasias do sistema nervoso (SN) raramente apresentam translocações específicas. As neoplasias neuroepiteliais, que constituem o principal grupo das neoplasias primárias, exibem alterações mais complexas, com ganhos e/ou perdas de regiões cromossômicas, mutações, amplificações e superexpressão de genes, muitos deles genes-chaves envolvidos na proliferação, migração e/ou imortalização celular. Ao se analisarem os tumores primários do SN, é preciso ter em mente que: (1) a transformação neoplásica das células neuroepiteliais é um processo de diversas etapas, com a aquisição sequencial de alterações genéticas e epigenéticas; (2) não são identificadas lesões precursoras ou neoplasia *in situ*, como nos carcinomas (p. ex., carcinoma de células escamosas); (3) as neoplasias neuroepiteliais primárias são heterogêneas e com marcada instabilidade genômica; (4) como para os marcadores imuno-histoquímicos, inexistem marcadores ou alterações moleculares patognomônicas de determinada neoplasia; (5) inexistem alterações genéticas que estejam presentes na totalidade dos casos. Dessa forma, as alterações genético-moleculares têm de ser sempre interpretadas no contexto clínico-anatomopatológico. A seguir, serão comentadas as principais alterações genético-moleculares encontradas nos tumores do SN. Para conceitos e outras informações sobre alterações genéticas, ver Capítulo 12.

Astrocitoma difuso, astrocitoma anaplásico e glioblastoma

Por serem os mais frequentes entre as neoplasias primárias do SNC, será dado enfoque aos astrocitomas difusos, particularmente às suas formas mais malignas, os glioblastomas (GBM, grau IV). Os GBM são mais comuns em adultos, na sexta e na sétima décadas de vida, sem história de glioma prévio e evolução clínica de curta duração (*glioblastomas primários* ou *de novo*); ou, mais raramente (< 10% dos GBM), ocorrem em indivíduos mais jovens (idade média de por volta dos 40 anos, a partir da progressão de astrocitoma de menor grau de malignidade (graus II e/ou III), sendo denominados de *glioblastomas secundários*. Histologicamente, os dois tipos são indistinguíveis. No entanto, as alterações genético-moleculares e os achados clínicos são distintos (Quadro 26.29). Enquanto nos GBM primários a amplificação do gene *EGFR* e a mutação do *PTEN* são mais frequentes, nos GBM secundários as mutações nos genes *IDH* (isocitrato desidrogenase) e *TP53* são mais comuns. Por outro lado, perda de um alelo no cromossomo 10 (perda de heterozigose, LOH 10q) é vista em frequência similar nos dois subtipos. A Figura 26.156 mostra as principais alterações genéticas na gênese e na progressão do astrocitoma difuso para maior grau de malignidade, comparando-as também com o glioblastoma primário.

Quadro 26.29 Principais características clínicas e genéticas dos glioblastomas (GBM) primários e secundários

Características	GBM primário	GBM secundário
Idade média	55 anos	~40 anos
Frequência	90 a 95%	5 a 10%
Masc./Fem.	1,4	0,8
História clínica (média)	1,7 mês	> 25 meses
Sobrevida (média)	4,7 meses	7,8 meses
Mutação *TP53*	11%	67%

Mutação *PTEN*	25 a 40%	4%
Amplificação *EGFR*	40%	Não
Deleção p16[INK4]	31%	19%
Superexpressão EGFR (IHQ)	> 60%	< 10%
Expressão Fas (IHQ)	100%	21%
Expressão p53 (IHQ)	37%	97%

IHQ = imuno-histoquímica. Fonte: Ohgaki & Kleihues, 2007.

▸ **Principais vias genético-moleculares na progressão do astrocitoma difuso para GBM.** A progressão do astrocitoma difuso envolve: (1) estímulo persistente para proliferação celular por estimulação anômala de receptores de membrana, que ocorre por perda da regulação da via de sinalização de fatores de crescimento celular por amplificação ou mutações em genes que codificam receptores transmembranosos com atividade cinase em tirosina (RTK); (2) ativação da via fosfatidilinositol-3-OH cinase (PI3K/AKT/PTEN); (3*)* inativação das vias da p53 e da pRB (ver Capítulo 10). Por meio de sequenciamento de nova geração e análise integrada das alterações genômicas, epigenômicas, transcritômicas e proteômicas do GBM, foi confirmado que alterações nas vias de p53 (MDM2, MDM4), RB (CDK4, CDK6, CCND2, CDKN2A/B, RB1) e PI3K (PIK3CA, PIK3R1, PTEN, EGFR, PDGFRA, NF1) são mutuamente exclusivas nesses tumores.

Em geral, mutações somáticas nos genes *IDH1* ou *IDH2* confere melhor prognóstico nos pacientes com gliomas difusos. Mais recentemente, a existência dos gliomas de morfologia mista (*oligoastrocitomas*) tem sido questionada. Para tanto, foi proposto reclassificá-los, seja na categoria dos *astrocitomas*, caso haja hiperexpressão da p53 e perda de expressão de ATRX avaliadas por imuno-histoquímica, seja junto com os *oligodendrogliomas*, no caso de manutenção da expressão de ATRX, ausência de hiperexpressão da p53 e presença da codeleção 1p/19q, como pode ser visto na Figura 26.157.

Com o advento das novas plataformas de análise e do sequenciamento de nova geração em larga escala (ver Capítulo 2), os GBMs foram reclassificados em quatro subtipos genômicos, com implicações prognósticas e potencial direcionamento terapêutico: *proneural*, *neural*, *mesenquimal* e *clássico*. Os pacientes com GBM do subtipo *proneural* apresentam melhor prognóstico, por ocorrerem em indivíduos mais jovens e apresentarem mutações nos genes *IDH1* e *TP53* (englobando assim os GBM secundários), principalmente se apresentarem hipermetilação de grande número de genes (e, consequentemente, silenciamento), sendo denominados *glioma de fenótipo metilador de ilhas CpG* (G-CIMP).

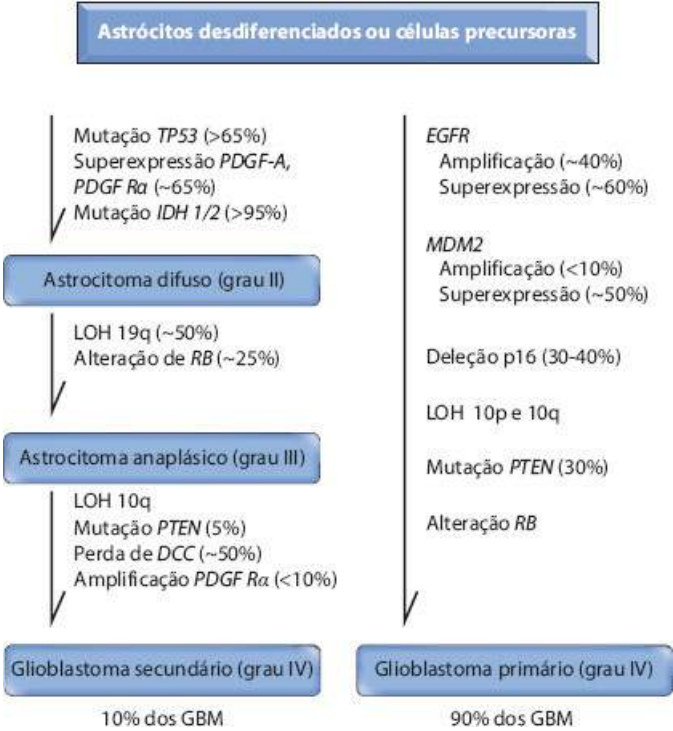



Figura 26.156 Alterações genéticas na gênese e na progressão do astrocitoma difuso para maior grau de malignidade. (Adaptada de Louis *et al*., 2007.)

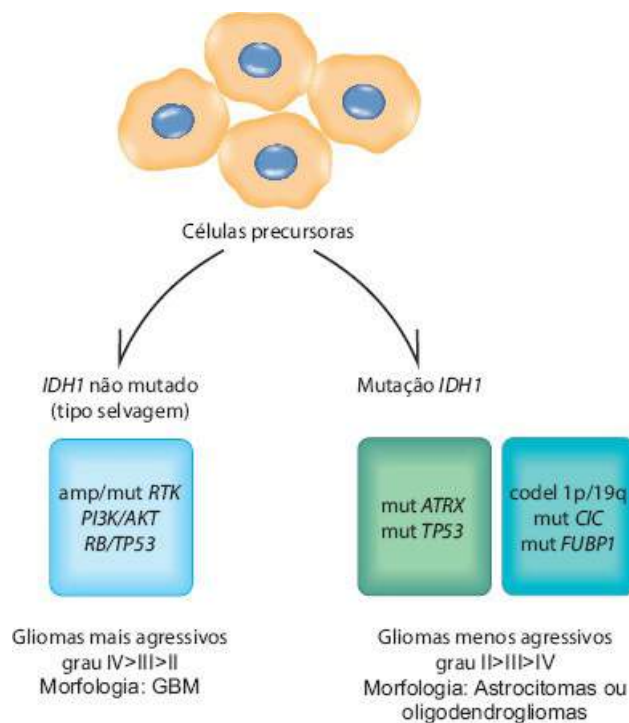



Figura 26.157 Classificação genético-molecular dos gliomas difusos. Os gliomas difusos que não possuem mutação em *IDH-1/2* têm pior prognóstico e frequentemente exibem amplificação e/ou mutação em receptores com atividade cinase em tirosina (RTK), além de perda da regulação das vias PI3K/AKT e RB/p53. Os gliomas com mutação em *IDH-1/2* apresentam, em geral, melhor prognóstico e são considerados *astrocitomas*, caso tenham mutação em *ATRX* e *TP53*, ou *oligodendrogliomas*, caso apresentem codeleção de 1p/19q e mutações em *CIC*. Tais alterações são mutuamente excludentes e, portanto, afastam a existência de tumores mistos, como os "oligoastrocitomas". (Adaptada de Huse *et al.*, 2014.)

Astrocitoma difuso na infância

Os gliomas na infância diferem da sua contraparte em adultos pois a maioria dos gliomas em crianças é de baixo grau, representados pelos astrocitomas pilocíticos, que são circunscritos (grau I) e mais comuns na fossa posterior (nos adultos a maioria dos gliomas são difusos, supratentoriais e de alto grau). No entanto, os *gliomas difusos na infância* não podem ser vistos como gliomas de adultos nessa faixa etária. Os gliomas difusos pediátricos de alto grau não são precedidos por gliomas de menor grau de malignidade e apresentam menos desregulação de *MGMT, IDH1/2, EGFR* e *PTEN*. Porém, apresentam maior ativação da via AKT e de RAS. O prognóstico dos pacientes com gliomas difusos de alto grau na infância é reservado, sendo que apenas 10 a 30% deles sobrevivem mais de dois anos.

Em crianças, há dois tipos de gliomas difusos: (1) gliomas difusos intrínsecos da ponte (DIPG); (2) gliomas pediátricos não relacionados com o tronco encefálico (pNBS, do inglês *pediatric non-brainstem*). Os DIPG são tumores invariavelmente fatais. Estudos recentes evidenciaram que em até 75% dos DIPG podem ser observadas alterações no remodelamento da cromatina, por metilação de histonas, particularmente metilação no resíduo lisina da histona H3.3 ou H3.1 (p.Lys27Met), o que confere pior prognóstico aos tumores com esta alteração. Mutações pontuais em *BRAF*, como a V600E, são encontradas em 20% dos pNBS de alto grau. A $BRAF^{V600E}$ ativa constitutivamente o *BRAF* (com substituição de uma timina por adenina no códon 600, e consequentemente, de valina por ácido glutâmico). No entanto, a $BRAF^{V600E}$ pode ainda ser observada em gliomas de baixo grau: em até 20% dos astrocitomas fibrilares, 50% dos gangliogliomas, 60 a 75% dos xantoastrocitomas pleomórficos e em cerca de 5% dos astrocitomas pilocíticos.

Astrocitoma pilocítico

Análises por citogenética convencional mostram achados variáveis nos cariótipos dos astrocitomas pilocíticos. Estudos por hibridação *in situ* com fluorescência (FISH) demonstraram ganhos no cromossomos 7 e 8 em um terço desses tumores. Ganhos ou deleções nos cromossomos 19 e ganhos no cromossomo 22 foram observados em estudos por hibridação genômica comparativa. Estudos de genética molecular revelam perdas alélicas em 17p e 17q, nos genes *TP53* e *NF1*. Diferentemente dos astrocitomas difusos de baixo grau, poucos casos mostram mutações no gene *TP53* (superexpressão da p53 pode ser observada por imuno-histoquímica em alguns casos).

Alterações na via MAPK/ERK (relacionada com proliferação celular, angiogênese, invasão e senescência celular), associadas geralmente a expressão da proteína anômala resultante da translocação do gene *BRAF* com o *KIAA1549*, associada a duplicação em tandem do *BRAF*, são as mais importantes na gênese dos astrocitomas pilocíticos e encontradas na maioira desses tumores. A fusão *KIAA1549-BRAF* (fusão K:B), presente em até 80% dos casos, está associada a melhor prognóstico, sendo mais observada em crianças menores de 10 anos e em tumores localizados na fossa posterior.

Oligodendroglioma

As alterações genéticas mais características em oligodendrogliomas são perdas isoladas ou combinadas nos

cromossomos 1p e 19q, observadas em mais de 80% dos casos. A maioria das perdas combinadas em 1p e em 19q parece associar-se a translocação balanceada entre estes cromossomos t(1;19)(q10;p10). Deleções em 1p/19q são encontradas com maior frequência nos tumores localizados nos lobos frontal, parietal e occipital. É importante pesquisar tais deleções por FISH/CISH ou PCR, pois oligodendrogliomas com perda em 1p ou perda combinada em 1p/19q exibem melhor resposta à quimioterapia com agentes alquilantes, como a temozolamida e o esquema PCV (procarbazina, lomustina e vincristina) e estão associados a maior sobrevida (média de 10 anos em algumas séries). Os mecanismos pelos quais perdas em 1p/19q ocasionam melhor resposta à quimioterapia não são ainda bem compreendidos.

Mutações no gene *TP53* são raras (10 a 15%) em oligodendrogliomas, sendo mutuamente excludentes em relação à deleção em 1p/19q. Todavia, mutações no *TP53* são encontradas em até 20% dos oligodendrogliomas anaplásicos. Além disso, pacientes com retenção de 1p mas com mutações no gene *TP53* mostram baixa resposta ao tratamento e recorrências em curto tempo.

Oligodendrogliomas anaplásicos com deleção ou metilação de *CDKN2A/B* (proteína p16) também exibem baixa resposta à quimioterapia e prognóstico reservado. As principais alterações genéticas observadas na gênese e na progressão dos oligodendrogliomas estão mostradas na Figura 26.158.

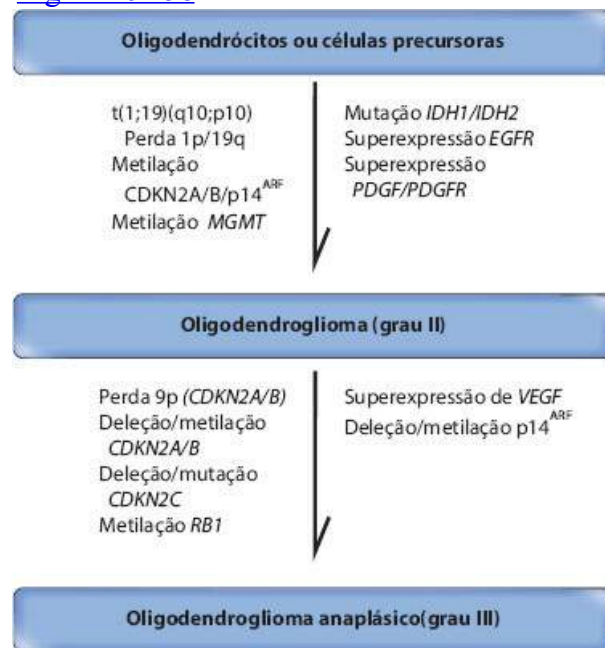



Figura 26.158 Alterações gênômicas na gênese e na progressão do oligodendroglioma para maior grau de malignidade.

Ependimoma

Os ependimomas são subdivididos de acordo com a localização (supratentoriais e infratentoriais), a faixa etária (pediátricos e de adultos), o subtipo histopatológico (classico, papilífero, celular, células claras, subependimoma, mixopapilar, etc.) e o grau de malignidade (graus I, II e III). Embora nenhuma mutação tenha sido associada à gênese desses tumores, mais recentemente os ependimomas foram reclassificados de acordo com o perfil molecular em *ependimomas da fossa posterior* (subtipos A e B) e *ependimomas supratentoriais*.

Os ependimomas da fossa posterior do tipo A (EpFPA) são mais frequentes em crianças do gênero masculino e na primeira infância (mediana de 2,5 anos) e localizam-se sobretudo mais lateralmente. Os EpFPA apresentam, em geral, ganhos em 1q e não estão associados a grandes desbalanços cromossômicos; são mais agressivos e têm menor sobrevida em comparação aos ependimomas da fossa posterior do tipo B (EpFPB). Os EpFPB exibem marcada instabilidade genômica, com frequentes aberrações cromossômicas e, como é comum nesses casos, mostram comportamento menos agressivo. Os ependimomas da medula espinhal pertencem ao subtipo B. A superexpressão de LAMA2 (alfa-2 laminina) e de NELL-2 (fator símile-2 de crescimento epidérmico neural) foi descrita nos EpFPA e EpFPB, respectivamente; como são mutuamente excludentes, podem servir para distinguir esses dois subtipos de ependimomas da fossa posterior (estes achados, porém, ainda precisam ser validados)

De forma simplista, uma das possíveis explicações para o pior prognóstico nos EpFPA baseia-se no fato de que os mesmos exibem mais hipermetilação de ilhas CpG, isto é, *fenótipo metilador de ilhas CpG* (CIMP), com silenciamento de genes regulatórios; um dos alvos é o *complexo repressivo 2 de polycomb* (PRC2) em células-tronco embrionárias. O PRC2 reprime a expressão de genes relacionados com a diferenciação celular. Por ser recrutado em locais específicos do DNA que precisam ser silenciados, hiperatividade de PRC2 pode silenciar alguns genes-chave associados à diferenciação celular ou comportar-se como supressores de tumor.

Cerca de 70% dos ependimomas supratentoriais (EpST) exibem fusão dos genes *RELA* e *C11orf95*. A fusão resulta de grandes rearranjos cromossômicos (*chromothripsis*) envolvendo 11q12.1-11q13.3. O gene *RELA* atua como fator de transcrição na via do NF-κB, que regula diversos processos fisiológicos como morte celular, inflamação e resposta imunitária.

Meduloblastoma

As alterações moleculares mais frequentes nos meduloblastomas são perda no braço curto do cromossomo 17 (quebra em 17p11.2), com ganhos/duplicações no braço longo e formação do isocromossomo 17q [i(17q)]. O i(17q) é a alteração citogenética mais específica em meduloblastomas (50% dos casos). Alterações nos cromossomos 1q e 10q também são frequentes, inclusive translocações, deleções e duplicações. Amplificação do gene *MYC* é encontrada em porcentagem variável de casos, sendo aparentemente mais comum em meduloblastomas de grandes células e relacionada com pior prognóstico.

O fato de pacientes com as síndromes do carcinoma nevoide de células basais (SCNCB) e da polipose adenomatosa familial (PAF) apresentarem predisposição ao aparecimento de meduloblastomas (ver adiante) tem contribuído para o entendimento da biologia dessas neoplasias. Diversas alterações genéticas descritas nos meduloblastomas indicam envolvimento da via de sinalização *hedgehog/patched* na gênese desses tumores, especialmente no meduloblastoma desmoplásico. Perdas em 9q são observadas em 10 a 18% dos casos, especialmente no loco do gene *PTCH*. Tais mutações podem levar a manutenção inapropriada da proliferação de células precursoras na camada granular externa do cerebelo. Mutações nos genes *Sonic Hedgehog* (SHH), *SMOH* e *PTCH2* também foram encontradas nesses tumores. A via de sinalização *APC/WNT* (ver Capítulo 10) também parece envolvida na gênese de parte dos meduloblastomas esporádicos, já que mutações nos genes β-catenina ou *APC* são observadas em até 4,5% dos casos.

De forma similar ao GBM, atualmente os meduloblastomas são reconhecidos como um grupo heterogêneo de neoplasias, com pelo menos quatro subgrupos moleculares distintos: *SHH*, *WNT*, *subgrupo 3* e *subgrupo 4*. As principais características destes subgrupos podem ser observadas no Quadro 26.30.

Meningioma

A alteração genética mais comum em meningiomas envolve o gene supressor de tumor *NF2*, localizado no cromossomo 22q. Perdas alélicas (perda da heterozigose) no lócus 22q12.2 (gene *NF2*) são encontradas na vasta maioria dos meningiomas associados à neurofibromatose tipo 2 e em cerca de 60% dos meningiomas esporádicos, particularmente os da variante fibroblástica e transicional. A maioria das mutações ocorre em forma de pequenas inserções, deleções ou mutações *nonsense*, que resultam na formação da proteína *merlina* truncada e provavelmente não funcionante. Outras anormalidades cromossômicas são perdas alélicas em 1p, 6q, 9q, 14q, 17p e 18q. Ganhos cromossômicos foram observados em meningiomas de alto grau, sendo 20q, 12q, 15q, 1q, 9q e 17q as regiões mais acometidas.

Quadro 26.30 Principais características clínicas e genômicas dos subgrupos moleculares dos meduloblastomas

Características	SHH	WNT	Subgrupo 3	Subgrupo 4
Idade (anos)	< 3 e > 16	> 3	Crianças	Crianças
Frequência	25 a 30%	5 a 10%	~ 25%	~ 35%
Subtipo predominante	Nodular/desmoplásico	Clássica	Variável (LC/A)	Clássica e LC/A
Alterações de genes relacionados com o:	Desenvolvimento neuronal (crianças) HOX (adultos)	Remodelamento da cromatina	Proliferação celular	Diferenciação e desenvolvimento neuronal
Alterações citogenéticas	–9q, –10q, –20p, –21p +3q, +9p	– 6	+1p, –10q, –5q i(17q)	i(17q)
Vias celulares	p53 e PI3K	b-catenina	TGFb	NFkB
Mutação *CTNNB1*	–	Frequente	–	–
Amplificação *MYC*	*MYCN*	–	*C-MYC*	*MYCN*
Alteração H3K27me3	–	–	Sim	Sim
Localização da neoplasia no cerebelo	Verme	Hemisférica	–	–
Prognóstico	Bom em crianças Intermediário em adultos	Bom	Muito ruim	Intermediário

LC (*large cell*) = grandes células; A = anaplásico.

Perda funcional por hipermetilação do promotor do gene do *inibidor tecidual de metaloproteinase 3* (*TIMP3*), também localizado em 22q12, associa-se a progressão dos meningiomas, sendo mais observada nos meningiomas grau III (anaplásicos). Outros genes supressores de tumor envolvidos em meningiomas incluem o *DAL-1*, *BAM22*, *MN1* e *LARGE*. Foram também descritas perdas e ganhos nos cromossomos 9, 10, 14 e 18, além de amplificação no cromossomo 17 nos meningiomas atípicos (grau II) e anaplásicos (grau III). Redução na expressão do gene *TSCL1* foi descrita nos meningiomas de maior grau de malignidade e está relacionada com aumento da proliferação celular.

Síndromes de tumores hereditários

A grande maioria dos tumores do SNC é esporádica, existindo, entretanto, uma variedade de síndromes hereditárias bem definidas, nas quais existe aumento na incidência desses tumores. Em três síndromes, o acometimento do SN (central e periférico) é o principal evento: neurofibromatoses tipos 1 e 2, síndrome de von Hippel-Lindau e esclerose tuberosa. Para os principais achados das demais síndromes, ver Quadro 26.31.

Neurofibromatoses

As neurofibromatoses (NF) compreendem um grupo de distúrbios neurocutâneos caracterizado por hiperplasias, hipoplasias, hamartomas e neoplasias benignas ou malignas derivadas principalmente do neuroectoderma e mesoderma. As NF se transmitem por herança autossômica dominante, afetando ambos os gêneros e todas as raças. A causa são mutações em genes supressores de tumor, resultando em risco 10 vezes maior para o desenvolvimento de neoplasias malignas. Classicamente, as NF são divididas em duas categorias principais: a neurofibromatose tipo 1, que é a mais frequente (NF1, doença de von Recklinghausen ou "forma periférica", 1:3.000), e a neurofibromatose tipo 2, menos comum (NF2, "forma central", 1:25.000 a 1:40.000). As principais características clínicas, genéticas e anatomopatológicas das NF1 e da NF2 estão resumidas no Quadro 26.32.

▸ **Neurofibromatose tipo 1 (NF1).** O diagnóstico baseia-se na presença de dois ou mais dos seguintes sinais: (1) seis ou mais manchas "café com leite" (Figura 26.159 A) maiores do que 5 mm de diâmetro na idade pré-puberal e maiores do que 15 mm em indivíduos pós-puberais; (2) dois ou mais neurofibromas (Figura 26.159 B) de qualquer tipo ou um neurofibroma plexiforme; (3) sardas axilares ou inguinais; (4) glioma (astrocitoma pilocítico) do nervo óptico; (5) lesões ósseas, como displasia da asa esfenoidal e adelgaçamento da cortical de ossos longos, com ou sem pseudoartrose; (6) um parente de primeiro grau (pais, irmãos ou filhos) com diagnóstico de NF1.

O gene *NF1* localiza-se no cromossomo 17q11.2 e codifica diferentes transcritos por processamento alternativo. O produto do gene *NF1* é a *neurofibromina*, uma proteína citoplasmática que pertence à família das proteínas ativadoras do GTP (proteínas RAS, ver Capítulo 10). A neurofibromina parece reprimir a divisão celular, estando expressa em todos os tecidos, em níveis maiores no SNC, no SNP e na suprarrenal. Diversas mutações foram descritas no *NF1*, entre as quais deleções totais e parciais, grandes e pequenas inserções, mutações *nonsense* e *missense*, além de rearranjos cromossômicos. Todas essas mutações favorecem proliferação celular descontrolada.

Quadro 26.31 Características genéticas, clínicas e anatomopatológicas das síndromes hereditárias associadas a tumores (neurofibromatoses, síndrome de von Hippel-Lindau e esclerose tuberosa, que estão descritas no texto)

Síndrome/incidência	Herança	Gene e cromossomo	Mecanismo	Lesões no SNC	Lesõ pele
Cowden 1:250.000	AD	*PTEN* 10q23	Mutação germinativa, com perda do controle da via PI3K/AKT e proliferação celular desordenada	Gangliocitoma cerebelar Megalencefalia Heterotopia neuronal	Triqu múlti face Fibro mucos
Gorlin (carcinoma basocelular nevoide) 1:57.000	AD	*PTCH* 9q22-3	Via de sinalização hedgehog/patched	Meduloblastoma (nodular/desmoplásico). Calcificação da foice cerebral	Carci basoc múlti

Li-Fraumeni > 500 casos	AD	*TP53* 17p13	Mutação germinativa, com perda do controle do ciclo celular, reparo de DNA e indução da apoptose	Astrocitoma, PNET Tumores do plexo coroide	Não assoc
Predisposição a tumores rabdoides	Esporádica	*INI1* 22q11.2	Mutação germinativa (1/3) Remodelação da cromatina, com perda do controle de genes que regulam a proliferação celular	Tumor rabdoide/teratoide atípico	Não assoc
Turcot tipo I (câncer colorretal hereditário não polipótico) > 150 casos	AD	MLH1, 3p21.3 *MSH2,* 2p16 *MSH3,* 5q11-q13 *MSH6,* 2p16 *PMS1,* 2q32 *PMS2,* 7p22	Mutação germinativa em um dos genes de reparo do DNA	Astrocitoma e glioblastoma (indivíduos < 20 anos)	Manc com l
Turcot tipo II (polipose adenomatosa familial) Poucos casos	AD	*APC* 5q21-q22	Mutação germinativa do APC. Alterações na proteína APC (degradação da b-catenina e migração, adesão e divisão celulares)	Meduloblastoma (> 10 anos) Glioblastoma (< 30 anos)	Cisto epide

Quadro 26.32 Características clínicas, genéticas e anatomopatológicas da neurofibromatose tipos 1 (NF1) e 2 (NF2)

Características	**NF1**	**NF2**
Incidência	1:3.000	1:40.000
Prevalência	60/100.000	0,01/100.000
Transmissão	Autossômica dominante	Autossômica dominante
Casos esporádicos	50%	50%

Cromossomo envolvido	17q11.2	22q12.2
Proteína codificada (classe funcional)	Neurofibromina (proteína RAS)	Merlina (associada ao citoesqueleto)
Mecanismos de inativação	Mutações com síntese de proteína truncada ou ausente	Mutações em células germinativas ou somáticas
Manchas cutâneas pigmentadas do tipo "café com leite"	Frequentes	Raras
Hamartomas pigmentados na íris (nódulos de Lisch)	Muito comuns	NA
Neurofibromas cutâneos	Comuns	Raros
Schwannomas cutâneos	NA	70%
Schwannomas do VIII nervo	NA	Maioria dos casos
Catarata	NA	60 a 80%
Astrocitomas*	Associados	NA
Meningiomas	Raros	Frequentes
Meningoangiomatose	NA	Ocasional
Ependimomas intramedulares	NA	Frequentes
Hamartomas gliais	Ocasionais	Frequentes
Calcificações intracerebrais	NA	Frequentes
Déficit intelectual	Associado	NA
Epilepsia	Associada	NA
Malformações esqueléticas	Frequentes	NA
Displasia fibromuscular	Associada	NA
Sarcomas	Associados	NA
Tumores neuroendócrinos	Associados	NA
Neoplasias hematopoéticas	Associadas	NA
Neuropatias	NA	Associadas

*Principalmente astrocitoma pilocítico do nervo óptico; NA = não associado.

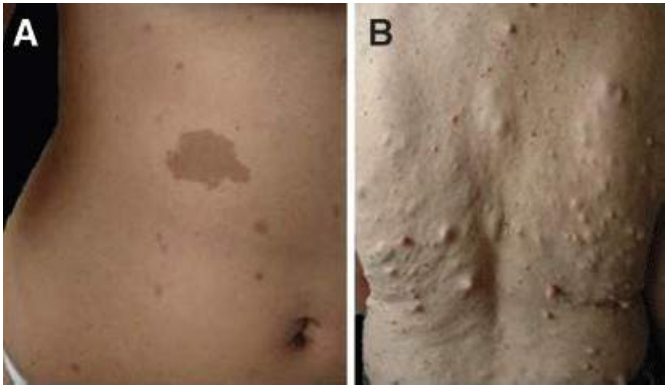



Figura 26.159 Neurofibromatose do tipo 1. **A.** Manchas café com leite. **B.** Neurofibromas cutâneos. (Cortesia do Prof. Luiz Oswaldo Carneiro Rodrigues, Belo Horizonte-MG.)

Na NF1, destacam-se os neurofibromas plexiformes que envolvem os grandes troncos nervosos, os neurofibromas dérmicos e os que envolvem as vísceras (neurofibromatose visceral). Ao contrário dos neurofibromas comuns, os plexiformes exibem risco maior (10%) de sofrer transformação maligna. O tumor maligno da bainha do nervo periférico (TMBNP) ocorre

em idade mais precoce na NF1 e pode exibir elementos heterólogos, como diferenciação rabdomioblástica (tumores de Tritão), ou outros elementos (cartilagem, osso, epitélio glandular). A neurofibromatose visceral compromete com maior frequência o trato gastrointestinal superior (esôfago, estômago e duodeno), em forma de múltiplos neurofibromas localizados ou plexiformes, podendo ainda acometer gânglios nervosos (ganglioneuromatose). A maioria dos gliomas na NF1 é constituída pelo astrocitoma pilocítico do nervo óptico, sendo característica da NF1 a apresentação bilateral desses tumores. Astrocitoma difuso e glioblastoma podem associar-se à NF1, porém são mais raros. As manifestações da NF1 no SNC incluem ainda macrocefalia, epilepsia, hidrocefalia por estenose do aqueduto cerebral e neuropatias.

Deformidades ósseas na coluna vertebral podem ocasionar escoliose; comprometimento dos ossos longos pode resultar em baixa estatura. Na artéria renal, displasia fibromuscular pode obstruir o fluxo sanguíneo e causar hipertensão renovascular. Maior incidência de aneurismas também é descrita na NF1. Pacientes com NF1 exibem risco maior de desenvolver tumores endócrinos, como feocromocitoma e tumores carcinoides de localização não usual (no duodeno, em vez do apêndice, onde são mais comuns). Leucemia mieloide crônica na infância, rabdomiossarcoma e xantogranulomas cutâneos são outras manifestações.

▶ **Neurofibromatose tipo 2 (NF2).** Também de transmissão autossômica dominante, a NF2 caracteriza-se por lesões neoplásicas e displásicas das células de Schwann (schwannomas e schwannoses), células meningoteliais (meningiomas e meningoangiomatoses), células gliais (astrocitomas e ependimomas intramedulares e hamartomas gliais), além de opacificação do cristalino e calcificações cerebrais. Schwannomas vestibulares bilaterais são diagnósticos da doença. A incidência é de 1:40.000 nascimentos; em cerca de 50% dos casos, não há história familial de NF2, sendo a doença causada por mutações novas. O gene *NF2* localiza-se no cromossomo 22q12.2 e codifica a proteína merlina, que conecta a membrana citoplasmática com a actina do citoesqueleto. São conhecidas diversas mutações germinativas ou somáticas no gene, sustentando a hipótese de o *NF2* ser gene supressor de tumor. Em contraste com as mutações somáticas, que podem ocorrer por quase toda a extensão do gene, as mutações germinativas ocorrem, preferencialmente, nos éxons 1 a 8, particularmente no éxon 2, representadas por mutações pontuais.

Os critérios diagnósticos da NF2 baseiam-se nos seguintes elementos: (1) schwannomas bilaterais do VIII nervo craniano; ou (2) um parente de primeiro grau com NF2 e, também, schwannoma vestibular unilateral, ou dois dos seguintes sinais: meningioma, schwannoma, glioma, opacidade subcapsular do cristalino posterior ou calcificação cerebral; ou (3) dois dos seguintes sinais: schwannoma vestibular unilateral, meningiomas múltiplos, schwannoma, glioma, neurofibroma, opacidade subcapsular do cristalino posterior, ou calcificação cerebral.

Schwannomatose é afecção rara em que o indivíduo desenvolve múltiplos schwannomas espinhais, cranianos e cutâneos, porém sem apresentar schwannomas vestibulares ou outras manifestações da NF2. Os schwannomas tendem a localizar-se em um lado (dimídio) do corpo ou membro e são geralmente dolorosos. A doença é causada também por anormalidades no gene *NF2*, em geral de forma esporádica ou, mais raramente, familial, com herança autossômica dominante.

Síndrome de von Hippel-Lindau

Doença hereditária de transmissão autossômica dominante, a síndrome de von Hippel-Lindau caracteriza-se por hemangioblastoma no SNC (ver Figuras 26.148 e 26.149) e na retina, carcinoma renal de células claras, feocromocitoma, cistos pancreáticos e renais e tumores no ouvido interno. A síndrome resulta de mutação germinativa no gene supressor de tumor *VHL*, localizado no cromossomo 3p25-26. A proteína VHL participa na regulação da angiogênese e no ciclo celular.

Esclerose tuberosa

A esclerose tuberosa engloba um conjunto de doenças de herança autossômica dominante caracterizado por hamartomas e neoplasias benignas que afetam tanto o SNC quanto vários outros tecidos. No SNC, as manifestações principais incluem hamartomas corticais também chamados túberes, hamartomas glioneuronais subcorticais, nódulos subependimários geralmente próximos ao forame interventricular e astrocitoma de células gigantes subependimário. Entre as manifestações não neurais estão: (1) lesões cutâneas, como angiofibromas da face, *peau chagrin* (hamartomas fibrosos) e fibromas subungueais; (2) tumores viscerais (rabdomiomas cardíacos, pólipos intestinais, linfangioleiomiomatose pulmonar e angiomiolipomas renais).

O túber aparece como uma área de alargamento dos giros, que se tornam distorcidos, duros, com aspecto de tuberosidades (Figura 26.160). A superfície cortical é levemente rugosa e mais pálida do que o córtex normal. Aos cortes, além da palidez há apagamento do limite entre as substâncias cinzenta e branca. Histologicamente, o túber é formado por células volumosas, às vezes multinucleadas, semelhantes a astrócitos bizarros, ricamente fibrilares. Imuno-histoquímica e microscopia eletrônica mostram que essas células se originam possivelmente de diferenciação anômala, exibindo natureza astrocitária e neuronal. Essas mesmas células são encontradas nos nódulos subependimários.

Figura 26.160 Esclerose tuberosa. Aspecto macroscópico do túber na superfície cerebral.

A síndrome é causada por mutações germinativas nos genes *TSC1* e *TSC2*. Aproximadamente 50% dos pacientes não têm história familial, indicando alta taxa de mutações novas. Em famílias afetadas, a herança segue padrão autossômico dominante, com alta penetrância e considerável variabilidade fenotípica. O gene *TSC1* localiza-se no cromossomo 9q34 e produz a proteína citoplasmática *hamartina*, de função ainda desconhecida. Mutações nesse gene ocorrem em 13% dos casos, resultando em uma proteína truncada. O gene *TSC2*, que parece atuar como supressor tumoral, localiza-se no cromossomo 16p13.3 e codifica a proteína *tuberina*, cuja expressão sobrepõe-se à expressão da proteína hamartina, com alguns dados indicando que as duas interagem entre si no citoplasma.

Autores e seus tópicos

José Eymard Homem Pittella. Reações e lesões básicas dos neurônios e células gliais, Alterações morfológicas do encéfalo na síndrome de hipertensão intracraniana, Traumatismos cranioencefálicos, Infecções, Doenças desmielinizantes primárias, Doenças nutricionais, Demências (doença de Alzheimer e demência vascular), Neoplasias (exceto Tumores neuronais e neuronais-gliais mistos, Biologia molecular dos tumores do SNC e Síndromes de tumores hereditários).

Sérgio Rosemberg. Anomalias congênitas, Patologia perinatal, Doenças lisossômicas, Doenças peroxissomiais, Doenças mitocondriais, Leucodistrofias, Doença de Lafora, Distrofia neuroaxonal infantil, Neurodegeneração associada à pantotenatocinase, Doença de Wilson, Aminoacidopatias, Doenças neurodegenerativas da infância, Encefalopatias espongiformes transmissíveis.

Myriam Dumas Hahn. Doenças circulatórias.

Leila Chimelli. Intoxicações, Nervos periféricos, Tumores neuronais e neuronais-gliais mistos.

Lea Tenenholz Grinberg, Helmut Heinsen. Demências (Sinucleinopatias, taupatias, TDP-43patias e proteinopatias com expansão poliglutamínica, Demência com corpos de Lewy, Degeneração lobar frontotemporal) e Doenças do movimento.

Luciano Neder. Neoplasias (exceto Tumores neuronais e neuronais-gliais mistos). Biologia molecular dos tumores do SNC, Síndromes de tumores hereditários.

▸ Leitura complementar

ALAFUZOFF, I, ARZBERGER, T, AL-SARRAJ, E *et al.* Staging of neurofibrillary pathology in Alzheimer's disease: a study of the BrainNet Europe Consortium. *Brain Pathol, 18*:484-96, 2008.

ALAFUZOFF, I, GELPI, E, AL- SARRAJ, S *et al*. The need to unify neuropathological assessments of vascular alterations in the ageing brain: multicentre survey by the BrainNet Europe consortium. *Exp Gerontol, 47*:825-33, 2012.

BLÜMCKE, I, THOM, M, ARONICA, E, *et al*. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: A consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia, 52*:158-74, 2011.

BOLON, B, GARMAN, RH, PARDO, ID *et al.* Recommended practices for sampling and processing the nervous system (brain, spinal cord, nerve, and eye) during nonclinical general toxicity studies. *Toxicol Patho, 41(7)*:1028-48, 2013.

BURGER, PC, SCHEITHAUER, BW. *Tumors of the Central Nervous System*. AFIP Atlas of Tumor Pathology. Fourth Series, Washington, Armed Forces Institute of Pathology, 2007.

BURGER, PC, SCHEITHAUER, BW. *Diagnostic Pathology: Neuropathology*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2012.

CAIRNS, NJ, BIGIO, EH, MACKENZIE, IRA *et al.* Neuropathologic diagnostic and nosologic criteria for frontotemporal lobar degeneration: consensus of the Consortium for Frontotemporal Lobar Degeneration. *Acta Neuropathol,* 114:5-22, 2007.

CASTRO-COSTA, CM, ARAÚJO, AQ, BARRETO, MM *et al*. Proposal for diagnostic criteria of tropical spastic paraparesis/HTLV-1-associated myelopathy (TSP/HAM). *AIDS Res. Hum. Retroviruses, 22*:931-935, 2006.

CHANG, X, SHI, L, GAO, F *et al*. Genomic and transcriptome analysis revealing an oncogenic functional module in meningiomas. *Neurosurg Focus 35*:E3, 2013.

CHIMELLI, L. A morphological approach to the diagnosis of protozoal infections of the central nervous system. *Patholog Res*

Int, 2011:290853.doi: 10.4061/2011/290853.

EASTON, JD, SAVER, JL, ALBERS, GW *et al.* Definition and evaluation of transient ischemic attack: a scientific statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association Stroke Council; Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia; Council on Cardiovascular Radiology and Intervention; Council on Cardiovascular Nursing; and the Interdisciplinary Council on Peripheral Vascular Disease. *Stroke, 40*:2276–93, 2009.

ELLISON, D, LOVE, S, CHIMELLI, L *et al. Neuropathology. A Reference Text of CNS Pathology*. 3rd ed. Edinburgh, Elsevier/Mosby, 2013.

FUZII, HT, DIAS, GAS, BARROS, RJS *et al.* Immunopathogenesis of HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis (HAM/TSP). *Life Sciences, 104*:9-14, 2014.

GIANNINI, C, DOGAN, A, SALOMÃO, DR. CNS lymphoma: a practical diagnostic approach. *J Neuropathol Exp Neurol, 73*:478-94, 2014.

GILES, MF, ALBERS, GW, AMARENCO, P *et al*. Early stroke risk and ABCD2 score performance in tissue- vs time-defined TIA: A multicenter study. *Neurology 77*:1222–1228, 2011.

GOLDEN, JA, HARDING, BN (eds.). *Pathology and Genetics. Developmental Neuropathology*. Basel, ISN Neuropath Press, 2004.

GOUW, AA, SEEWANN, A, VAN DER FLIER, WM *et al.* Heterogeneity of small vessel disease: a systematic review of MRI and histopathology correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry, 82*:126-135, 2011.

GRAY, F (ed.). *Atlas of the Neuropathology of HIV Infection*. Oxford, Oxford University Press, 1993.

GRAY, F, DUYCKAERTS, C, DE GIROLAMI, H (eds.). *Escourolle & Poirier's Manual of Basic Neuropathology.* 5th ed. Oxford, Oxford University Press, 2014.

GRINBERG, LT, HEINSEN, H. Toward a pathological definition of vascular dementia. *J Neurol Sci, 299*:136-8, 2010.

KARSY, M, HUANG, T, KLEINMAN, G, KARPEL-MASSLER, G. Molecular, histopathological, and genomic variants of glioblastoma. *Front Biosci 19*:1065-87, 2014.

KOVACS, G (ed.). *Neuropathology of Neurodegenerative Diseases*. A Practical Guide. Cambridge, Cambridge University Press, 2015.

LI, KK, LAU, KM, NG, HK. Signaling pathway and molecular subgroups of medulloblastoma. *Int J Clin ExpPathol 6*:1211-22, 2013.

LOUIS, DN, OHGAKI, H, WIESTLER, OD, CAVENEE, WK (eds.). *WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System*. Lyon, International Agency for Research on Cancer Press, 2007.

LOUIS, DN, PERRY, P, BURGER, P *et al*. International Society of Neuropathology-Haarlem Consensus Guidelines for Nervous System Tumor Classification and Grading. *Brain Pathol, 24*:429-35, 2014.

LOVE, S, PERRY, A, IRONSIDE J, BUDKA, H. (eds.). *Greenfield's Neuropathology*. 9th. ed. London, CRC Press, 2015.

MATSUURA, E, KUBOTA, R, TANAKA, Y *et al.* Visualization of HTLV-1-specific cytotoxic T lymphocytes in the spinal cord of patients with HTLV-1-associated myelopathy/tropical spastic paraparesis. *J Neuropathol Exp Neurol, 74*:2-14, 2015.

McKEE, AC, DANESHVAR, DH, ALVAREZ, VE, STEIN, TD. The neuropathology of sport. *Acta Neuropathol, 127*:29-51, 2014.

MCKEITH, I, DICKSON, D, LOWE, J *et al.* Dementia with Lewy bodies: diagnosis and management: third report of the DLB Consortium. *Neurology, 65*:1863-72, 2005.

MLAKAR, J, KORVA, M, TUL, N *et al*. Zika virus associated with microcephaly. *N Engl J Med.* February 10, 2016, DOI:10.1056/NEJMoa1600651.

MONTINE, TJ, PHELPS, CH, BEACH, TG *et al*. National Institute on Aging-Alzheimer's Association guidelines for the neuropathologic assessment of Alzheimer's disease: a practical approach. *Acta Neuropathol, 123*:1-11, 2012.

MOZAFFARIAN, D, BENJAMIN, EJ, GO, AS *et al.;* American Heart Association Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart disease and stroke statistics-2015 update: a report from the American Heart Association. *Circulation, 131*:434-41, 2015.

NELSON, PT, ALAFUZOFF, I, BIGIO, EH *et al.* Correlation of Alzheimer disease neuropathologic changes with cognitive status: a review of the literature. *J Neuropathol Exp Neurol, 71*:362-81, 2012.

NOBUSAWA, S, HIRATO J, YOKOO H. Molecular genetics of ependymomas and pediatric diffuse gliomas: a short review. *Brain Tumor Pathol 31*:229-33, 2014.

NOUSHMEHR, H, WEISENBERGER, DJ, DIEFES, K *et al.;* Cancer Genome Atlas Research Network. Identification of a CpG island methylator phenotype that defines a distinct subgroup of glioma. *Cancer Cell, 17*:510-22, 2010.

OSTROM, QT, GITTLEMAN, H, LIAO, P *et al.* Statistical report: primary brain and central nervous system tumors diagnosed in the United States in 2007-2011. *Neuro-Oncol, 16*:iv1-iv63, 2014. doi:10.1093/neuonc/nou223

PAN AMERICAN HEALTH ORGANIZATION/WORLD HEALTH ORGANIZATION. Epidemiological Update: Neurological syndrome, congenital anomalies and Zika virus infection. 17 January, Washington, D.C.: PAHO/WHO; 2016.

PITTELLA, JEH. *Pathology of CNS Parasitic Infections*. In: Garcia, HH, Tanowitz, HB, DelBrutto OH (eds.). *Handbook of*

Clinical Neurology. Vol. 114. Amsterdam, Elsevier, 2013.
PRAYSON, RA. *Neuropathology.* 2nd. ed. Philadelphia, Elsevier/Saunders, 2012.
ROSEMBERG, S. *Neuropediatria.* São Paulo, Sarvier, 2 ed. 2010.
SACCO, RL, KASNER, SE, BRODERICK, JP *et al.;* American Heart Association Stroke Council, Council on Cardiovascular Surgery and Anesthesia Council on Cardiovascular Radiology and Intervention, Council on Cardiovascular and Stroke Nursing, Council on Epidemiology and Prevention, Council on Peripheral Vascular Disease, Council on Nutrition, Physical Activity and Metabolism. An updated definition of stroke for the 21st century: a statement for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke, 44*:2064-89, 2013.
SAHM, F, REUSS, D, KOELSCHE, C *et al.* Farewell to oligoastrocytoma: in situ molecular genetics favor classification as either oligodendroglioma or astrocytoma. *Acta Neuropathol, 128*:551-9, 2014.
THAL, DR, RÜB, U, ORANTES, M, BRAAK, H. Phases of Aβ-deposition in the human brain and its relevance for the development of AD. *Neurology, 58*:1791-800, 2002.
VALLAT J-M, WEIS, J. (eds.) *Peripheral Nerve Disorders: Pathology and Genetics*. Oxford, Wiley Blackwell/International Society of Neuropathology, 2014.

27

Sistema Osteoarticular

Gil Patrus Pena ■ José de Souza Andrade-Filho

Ossos

As doenças osteoarticulares são muito diversas quanto a natureza, etiologia e repercussões. As anomalias da forma dos ossos ou do esqueleto, em geral de causa genética, podem estar relacionadas com o processo de modelação óssea (disostoses) ou com a diferenciação do tecido (osteocondrodisplasias). Quando as alterações ósseas estão associadas a distúrbios metabólicos sistêmicos, fala-se em osteodistrofias. Distúrbios circulatórios podem originar infarto ósseo e osteonecrose. Inflamações ósseas (osteomielites) são geralmente de causa infecciosa. Traumatismos nos ossos causam com frequência fraturas, que são lesões muito comuns na prática médica. Fraturas patológicas são as que ocorrem no tecido ósseo debilitado por outras doenças e surgem após traumatismos mínimos ou inaparentes. Os diferentes tipos celulares que participam da composição do tecido ósseo podem originar neoplasias diversas, benignas ou malignas. Os ossos são também sede frequente de metástases de cânceres epiteliais (carcinomas) como mesenquimais (sarcomas). Outras alterações produzem massas ou sinais radiológicos que podem confundir-se com neoplasias, constituindo um grupo de lesões pseudoneoplásicas. Todos esses grupos de afecções serão abordados a seguir. Antes, porém, serão comentados brevemente alguns aspectos da normalidade.

▸ Estrutura e função

O sistema esquelético, originado do mesênquima embrionário, tem como funções locomoção, suporte, postura e proteção de tecidos moles e órgãos. O esqueleto humano é formado por 206 ossos e por articulações. Anatomicamente, o esqueleto é dividido em: (a) axial, incluindo o crânio, a coluna vertebral, as costelas e o esterno, além do osso hioide; (b) apendicular ou periférico, que compreende os membros superiores e inferiores e a pelve. O esqueleto acral é constituído pelos ossos das mãos e dos pés. Os ossos são estruturas a um mesmo tempo duras e resistentes à tensão. Conforme o tamanho e a forma, os ossos são classificados em chatos e tubulares, os últimos podendo ser longos ou curtos. Nos ossos longos, existem três regiões: epífise, metáfise e diáfase. As epífises correspondem à região entre a cartilagem articular e a placa de crescimento. A metáfise situa-se entre a placa de crescimento e a porção do osso onde o diâmetro diminui de forma mais significativa. A diáfase é o segmento tubular, de diâmetro mais constante, situado entre as duas metáfises (Figura 27.1).

O *tecido ósseo*, com várias células e matriz óssea que o fazem altamente resistente, é também armazenador de íons cálcio, fosfato e outros, compondo os ossos e os complexos osteocondrais. O tecido ósseo apresenta-se sob dois tipos macroscópicos: (a) tecido ósseo compacto, na região periférica dos ossos, a cortical; (b) tecido esponjoso ou trabecular, com rede de trabéculas e espaços intercomunicantes, de localização central, na cavidade medular, abrigando a medula óssea (Figura 27.1). As superfícies ósseas interna e externa são revestidas, respectivamente, pelo endósteo e periósteo. Este constitui membrana de grande importância para a integridade dos ossos e apresenta região periférica de tecido fibroso denso e, internamente, o câmbio, que é vascularizado e contém fibroblastos e osteoblastos com função de nutrição e síntese óssea. Em muitos processos patológicos em que há enfraquecimento ou perda do osso cortical, o periósteo responde com neoformação óssea subperióstea (reação periosteal).

Microscopicamente, existem tipos diferentes de tecido ósseo, mais bem identificados sob luz polarizada. O tecido ósseo *primário*, imaturo, fibroso ou trançado, tem fibras colágenas com disposição irregular, não organizada. Embora contenha maior quantidade de minerais, estes são depositados desorganizadamente em relação às fibras colágenas; é encontrado em locias de crescimento ósseo rápido: em fetos, calo ósseo, osteomielites, tumores ósseos e doença de Paget óssea. O tecido ósseo *secundário*, maduro, haversiano ou lamelar, mostra disposição das fibras colágenas em lamelas paralelas ou concêntricas em torno dos canais de Havers, formando osso compacto ou esponjoso (Figura 27.2). O *osteoide* caracteriza-se por matriz não mineralizada com fibras colágenas tipo I, especializadas, formada por osteoblastos; tem aspecto amorfo e é eosinofílico, sendo encontrado no calo ósseo até a quarta semana e nos tumores formadores de tecido ósseo.

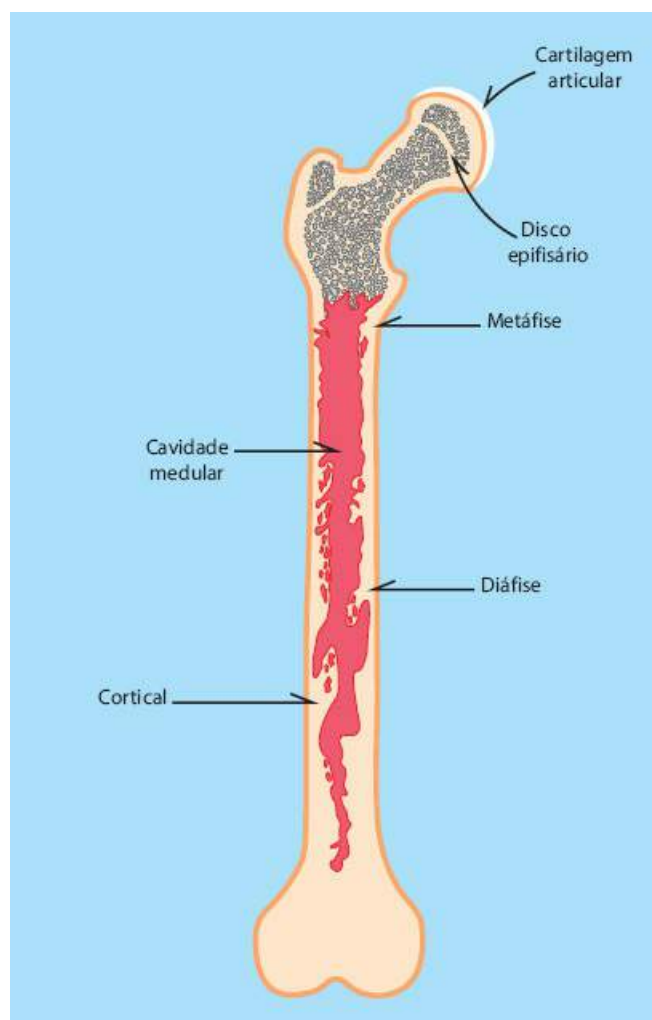



Figura 27.1 Representação esquemática de um osso longo e sua estrutura.

O tecido ósseo tem dois componentes: células e matriz (orgânica e inorgânica). As células osteoprogenitoras são capazes de se diferenciar em células que originam tecidos ósseo, cartilaginoso, fibroso e tipos intermediários osteocondroide, fibrocondroide e osteofibrocondroide. Os *osteoblastos* sintetizam elementos da matriz óssea e possuem alto teor de fosfatase alcalina; arranjam-se em fileiras na periferia da superfície óssea e, quando aprisionados em lacunas na matriz mineralizada, tornam-se *osteócitos*, que possuem canalículos de comunicação com as células adjacentes e a superfície óssea, para transporte de nutrientes e metabólitos. Os osteócitos atuam na formação, mineralização e manutenção da matriz. *Osteoclastos* são células gigantes multinucleadas que medem 20 a 100 µm e possuem 2 a 100 núcleos; formam-se pela fusão sincicial de monócitos circulantes especializados (do sistema fagocitário mononuclear). Encontrados nas lacunas de Howship, são ricos em fosfatase ácida e colagenases e participam da remodelação óssea e da homeostase do cálcio, uma vez que apresentam receptores para paratormônio (PTH) e calcitonina.

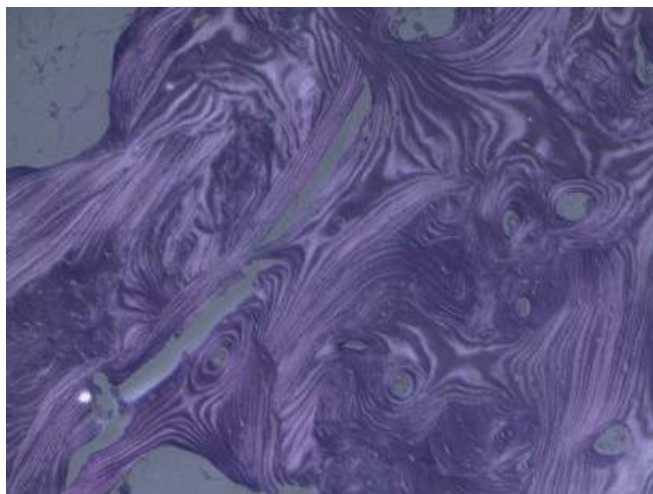



Figura 27.2 Fotomicrografia de tecido ósseo lamelar sob luz polarizada. Linhas paralelas ou concêntricas de colágeno, refletindo a deposição ordenada da matriz.

A parte orgânica da matriz óssea é constituída predominantemente por fibras colágenas tipo I e, em menor quantidade, tipo V, por substância fundamental amorfa, por outras proteínas como proteoglicanos, fosfoproteínas, proteína morfogenética

do osso, sialoproteína, proteolipídeo ósseo, osteonectina e osteocalcina, além de enzimas, hormônios e outros metabólitos necessários ao metabolismo do tecido ósseo. A parte inorgânica contém íons fosfato e cálcio e, em menor quantidade, bicarbonato, magnésio, potássio, sódio e citrato. O cálcio e o fósforo são encontrados em forma de cristais de hidroxiapatita [$Ca_{10}(PO_4)_6(OH)_2$], que formam pequenas agulhas ou placas alinhadas paralelamente ao longo das fibras colágenas. Esses complexos estão envoltos em substância fundamental amorfa, íons e água, que facilitam as trocas entre seus elementos. A dureza e a resistência do tecido ósseo resultam desse arranjo peculiar de hidroxiapatita e colágeno. São encontradas também pequenas quantidades de fluoreto, que contribui para o endurecimento dos ossos e dentes.

A osteogênese a partir das células osteoprogenitoras realiza-se por dois processos: (1) *ossificação endocondral*, por meio da formação de um modelo produzido por condrócitos, que originam matriz cartilaginosa calcificada, a qual é remodelada em osso (p. ex., ossos longos); (2) *ossificação intramembranosa*, com formação de tecido ósseo a partir de uma membrana conjuntiva fibrosa, sem modelo cartilaginoso prévio (ossos da calota craniana). O tecido ósseo tem também capacidade de crescimento e de remodelação por meio de reabsorção e neoformação, processos mais evidentes e intensos durante o crescimento. Ao longo deste, ocorre modificação da estrutura anatômica do osso, fortalecendo regiões mais requisitadas (que suportam maiores tensões e estão sujeitas a sobrecarga de peso) e que requerem maior resistência. Esse processo atinge o auge entre 30 e 40 anos, quando se estabelece equilíbrio entre as taxas de reabsorção e neoformação, observando-se, a partir daí, predomínio progressivo da reabsorção óssea. A remodelação óssea pode ser evidenciada morfologicamente pela presença de linhas cementantes, que são contornos basofílicos que demarcam áreas onde se completou a reabsorção óssea e a partir das quais a neoformação óssea começou. Pela remodelação, o tecido ósseo pode ainda controlar a homeostase mineral, juntamente com os rins e os intestinos.

Não obstante a sua rigidez, o tecido ósseo é metabolicamente muito ativo, participando da regulação dos níveis de cálcio e fosfato do organismo. Por isso mesmo, doenças ósseas podem não raramente ter repercussões sistêmicas.

O *tecido cartilaginoso* é avascular e sem nervos e tem como principal propriedade a produção de uma matriz em estado de gel, sólida, com elasticidade e condições de deslizamento e suporte; participa ainda da formação e do crescimento dos ossos longos. Existem três tipos: (a) *cartilagem hialina*, a mais comum, de cor branco-azulada, translúcida, constituída por colágeno tipo II e encontrada no nariz, na traqueia, nos brônquios, nas costelas e na epífise de ossos longos, onde, por meio do disco epifisário, é responsável pelo crescimento em comprimento desses ossos; (b) *cartilagem elástica*, que é amarelada, tem grande quantidade de fibras elásticas e está presente no pavilhão auricular, no conduto auditivo externo, na epiglote e na laringe; (c) *cartilagem fibrosa* ou *fibrocartilagem*, formada predominantemente por fibras colágenas tipo I dispostas em feixes paralelos ao eixo das forças de tração, sendo encontrada nos discos intervertebrais e nos pontos de inserção óssea de tendões, ligamentos, meniscos e sínfise pubiana.

O tecido cartilaginoso é formado por matriz abundante composta de substância fundamental amorfa com quantidade variada de colágeno tipos I e II, fibras elásticas, proteoglicanos (condroitina-sulfato 4 e 6, ceratossulfato) ligados a ácido hialurônico, condronectina e água de solvatação. Apresenta ainda duas células capazes de divisão: *condroblasto*, derivado de uma célula mesenquimal primitiva, que, após uma ou duas divisões e completamente circundado por matriz, origina o *condrócito*. Este fica situado em lacunas e é responsável pela manutenção da integridade da matriz cartilaginosa; é elíptico ou arredondado e forma agregados de duas a oito células. O pericôndrio é constituído por uma camada de tecido fibroso denso com colágeno tipo I, vasos sanguíneos e linfáticos e reveste todas as cartilagens, exceto a articular. Sua função é nutrir e oxigenar a cartilagem; suas células fusiformes diferenciam-se em condroblastos.

▸ Alterações genéticas do esqueleto

A nomenclatura das anormalidades de formação do esqueleto definia disostoses como malformações de ossos individuais, isoladamente ou em combinação, e osteocondrodisplasias como alterações do desenvolvimento e crescimento do tecido ósseo e/ou cartilaginoso. Entendidas como malformações, as *disostoses* podem ser definidas como um *defeito morfológico de um órgão, parte de um órgão ou uma região maior do corpo, resultante de um processo anormal intrínseco do desenvolvimento*. Malformações podem resultar também de alteração extrínseca do processo normal do desenvolvimento, neste caso secundária, denominadas *deformações*; estas ocorrem por interrupção ou interferência extrínseca no processo de desenvolvimento originalmente normal. As *displasias* são definidas como *organização anormal das células no tecido e suas consequências morfológicas*. Tais conceitos são análogos aos de transtornos que ocorrem em outros órgãos e sistemas. No sistema urogenital, por exemplo, diferentes malformações podem ocorrer por falhas em uma etapa do desenvolvimento do órgão (agenesias, rim em ferradura); nos rins, as displasias resultam da organização anormal das células no tecido (displasias renais); deformações renais são alterações secundárias (p. ex., hidronefrose decorrente da estenose na junção pielocalicial).

As alterações congênitas e genéticas do esqueleto formam um grupo de numerosas doenças com manifestações variadas. Embora raras como doenças individuais, em conjunto podem acometer número significativo de indivíduos, com morbidade e mortalidade consideráveis. As manifestações clínicas são heterogêneas, incluindo baixa estatura, malformações e deformidades. A gravidade do quadro varia entre os indivíduos, desde distúrbios menores e limitados, até morte intrauterina ou no período neonatal; nos que sobrevivem, podem surgir complicações secundárias à deformidade esquelética e alterações em outros órgãos e sistemas.

Diferentes classificações podem ser usadas para organizar as numerosas entidades. Os critérios adotados para a distinção e a classificação das doenças do esqueleto eram fundamentalmente clínicos (padrão de crescimento, idade no início do retardo do crescimento, presença e natureza de alterações nas proporções do corpo) associados a aspectos radiográficos. A partir do entendimento da patogênese de muitas dessas lesões, com a elucidação dos fenômenos moleculares e das alterações genéticas envolvidos, tais afecções puderam ser mais bem caracterizadas, possibilitando que as entidades nosológicas pudessem ser catalogadas. As proposições de classificação mais recentes partem dessas anormalidades, desdobrando-as em categorias a partir de parâmetros clínicos (auxiliando o diagnóstico e a escolha dos exames laboratoriais apropriados ao caso), radiológicos (organizando achados e sinais radiológicos, de modo a orientar o diagnóstico) e patogenéticos (úteis para propósitos de pesquisa, definição de genes candidatos e exames moleculares). Na revisão de 2010 do Nosology Group of The International Skeletal Dysplasia Society, foram listadas 456 condições distintas, separadas em 40 grupos, de acordo com elementos moleculares, bioquímicos e/ou radiológicos. Em 316 das entidades descritas, foram mapeadas mutações em 226 genes, incluindo condições mais comuns, recorrentes, e mutações "privadas", descritas em famílias ou indivíduos isolados. A seguir, será feita a descrição geral dos grandes grupos de alterações do esqueleto: disostoses, deformações e displasias, embora os limites entre esses subgrupos nem sempre sejam bem definidos. As alterações genéticas humanas (do esqueleto e de outros sistemas) estão catalogadas em um banco de dados denominado MIM (*Mendelian Inheritance in Man*), em que cada entrada recebe uma numeração. Uma versão *online* do banco de dados (OMIM) está disponível na National Library of Medicine (NLM) e no National Center for Biotechnology Information (NCBI), no *site* www.pubmed.com, onde o leitor poderá encontrar mais informações e outras referências sobre os genes envolvidos e as suas manifestações.

■ Disostoses

A formação dos ossos inicia-se com o aparecimento de células diferenciadas a partir de células embrionárias, fenômeno que sofre influência de diversos fatores. Algumas proteínas e outras substâncias atuam como sinalizadoras, por meio de receptores, originando sinais sobre a posição da célula no tecido. Os fatores sinalizadores regulam a proliferação, migração, apoptose, diferenciação e função de cada tipo celular. A maioria dos sinalizadores é expressa apenas durante período limitado da embriogênese. As disostoses resultam de defeitos transitórios nos processos de sinalização e padronização do esqueleto, durante a organogênese. Uma vez que a expressão gênica ocorre apenas transitoriamente, regulando processos específicos, a malformação corresponde ao estágio do desenvolvimento relacionado com o defeito molecular. Clinicamente, as alterações podem ser assimétricas, não sendo o nanismo uma manifestação usual.

Nas disostoses, que resultam da falta ou do excesso de formação dos modelos membranoso e cartilaginoso, a constituição histológica dos tecidos ósseo e cartilaginoso não fica alterada. Em consequência, surgem anomalias anatômicas, isoladas ou de vários ossos, mas sem alterações histológicas. Tais defeitos traduzem-se por posição anômala, fusão ou falta de soldadura de uma ou mais peças ósseas, acompanhadas, muitas vezes, de alterações dos tecidos moles adjacentes; podem resultar, por exemplo, na falta de um dedo (*adactilia*) ou em dedo extranumerário (*polidactilia*). A *sindactilia* é a fusão de dedos das mãos ou dos pés. *Clinodactilia* é o desvio lateral do dedo. Ausência de um membro constitui a *amelia*. Quando há falha no desenvolvimento dos ossos longos do membro, com a presença de mão ou pé ou dedos, fala-se em *focomelia*; nesses casos, mãos ou dedos implantam-se diretamente no ombro ou no braço. Em conjunto, tais alterações formam síndromes, às vezes designadas pelo nome do autor que primeiro as descreveu.

Exemplos de alterações relacionadas com defeitos de sinalização incluem a *síndrome de Apert* (MIM n. 101200; alteração congênita caracterizada primariamente por craniossinostose, hipoplasia da face média e sindactilia das mãos e dos pés, com tendência a fusão das estruturas ósseas) e a *síndrome de Crouzon* (MIM n. 123500; doença de herança autossômica dominante em que há craniossinostose e alterações secundárias dos ossos e da estrutura facial; aspectos comuns incluem hipertelorismo, exoftalmia, estrabismo externo, nariz em bico de papagaio, lábio superior curto, maxila hipoplásica e prognatismo mandibular relativo; Figura 27.3). Tais síndromes relacionam-se com mutações no gene do receptor do fator de crescimento 2 de fibroblastos (MIM n. 176943), que é essencial na sinalização da proliferação, migração e diferenciação celulares, fundamentais em determinada etapa do desenvolvimento do tecido ósseo.

■ Malformações secundárias (deformidades)

Substâncias tóxicas ou agentes infecciosos a que o embrião fica exposto em determinada fase do desenvolvimento podem resultar em malformações secundárias por interferência no processo de formação tecidual. Em geral, a atuação desses fatores é também limitada no tempo, de maneira análoga ao que ocorre nas alterações nos genes envolvidos nos processos de sinalização. Neste grupo de anormalidades, a embriopatia relacionada com exposição intrauterina à talidomida, que resulta em diferentes formas de amelia, é o exemplo mais notório.

Deformação pós-natal do tecido ósseo pode relacionar-se também com neuropatias, traumatismos e infecções. Exemplos são as deformações produzidas pela poliomielite, a sindactilia cicatricial (queimaduras) e a destruição de corpos vertebrais em processos tumorais ou infecciosos (mal de Pott).

■ Osteocondrodisplasias

Defeitos em genes expressos no período pré-natal e que continuam a se expressar após o nascimento levam a *displasias*.

As displasias são alterações no tecido ósseo encontradas em todos os sítios em que o gene mutado é expresso. As alterações são predominantemente simétricas, sendo o nanismo comum. A expressão genética pode estar restrita ou variar quantitativamente, o que resulta em formas desproporcionais de baixa estatura (espinhais, rizomélicas, mesomélicas, acromélicas). Muitas displasias são causadas por defeitos moleculares que resultam em transtornos na proliferação e diferenciação celulares que continuam a se manifestar no período pós-natal, ocasionando alterações no crescimento e no desenvolvimento esqueléticos. Algumas ocorrem por erros em genes envolvidos no processo de sinalização; outras estão relacionadas com mutações em genes que regulam a função ou a estrutura celulares. Erros podem estar associados a funções celulares específicas (como a produção ou degradação da matriz, como em genes que codificam o colágeno). Diferentes mecanismos intracelulares de transporte, síntese e degradação de moléculas podem estar relacionados com algumas displasias.

Acondroplasia e outras displasias do tecido cartilaginoso

A *acondroplasia* (MIM n. 100800) manifesta-se por nanismo, em consequência de alterações na cartilagem de crescimento; é a forma mais frequente de nanismo com membros curtos (rizomélicos), com incidência estimada de 1:26.000 nascimentos. Embora hereditária, pais normais podem gerar acondroplásicos por mutação nova, estimada como responsável por 80% dos casos; esses casos estão relacionados com a idade paterna (pais com mais de 40 anos). Nos casos de transmissão hereditária, a acondroplasia tem herança autossômica dominante e é causada por mutação no gene que codifica o receptor do fator de crescimento 3 de fibroblastos (FGFR-3) (MIM n. 134934).

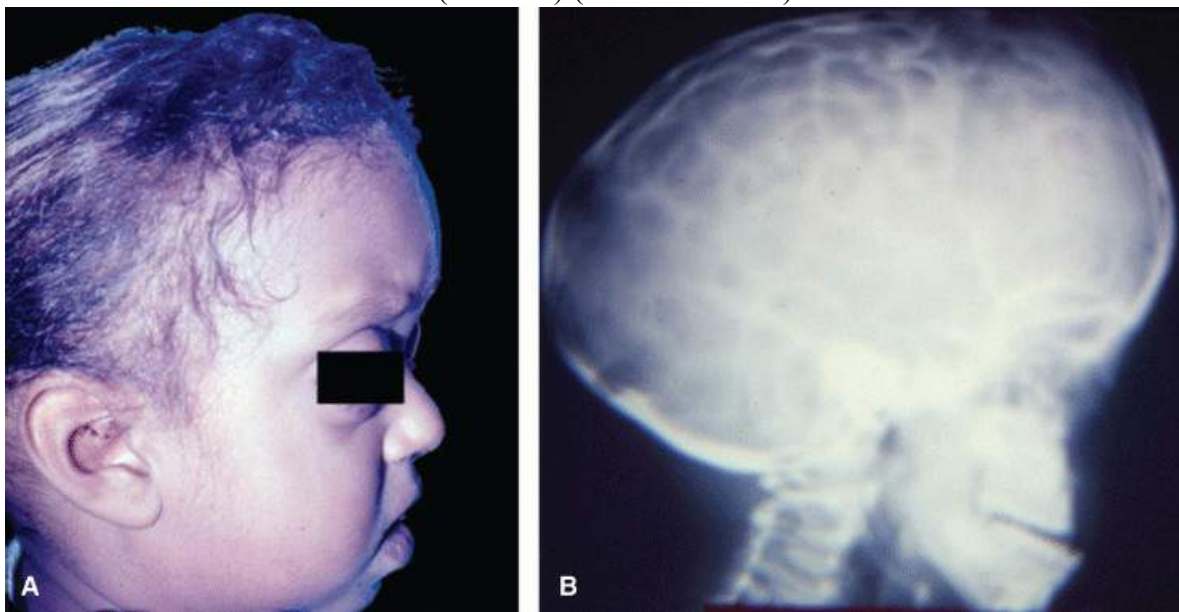



Figura 27.3 Síndrome de Crouzon. **A.** Aspecto clínico: deformidade craniana e exoftalmia. **B.** Aspecto radiográfico: aumento desproporcional do crânio, com áreas de rarefação óssea, por compressão dos giros cerebrais (aspecto de "tacho de cobre batido"). Hipoplasia da maxila e prognatismo relativo.

A lesão consiste no adelgaçamento das placas de crescimento dos ossos de desenvolvimento endocondral por retardo na maturação dos condrócitos. Permanece normal, porém, o crescimento aposicional a partir do pericôndrio. A matriz cartilaginosa pode também apresentar aspecto fibrilar e degeneração mucoide, sendo a zona que une a metáfise à epífise invadida por faixas fibrosas provenientes do periósteo. Essas alterações explicam a redução do crescimento longitudinal dos ossos longos, a espessura excessiva das diáfises e a distorção das extremidades por crescimento aposicional exagerado a partir do pericôndrio nas metáfises, caracterizando os anões acondroplásicos. Os ossos longos adquirem aspecto característico, "de cogumelo" ou de "trombeta".

O distúrbio é mais acentuado nos ossos com maior taxa de crescimento, como úmero, fêmur distal e tíbia proximal. A coluna vertebral cresce de modo desproporcional em relação aos membros, que são curtos; o crescimento das vértebras é irregular, às vezes com vértebras cuneiformes e outras deslocadas para trás. Como consequência, ocorrem lordose lombar exagerada, cifose dorsal e, às vezes, gibosidade e pressão sobre a medula e as raízes espinhais.

Na acondroplasia, os principais centros de ossificação da base do crânio, que normalmente se ossificam na idade adulta, ossificam-se na criança ou *in utero*, resultando em crânio relativamente aumentado e base craniana pequena, o que obriga o encéfalo a crescer para a frente e para cima, provocando abaulamento da porção anterior da cabeça e formação de bossas frontais. Forma-se também nariz em sela. O forame magno pode estar reduzido, provocando hidrocefalia. O prognatismo resulta do crescimento aparentemente normal da mandíbula. Essas alterações craniofaciais são tão constantes que os acondroplásicos parecem ser todos membros da mesma família. As mãos são curtas, quadradas, com os dedos do mesmo tamanho. O crescimento exagerado dos metacarpianos em relação às falanges induz desvio do primeiro dedo e do indicador na direção do rádio, e do anular e do quinto dedo para a ulna, caracterizando a *mão em tridente*. A massa muscular dá a impressão de ser muito vigorosa, porque os ossos longos são curtos. As funções intelectivas, endócrinas e sexuais são

normais.

Além do nanismo acondroplásico, o grupo das displasias da cartilagem de crescimento por mutações no gene *FGFR*-3 inclui: (a) nanismo tanatofórico (MIM n. 187600 e 187601) (Figura 27.4), incompatível com a vida, devido à associação de platispondilia e hipoplasia do tórax, levando à morte por insuficiência respiratória nas primeiras horas de vida; (b) hipocondroplasia (MIM n. 146000).

O *nanismo diastrófico* (MIM n. 222600), em que alterações da cartilagem somam-se às de escoliose grave, luxações e deformidade da orelha ("em couve-flor"), associa-se a mutação no gene *SLC26A2* (MIM n. 606718), que codifica uma proteína carreadora de sulfato. A *hipoplasia condropilosa* (cabelo e cartilagem) (MIM n. 250250) apresenta-se com membros inferiores curvos, mãos e pés curtos e cabelos finos, ralos e sem pigmentação. A cartilagem apresenta focos de degeneração e pequenos cistos. A doença, que se associa à síndrome de má absorção intestinal, está relacionada com mutação no gene *RMRP* (MIM n. 157660), que não é traduzido em proteína e codifica a porção RNA de uma ribonuclease mitocondrial.

Outras displasias caracterizam-se por hiperplasia, produzindo massas que penetram a região metafisária, resultando em deformidades; por isso, são denominadas *displasias metafisárias*: (1) doença de Jansen (MIM n. 156400), atribuída a mutações no gene *PTHR* (MIM n. 168468), que codifica o receptor do paratormônio (PTH); (2) doença de Schmidt (MIM n. 184253), sem mecanismo molecular conhecido; (3) displasia espondilometafisária de Kozlowski (MIM n. 184252), associada a mutação no gene *TRPV4* (MIM n. 605427), que codifica um receptor relacionado com canais iônicos.

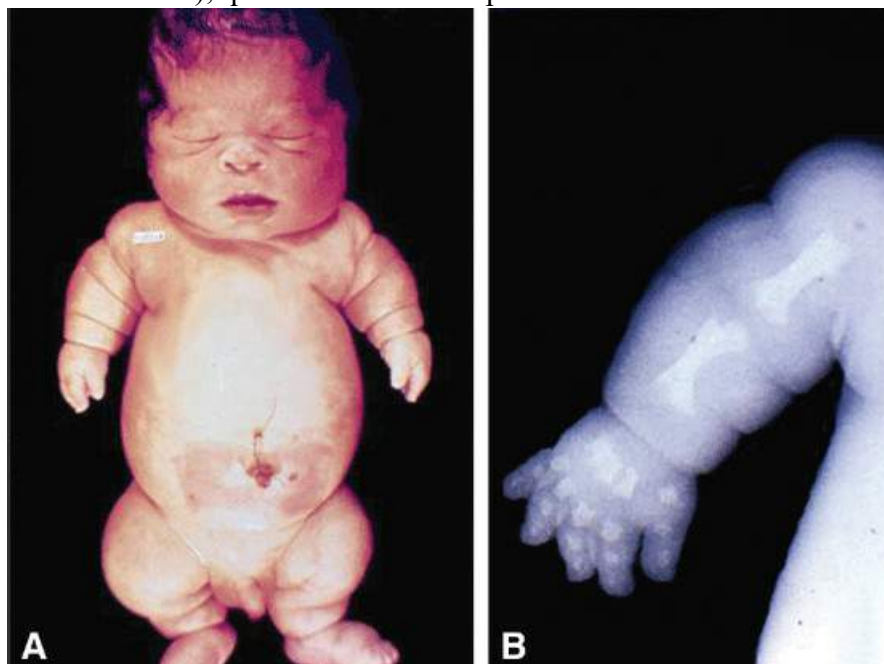



Figura 27.4 Nanismo tanatofórico. Feto natimorto. **A.** Os braços e as pernas são desproporcionalmente curtos e a cabeça é grande, com ponte nasal achatada. O tórax é pequeno, e o abdome, proeminente. **B.** Aspecto radiológico: os ossos longos de braços e pernas são curtos, relativamente largos, com expansão na região das metáfises.

A *condrodisplasia ponteada* é heterogênea dos pontos de vista clínico e genético. A doença caracteriza-se por focos puntiformes de calcificação nas epífises dos ossos longos e curtos e da coluna vertebral, conferindo aspecto radiográfico característico. A forma mais bem caracterizada, conhecida como síndrome de Conradi-Hunermann, de herança dominante ligada ao X (MIM n. 302960), associa-se a mutação no gene da proteína ligadora do emopamil (MIM n. 300205). Há nanismo, membros curtos e encurvados e luxação da pelve. Catarata é frequente. São descritas uma possível forma de herança autossômica dominante (MIM n. 118650) e uma forma de herança recessiva ligada ao X (MIM n. 302950). Além disso, a condrodisplasia ponteada pode ser causada por deficiência materna de vitamina K ou pelo efeito teratogênico da varfarina.

A *displasia epifisária múltipla* (doença de Fairbank, doença de Ribbing; MIM n. 132400) caracteriza-se por articulações proeminentes, dolorosas, com restrição da mobilidade e surgimento precoce de osteoartrose. Há achatamento das vértebras torácicas, frequentemente com cifose acentuada e dor. O quadro é produzido por mutações em pelo menos cinco genes: gene *COMP* (MIM n. 600310), que codifica a proteína oligomérica da matriz cartilaginosa; o gene *COL9A1* (MIM n. 120210), que codifica a cadeia alfa-1 do colágeno tipo IX; gene *COL9A2* (MIM n. 120260), que codifica a cadeia alfa-2 do colágeno tipo IX; gene *COL9A3* (MIM n. 120270), que codifica a cadeia alfa-3 do colágeno tipo IX; o gene *MATN3* (MIM n. 602109), que codifica o domínio do fator de von Willebrand da matrilina 3.

Osteogênese imperfeita

A osteogênese imperfeita, rara, inclui um grupo de defeitos gênicos que têm em comum anormalidades na síntese do colágeno tipo I que resultam em alterações sobretudo no esqueleto, mas também em articulações, ligamentos, pele, dentes, olhos e ouvidos. Cada variante da doença corresponde a uma mutação no gene, que leva a redução na síntese do colágeno, formação de moléculas anormais e instáveis ou produção de moléculas que não formam hélices. Segundo a anormalidade

biossintética, são identificados quatro subgrupos. O tipo II (MIM n. 166210), quase sempre fatal no período perinatal, caracteriza-se por fraturas *in utero* ou logo após o nascimento. Outras variantes, apesar de predisposição a fraturas, são compatíveis com sobrevida longa: tipo I (MIM n. 166200), tipo III (MIM n. 259420) e tipo IV (MIM n. 166220). Os genes envolvidos são o *COL1A1* (MIM n. 120150) e o *COL1A2* (MIM n. 120160), relacionados com a codificação das cadeias alfa-1 e alfa-2 do colágeno tipo I.

As alterações morfológicas incluem adelgaçamento da cortical óssea, alargamento dos canais de Havers, rarefação das trabéculas e canal central amplo, configurando osteopenia. Os ossos são frágeis, quebradiços e, portanto, facilmente fraturáveis (daí, também, as denominações "doença dos ossos quebradiços" ou "doença da fragilidade óssea"). Entretanto, nos locais de fratura podem surgir calos hiperostóticos exuberantes, com possibilidade de confusão, ao estudo radiográfico e à biópsia, com osteossarcoma. Periósteo, ligamentos e tendões estão, quase sempre, adelgaçados, permitindo hipermobilidade das articulações. As escleróticas frequentemente são azuladas (escleróticas azuis), devido a sua fina transparência e consequente visibilidade do plexo vascular da coroide subjacente. Podem ocorrer, também, anormalidades dentárias e hipoacusia por alterações ósseas nos ouvidos médio e interno.

Osteopetrose (doença de Albers-Schönberg)

Trata-se de displasia óssea caracterizada pela falta de reabsorção da cartilagem calcificada e do tecido ósseo primário, resultando em hiperprodução de osso cortical e obliteração total do canal medular. Não há, tampouco, remodelação segundo as linhas de estresse. A doença apresenta-se sob algumas formas.

A *forma autossômica* recessiva (MIM n. 259700; osteopetrose infantil maligna) manifesta-se *in utero* ou na primeira infância por grande densidade óssea e obliteração progressiva da cavidade medular. A doença é relacionada com mutação no gene *TCIRG1* (MIM n. 604592), responsável pela codificação de uma proteína associada a bomba de próton vacuolar. Responsáveis pela reabsorção óssea, os osteoclastos degradam os componentes orgânicos e inorgânicos do osso; tal degradação depende da acidificação da lacuna de reabsorção, possível graças à ativação de uma anidrase carbônica e dessa bomba de prótons tipo vacuolar. Numericamente, os osteoclastos estão normais. Estudos ultraestruturais mostram borda estriada malformada ou mesmo ausente, indicando atividade osteoclástica deficiente, o que prejudica a reabsorção óssea e resulta em aumento pronunciado do tecido ósseo calcificado, que ocupa os espaços medulares disponíveis e compromete a mielopoese. Ocorrem hepatoesplenomegalia com mielopoese extramedular, anemia mieloftísica, plaquetopenia e hemorragias. Atividade osteoclástica deficiente resulta, também, em estreitamento dos forames dos nervos cranianos, com consequentes atrofia do nervo óptico, cegueira, surdez e paralisia facial. Apesar da densidade óssea aumentada, há maior tendência a fraturas, pois a estrutura óssea é anormal. Podem ocorrer também hipocalcemia por distúrbio na homeostase mineral e hiperparatireoidismo secundário. Transplante de medula em modelos animais foi curativo, havendo relatos de cura também em humanos.

Outra forma da doença, também de herança autossômica recessiva, chamada *pobre em osteoclastos* (MIM n. 259710), tem evolução benigna, semelhante às formas autossômicas dominantes (ver adiante). A doença associa-se a mutação no gene *TNFSF1* (MIM n. 602642), cuja função parece estar relacionada com ativação e diferenciação dos osteoclastos.

Algumas formas da doença têm caráter autossômico dominante e são, muitas vezes, diagnosticadas em adultos quando radiografados por outras razões. Na *osteopetrose autossômica dominante tipo I* (MIM n. 607634), há osteoesclerose generalizada, mais pronunciada na calota craniana. O gene envolvido é o *LRP5* (MIM n. 603506), que codifica uma proteína relacionada com um receptor de lipoproteína de baixa densidade, presente na superfície de osteoclastos. O *tipo II* (MIM n. 166600; *doença marmórea*) caracteriza-se por esclerose envolvendo predominantemente a coluna, a pelve e a base do crânio; fragilidade óssea e abscessos dentários são as complicações mais importantes. O gene envolvido é o *CLCN7* (MIM n. 602727), que codifica uma proteína associada a canal de cloreto, presente em osteoclastos e importante na acidificação dos lisossomos. A evolução é relativamente benigna, e as alterações hematológicas não são graves. Entretanto, fraturas patológicas são frequentes.

Picnodisostose

A picnodisostose (MIM n. 265800) caracteriza-se por aumento da densidade óssea, podendo ser confundida com a osteopetrose. Há deformidade do crânio, com suturas alargadas, associadas a retificação do ângulo da mandíbula, anomalias na dentição, hipoplasia das falanges distais das mãos e dos pés, podendo ocorrer ainda cifoescoliose e lordose lombares exageradas. A esclera pode ser azulada. O estudo radiográfico mostra esclerose óssea difusa. Até 30% dos casos estão associados a consanguinidade dos pais, sugerindo herança autossômica recessiva. A lesão está associada a mutação no gene da catepsina K (*CTSK*, MIM n. 601605), proteinase envolvida na função de osteoclastos.

Displasias por proliferação de tecidos mesenquimais

Proliferação excessiva de tecido fibroso, cartilaginoso ou ósseo dá lugar a lesões hamartomatosas. Em geral, formam-se tumores múltiplos de caráter hereditário que interferem no crescimento e na modelação do esqueleto. Algumas vezes, a lesão é do tipo solitário ou monostótico. As principais formas estão descritas adiante.

Osteocondromatose (exostose osteocartilaginosa múltipla) e encondromatose (doença de Ollier)

A osteocondromatose caracteriza-se pela formação de exostoses osteocartilaginosas múltiplas nas metáfises dos ossos

longos, provocando deformidades e nanismo. Os quadros macro e microscópico das exostoses são idênticos aos do osteocondroma solitário (ver adiante). A encondromatose apresenta-se como encondromas múltiplos que comprometem sobretudo ossos curtos das mãos e dos membros inferiores, causando deformidades. Nenhuma das duas condições parece ser determinada por herança genética de padrão mendeliano, embora ocorrência familiar seja descrita. Admite-se a possibilidade de herança dominante, com penetrância reduzida. Transformação maligna para condrossarcoma ocorre em 5 a 10% dos casos. Quando se associam hemangiomas múltiplos, a condição é conhecida como *doença de Maffucci*. Em alguns pacientes, são descritos tumores dos cordões sexuais do ovário e puberdade precoce.

Displasias do periósteo e/ou do endósteo

Trata-se de doenças raras, cuja lesão consiste em alterações de modelagem na metáfise e na diáfise de ossos longos; a cortical torna-se irregularmente larga, por aposição excessiva de periósteo ou endósteo. As principais formas são: (a) *displasia diafisária progressiva* (doença de Engelmann e Camurati; MIM n. 131300), em que há deposição excessiva de osso endosteal. A doença é grave devido ao acometimento simultâneo da musculatura estriada, que sofre atrofia; (b) *paquidermoperiostose* (MIM n. 259100), caracterizada por aposição excessiva de osso periosteal, coexistindo espessamento da epiderme (paquidermia). A lesão provoca deformidades grosseiras, mas é compatível com vida longa; (c) *osteoectasia com hiperfosfatasia* (MIM n. 239000). É muito grave, e geralmente não permite atingir a vida adulta. Caracteriza-se por alteração na modelação diafisária, com alargamento da cavidade medular dos ossos longos, deposição anormal de osso perióstico e macrocrânio, acompanhada de hiperfosfatasia. Dada a semelhança radiográfica com a doença de Paget, é denominada também doença de Paget juvenil.

▸ Doenças ósseas metabólicas

A eficácia do esqueleto em proporcionar sustentação adequada depende da massa óssea (quantidade) e do seu estado de mineralização (qualidade). A quantidade de tecido ósseo depende da formação e da destruição durante o ciclo de remodelação do osso. O processo de mineralização e o ritmo de remodelação são influenciados por muitos fatores sistêmicos. Osteopatia metabólica consiste em *distúrbio generalizado do esqueleto, por transtornos metabólicos, independentemente da causa*. Osteoporose e osteomalácia são duas das principais osteopatias metabólicas. A *osteoporose* não é propriamente uma doença, mas o denominador comum de muitas afecções que provocam redução da massa óssea. Trata-se de distúrbio quantitativo, pois o osso remanescente é bem mineralizado. A *osteomalácia*, ao contrário, é caracterizada por mineralização deficiente da matriz óssea. O termo *osteopenia* refere-se, genericamente, a redução da massa óssea, de modo que um paciente com quadro radiológico de osteopenia pode ter osteoporose, osteomalácia ou outra doença óssea.

A avaliação morfológica de uma osteopatia metabólica pode ser feita em material de biópsia, como da crista ilíaca. Entretanto, como são muito importantes a quantidade e a qualidade do componente mineral na distinção das principais doenças, a biópsia não pode sofrer descalcificação ácida convencional e inclusão em parafina. A fim de se obterem cortes não descalcificados, o material deve ser incluído em metacrilato e cortado em micrótomo com navalha especial. O osso assim preparado pode ser submetido a análise histomorfométrica, que tem como objetivo avaliar e expressar a remodelação e a mineralização em termos de volume, superfície e número de células. Nesse procedimento, são empregados princípios de estereologia para se construir uma imagem tridimensional – segundo o mineralogista francês Delesse (1883), se forem feitas medidas em cortes muito finos, a proporção das áreas é igual à proporção dos volumes. Entretanto, esta técnica, como rotina, é inacessível à grande maioria dos laboratórios.

Osteoporose

Com o advento de técnicas radiográficas não invasivas para avaliação da densidade óssea, pode-se definir osteoporose como *redução da massa de osso mineralizado a um nível suficiente para torná-lo frágil e vulnerável a fraturas*. Anatomicamente, há diminuição da espessura e da porosidade da cortical, redução do número e do tamanho das trabéculas do osso esponjoso e alargamento dos espaços medulares. Do ponto de vista clínico, a osteoporose é classificada em dois grupos principais: *primária*, na qual a osteopenia é a doença básica; e *secundária*, atribuída a várias condições clínicas ou medicamentosas (Quadro 27.1).

Osteoporose primária, ou de involução, é a forma mais comum de osteopatia no idoso. Nos EUA, cerca de 15 milhões de pessoas sofrem de osteoporose primária, responsável por aproximadamente 1 milhão de fraturas em mulheres a partir de 45 anos de idade. Dessas, 700.000 relacionam-se com osteopenia. Outra subdivisão da osteoporose involucional, baseada em aspectos clinicopatológicos: (a) tipo I, de alto *turnover* ou ativa, antigamente denominada pós-menopáusica; (b) tipo II, de baixo *turnover* ou inativa, antes chamada senil.

A *osteoporose tipo I* acomete classicamente mulheres após a menopausa. Nesse período, há perda de osso trabecular em ritmo três vezes maior do que o normal. Assim, os ossos com maior teor de tecido trabecular, como os corpos vertebrais, o antebraço distal e a mandíbula, são mais comprometidos, o que explica a maior incidência de fratura e colapso de vértebras, fratura de Colles (extremidade distal do rádio) e perda de dentes. A *osteoporose tipo II* é vista em homens e mulheres idosos, aos 75 anos ou mais, predominando a osteopenia cortical e resultando primariamente em fraturas da cortical óssea, do colo do fêmur, do úmero proximal, da tíbia e da pelve. Ambas as formas apresentam longo período de latência antes do aparecimento de sintomas e complicações. Embora todo o esqueleto esteja com a remodelação prejudicada, as regiões de maior teor de osso

trabecular são as mais suscetíveis de sofrer lesão. Às vezes, a manifestação inicial é dor aguda no dorso devida a fratura por compressão de uma vértebra torácica ou lombar, em muitos casos precipitada por atividades rotineiras. Com o tempo, os corpos vertebrais colapsados levam a cifose progressiva e a diminuição da estatura. O exame radiográfico revela osteopenia, porém sua caracterização radiográfica precisa depende da perda de cerca de 30 a 50% da massa óssea. Atualmente, são empregadas técnicas mais sensíveis de densitometria óssea, que possibilitam a detecção precoce da osteoporose.

Quadro 27.1 Classificação da osteoporose

Primária	
De involução	Pós-menopáusica
	Senil
Idiopática	Juvenil
	De adultos jovens
Secundária	
Endócrina	Acromegalia, hipercorticismo da suprarrenal, hiperparatireoidismo, hipogonadismo, diabetes, gestação e lactação, hiper e hipotireoidismo
Nutricional	Anorexia, desnutrição proteica, má absorção intestinal, escorbuto, anemias crônicas
Medicamentosa	Anticonvulsivantes, heparina, lítio, quimioterapia e corticosteroides
Neoplasias	Mieloma múltiplo, leucemia monocítica, mastocitose sistêmica, macroglobulinemia, carcinomatose
Hepatopatias	Cirrose biliar primária, hepatopatia alcoólica, hemocromatose
Distúrbios hereditários	Osteogênese imperfeita, síndrome de Menkes, homocistinúria (relacionada com a deficiência de piridoxina), hipofosfatasia
Outras	Artrite reumatoide, pneumopatia crônica, pós-gastrectomia, imponderabilidade prolongada no espaço

A *osteoporose secundária* refere-se à osteopenia associada a vários distúrbios e/ou condições clínicas que resultam em perda óssea. Entretanto, muitas dessas afecções comportam-se apenas como fatores que agravam a perda óssea natural da osteoporose de involução. Tratamento com glicocorticoides é causa frequente de osteoporose, uma vez que esses hormônios reduzem a massa óssea por aumentarem a reabsorção e reduzirem a formação óssea.

Patogênese

A patogênese da osteoporose é controversa e, sob certos aspectos, obscura. Os fatores que parecem mais importantes são: (a) alterações no tecido ósseo associadas ao envelhecimento; (b) redução da atividade física, já que o movimento é importante na remodelação óssea; (c) disponibilidade de Ca^{++} no organismo; (d) influências hormonais. Deficiências estrogênica em mulheres e androgênica em homens são importantes no desenvolvimento de osteoporose, mas os mecanismos envolvidos são, em grande parte, desconhecidos. Parece que ambos os hormônios estimulam os osteoblastos; uma vez instalada a osteoporose, porém, os esteroides não revertem o quadro. Postula-se, também, o envolvimento de paratormônio, vitamina D, distúrbios na absorção de cálcio intestinal e calcitonina. Níveis normais de estrógenos parecem proteger o esqueleto contra a ação do paratormônio. Suplementação dietética de vitamina D, contudo, não mostra benefícios significativos. Ingestão suplementar de cálcio parece ser benéfica. Alguns autores atribuem maior peso à deficiência combinada de calcitonina e estrógenos. Na osteoporose tipo II, parece que o envelhecimento torna os osteoblastos inativos, coexistindo redução na absorção de cálcio intestinal e aumento compensador na secreção de paratormônio. Fatores locais são também implicados, como prostaciclina produzida pelos osteoblastos e citocinas ativadoras de osteoclastos.

Embora a osteoporose seja sistêmica, os sinais de redução da massa óssea são mais marcantes nos corpos vertebrais, no colo do fêmur, metacarpos, rádio distal, tíbia e úmero proximais e pelve. A reabsorção tem início na superfície endóstica da cortical, resultando em adelgaçamento e porosidade da mesma e ampliação do canal medular. O osso esponjoso também fica comprometido, e as trabéculas podem-se transformar em lâminas bastante delgadas ou mesmo desaparecer por absorção completa. Isto é particularmente evidente nas vértebras, que dependem do osso trabecular para sua integridade estrutural, explicando as frequentes fraturas e colapsos dos corpos vertebrais (fraturas

por compressão e esmagamento). O enfraquecimento do osso subcondral e a expansão do disco intervertebral podem tornar o corpo vertebral bicôncavo, configurando a "vértebra em bacalhau". Dependendo da atividade da remodelação, a osteoporose pode ser ativa, quando há evidências de absorção e produção óssea aumentadas ("remodelação" acelerada), ou inativa, com formação óssea reduzida e atividade reabsortiva contínua ("remodelação" reduzida). Estudos histomorfométricos são úteis para diferenciar as duas formas. A forma ativa inclui aumento da superfície e da quantidade de osteoide, aumento da superfície osteoblástica e da fração de superfície marcada pela tetraciclina. Simultaneamente, há maior número de osteoclastos, com maior superfície de absorção, e fibrose peritrabecular. A forma inativa apresenta redução do osteoide, das superfícies osteoblásticas, da fração marcada pela tetraciclina, da população de osteoclastos e das superfícies de reabsorção.

Osteoporose circunscrita

As lesões restringem-se a uma parte do osso ou a um segmento do esqueleto. Condição muito frequente, tem como exemplo clássico a osteoporose por desuso em ossos imobilizados, pois os movimentos representam estímulo normal para a atividade osteoblástica; na falta de movimentos, há reabsorção acelerada sem produção óssea compensadora. A lesão ocorre após imobilização por fraturas e paralisias, principalmente as devidas a doenças do neurônio motor inferior (paraplegia, quadriplegia etc.). A osteólise resultante provoca hipercalcemia e hipercalciúria, às vezes em níveis ameaçadores para o paciente imobilizado. Cessada a imobilização e com o retorno dos movimentos, há reativação dos osteoblastos e involução da osteopenia.

Admite-se que os osteoblastos são induzidos a elaborar matriz por estímulos elétricos resultantes do exercício muscular. Experimentalmente, perda óssea em membros imobilizados é prevenida pela aplicação de forças elétricas, o que indica que alterações na piezoeletricidade podem ter valor terapêutico. A manutenção da densidade óssea depende da carga mecânica exercida sobre o esqueleto. Nos astronautas em viagens espaciais, há perda óssea evidente. Os obesos, ao contrário, parecem menos propensos a osteoporose. A falta de exercício físico é fator de risco importante de osteoporose em homens e mulheres.

Atrofia

Atrofia é a perda de massa óssea por mecanismos diversos daqueles que se supõe atuarem na osteoporose. Todavia, nem sempre há limites nítidos entre os dois processos. Atrofia por compressão, por redução do suprimento sanguíneo ou por outros mecanismos ocorre em inúmeras condições: (a) nas costelas, nas vértebras ou no esterno em casos de aneurisma da aorta; (b) por distúrbios circulatórios, como em tromboses e embolias; (c) por desossificação (perda da matriz orgânica), verificada na doença de Paget e no hiperparatireoidismo; (d) por deficiência de mineralização, encontrada na hipovitaminose D e nas nefropatias crônicas; (e) atrofia aguda pós-traumática (osteoporose pós-traumática), que ocorre após traumatismos, às vezes mínimos (em alguns casos, uma simples punção), após inflamações osteoperiósteas ou osteoarticulares ou como resultado de lesões vasculares. A patogênese é obscura.

Alterações da mineralização

Mineralização deficiente da cartilagem de crescimento e da matriz óssea provoca *raquitismo* na criança e *osteomalácia* no adulto (ver também Capítulo 13). Em ambas, a patogênese é a mesma. A diferença deve-se à participação da zona metafisária de crescimento no raquitismo, o que não existe no adulto. As principais causas de raquitismo e osteomalácia são: (1) carência de vitamina D; (2) deficiência de cálcio; (3) deficiência de fosfatase alcalina.

Deficiência de vitamina D resulta em diminuição da absorção intestinal de cálcio e consequente hipocalcemia, que estimula a secreção de PTH pelas paratireoides, mantendo-se a calcemia normal. A elevação do PTH provoca aumento da reabsorção de cálcio do esqueleto, resultando em queda da fixação do cálcio à matriz óssea, o que leva a raquitismo ou osteomalácia.

Além da deficiência dietética, hipovitaminose D pode ser provocada por: (a) redução na síntese de seus precursores por exposição insuficiente à luz solar; (b) diminuição ou falta de absorção de calciferol em doenças intestinais, hepáticas e pancreáticas; (c) diminuição na síntese de vitamina D_3 pelos hepatócitos (cirrose hepática); (d) falta de di-hidroxilase da vitamina D_3 no epitélio dos túbulos renais (nefropatias adquiridas ou tubulopatias congênitas).

Deficiência de cálcio pode dever-se a: (a) hipovitaminose D; (b) deficiência de cálcio na dieta; (c) absorção reduzida de cálcio em doenças intestinais com diarreia e má absorção (p. ex., doença celíaca); (d) eliminação excessiva de cálcio pela mama e pela placenta em consequência de lactações e gestações sucessivas; (e) utilização do cálcio como base fixa; (f) excreção renal excessiva (hipercalciúria); (g) deficiência de fosfatase alcalina (uma pirofosfatase) em condroblastos e osteoblastos, levando a falta de degradação do pirofosfato. Este mantém a solubilidade do cálcio nos tecidos e, quando degradado localmente pela fosfatase alcalina, permite fixação do cálcio à matriz óssea. A deficiência da enzima provoca raquitismo grave denominado *hipofosfatasia*. Independentemente da causa, a alteração óssea básica consiste na ausência de mineralização adequada dos ossos, resultando em excesso de matriz não calcificada e em feixes osteoides anormalmente largos e extensos.

Raquitismo

A lesão inicial consiste na falta quase completa de calcificação da substância intercelular do disco epifisário. Como

consequência, os condrócitos não degeneram e não morrem, e a cartilagem não é invadida de maneira adequada por fibroblastos e capilares (como ocorre normalmente na ossificação endocondral). O resultado é que a zona de crescimento continua a se desenvolver e o disco epifisário torna-se mais espesso. Os prolongamentos cartilaginosos que penetram na diáfise são volumosos, tornando a junção osteocondral irregular, denteada e desorganizada. Em torno dos prolongamentos cartilaginosos, proliferam osteoblastos, que elaboram osteoide. Como este não se calcifica, a zona metafisária fica constituída quase somente por tecido osteoide e cartilagem; permanece mole, sujeito a compressões, deformações, curvaturas e fraturas, provocadas às vezes apenas pelo peso do corpo. Essas ações mecânicas desorganizam ainda mais a zona epifisária e favorecem o aparecimento de hemorragias e fibrose. Ao mesmo tempo, proliferam osteoblastos no periósteo, responsáveis pela produção de tecido osteoide na região subperióstea, em correspondência com as metáfises.

O aspecto macroscópico e os quadros clínico e radiográfico resultam dessas alterações, de modo especial a deficiência de mineralização. As epífises ficam bastante alargadas, os ossos longos são deformados e, na junção osteocondral de cada costela, forma-se um nódulo derivado da proliferação de osteoide por osteoblastos do periósteo. O conjunto desses nódulos forma o *rosário raquítico*.

Clinicamente, as crianças com raquitismo são apáticas e irritadiças. Recém-nascidos e lactentes ficam deitados a maior parte do tempo, o que resulta em maior pressão sobre a cabeça e o tórax. O crânio torna-se achatado pela pressão sobre os occipitais, e as bossas frontais são projetadas para a frente, formando-se a chamada “cabeça quadrada”. A caixa torácica também fica projetada para a frente (peito de pombo); a pelve pode ficar deformada. Em crianças que já começaram a andar, as zonas de maior pressão são diferentes. Além dessas deformações somam-se outras: arqueamento dos membros inferiores e, às vezes, também dos superiores; deformidades da coluna vertebral, especialmente acentuação da lordose lombar.

Radiograficamente, as lesões são mais evidentes nos ossos de crescimento mais rápido, sobretudo nas extremidades dos ossos longos, como próximo da articulação dos punhos e joelhos e nas junções osteocondrais. A irregularidade na zona metafisária é comparada aos pelos eriçados de um pincel. A extremidade óssea em forma de taça resulta provavelmente de efeito mecânico sobre o osteoide. A cortical é mal definida, e áreas de menor densidade podem aparecer na região medular.

Osteomalácia

Osteomalácia resulta de hipovitaminose D no adulto, ou seja, de deficiência da vitamina que ocorre após a ossificação dos centros epifisários. A lesão consiste em falta de deposição de cálcio e fósforo no tecido osteoide que se forma em substituição à destruição normal do tecido ósseo. Com isso, surgem quantidade excessiva de matriz, fibrose medular e raros osteoclastos. Em consequência, o esqueleto aparece transparente nas radiografias; os ossos são maleáveis e deformam-se. Em geral, existem hipocalcemia, hipocalciúria, hipofosfatemia e níveis baixos de 1,25$(OH)_2$-vit. D.

Síndrome de Milkman e linhas de Looser

São formas frequentes mas menos graves de osteomalácia, caracterizadas por interrupções localizadas na cortical óssea, bilaterais e simétricas (pseudofraturas); correspondem a zonas de substituição do osso mineralizado por matriz osteoide, principalmente nas áreas onde a remodelação é mais intensa, como costelas, escápula, púbis e colo do fêmur.

Raquitismo refratário à vitamina D

Esta forma resulta de defeito transmitido por herança autossômica recessiva na biossíntese de vitamina D, que pode ser controlado e curado com doses fisiológicas de 1,25$(OH)_2$-vit. D. O tipo II, a verdadeira forma de resistência à vitamina D, é atribuído a defeito na sensibilidade dos órgãos-alvo à 1,25$(OH)_2$-vit. D. É condição rara, esporádica ou herdada como caráter recessivo autossômico. O tratamento consiste em doses altas de 1,25$(OH)_2$-vit. D.

Osteomalácia hipofosfatêmica

É a causa mais comum de raquitismo em países ocidentais desenvolvidos, trasmitida geralmente como caráter dominante ligado ao cromossomo X. A anormalidade consiste em redução da reabsorção tubular de fósforo pelos rins. As manifestações clínicas aparecem geralmente no segundo ano de vida, com retardo do crescimento e arqueamento das pernas. O quadro radiológico mostra as alterações típicas do raquitismo nos membros. Histologicamente, há grande aumento da quantidade de osteoide. Existem ainda a osteomalácia associada a tumores benignos ou malignos e a induzida por antiácidos. Ingestão crônica e excessiva de antiácidos com alumínio e fósforo pode provocar osteomalácia hipofosfatêmica.

Lesões ósseas em outras hipo e hipervitaminoses

Na hipovitaminose A, a maturação dos condroblastos é anormal, ficando alterada a calcificação da matriz. A hipervitaminose A crônica provoca hiperostose cortical. A hipovitaminose C causa escorbuto, hoje raro. As lesões ósseas são observadas na metáfise dos ossos em crescimento. Há alteração na proliferação de condrócitos e de osteoblastos, impedindo a síntese de matriz orgânica. O crescimento do disco epifisário é lento, e a falta de suporte para as trabéculas subjacentes torna o disco e a diáfise facilmente fraturáveis. Outra alteração resulta de hemorragias no periósteo e na metáfise dos ossos dos membros inferiores em consequência de fragilidade vascular. Os hematomas assim formados parecem ser responsáveis pela ossificação intramembranosa na superfície externa do córtex, evidente à radiografia como uma camada óssea compacta envolvendo a diáfise.

■ Alterações ósseas de causa endócrina

Hiperparatireoidismo

O hiperparatireoidismo é causa frequente de alterações no esqueleto por causa do excesso de paratormônio (PTH). Secreção excessiva de PTH é causada por: (1) tumores da paratireoide (80 a 85% adenomas) ou hiperplasia primária (10%) de uma ou mais paratireoides. Estas condições caracterizam o hiperparatireoidismo primário; (2) hiperplasia secundária das paratireoides, em consequência de qualquer condição provocadora de hipocalcemia prolongada, sobretudo insuficiência renal crônica; trata-se do hiperparatireoidismo secundário, o mais comum. Em geral, comprometimento do esqueleto aparece cerca de dois anos após o início de insuficiência renal e é quase sempre proporcional à intensidade e duração desta. Sobretudo em crianças, aparecem deformidades osteoarticulares (joelho ou coxa valga), dores ósseas e diminuição do tamanho do esqueleto (nanismo renal). Insuficiência renal resulta em retenção de fosfatos e hipocalcemia, esta por causa da baixa conversão renal da 25-(OH)D_3 em 1,25-(OH)D_3 (forma ativa da vitamina D). O cálcio mobilizado facilita calcificações metastáticas e calculose renal. Atuando sobre os rins, o íon inibe a reabsorção de fosfatos, com consequentes fosfatúria e hipofosfatemia.

O quadro anatômico do hiperparatireoidismo é semelhante em todas as suas formas e, pelos vários efeitos do PTH e do seu equilíbrio com a calcitonina, é polimorfo. Como o PTH estimula a atividade celular, as lesões (absorção de tecido ósseo e sua substituição por tecido fibroso e por matriz óssea não calcificada) não são uniformes e dependem do número de fibroblastos (fibro-osteoblastos) do endósteo e do periósteo capazes de responder ao PTH e do modo como eles reagem ao estímulo. Assim, formam-se: (1) áreas onde predomina a simples absorção, condicionando osteoporose (osteoporose paratireóidea) com fragilidade óssea e fraturas; (2) outras em que prevalece a substituição fibrosa (distrofia fibrosa) ou a produção de matriz, tornando o osso mole e deformável; (3) áreas de hiperplasia de osteoclastos, cuja proliferação às vezes continua após absorvido, nessa região, todo o osso. Essas lesões favorecem microfraturas e hemorragias. Em consequência, há migração de macrófagos e neoformação de vasos e de tecido conjuntivo, o que, em conjunto, forma massas tumoriformes ou “tumores castanhos”, devido à coloração parda consequente ao conteúdo de hemossiderina derivada de hemorragias. Essas tumorações regridem após remoção da paratireoide com adenoma ou hiperplasia; (4) nas áreas de absorção ou de neoformação celular e em correspondência com microfraturas, coexistem aumento da vascularização, hematomas intraósseos e, após sua absorção, cistos residuais.

Em resumo, os quadros macroscópico e radiográfico mostram: (1) áreas ou focos múltiplos de reabsorção subperióstica da cortical óssea, que adelgaçam a diáfise e aparecem como imagens lacunares; (2) zonas de osteoporose e fraturas; (3) osteomalácia e distrofia fibrosa, com deformidades ósseas (encurvamentos, colapso das vértebras etc.); (4) hematomas intraósseos e cistos residuais, que aparecem na radiografia como áreas de lise bem definidas; (5) tumores castanhos (osteoclásticos), que destroem a cortical óssea e, na radiografia, podem simular neoplasia maligna (Figura 27.5).

As alterações mais precoces são vistas habitualmente na cortical dos alvéolos dentários (reabsorção da lâmina dura), nas extremidades das clavículas, nas mãos e na sínfise pubiana. O diagnóstico por biópsia pode ser difícil em virtude da natureza focal e variada das lesões. O “tumor castanho” confunde-se com o tumor de células gigantes dos ossos (ver adiante), porém, no primeiro, os osteoclastos tendem a se agrupar nos focos de hemorragia, e o estroma é fibroso. Além disso, nos casos típicos tende a localizar-se na diáfise, enquanto o tumor de células gigantes é da epífise.

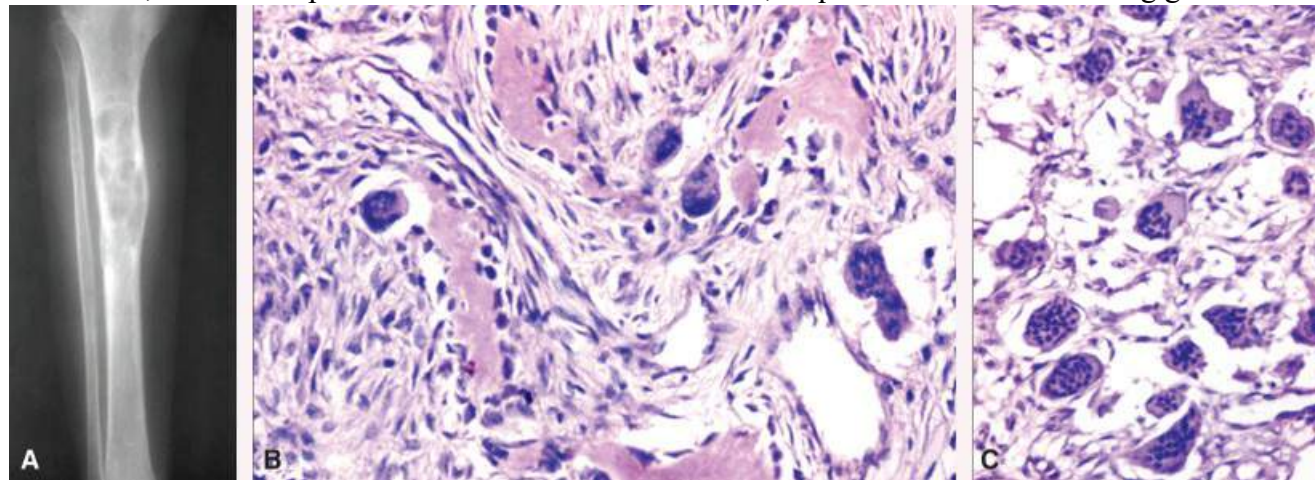



Figura 27.5 Hiperparatireoidismo. **A.** Radiografia da tíbia com lesão lítica de aspecto multiloculado e osteoporose. **B.** Quadro histológico mostrando áreas de reabsorção óssea, com atividade osteoclástica, e fibrose. **C.** Acúmulos de células gigantes osteoclásticas junto a canais vasculares.

Outras doenças metabólicas

No *hiperpituitarismo*, excesso do hormônio somatotrófico (STH) causa gigantismo em crianças e acromegalia em adultos. No *gigantismo*, excesso do STH estimula a proliferação de condrócitos na cartilagem de conjugação, havendo retardo da ossificação e alongamento dos ossos. Na *acromegalia*, como o excesso do STH ocorre depois da ossificação da placa epifisária, o osso cresce a partir de depósitos cartilaginosos remanescentes e do periósteo. Por isso, os ossos tornam-se proporcionalmente mais largos, sobretudo em determinados segmentos. A característica principal é o crescimento hipertrófico das extremidades (mãos em enxada, em raquete ou esborrachadas). Outras modificações são alongamento anteroposterior do crânio, hipertrofia da mandíbula e exagero das apófises mastoides e da protuberância occipital (ver Figura 29.24). O tórax é achatado transversalmente, e o esterno é espesso e saliente; as vértebras são aumentadas de volume, e os ossos ilíacos, espessos.

Deficiência de STH no *hipopituitarismo*, isolada ou associada à carência de outros hormônios, em crianças leva ao nanismo hipofisário. Há retardamento na ossificação e persistência das cartilagens de conjugação, de modo que o crescimento ósseo é defeituoso, com trabéculas e cortical ósseas delgadas e de baixa densidade radiológica.

Lesões ósseas no *hipertireoidismo* são pouco comuns, mas podem ocorrer em forma de desmineralização e osteoporose em indivíduos idosos. No hipertireoidismo de jovens em crescimento, a ação dos hormônios tireoidianos sobre os condrócitos epifisários pode provocar aumento da estatura. No *hipotireoidismo*, as alterações ósseas são variadas. No cretinismo, é evidente o retardo do crescimento, produzindo-se, em certos casos, o nanismo tireoidiano. Retardo na ossificação das cartilagens epifisárias é quase constante. A ossificação perióstica não se altera, e por isso é normal o crescimento transversal dos ossos longos.

Mucopolissacaridoses

Nas mucopolissacaridoses (MPS), as alterações esqueléticas prevalecem nas cartilagens, devido à sua riqueza em glicosaminoglicanos. A lesão básica consiste em aumento volumétrico e vacuolização dos condrócitos por acúmulo de glicosaminoglicanos. O crescimento ósseo é prejudicado, resultando em nanismo. Em alguns casos, após destruição celular, formam-se verdadeiros lagos ou cistos mucoides na cartilagem de crescimento. A matriz óssea não é alterada, e a quantidade de glicosaminoglicanos presentes nas células ósseas é normal.

Na MPS I (*síndrome de Hurler*), ocorrem deformidades ósseas, como gibosidade da coluna torácica, vértebras cuneiformes, hipoplasia das falanges distais, fechamento prematuro das suturas cranianas e limitação dos movimentos articulares. Na *síndrome de Morquio* (MPS IV), a linha de calcificação provisória é irregular e distorcida, formando focos de degeneração na matriz condroide. As vértebras são planas e responsáveis por nanismo (às vezes, a estatura do paciente não ultrapassa 70 cm). Há cifose dorsal, lordose lombar exagerada e cabeça fundida ao tórax. A expressão facial é característica: boca grande, dentes malformados, maxilar proeminente e nariz curto. Na *síndrome de Maroteaux-Lamy* (MPS VI), há lesões sobretudo nas extremidades dos ossos longos (fêmur e úmero), cujas metáfises são irregulares, e as epífises, deformadas. É frequente a fragmentação da cabeça femoral. Há também redução da altura das vértebras e hipoplasia de outros ossos.

Doença de Gaucher

Por deficiência de glicocerebrosidase, ocorre acúmulo de glicocerebrosídeos em muitas células no organismo, principalmente naquelas do sistema fagocitário mononuclear, constituindo as células de Gaucher (Figura 27.6 A e B). Estas ocupam os espaços medulares dos ossos e causam transtornos na remodelagem, hipoplasia medular, áreas de osteólise, infartos, predisposição a fraturas e infecções (osteomielite e artrite). Ausência de remodelagem do fêmur distal e da tíbia proximal é a anormalidade mais comum, caracterizando-se pela falta de funilização óssea (“formato de frasco de Erlenmeyer”; Figura 27.6 C).

Síndrome de Marfan

Os ossos tornam-se anormalmente longos e os pacientes são altos, sobretudo por aumento no comprimento do segmento inferior do corpo. As extremidades são longas e delgadas, principalmente os dedos, que foram por isso comparados a patas de aranha (aracnodactilia). A coluna vertebral pode ser afetada, surgindo cifose, escoliose e deslocamento das vértebras. Deformidades nas costelas eventualmente provocam ora peito escavado, ora “peito de pombo”. Tendões, ligamentos e cápsulas articulares são frouxos, permitindo hiperextensibilidade das articulações.

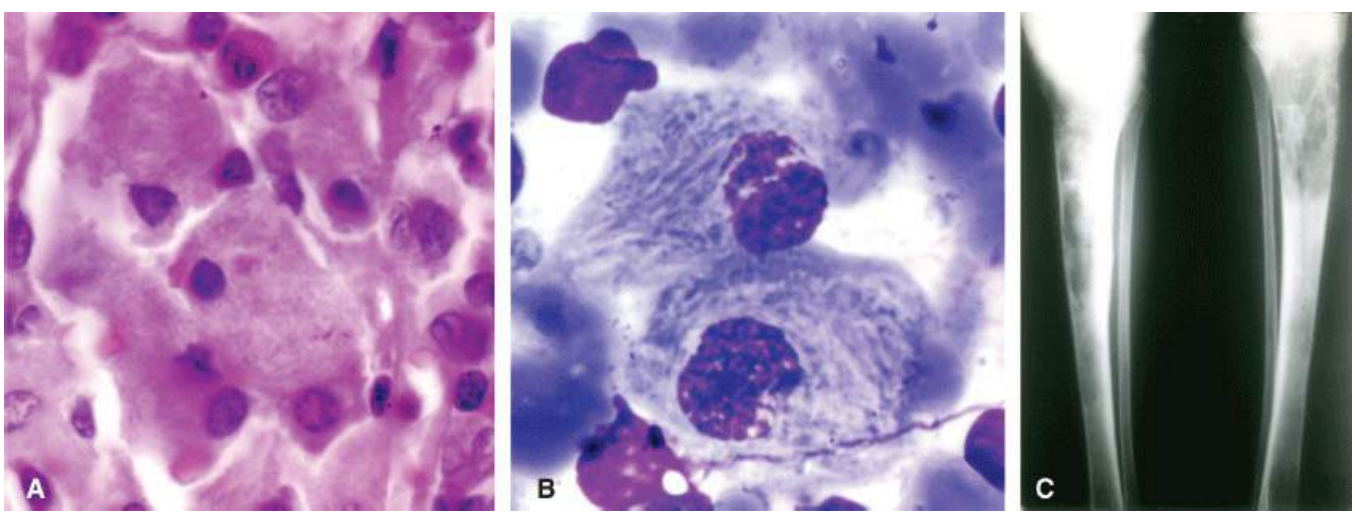



Figura 27.6 Doença de Gaucher. **A.** Células de Gaucher, em corte histológico. **B.** Células de Gaucher vistas em mielograma corado pelo Giemsa. O aspecto ranhurado do citoplasma é comparado ao de "papel amassado". **C.** Radiografia mostrando deformação da tíbia, com alargamento proximal.

■ Alterações da circulação

Osteonecrose

Osteonecrose significa morte do tecido ósseo e da medula óssea, sem relação com doença infecciosa. Os osteócitos desaparecem, e as lacunas ficam vazias e aumentadas de volume. A gordura medular necrótica sofre saponificação e calcificação distrófica, o que é responsável pelo aumento da densidade radiográfica. Na periferia da necrose surge fibrose, podendo o processo sofrer transformação cística.

A osteonecrose é causada por: (a) traumatismos, incluindo fraturas, deslocamentos e cirurgias; (b) tromboêmbolos, como em cardiopatias e aterosclerose; (c) doenças sistêmicas, como artrite reumatoide, lúpus eritematoso, policitemia, anemia falciforme, doença de Gaucher e histiocitose de células de Langerhans; (d) corticoterapia; (e) pancreatite e alcoolismo; (f) autoenxertos e aloenxertos (receptores de transplante renal); (g) radiações ionizantes. Em certo número de casos, a osteonecrose é idiopática.

Quando em determinados locais, a osteonecrose recebe denominações diversas. Uma das mais comuns é a *doença de Legg-Calvé-Perthes*, definida como necrose avascular idiopática da cabeça femoral, tendo como lesão básica infarto ósseo subcondral. A doença inicia-se em geral entre dois e 12 anos de idade (idade média, sete anos) e é mais frequente no gênero masculino (4:1). A etiologia é desconhecida, mas admite-se que a necrose resulte de isquemia da epífise por alteração das artérias retinaculares. Após o infarto, cessa temporariamente o processo de osteogênese, porém a cartilagem articular, nutrida pelo líquido sinovial, mantém-se bem constituída. Em seguida, ocorre revascularização da epífise, com formação de tecido de granulação, fibrose e, finalmente, reossificação (Figura 27.7). Entretanto, na forma completa da doença, posteriormente ocorre fratura subcondral, com quadros clínico e radiográfico típicos, que requerem dois a quatro anos ou mais para cura completa. Como sequela, surge deformidade da cabeça femoral e, às vezes, do colo do fêmur (osteoartrose secundária).

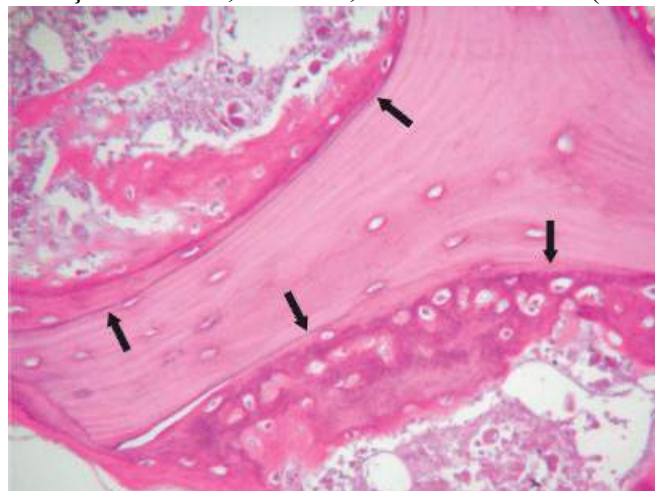



Figura 27.7 Osteonecrose. Trabécula óssea desvitalizada, com lacunas vazias, sobre a qual novo tecido ósseo é sintetizado (*setas*), por aposição. No espaço intertrabecular, há material necrótico, amorfo.

A necrose do osso navicular do tarso denomina-se *doença de Köhler*; a da cabeça do metatarso, *doença de Freiberg*; a do osso semilunar, *doença de Kienboeck*; a da tuberosidade tibial, *doença de Osgood-Schlatter*.

A *osteocondrite dissecante* refere-se a pequena área de infarto subcondral na epífise de ossos longos. Não se trata de processo inflamatório, e, por isso, o termo mais apropriado é osteocondrose. A cartilagem que cobre a área de infarto cai no

espaço articular, originando um corpo livre na cavidade. Na maioria dos casos, afeta a região do joelho, em especial o côndilo medial do fêmur. A doença é mais comum em adolescentes e adultos jovens do gênero masculino.

Necrose óssea resultante de radioterapia em regiões próximas a mandíbula, úmero, vértebras, costelas e pelve é frequente. O quadro histológico revela osso necrótico e neoformação fibrovascular na medula óssea.

Alterações ósseas nas hemopatias

O tecido ósseo e o hematopoético, embora distintos em estrutura e função, são anatomicamente interdependentes. Uma osteopatia pode interferir na hematopoese, como também uma hemopatia pode afetar o osso, particularmente em doenças sistêmicas.

Anemias hemolíticas

Alterações ósseas ocorrem em qualquer tipo de anemia, porém são mais evidentes nas hemoglobinopatias, sobretudo na talassemia e na anemia falciforme. Na *talassemia*, em crianças e pré-púberes as lesões ósseas, embora sistematizadas, são mais características no crânio e nos ossos da mão. No crânio, a hiperplasia medular provoca erosão da tábua externa e grande alargamento da díploe. As trabéculas reconstruídas verticalmente dão imagem radiográfica característica, em “raios de sol”. Os ossos curtos das mãos são insuflados, com cortical fina, levemente trabeculados e poróticos. Essas alterações esqueléticas resultam de remodelação óssea, como reação à expansão da medula.

Na *drepanocitose*, são frequentes alterações ósseas resultantes de hiperplasia medular, de trombos de hemácias falciformes e de infecções secundárias. Hiperplasia da medula provoca alargamento da cavidade medular, adelgaçamento cortical e reabsorção das trabéculas, conferindo ao osso radiotransparência homogênea, com aspecto de “osso lavado”. No crânio, há também esboço de reação espiculada em “raios de sol”. As obstruções vasculares causam infartos múltiplos, às vezes extensos, acompanhados de calcificação medular. Infecções secundárias, frequentes, provocam vários focos de osteomielite, geralmente por salmonelas e de evolução crônica.

Hemofilia

As duas principais alterações são artropatia e pseudotumor hemofílico. A *artropatia hemofílica* é secundária a hemorragias múltiplas na cavidade articular, resultantes de traumatismos mínimos. Hemorragias sucessivas induzem hiperplasia da membrana sinovial, reação inflamatória asséptica e deposição de hemossiderina. Em fase mais tardia, há fragmentação e erosão da cartilagem e invasão desta pela membrana sinovial hipertrófica. Formam-se cistos no osso subcondral, e o processo adquire características de osteoartrose secundária. Finalmente, surgem subluxações, contratura muscular, rigidez e retração da cápsula articular.

O *pseudotumor hemofílico*, mais comum no ilíaco, no fêmur e na tíbia, resulta de hematomas intraósseos e subperiósticos. Destruição da cortical, infiltração de tecidos moles e reações periósticas dão imagens radiográficas indistinguíveis de tumores malignos. O quadro histológico é de hematoma organizado, com proliferação fibroblástica, reação macrofágica e hemossiderina abundante.

Leucemias

Nas leucemias, são frequentes alargamento da cavidade medular e destruição da cortical, tanto nas formas agudas de crianças como nas crônicas de adultos. Em crianças, as lesões podem simular osteomielite e, como tal, são às vezes tratadas. Infiltração de células leucêmicas na metáfise em crescimento pode bloquear a osteogênese; na diáfise, provoca pequenas e múltiplas lesões líticas irregulares, como “roído de traça”; no periósteo, induz a formação de finas camadas ósseas apostas à cortical.

Doença de Paget óssea

Doença de Paget óssea é enfermidade crônica caracterizada por reabsorção óssea seguida de remodelação excessiva e desordenada. Nela, o osso destruído é substituído por osteoide, o que leva a aumento de volume e a deformidades ósseas; há, pois, osteólise e osteoesclerose simultâneas. A doença manifesta-se após 40 anos de idade, sendo mais comum em homens. Doença de Paget é incomum no Brasil, porém frequente na população branca da Europa, EUA, Canadá, Austrália e Nova Zelândia; é rara ou inexistente nas populações nativas da Ásia, África e América do Sul.

A doença de Paget apresenta-se de duas formas: (a) localizada ou monostótica, que atinge um só osso ou parte dele e ocorre preferencialmente na tíbia, em vértebras ou na mandíbula; (b) generalizada ou poliostótica, que compromete vários ossos, como sacro, ilíaco, crânio, vértebras, tíbia, fêmur, escápula etc.

A etiologia é desconhecida. Foram propostas várias hipóteses, como distúrbios na biossíntese do colágeno, transtornos vasculares e até neoplasia. Recentemente, foram demonstradas inclusões virais em osteoclastos em material de biópsia. Estudos imuno-histoquímicos subsequentes revelaram antígenos paramixovirais idênticos aos do sarampo e do vírus sincicial respiratório nos núcleos e no citoplasma de osteoclastos. Hibridação *in situ* também demonstrou sequências do vírus do sarampo em osteoclastos. Estes fatos levaram a se considerar a doença de Paget como uma infecção por vírus da família dos paramixovírus, semelhante a certas doenças por vírus lentos, como a panencefalite subaguda esclerosante.

As lesões são divididas em três fases: (1) de reabsorção, osteolítica ou “quente”; (2) mista, osteolítica-osteoblástica; (3) osteoesclerótica, inativa ou “fria”. Inicialmente, há proliferação conjuntivovascular substituindo a medular normal. Em seguida, surge aumento do número de osteoclastos no tecido ósseo, resultando em grandes áreas de reabsorção. Os osteoclastos são polimorfos, às vezes muito volumosos, e podem conter número excessivo de núcleos, dezenas ou até 100 por célula. Há também atividade osteoblástica e neoformação de osso não lamelar. Episódios repetidos de remoção e de formação resultam em numerosos e pequenos fragmentos ósseos entremeados por linhas de cimento evidentes, configurando o *aspecto de mosaico* característico da doença (Figura 27.8). Com a evolução, o excesso de produção óssea torna o osso mais denso e compacto, estruturalmente anormal. É também mais intensa a atividade osteolítica dos osteócitos (osteólise osteocítica). Em consequência dessas modificações, os ossos, apesar de espessados, são moles, leves e porosos como “pão seco” ou “pedra-pomes”, podendo ser cortados facilmente com uma faca e, em contato com a água, deixam-na passar como peneira.

O quadro radiológico mostra áreas de osteólise, às vezes isolada (osteoporose circunscrita). No crânio, áreas alternadas de osteólise e de esclerose podem configurar a imagem em “flocos de algodão”; nas vértebras, a esclerose marginal produz a “imagem em moldura”; comprometimento dos ossos faciais, grosseiramente espessados, configura o quadro de leontíase óssea; são comuns deformidades dos ossos longos com encurvamentos do fêmur e da tíbia (“tíbia em sabre”).

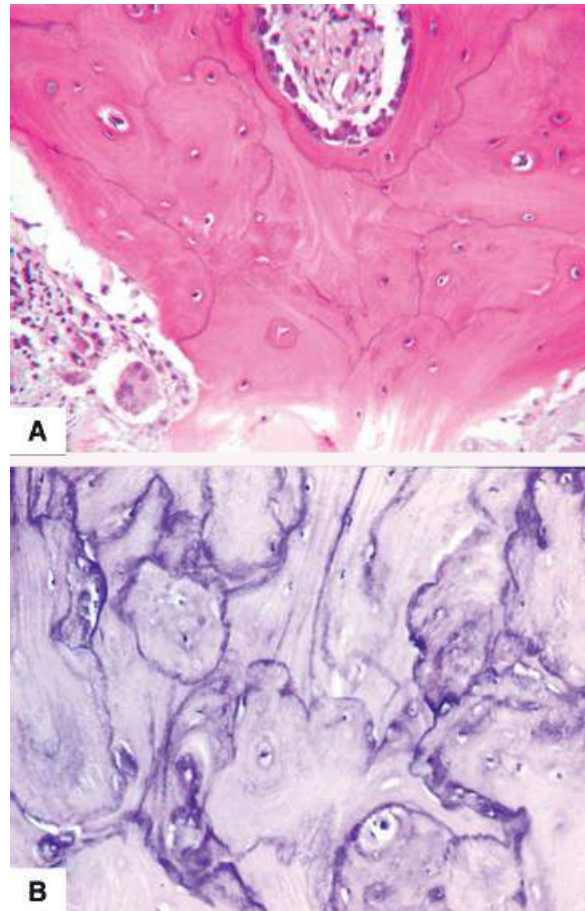



Figura 27.8 Doença de Paget. **A.** Trabécula óssea espessada, com atividade osteoblástica na face superior e lacuna de reabsorção por osteoclastos na face inferior. **B.** Aspecto em mosaico característico, produzido pelas linhas cementantes proeminentes.

A doença tem evolução geralmente lenta e benigna. As manifestações incluem dor consequente a fraturas, lombalgia, sintomas resultantes de compressão de nervos que passam por forames ósseos, compressão medular, paraplegia e osteoartrose secundária. Na forma poliostótica, podem surgir distúrbios hemodinâmicos em virtude da hipervascularização óssea, com aumento da temperatura local, eritema e, às vezes, insuficiência cardíaca de alto débito. A complicação mais temida é a transformação sarcomatosa (1 a 5% dos casos). O sarcoma pagético pode ter aspecto de osteossarcoma, fibrossarcoma, histiocitoma fibroso maligno ou condrossarcoma, de comportamento mais agressivo do que o habitual. Transformação sarcomatosa ocorre mais frequentemente no fêmur, pelve, úmero, tíbia e maxila. Entretanto, a doença é assintomática em muitos pacientes, sendo descoberta por acaso por radiografia ou alta taxa sérica de fosfatase alcalina, resultante da grande atividade osteoblástica, principalmente na forma poliostótica. Há também elevação da osteocalcina e da excreção urinária de hidroxiprolina por causa da desintegração do colágeno. Os níveis de fósforo e de cálcio são normais, embora possa ocorrer hipercalcemia na fase de maior osteólise. Apesar do uso de medicamentos para inibir a atividade osteoclástica (calcitonina, difosfonatos e mitramicina), a doença ainda é incurável.

Osteoartropatia hipertrófica

A osteoartropatia hipertrófica faz parte de uma síndrome caracterizada por: (1) espessamento cutâneo (paquidermia, *cutis verticis girata*); (2) hiperostose perióstica, principalmente na diáfise de ossos longos, metacarpos, metatarsos e falanges; (3) sinovite dolorosa nas articulações adjacentes; (4) baqueteamento digital.

A síndrome, que se apresenta nas formas primária e secundária, pode ser completa ou manifestar-se apenas por hiperostose. A primária é genética, progressiva e irreversível (paquidermoperiostose). A secundária segue-se a pneumopatias (carcinoma pulmonar, mesotelioma, metástases pulmonares, bronquiectasia, esquistossomose etc.) e hepatopatias crônicas. Regride após o tratamento da doença originária.

A patogênese é desconhecida, porém parecem atuar alterações circulatórias locais. Admite-se que hipoxemia promove aumento do fluxo sanguíneo e desvios arteriovenosos, o que estimula a proliferação conjuntiva, do periósteo e da membrana sinovial.

Os ossos comprometidos apresentam aposição de osso novo de origem perióstica sobre a cortical. A sinovite é inespecífica, com discreto infiltrado de mononucleares. O baqueteamento (dedos em baqueta de tambor) resulta de proliferação fibrovascular e de edema; as unhas podem deformar-se, tomando o aspecto de "vidro de relógio".

▸ Osteomielites

Osteomielite é a inflamação que acomete a medula óssea e o tecido ósseo esponjoso e compacto, podendo ou não estender-se aos tecidos vizinhos. Na grande maioria dos casos, osteomielite resulta de infecção por bactérias piogênicas (osteomielite purulenta); outras formas são tuberculose, sífilis e osteomielite por fungos. As manifestações clínicas são muito variadas. Adultos com infecção hematogênica podem ter sinais e sintomas vagos, como dor e febre baixa, às vezes durante meses. Crianças podem apresentar irritabilidade, febre e sintomas locais de infecção.

Osteomielite purulenta aguda

É mais comum em crianças e adolescentes (5 a 15 anos) e acomete qualquer parte do esqueleto, preferindo ossos longos, como tíbia, fêmur, úmero e rádio, sobretudo a extremidade superior da tíbia e a inferior do fêmur.

Etiopatogênese

Os agentes mais comuns são estafilococos coagulase-positivos (80 a 90% dos casos) e, com menor frequência, estreptococos, pneumococos, *Escherichia coli*, gonococo, pseudômonas, klebsiela, salmonela (esta como complicação da febre tifoide e associada frequentemente a hemoglobinopatias, particularmente a drepanocitose). Os microrganismos alcançam o osso: (1) pela corrente sanguínea (via hematogênica); (2) por contiguidade de foco infeccioso; (3) por via direta, em traumatismos, fraturas expostas, feridas penetrantes e cirurgias. A segunda e a terceira vias são cada vez mais frequentes nos países industrializados e nos países em desenvolvimento. A via hematogênica pode resultar de foco ativo, como furúnculo, abscesso renal, endocardite bacteriana, ou de foco inativo (p. ex., salmonelas que colonizam a vesícula biliar). Entretanto, a bacteriemia pode advir de fontes triviais, como lesões mínimas de mucosas ou da pele, mastigação vigorosa e, segundo alguns, até da escovação dos dentes. Contudo, muitas vezes o foco primário não é descoberto. Quando associada a bacteriemia, o processo inicia-se na medula (mielite) e, em seguida, atinge o osso através de seus canais (osteomielite).

A supuração começa cerca de dois dias após a instalação das bactérias, geralmente na região metafisária, talvez por ser a área mais vascularizada e porque os vasos são tortuosos e angulosos, resultando em estase. As bactérias penetram primeiro na parede vascular (vasculite), podendo formar-se trombos nos vasos intraósseos e, às vezes, até na artéria nutridora. Estas alterações levam a necrose e destruição do osso esponjoso e cortical (Figura 27.9). A inflamação purulenta metafisária propaga-se para o canal medular diafisário, aí permanecendo sob pressão durante certo tempo. Em seguida, destrói o endósteo e, através dos canais de Havers e de Volkmann, atinge a cortical externa, aflorando sob o periósteo. O periósteo se desloca e o pus se acumula entre este e a cortical, formando um abscesso subperióstico. Simultaneamente, ocorre neoformação óssea reacional (periostite ossificante). A partir do abscesso subperióstico, o pus pode propagar-se por toda a extensão da cortical e causar necrose por compressão e trombose vascular. Outra possibilidade é a perfuração do periósteo e disseminação do pus para os tecidos moles, podendo surgir fístulas que se abrem na pele (fístulas osteocutâneas). Outra via de disseminação, principalmente em crianças, é em direção à cartilagem epifisária. Esta é, em geral, resistente à infecção, porém em casos mais graves é invadida e o processo atinge a articulação, surgindo artrite supurativa capaz de causar extensa destruição articular e anquilose. A destruição da cartilagem de crescimento provoca encurtamento do membro.

A evolução da osteomielite aguda depende principalmente das alterações vasculares. Pode ocorrer desde necrose de pequenas trabéculas e segmentos ósseos até destruição completa da cortical. A porção necrótica separa-se do osso vivo por ação dos osteoclastos, constituindo um *sequestro ósseo*. Este pode ser reabsorvido, eliminado através de fístulas ou envolvido por osso novo (invólucro), constituindo o sequestro encarcerado. A permanência do sequestro dificulta

sobremaneira a cura, pois abriga microrganismos nos canalículos e cavidades remanescentes, os quais ficam a salvo dos antibióticos.

Essa é a forma clássica e mais grave de osteomielite não tratada. Muitas vezes, a doença é mais branda desde o início, com lesões circunscritas, sem necrose. Mesmo casos mais graves podem ser curados sem sequelas se forem tratados adequadamente. Entretanto, restituição da integridade óssea é excepcional. Muitos casos evoluem para a forma crônica. Nesta, o quadro histopatológico depende da fase do processo. Em geral, apresenta supuração com infiltrado de neutrófilos, às vezes com predomínio de plasmócitos ou de macrófagos espumosos (osteomielite de células plasmáticas e xantogranulomatosa), osteonecrose e alterações reparativas com fibrose e neoformação óssea.

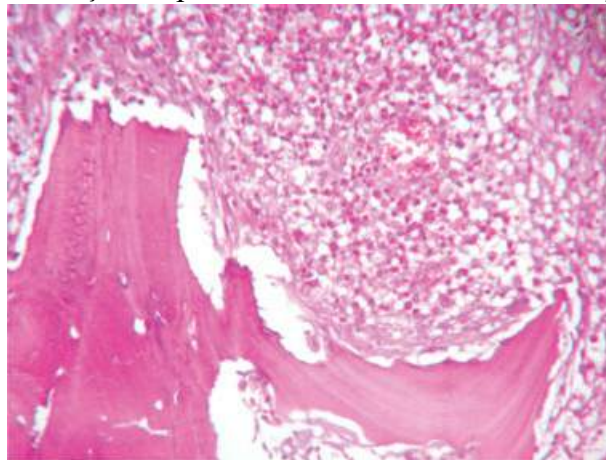



Figura 27.9 Osteomielite. Trabéculas ósseas necróticas e exsudato purulento.

A osteomielite aguda hematogênica manifesta-se com febre, calafrios, mal-estar e leucocitose, além de sinais e sintomas locais. Estes incluem dor, eritema, tumefação e hipersensibilidade de tecidos moles. Entretanto, em alguns casos as manifestações gerais e locais são discretas. O estudo radiográfico é fundamental para o diagnóstico. A hemocultura é positiva em 60% dos casos.

Abscesso de Brodie

É uma forma evolutiva abortada de osteomielite aguda, provocada por microrganismos de baixa virulência e restrita a pequena área da medular. O abscesso expande-se lentamente e é envolvido por cápsula fibrosa e hiperostose periférica, impedindo a drenagem do pus. Com o tratamento, os agentes podem ser destruídos e o pus torna-se estéril. Por sua posição central, o abscesso de Brodie pode ser confundido radiograficamente com osteoma osteoide.

Osteomielite purulenta crônica

Pode durar meses ou anos. A destruição e a reconstituição contínuas acentuam as deformidades da fase aguda. Há substituição do infiltrado de polimorfonucleares por mononucleares. O processo reparativo é mais intenso, havendo fibrose medular e hiperostose. Em qualquer fase evolutiva, pode ocorrer reativação, com aparecimento de abscessos e fístulas.

Osteomielite esclerosante de Garré

Resulta de osteomielite de baixa gravidade e longa duração, caracterizada por intensa reação osteogênica subperióstica e na cavidade medular, dando imagem radiográfica de grande densidade. A lesão é frequente na mandíbula. O quadro histológico pode ser de difícil interpretação, sendo representado por densa formação óssea e escasso infiltrado inflamatório.

Hiperostose cortical infantil (doença de Caffey)

É uma periostite da mandíbula e de ossos longos, dolorosa, transitória e de regressão espontânea, que acomete crianças nos três primeiros meses de vida. A etiologia é desconhecida. Admite-se resultar de infecção intrauterina, possivelmente viral.

Complicações das osteomielites purulentas

Apesar da antibioticoterapia, em certo número de casos podem surgir complicações, que incluem deformações ósseas, fístulas osteocutâneas, transformação carcinomatosa do epitélio que reveste as fístulas (carcinoma de células escamosas), fraturas patológicas, artrite e, eventualmente, anquilose, septicemia, sobretudo em lactentes, abscessos metastáticos e amiloidose secundária.

Tuberculose

A tuberculose ainda é relativamente comum no Brasil, estando novamente em ascensão em várias partes do mundo. A doença ocorre em qualquer idade, com maior frequência em crianças e adultos jovens. O *Mycobacterium tuberculosis* atinge os ossos quase sempre pela via hematogênica, a partir de foco pulmonar; mais raramente, pela via linfática a partir da tuberculose dos linfonodos mediastinais ou do retroperitônio.

A infecção óssea pelo bacilo de Koch provoca necrose caseosa e reação granulomatosa. O processo inicia-se na medular óssea, surgindo necrose das trabéculas, que são em parte absorvidas, em parte misturadas à caseose, formando a “areia óssea”. Da medular, o processo propaga-se para cortical, periósteo e tecidos moles. Propagação da lesão óssea para a cápsula

articular, ou vice-versa, é mais comum nos ossos longos, sendo muitas vezes difícil precisar se a doença teve início no osso ou na articulação. Na maioria das vezes, acomete dois ossos adjacentes e uma articulação, manifestando-se clinicamente como artrite. Diferentemente da osteomielite piogênica, a tuberculose óssea tende a ter evolução crônica, insidiosa, de caráter destrutivo e de difícil controle. As sedes principais são: corpos vertebrais, extremidade proximal do fêmur, proximal da tíbia e, raramente, pequenos ossos das mãos e qualquer outro osso.

Tuberculose da coluna vertebral

A tuberculose da coluna vertebral (mal de Pott) é a forma mais comum e mais importante de tuberculose óssea, por causa das graves consequências (compressão medular, deformidades da coluna, paraplegia) que provoca. Em geral, compromete vértebras torácicas ou lombares. A lesão necrótico-granulomatosa inicia-se na esponjosa dos corpos vertebrais, que são destruídos, provocando cifose angular (giba). O processo estende-se ao espaço epidural, formando, às vezes, um anel em torno da medula espinhal. Ocorre compressão das veias da leptomeninge ao redor da medula, provocando congestão, edema e degeneração da mielina. Quando a compressão atinge a artéria radicular, pode ocorrer paraplegia aguda; esta pode resultar também de colapso súbito do corpo vertebral com angulação e achatamento do canal raquidiano. O material caseoso escapa eventualmente para os tecidos moles, formando abscessos frios (sinais de inflamação aguda escassos ou inexistentes) paravertebrais ou no psoas (simulando apendicite). Mesmo depois de curada a lesão, podem permanecer como sequelas definitivas cifose, cifoescoliose e paraplegia.

Tuberculose osteoarticular

Acomete principalmente as articulações coxofemorais, dos joelhos, dos ombros e dos ossos do tarso. A tuberculose coxofemoral inicia-se geralmente em crianças na idade pré-escolar e destrói a metáfise da cabeça do fêmur, do osso ilíaco, da cápsula articular e do acetábulo. Ao mesmo tempo, há inibição da osteogênese e encurtamento do membro correspondente. Destruição do acetábulo pode causar luxação da cabeça femoral e anquilose da articulação. O sinal inicial é claudicação. A tuberculose do joelho apresenta-se de duas formas: (a) exsudativa, com granulomas frequentemente atípicos, necrose discreta e tendência à cura com restituição da integridade anatômica; (b) osteoartrítica, que em geral resulta de propagação da tuberculose óssea; ocorre mais em adultos e é mais grave, levando a erosão e destruição articulares. A tuberculose dos pequenos ossos das falanges tem tendência osteolítica e reação ossificante do periósteo, o que impede a eliminação do material necrótico. O osso torna-se fusiforme e insuflado, configurando a lesão conhecida como *espinha ventosa*.

Sífilis

Causada pelo *Treponema pallidum*, a sífilis compromete o esqueleto nas formas congênita e adquirida. Na *sífilis congênita*, os espiroquetas atravessam a placenta e contaminam o feto, especialmente após o terceiro ou quarto mês de gestação. Por via sanguínea, atingem os ossos e provocam lesões principalmente no periósteo e na metáfise de ossos longos, em especial dos membros inferiores. As lesões iniciais são de três tipos: metafisite, osteoperiostite e osteomielite diafisária.

A metafisite tende a ser bilateral e simétrica. A presença maciça de espiroquetas e a reação inflamatória bloqueiam a diferenciação celular de osteoblastos e osteoclastos. Com isso, a cartilagem calcificada não é normalmente absorvida, resultando em alargamento da cartilagem de crescimento e penetração desta na metáfise, configurando projeções em forma de "língua". A radiografia mostra uma linha transversal densa (zona de calcificação) e densidade diminuída na área metafisária subjacente. Tais alterações predispõem a fraturas e ao deslocamento epifisário (luxação), com impotência funcional do membro (pseudoparalisia de Parrot). A osteoperiostite ocorre mais na diáfise e também é bilateral e simétrica. Encontram-se infiltrado linfoplasmocitário, fibrose e estímulo à neoformação óssea reacional de origem perióstica, resultando em espessamento cortical. A osteomielite diafisária é a mais rara das lesões e caracteriza-se por focos inflamatórios na diáfise, ora difusos, ora circunscritos.

As lesões da sífilis congênita precoce, independentemente do tratamento, tendem a desaparecer no primeiro ou segundo ano de vida. No entanto, muitos anos depois podem surgir manifestações tardias, em geral lesões gomosas no crânio, no nariz e na metáfise dos ossos longos, e a "tíbia em sabre", que consiste em encurvamento e hiperostose anterior e alargamento e achatamento das corticais laterais.

A *sífilis adquirida* nos ossos é mais comum na fase tardia (terciária) da doença. Caracteriza-se por lesões gomosas e por arteriolite dos vasos periósticos, sobretudo nos ossos chatos do crânio e nos ossos longos dos membros inferiores. As gomas podem ser superficiais ou profundas, às vezes com grande perda de substância, principalmente nos ossos do crânio e da face. Mais raramente, há produção excessiva de osso endo e periosteal, com espessamento cortical e estreitamento do canal medular.

Micoses

Embora incomuns, são muito importantes, em virtude do diagnóstico diferencial com outras osteopatias e das mutilações que podem provocar. A *paracoccidioidomicose* pode apresentar-se em forma *localizada*, solitária, com reação granulomatosa e supurativa, simulando osteomielite bacteriana, ou *disseminada*, atingindo qualquer osso, porém de preferência ossos da cintura escapular. A localização metafisária em crianças em crescimento pode simular lesão maligna. A *actinomicose* caracteriza-se por supuração, extensa osteólise e fístulas. As sedes preferenciais são vértebras, maxilares (penetração do agente através de dentes cariados), esterno, costelas e ossos da bacia. A *nocardiose* causa o pé de Madura e caracteriza-se

por osteólise principalmente dos ossos do tarso. A *esporotricose* atinge muito raramente o esqueleto; prefere os ossos tubulares, causando osteoperiostites e osteomielite.

Outras inflamações

A *hanseníase* é causa comum de lesões ósseas e, com maior frequência, articulares, tanto na forma virchowiana como na tuberculoide. Na primeira, as lesões ósseas são complexas, consistindo em osteomielite, periostite, alterações vasculares, ulcerações cutâneas e comprometimento de nervos. Na segunda, as lesões resultam sobretudo de neurite, com hipotrofia óssea, principalmente nas extremidades. As lesões mutilantes das extremidades são osteólise distal, osteoartrite metatarsofalangiana, geodos e lesões difusas e irregulares. Na *brucelose* pode haver osteomielite devido à disseminação hematogênica das brucelas. O processo é granulomatoso, causando lesões discretas, porém às vezes necrosantes e destrutivas. As sedes preferenciais são as vértebras torácicas e lombares, podendo confundir-se com o mal de Pott. Na fase tardia da *bouba*, ocorrem lesões ósseas, inclusive periostite.

Sarcoidose

Além de lesões em outros setores do organismo, a sarcoidose pode acometer os ossos, preferencialmente os de mãos e pés, formando lesões osteolíticas, sobretudo nas falanges. O quadro radiológico pode ser confundido com o do hiperparatireoidismo.

▸ Fraturas

Fratura, a lesão óssea mais comum, é definida como *solução de continuidade do tecido ósseo provocada por traumatismo ou lesão óssea preexistente*. As fraturas traumáticas, muito mais comuns, especialmente em crianças e jovens, ocorrem quando atuam forças de maior intensidade e em sentido contrário ao das forças fisiológicas do osso. As fraturas patológicas ou espontâneas são as que ocorrem após traumatismo mínimo, ou mesmo na ausência de traumatismo, quando a resistência e a elasticidade ósseas estão diminuídas por lesão prévia. As causas de fratura patológica são numerosas, destacando-se doenças congênitas (osteogênese imperfeita, osteopetrose, displasia fibrosa etc.), hipovitaminoses (escorbuto, raquitismo e osteomalácia), inflamações (osteomielite, tuberculose), endocrinopatias (hiperparatireoidismo, síndrome de Cushing), osteoporose circunscrita ou generalizada, tumores ósseos primários e secundários, cistos e doença de Paget.

As fraturas são classificadas como: (a) completa, quando há separação dos dois segmentos ósseos; (b) incompleta, se os dois segmentos permanecerem próximos, sem deslocamentos; (c) cominutiva, quando o osso é estilhaçado e fragmentos ou esquírolas se interpõem entre os dois cotos; (d) exposta ou aberta, quando a fratura comunica-se com o exterior; (e) simples ou fechada, se fica protegida por tegumento íntegro; (f) em haste ou galho verde é a fratura incompleta com flexão parcial do osso e com formação de duas fissuras, como as hastes da letra T.

Existe, ainda, a fratura de estresse, por esforço ou fadiga. Trata-se de lesão que ocorre quando o osso é submetido a esforço ou tensão repetidos, resultando em uma fissura ou fratura incompleta. Um dos exemplos mais frequentes é visto nos metatarsianos, principalmente no segundo, de recrutas militares que são submetidos a longas marchas. A lesão pode ser encontrada, também, na fíbula distal de corredores e no terço proximal da fíbula de saltadores e bailarinos. O sinal radiológico muitas vezes só é visto após algumas semanas, quando ocorre ossificação do calo ósseo. Nessa fase, o processo pode simular neoplasia óssea.

Cura das fraturas

A cura das fraturas constitui um dos processos reparativos mais notáveis do organismo, resultando em reconstituição do tecido ósseo muito próxima do original (ver também Capítulo 8). A consolidação depende de muitos fatores, como causa e tipo da fratura, interposição de tecidos moles entre os segmentos do osso fraturado, infecção, condições gerais do organismo, idade e tratamento realizado.

Tomando-se como modelo uma fratura fechada, sem deslocamentos ósseos, encontram-se no foco de fratura os seguintes achados: alteração de tecidos moles, hemorragia, solução parcial ou total de continuidade do osso e deslocamento das extremidades do osso fraturado (diástase). O processo de cura é mais rápido e eficaz em uma fratura fechada e incompleta, e mais lento e difícil na cominutiva e/ou exposta.

Alterações nos tecidos moles têm importância considerável no reparo das fraturas. Nas fraturas, os tecidos moles são contundidos ou dilacerados em parte pelo agente traumatizante, em parte pelas irregularidades do osso fraturado. As alterações são agravadas por movimentos inadequados (tentativas de redução da fratura, esforços da marcha) ou provocados pela ação dos músculos antagônicos (rotação e flexão). As consequências mais comuns são lesões vasculonervosas responsáveis por hemorragias, alterações tróficas e necrose. Hemorragia e coágulo entre os dois cotos da fratura são constantes e essenciais para a reparação da fratura. O coágulo contém fibrina, que contribui para imobilizar os dois cotos ósseos e constitui o modelo que guia a formação de tecido conjuntivo do calo provisório. Hematomas ou coágulos volumosos, no entanto, dificultam a formação do calo ou o tornam defeituoso, com produção excessiva de osso. O deslocamento das extremidades ósseas favorece a interposição de tecidos entre os dois cotos e, desse modo, pode impedir a sua união ou a formação de um calo adequado. Importantes são as lesões dos músculos no foco de fratura (lacerações, rupturas, necrose). Como o tecido muscular não se regenera, a reparação das lesões musculares ocorre por cicatrização, com retração (contratura

de Volkmann).

A reparação da fratura se faz pela formação do calo, mediante um dos processos de ossificação conhecidos. O primeiro passo consiste em: (a) remoção, por neutrófilos e macrófagos, dos coágulos e tecidos mortos entre as extremidades ósseas; (b) organização do coágulo por tecido fibroso e, posteriormente, por tecido osteocondroide. Fibroblastos do endósteo e do periósteo da região próxima da fratura e vasículos subperiósteos e dos canais ósseos proliferam intensamente (reação conjuntivovascular) e penetram no coágulo; o tecido conjuntivo neoformado desenvolve-se em forma de colar em torno do local da fratura e, simultaneamente, penetra entre as extremidades ósseas que tinham sofrido discreto processo de desmineralização. Esse período de reparação inicia-se pouco depois do traumatismo e leva à formação do *calo fibroso*. Do conjuntivo neoformado entre as extremidades da fratura e do que se desenvolveu como um anel ao redor destas surge neoformação óssea imatura, por ossificação tanto endocondral como membranosa. Nessa fase, encontram-se áreas de cartilagem, de ossificação endocondral e de ossificação intramembranosa que unem provisoriamente as extremidades do osso fraturado (*calo ósseo provisório*).

A última fase, ou de formação do *calo definitivo*, consiste na absorção progressiva do tecido ósseo primário por osteoclastos e sua substituição por osso lamelar. Este processo inicia-se com a mobilização do osso e sua volta à função normal e termina quando ele readquire a estrutura e a arquitetura que tinha antes da fratura. Essa remodelação pode durar meses ou anos (ver Figura 8.12). Em geral, o calo se reforça em aproximadamente 30 a 60 dias. Vascularização, nutrição, alterações hormonais e infecções podem retardar ou impedir a boa consolidação das fraturas. Outro fator importante para a boa formação do calo é a imobilização da fratura.

O calo, portanto, é o tecido que se forma entre as extremidades ósseas da fratura e que tenta restabelecer a continuidade anatômica das mesmas. Há vários tipos de calo, que são fases evolutivas do processo: (a) calo fibroso, resultante da organização do coágulo pelos fibroblastos e vasos endoperiósticos. Inicia-se nas primeiras 24 h e se completa em 10 a 15 dias; (b) calo provisório, produto da substituição do tecido conjuntivo fibroso por tecido ósseo primário, e que começa por volta do primeiro ao 15º dias e termina 30 a 60 dias após a fratura; (c) calo definitivo, derivado da substituição do tecido ósseo primário por tecido ósseo lamelar. A remodelação pode durar meses ou anos; (d) calo periosteal, externo ou periférico, que se origina das células do periósteo, circundando a extremidade dos dois cotos ósseos separados pela fratura; (e) calo endosteal, interno ou medular, que se forma no canal medular; (f) calo intermediário, que se desenvolve entre os fragmentos corticais; (g) calo paraosteal, que se forma fora do osso, sobretudo em coágulos localizados no tecido muscular. Pode adquirir grandes dimensões, comprimir vasos ou nervos e prejudicar a função desta parte do esqueleto; (h) calo exuberante, em que há formação excessiva de tecido cartilaginoso e/ou ósseo, às vezes envolvendo músculos; é mais comum no fêmur; (i) calo cístico, que se forma em geral em calos paraosteais que contêm parte de hematoma ou de tecido mole, em geral músculo.

Pseudoartrose

Pseudoartrose é a formação de uma pseudocavidade articular entre os dois cotos de um osso fraturado, quando não ocorre união entre eles ou quando a união se faz por tecido não ósseo. Fala-se em pseudoartrose verdadeira quando, no tecido interposto entre as extremidades ósseas, persiste uma fenda (às vezes como esboço de cápsula articular). Quando o tecido interposto é fibroso, fala-se em *sindesmose*; quando é cartilaginoso, diz-se *sincondrose*. *Neoartrose* é a escavação primária no calo fibroso de uma cavidade pseudoarticular, revestida por cartilagem, que se interpõe entre os cotos ósseos separados.

Pseudoartrose é complicação grave de fraturas. As causas mais comuns são: (1) fraturas cominutivas, acarretando extensa solução de continuidade entre os cotos ósseos (pseudoartrose por perda de substância óssea); (2) fraturas com interposição de tecidos moles (particularmente de músculo) entre os dois cotos (pseudoartrose por interposição); (3) redução defeituosa da fratura, sem coaptação de suas margens; (4) distúrbios locais da circulação, que não garantem a vitalidade perfeita do tecido e a formação normal do calo (p. ex., nas fraturas subcapitais do fêmur, por lesões do ligamento redondo); (5) infecções, como as que acompanham as fraturas expostas; (6) mobilidade excessiva dos cotos da fratura; (7) diminuição da capacidade regenerativa do tecido ósseo, como ocorre na idade avançada, em fraturas patológicas etc.; (8) por fim, em certos casos a pseudoartrose se estabelece sem motivo aparente, mesmo quando a coaptação dos cotos é perfeita e não há interposição de tecidos nem perda de substância.

▸ Neoplasias

Tumores ósseos indolentes são relativamente comuns e em geral assintomáticos, podendo passar despercebidos até serem detectados em estudos de imagem por outras razões. Em outro extremo, as neoplasias agressivas, representadas por sarcomas originados nas diferentes células do tecido ósseo, são relativamente raras, mas possuem enorme significado clínico, por envolver sobretudo grupo etário mais jovem e associar-se a grande complexidade na condução diagnóstica e terapêutica. As manifestações clínicas dos tumores ósseos incluem dor, crescimento tumoral e fratura patológica.

Os sarcomas ósseos correspondem a 0,2% de todos os tumores malignos e a cerca de 10% dos sarcomas em geral. A taxa de incidência mundial estimada situa-se torno de um caso por 100.000 habitantes. Dados dos registros brasileiros de câncer, nos quais os tumores ósseos representam 0,5% de todas as neoplasias, estimam incidência maior, de até 2:100.000. Os sarcomas ósseos têm distribuição etária característica. O pico de incidência do osteossarcoma e do sarcoma de Ewing/PNET, por exemplo, é a segunda década de vida. O condrossarcoma é mais frequente a partir da terceira ou quarta década (Figura

27.10). As neoplasias tendem a ocorrer em sítios preferenciais, tanto em relação ao osso acometido, como a região do osso, no caso de ossos longos.

Os estudos de imagem são componente essencial do diagnóstico, possibilitando avaliar a localização, o tamanho, as margens, o tipo de matriz e a reação periosteal. Quanto à localização, parâmetros importantes são o osso acometido, a região do osso (epífise, metáfise, diáfase), a posição cortical ou medular, periférica ou central. O tamanho do tumor fornece pistas sobre a sua agressividade, sendo os tumores maiores os potencialmente mais agressivos. As margens da lesão podem ser nítidas, com esclerose do tecido ósseo adjacente, nos casos em que os tumores crescem mais lentamente; nos tumores agressivos, há destruição do tecido ósseo, com margens irregulares. Em relação ao tipo de matriz, a maioria dos tumores é radiolucente, refletindo menor mineralização do que o tecido ósseo adjacente; há também tumores escleróticos, mais densamente calcificados. Calcificações pontuais ou arciformes sugerem tumores com matriz cartilaginosa. O padrão de reação periosteal é importante na avaliação da agressividade da neoplasia. Crescendo lentamente, o tumor permite que o periósteo produza uma espessa camada de tecido ósseo. Reação radiada do periósteo, com raios perpendiculares à superfície óssea, é sinal de malignidade. O triângulo de Codman resulta da elevação do periósteo pelo crescimento do tumor subjacente. Na medida em que cresce, o tumor pode romper a cortical e atingir os tecidos moles adjacentes.

Os tumores ósseos são classificados em relação ao tipo celular, à matriz produzida e ao comportamento biológico. Sobre este último, a tendência é definir comportamentos intermediários entre os extremos benigno e maligno. No Quadro 27.2 está indicada a classificação da OMS dos tumores ósseos.

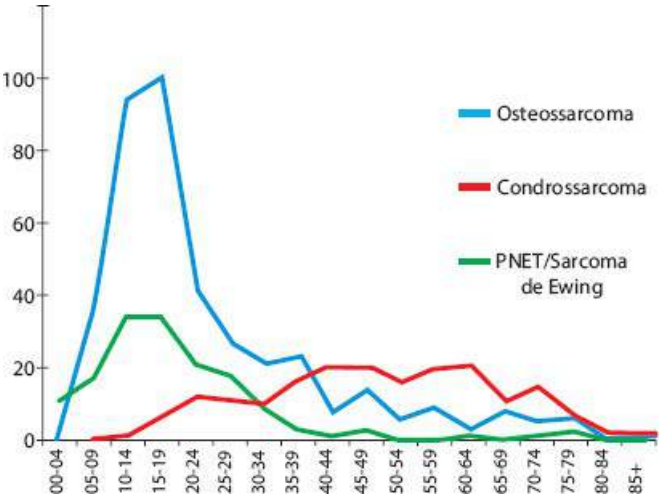



Figura 27.10 Distribuição etária dos osteossarcomas, sarcomas de Ewing e condrossarcomas, de acordo com o número absoluto de casos (dados dos Registros de Câncer de Base Populacional, Brasil, 2005-2011, Fonte: INCA-MS).

Quadro 27.2 Classificação dos tumores ósseos (segundo OMS, 2002, modificada)

Tumores	**Benignos**	**Malignidade intermediária**	**Malignos**
Tumores cartilaginosos	Osteocondroma	Condromatose múltipla	Condrossarcoma clássico
	Condroma		Central
	Encondroma		Primário
	Condroma periosteal		Secundário
	Condroblastoma		Periférico
	Fibroma condromixoide		Primário
			Secundário
			Desdiferenciado
			Mesenquimal
			De células claras
Tumores osteogênicos	Osteoma		Osteossarcoma clássico
	Osteoma osteoide		Condroblástico

	Osteoblastoma		Fibroblástico
			Osteoblástico
			Telangiectásico
			De pequenas células
			Central de baixo grau
			Secundário
			Paraosteal
			Periosteal
			Superficial de alto grau
Tumores fibrogênicos	Fibroma desmoplásico		Fibrossarcoma
Tumores fibro-histiocíticos	Fibro-histiocitoma benigno		Fibro-histiocitoma maligno
Sarcoma de Ewing/PNET			Sarcoma de Ewing/PNET
Tumores hematopoéticos			Mieloma
			Linfoma
Tumor de células gigantes		Tumor de células gigantes	Tumor de células gigantes maligno
Tumores notocordais			Cordoma condroide
			Cordoma desdiferenciado
Tumores vasculares	Hemangioma		Angiossarcoma
Tumores do músculo liso	Leiomioma		Leiomiossarcoma
Tumores lipogênicos	Lipoma		Lipossarcoma
Tumores neurais	Neurilemoma		
Outros tumores			Adamantinoma
			Metástases
Outras lesões (lesões pseudotumorais)	Cisto ósseo aneurismático		
	Cisto ósseo simples		
	Displasia fibrosa		
	Displasia osteofibrosa		
	Histiocitose de células de Langerhans		
	Doença de Erdheim-Chester		
	Hamartoma da parede torácica		
	Tumor marrom do hiperparatireoidismo		
	Miosite ossificante		

	Cisto epidermoide		

▸ **Tumores benignos.** São aqueles com baixo potencial de recorrência local. Nos casos de recorrência, ocorre de maneira não agressiva, podendo ser tratada por excisão local ou curetagem.

▸ **Tumores localmente agressivos.** São aqueles com potencial de recorrência local, com destruição mais significativa do tecido, impondo ressecção mais ampla, com margem de tecido livre em torno do tumor. Pode ser necessário tratamento adjuvante para o controle local da doença. Contudo, não se esperam metástases nesse grupo.

▸ **Tumores que raramente dão metástases.** Além de localmente agressivos, estes tumores possuem potencial metastático em alguns casos. Apesar da disseminação metastática, em geral para os pulmões, a doença pode ser tratada com a excisão da metástase.

▸ **Tumores malignos.** São os sarcomas ósseos propriamente ditos, que se caracterizam por crescimento local destrutivo, risco elevado de recorrência e metástases. Conforme a agressividade, as lesões malignas são ainda graduadas (graus I, II e III). Os tumores grau III, os mais agressivos, incluem o sarcoma de Ewing, o condrossarcoma mesenquimal e o osteossarcoma convencional.

Ao avaliar uma neoplasia óssea, em geral por meio de uma biópsia, o patologista procura definir e classificar o tumor, fornecendo bases para a conduta médica. Além da amostra propriamente dita, o patologista precisa ter acesso a informações clínicas (idade, gênero, localização, tipo de lesão, duração dos sintomas, história de traumatismo) e aos exames de imagem. Estudos adicionais, como imuno-histoquímica e citogenética, podem ser necessários. Nos casos mais complexos, é sempre desejável a discussão do caso com o ortopedista oncológico, o radiologista, o oncologista clínico e o radioterapeuta, quando podem ser obordados aspectos variados como representatividade da biópsia, interpretação dos achados de imagem e planejamento da conduta.

■ Tumores cartilaginosos

Os tumores cartilaginosos são os que se originam ou diferenciam-se em condrócitos e produzem matriz de aspecto condroide. O comportamento biológico vai desde benigno até maligno, incluindo tumores localmente agressivos. Nos tumores de malignidade intermediária, a classificação depende da correlação com os achados clínicos e radiográficos. Alguns tumores cartilaginosos podem ser múltiplos, associando-se a síndromes hereditárias.

Osteocondroma

O osteocondroma é tumor cartilaginoso benigno, com crescimento exofítico, formado por capa de cartilagem madura, assentada sobre tecido ósseo trabecular que se projeta a partir do tecido ósseo subjacente. O tumor é uma das neoplasias ósseas mais comuns, representando cerca de um terço dos tumores ósseos benignos e 10% das neoplasias ósseas ressecadas cirurgicamente. A incidência real ainda é maior, já que tumores assintomáticos passam desapercebidos e muitos casos detectados radiologicamente não são submetidos a cirurgia. Em 15% dos casos, as lesões são múltiplas.

Não há predileção definida por gênero; em uma série da Mayo Clinic, 62% dos pacientes eram do gênero masculino. A maioria dos casos ocorre nas duas primeiras décadas de vida (50% dos pacientes têm entre 10 e 20 anos). O crescimento da lesão reflete o crescimento do esqueleto, tornando-se quiescente quando se fecham as placas de crescimento.

O osteocondroma surge em ossos com ossificação endocondral. As sedes mais comuns são a extremidade distal do fêmur, a proximal do úmero e a proximal da tíbia. São incomuns nos ossos curtos da mão e do pé, onde as exostoses osteocartilaginosas são em geral atribuídas a processos de natureza reativa. A lesão pode originar-se também nos ossos pélvicos e na coluna.

O aspecto radiológico é de crescimento ósseo exofítico, formado em continuidade com a cortical óssea subjacente. A lesão pode ser séssil, com base larga, ou pediculada; o crescimento se faz caracteristicamente em direção oposta ao da articulação mais próxima (Figuras 27.11 A e 27.12 A). A capa cartilaginosa apresenta matriz radiologicamente homogênea. Capa cartilaginosa espessa (> 1,5 cm, no adulto) ou com calcificações irregulares na matriz sugere malignização. A ressonância magnética é particularmente útil na avaliação da cartilagem.

Os osteocondromas associam-se a inativação dos genes *EXT1* ou *EXT2*, que codificam a exostosina 1 e exostosina 2, envolvidas na síntese do sulfato de heparano. Este é modulador-chave da ossificação endocondral, fornecendo sinais para a polarização celular. Sem atividade do sulfato de heparano, as células perdem a orientação e passam a crescer de forma desordenada, recrutando também condrócitos com expressão preservada dos genes *EXT1* e *EXT2*. Nas formas hereditárias, com tumores geralmente múltiplos, o paciente tem a mutação germinativa em um alelo, surgindo a lesão quando ocorre inativação do outro alelo. Nas formas esporádicas, duas mutações somáticas são necessárias para a inativação de ambos os alelos.

O aspecto macroscópico reflete a imagem radiográfica, apresentando-se como lesão séssil ou pediculada, com base

formada por tecido ósseo e recoberta por cartilagem (Figuras 27.11 e 27.12). O plano de corte deve ser perpendicular ao plano da cartilagem, de modo que sua real espessura possa ser avaliada. A cartilagem usualmente tem espessura de 2 a 3 mm, podendo atingir 10 mm ou mais em adolescentes, que têm crescimento ósseo ativo. Nas lesões com condrossarcoma secundário, a espessura varia em torno de 2 cm. O osso subjacente mostra aspecto trabeculado, com medula ora adiposa, ora vermelha.

Microscopicamente, observa-se capa de cartilagem madura, recoberta superficialmente por faixa fibrosa, que corresponde ao periósteo levantado pela neoplasia. Na base, observa-se transição com o tecido ósseo, que imita a placa de crescimento, com matriz cartilaginosa sofrendo ossificação endocondral. Os condrócitos têm aspecto benigno, com algumas células binucleadas eventualmente presentes nos tumores de pacientes em fase de crescimento. Traumatismo ou fratura podem produzir alterações reparativas secundárias.

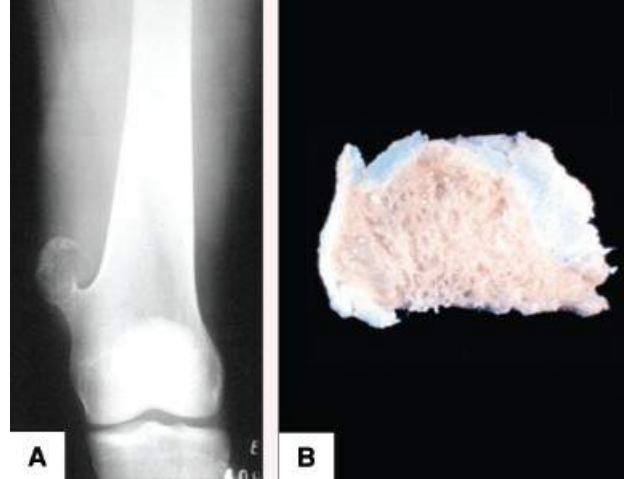



Figura 27.11 Osteocondroma. **A.** Aspecto radiográfico de lesão metafisária, pediculada, de crescimento exofítico, orientado para a região diafisária do osso. **B.** Peça cirúrgica mostrando crescimento ósseo de aspecto esponjoso, recoberto por capa de cartilagem.

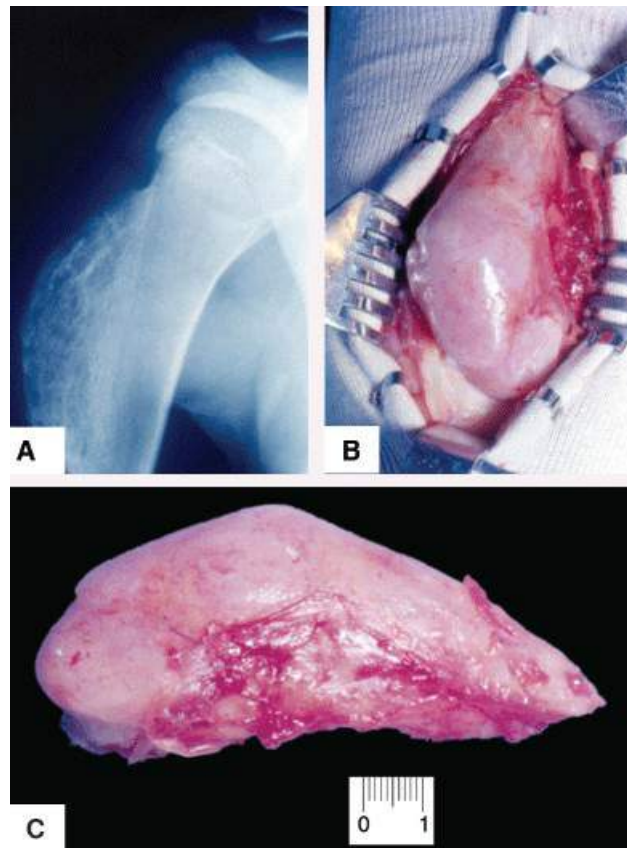



Figura 27.12 Osteocondroma séssil. **A.** Aspecto radiográfico de lesão metafisária no úmero, de base larga, com crescimento exofítico. **B.** Aspecto da lesão durante a cirurgia. **C.** Peça cirúrgica.

A lesão tem baixo potencial de transformação maligna e pode ser tratada de forma expectante, sendo a cirurgia indicada nos casos de crescimento não esperado, aspecto radiográfico de malignidade ou aparecimento de dor ou limitação de movimentos. A excisão completa é em geral curativa. Recorrência é rara, podendo refletir excisão incompleta ou condrossarcoma não detectado inicialmente. Em 1% dos casos, o osteocondroma pode originar sarcomas secundários, sobretudo condrossarcoma. Nas formas múltiplas, a ocorrência de condrossarcoma é maior (cerca de 5%).

Osteocondromas múltiplos

A exostose múltipla hereditária é transmitida por herança autossômica dominante e manifesta-se com número variado de osteocondromas (15% dos pacientes com osteocondroma têm lesões múltiplas). Nessa entidade, há mutação germinativa nos genes *EXT1* ou *EXT2*. Os pacientes desenvolvem alterações esqueléticas precoces. As complicações são mais comuns do que na forma solitária e incluem fratura, compressão de vasos ou de nervos e transformação maligna.

Exostose subungueal

A exostose subungueal é proliferação osteocartilaginosa benigna da falange distal, também conhecida como exostose de Dupuytren, estando incluída como neoplasia na classificação da OMS. É mais comum nas segunda e terceira décadas. Dois terços dos casos ocorrem no grande artelho, aparecendo com menor frequência em outros dedos do pé e da mão. Clinicamente, o paciente refere dor associada a crescimento de nódulo duro que se projeta na margem livre da unha, que pode estar elevada e quebradiça. O quadro clínico pode confundir-se com alterações dermatológicas (verruga, granuloma piogênico, tumor glômico, melanoma subungueal osteogênico). Frequentemente, associa-se a traumatismo. O estudo radiográfico mostra crescimento ósseo exofítico na extremidade da falange, sem continuidade com a cortical do osso subjacente. Macroscopicamente, a lesão consiste em capa cartilaginosa apoiada sobre pedículo ósseo. Apesar da arquitetura semelhante à do osteocondroma, o aspecto histológico é distinto, identificando-se proliferação fusocelular que permeia os componentes cartilaginoso e ósseo da lesão. Tal quadro guarda semelhança com o calo de fratura, havendo maturação gradual entre as áreas fusocelulares, a cartilagem e as trabéculas ósseas.

A lesão apresenta a translocação recorrente t(X;6)(q24-q26;q15-21), indicando tratar-se de processo neoplásico. Essas regiões abrigam os genes do colágeno *COL12A1* e *COL4A5*, localizados respetivamente em 6q13-14 e Xq22. Outro gene próximo à região do ponto de quebra Xq22, o gene do *IRS4* (*insulin receptor substrate 4*) fica mais expresso (o papel dessas alterações não é conhecido).

O tratamento consiste na excisão cirúrgica, que é curativa. Recorrência ocorre em cerca de 11% dos casos.

Proliferação osteocondromatosa parosteal bizarra (lesão de Nora)

Consiste em proliferação osteocondromatosa que compromete a superfície óssea, sobretudo em ossos curtos proximais da mão e do pé, podendo ocorrer também em ossos longos. A lesão, que hoje está incluída como neoplasia benigna na classificação da OMS, ocorre em ampla faixa etária, sem predileção por gênero. Os pacientes referem tumefação local, em geral sem dor. Radiograficamente, observa-se massa mineralizada heterotópica, junto à superfície óssea, com margens definidas em relação aos tecidos moles e sem continuidade com a cortical ou a medular óssea subjacente. Macroscopicamente, caracteriza-se por massa cartilaginosa lobulada, assentada sobre tecido ósseo. Ao microscópio, encontram-se cartilagem, osso e células fusiformes, em geral com disposição desorganizada. A cartilagem é hipercelular, com condrócitos "bizarros", isto é, aumentados e atípicos. As áreas de ossificação são bastante irregulares, e a matriz óssea é azulada nos cortes em hematoxilina e eosina. Estudos citogenéticos mostram a translocação t(1;17)(q32-42;q21-23) em muitos casos. Outro grupo de pacientes mostra alteração citogenética relacionada a inversão paracêntrica no cromossomo 7. As implicações dessas translocações na patogênese da neoplasia ainda precisam ser elucidadas.

Condromas

Os condromas são neoplasias benignas formadas por condrócitos e matriz cartilaginosa hialina. Quando ocupam área central ou medular do osso, denominam-se encondromas. O condroma periosteal, mais raro, localiza-se na superfície da cortical externa do osso. Em ossos finos ou chatos, com medular estreita, nem sempre é possível definir a origem, se medular ou subperiosteal. Encondromas múltiplos correspondem a uma displasia óssea, a encondromatose (doença de Ollier), associada a distúrbio na calcificação endocondral. Cerca de 40% dos condromas ocorrem em ossos curtos da mão. Em ossos longos, acometem a metásfise e, com menor frequência, a diáfase, sendo mais comuns no úmero proximal, no fêmur distal e proximal e na tíbia proximal. São raros em ossos chatos (pelve, esterno, costelas).

A maioria desses tumores é assintomática. Os encondromas representam aproximadamente 15% dos tumores benignos e cerca de 5% de todos os tumores ósseos ressecados. Ocorrem em ampla distribuição etária, de 10 a 60 anos. Os condromas de ossos longos e chatos são em geral assintomáticos; os de ossos curtos da mão e do pé podem ser percebidos como crescimento local e apresentar dor, em consequência de fratura patológica. Lesão radiologicamente típica de encondroma, em osso longo, em geral não é submetida a biópsia.

Radiograficamente, os encondromas apresentam-se como áreas bem delimitadas, radiolucentes ou associadas a calcificações discretas ou difusas. A mineralização tende a ser uniforme, assumindo aspecto em pipoca, arcos ou anéis; distribuição irregular das áreas calcificadas é sinal de malignidade. Nos ossos longos, a localização é central e a cortical está íntegra, embora por vezes recortada na sua parte interna, pelo próprio crescimento da neoplasia. A tomografia computadorizada (TC) é mais sensível para detectar mineralização. À ressonância nuclear magnética (RNM), a lesão é escura em T1 e brilhante em T2. TC e RNM podem ser úteis na definição das margens e da presença ou não de destruição cortical. À cintilografia óssea, as lesões são captantes e aparecem como focos "quentes". Nos ossos curtos da mão e do pé, pode haver afinamento da cortical óssea, o que não deve ser interpretado como sinal de malignidade; condrossarcoma é muito raro nessas localizações.

Mutações somáticas nos genes *IDH1* ou *IDH2* são encontradas em 50% dos condromas centrais e periosteais e em aproximadamente 80% dos tumores nas síndromes de Maffucci e de Ollier. Mutações no *IDH1* são mais frequentes; a mais comum é a c.394C>T, responsável pela substituição R132C (de arginina para cisteína na posição 132); existem também a c.395G>A, que leva à substituição R132H (de arginina para histidina). Com a mutação, a enzima perde a capacidade de converter o isocitrato em cetoglutarato e concorre para o acúmulo de D-2-hidroxiglutarato, um metabólito que parece associado à tumorigênese. A mutação afeta apenas parte da população neoplásica, resultando em padrão de mosaico. A mesma mutação é encontrada em gliomas e em hemangiomas fusocelulares em pacientes com a síndrome de Maffucci. Mutações em *IDH1/IDH2* parecem ocorrer apenas em encondromas centrais, condromas periosteais e condrossarcoma, não ocorrendo em outros tumores ósseos.

Os encondromas são tumores pequenos; lesão volumosa deve ser cuidadosamente amostrada e estudada, em busca de sinais de malignidade.

O quadro histológico varia conforme a sede. Em ossos longos, a lesão é constituída por matriz cartilaginosa hialiana, sólida, permeada por condrócitos em geral esparsos, em lacunas da matriz. Os núcleos são pequenos e monomórficos; binucleação é rara. A cartilagem tende a formar lóbulos, com áreas periféricas de ossificação, correspondendo, à radiografia, a áreas de mineralização em arcos ou anéis. Não há permeação do tecido ósseo vizinho e trabéculas preexistentes não são vistas em meio ao tumor.

Nos ossos pequenos, de mãos e pés, as lesões são mais celulares, os condrócitos podem mostrar atipias (células com núcleos aumentados e binucleadas) e a matriz pode ter aspecto mixoide. Refletindo o crescimento expansivo, não há permeação da medular. No condrossarcoma, muito raro nesses ossos, as alterações radiográficas são de malignidade evidente (tumor com aspecto histológico de malignidade não tem quadro radiológico de lesão benigna).

Os encondromas de ossos longos e planos podem ser achados incidentais e não necessitar tratamento. Como não há comprometimento cortical, não se espera fratura patológica. Em ossos curtos, pode haver fratura, e o tratamento pode ser necessário. O tratamento consiste em curetagem completa da lesão e enxerto ósseo. Recorrência não é esperada; quando acontece, trata-se de neoplasia com maior celularidade e atipias, às vezes com sinais de malignidade.

Encondromas múltiplos (encondromatose)

Alguns pacientem apresentam múltiplas lesões (encondromatose múltipla; Figura 27.13) de que podem ser deformantes e debilitantes, necessitando de tratamento mais agressivo, como amputação de um dedo ou de um membro. Em geral, as características histológicas são semelhantes às dos tumores únicos, embora possa haver maior celularidade.

Condroma periosteal

O condroma periosteal, mais raro do que o encondroma, consiste em tumor cartilaginoso benigno que se origina na região do periósteo. Manifesta-se em geral com dor e crescimento local, sendo mais comum em ossos longos. O crescimento é expansivo e não há destruição da cortical. Histologicamente, é formado por condrócitos e matriz cartilaginosa sólida, hialina, como nos demais condromas. A mutação em *IDH1/IDH2* é também vista nesses tumores. O curso clínico é benigno.

Condroblastoma

O condroblastoma é tumor benigno constituído por condroblastos e matriz condroide. A lesão é incomum (1 a 2% dos tumores ósseos). Há discreta predileção pelo gênero masculino. A maioria dos casos aparece entre 10 e 25 anos de idade. A dor é a principal manifestação; crescimento local e alterações articulares, com limitação de movimentos, também podem ocorrer.

Figura 27.13 Encondromas múltiplos. Lesões osteolíticas insuflantes, em falanges proximais e médias.

O condroblastoma localiza-se na epífise. A tíbia proximal e o fêmur proximal são sedes frequentes, podendo ocorrer também na patela; 50% dos casos originam-se na região do joelho. O tumor acomete ainda apófises ósseas, grande trocânter no fêmur proximal e grande tuberosidade do úmero proximal.

Radiograficamente, é característico o envolvimento epifisário, ora restrito à epífise, ora atravessando a placa epifisária e alcançando a metáfise. Apresenta-se como defeito localizado, ovalado ou arredondado, às vezes com margem esclerótica. Alguns casos podem revelar mineralização da matriz. Extensão à cortical é frequente. À ressonância magnética, edema adjacente não deve ser interpretado como permeação dos tecidos vizinhos. A lesão pode associar-se a achados de cisto ósseo aneurismático.

Não há marcador genético de condroblastoma, podendo ocorrer rearranjos cromossômicos, mais nos cromossomos 5 e 8.

O tumor é formado por condroblastos, arredondados ou poligonais, com citoplasma levemente basofílico e núcleos redondos ou ovais, com fendas longitudinais. Os condroblastos arranjam-se em folhetos, de permeio com células gigantes multinucleadas do tipo osteoclasto, associados a matriz condroide. Em torno das células individuais, forma-se rede de calcificação que assume aspecto em tela de galinheiro. Atipias nucleares e atividade mitótica podem sugerir sarcoma. As características clínicas, a localização e o quadro radiológico auxiliam na correta interpretação do caso. Em cerca de um terço dos casos, são encontradas alterações secundárias semelhantes a cisto ósseo aneurismático.

Em 80 a 90% dos casos, a neoplasia é tratada com sucesso por curetagem, com ou sem enxerto ósseo. Em um estudo, a taxa de recorrência foi de 14%; recorrência é mais frequente nos ossos chatos e do crânio, provavelmente pela dificuldade de ressecção completa. A recorrência, que pode ocorrer em tecidos moles adjacentes, é passível de tratamento com ressecção local. Há casos com implantes pulmonares que crescem de modo não agressivo, à semelhança do que ocorre no tumor de células gigantes (ver adiante).

Fibroma condromixoide

O fibroma condromixoide é neoplasia benigna constituída por matriz fibrosa, mixoide ou condroide e células fusiformes, estreladas ou com aspecto de condrócitos. O tumor é raro (1 a 2% dos tumores cartilaginosos benignos) e mais comum na segunda ou terceira década de vida. A manifestação usual é dor, que pode durar anos. A localização típica é a metáfise de ossos longos, sobretudo a região proximal da tíbia; ossos curtos do pé podem ser acometidos.

Radiograficamente, observa-se área expansiva de radiolucência, de margens demarcadas, com mineralização em geral ausente. O tumor pode ter aspecto ovalado, arredondado ou lobulado. O crescimento pode resultar em afinamento e desaparecimento da cortical, mas a lesão é sempre bem marginada e puramente lítica. Pode haver fratura patológica.

São conhecidos rearranjos gênicos complexos e heterogêneos nas regiões 6p23-25, 6q12-15 e 6q23-27 do cromossomo 6. Não se conhecem os genes que possam estar implicados na patogênese da neoplasia.

Em geral, o tumor é pequeno (< 5 cm). Os fragmentos de curetagem são firmes, fibrosos, translúcidos, brancacentos ou branco-acinzentados; se removido intacto, o tumor tem margens expansivas e bem delimitadas. Histologicamente, a lesão tem componentes fibroso, mixoide e condroide. Matriz cartilaginosa hialina é vista em 20% dos casos. A lesão forma lóbulos de matriz condroide, com células fusiformes ou multipolares, com maior densidade na periferia dos lóbulos. De permeio aos lóbulos, há faixas celulares densas, com células ovaladas e algumas células gigantes do tipo osteoclasto. Células que simulam condroblasto podem ser observadas. Quando presente, calcificação é grosseira, diferente da calcificação em tela de galinheiro do condroblastoma. Atipias nucleares podem ser encontradas, em geral do tipo degenerativo; elas não devem induzir diagnóstico de condrossarcoma, reforçando-se sempre a necessidade de correlação radiológica para a correta interpretação.

Sempre que possível, o tratamento de escolha é a ressecção em bloco. Curetagem é também boa alternativa, associada a enxerto ósseo. Dada a capacidade de as células implantarem-se nos tecidos moles, o procedimento deve ser feito cuidadosamente, fazendo-se a proteção dos tecidos adjacentes durante o ato operatório e trocando-se o material cirúrgico utilizado na remoção, por outro, para a finalização da cirurgia. O prognóstico é bom, com recorrência em 15 a 25% dos pacientes tratados com curetagem.

Osteocondromixoma

Trata-se de tumor raro, encontrado em indivíduos com o complexo de Carney, uma síndrome familial constituída por lentigos múltiplos e tumores em vários órgãos. São descritos casos em ossos da face e na tíbia. A lesão aparece ao nascimento

ou nos primeiros anos. Histologicamente, o tumor é formado por células bipolares ou poligonais, entremeadas por substância fundamental amorfa. Áreas com formação de trabéculas ósseas jovens estão presentes.

Condrossarcoma

O condrossarcoma é neoplasia produtora de matriz cartilaginosa, com amplo espectro de diferenciação (graus I a III) e comportamento agressivo localmente ou francamente maligno. O condrossarcoma primário não se associa a lesão precursora; o secundário origina-se de encondroma ou osteocondroma. O *condrossarcoma desdiferenciado* é sarcoma altamente maligno, indiferenciado ou com diferenciação divergente (osteossarcoma, fibrossarcoma), que se origina de condrossarcoma bem diferenciado. O *condrossarcoma central* é o que ocorre na medular do osso; o *condrossarcoma periférico* pode ser primário, denominado condrossarcoma parosteal, ou secundário, quando se origina na cartilagem de osteocondroma.

Os condrossarcomas correspondem a aproximadamente 20% dos tumores ósseos malignos. Aproximadamente 75% são primários, estando os restantes relacionados com tumores benignos preexistentes, como osteocondromas e encondromas, solitários ou múltiplos. O condrossarcoma desdiferenciado corresponde a 10% dos condrossarcomas.

Não há predileção por gênero. A maioria dos pacientes tem entre 40 e 65 anos. A neoplasia é incomum antes de 20 anos e rara antes de 10 anos; nessas faixas etárias, é fundamental o diagnóstico diferencial com osteossarcoma condroblástico. O condrossarcoma secundário tende a ocorrer em pacientes mais jovens do que aqueles com a forma primária.

As manifestações principais são dor e tumoração local; fratura patológica pode ser o sinal inicial. O condrossarcoma secundário caracteriza-se por crescimento lento ou estável por anos ou décadas, que passa a manifestar dor e aumento rápido de tamanho. O condrossarcoma primário de baixo grau pode ter manifestações de longa duração. Alguns pacientes evoluem com recorrências, possivelmente por tratamentos inadequados, culminando com tumores localmente inoperáveis e/ou metástases a distância.

O condrossarcoma acomete tanto o esqueleto apendicular como os ossos do tronco. Mais de dois terços dos casos acometem a região da pelve e da cintura escapular, incluindo as extremidades proximais do fêmur e do úmero. O tumor é raro nos ossos curtos da mão e do pé. A lesão surge nas regiões centrais do osso, mais frequentemente na diáfise e metáfise. Em 75% dos tumores, há calcificação da matriz. A tomografia computadorizada é mais sensível na detecção de calcificação do que a radiografia convencional. As margens são, em geral, pouco definidas, com alterações na cortical óssea, incluindo erosão endosteal e franca destruição. Com a expansão do osso pela neoplasia, a cortical tende a adelgaçar-se, podendo, contudo, apresentar-se espessada. Usualmente, não há reação periosteal. Invasão de tecidos moles é importante sinal de malignidade. A tomografia computadorizada e a ressonância magnética são mais precisas na delineação da massa tumoral e caracterizam melhor a sua extensão.

Mutações em *IDH1* e *IDH2* são encontradas em condrossarcomas primários e secundários. Nos tumores secundários originados em osteocondromas, não há inativação do *EXT1* ou *EXT2*, sugerindo que estes genes não são importantes na origem do condrossarcoma e que as alterações genéticas ou epigenéticas envolvidas na malignização do osteocondroma ocorrem na subpopulação celular com a forma selvagem do gene. À citogenética, os condrossarcomas são muito heterogêneos, com diferentes rearranjos cromossômicos. A perda do gene supressor de tumor *CDKN2A* (p16) associa-se a progressão do condrossarcoma. A progressão de um tumor de baixo grau para alto grau também pode associar-se a mutação no gene *TP53*.

O condrossarcoma é composto por lóbulos de tecido cartilaginoso, com matriz esbranquiçada, às vezes mixoide e aspecto gelatinoso, ou liquefeita. As lesões são em geral grandes, com diâmetro médio de 10 cm (Figura 27.14).

Histologicamente, o tumor é graduado em graus I, II e III. O condrossarcoma grau I é bem diferenciado, com arranjo lobulado mais evidente, baixa celularidade e atipias discretas (núcleos discretamente aumentados, hipercromasia nuclear e binucleação). A distinção com encondroma, em bases apenas histológicas, é difícil. A classificação da OMS incluiu a designação *tumor cartilaginoso atípico* como sinônimo de condrossarcoma grau I, reconhecendo o grau de variabilidade interobservador na distinção entre encondroma e condrossarcoma grau I. Nos encondromas de ossos curtos da mão e do pé, as atipias celulares podem estar presentes e a definição de malignidade, muito rara nesta sede, deve apoiar-se no quadro radiológico agressivo. Também nos encondromas múltiplos, as atipias podem ser maiores, e a caracterização de tumor cartilaginoso atípico/condrossarcoma secundário grau I depende do achado de características infiltrativas, ao microscópio e/ou no estudo radiológico. Quando a lesão é menos diferenciada, perde o padrão lobular e torna-se mais difusa e aumentam a celularidade e o grau de atipias nucleares. No tumor grau II, a celularidade é maior, com áreas formando folhetos celulares e menor quantidade de matriz. O padrão lobular de crescimento e ossificação do tipo endocondral podem estar ainda presentes. No condrossarcoma grau III, há aumento acentuado da celularidade, atipias e mitoses; as células assumem aspecto fusiforme e proliferam em folhetos, em meio a matriz mixoide, sendo pouco evidentes a lobulação e a diferenciação condroide.

O condrossarcoma secundário periférico origina-se de osteocondroma e caracteriza-se por espessamento da capa cartilaginosa da lesão, usando-se os mesmos critérios histológicos na caracterização de malignidade e na graduação da

lesão.

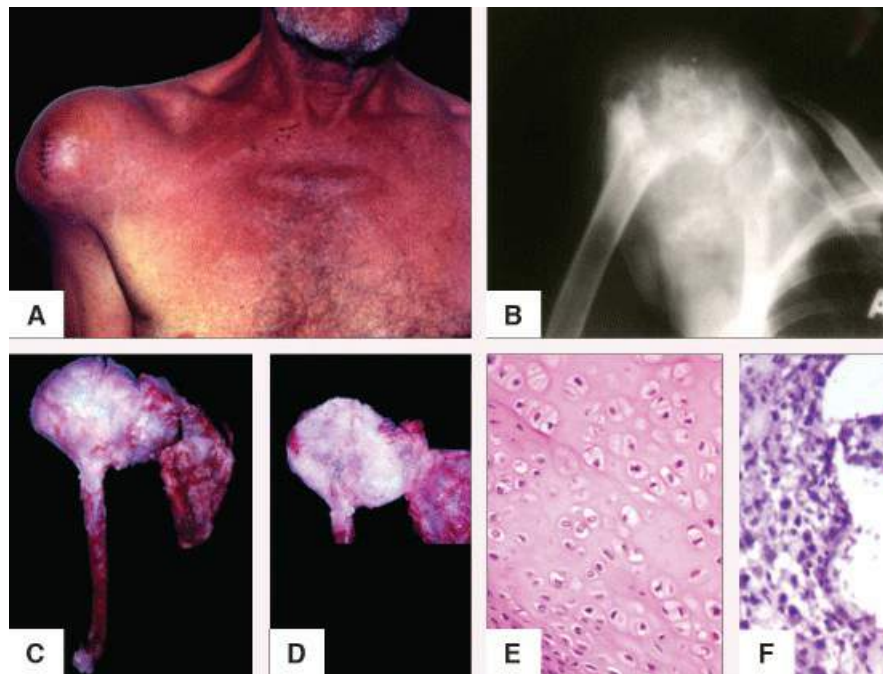



Figura 27.14 Condrossarcoma. **A.** Paciente com deformação e aumento de volume da articulação do ombro. **B.** Aspecto radiográfico: áreas líticas e focos de calcificação na extremidade proximal do úmero, com destruição da cortical e invasão de tecidos moles. **C** e **D.** Aspectos da peça cirúrgica, que mostra crescimento tumoral na extremidade proximal do úmero, comprometendo a escápula. A lesão é brancacenta e brilhante, com aspecto lobulado. **E.** Aspecto histológico: proliferação de condrócitos com produção de matriz hialina. **F.** Áreas de maior celularidade, com pleomorfismo nuclear mais evidente.

O grau histológico é importante fator prognóstico. O tumor cartilaginoso atípico/condrossarcoma grau I é neoplasia localmente agressiva. O tratamento pode ser feito por curetagem e tratamento adjuvante local, com radioterapia. A sobrevida de cinco anos é de 80%, com o óbito relacionado com a recorrência de um tumor da pelve ou do crânio. Recorrência pode associar-se a menor diferenciação e aumento no grau histológico. Os tumores grau II e III têm pior prognóstico. O tratamento é ressecção em bloco, com sobrevida de cinco anos em 53% dos pacientes. O tratamento radioterápico é empregado para o controle local, sendo particularmente efetiva a irradiação com partículas de prótons.

Condrossarcoma desdiferenciado

O condrossarcoma desdiferenciado é sarcoma de alto grau, não cartilaginoso, junto a tumor produtor de cartilagem, geralmente de baixo grau; em geral, os dois componentes formam blocos distintos. Estudos genéticos demonstram semelhanças genômicas entre as neoplasias, incluindo mutações em *IDH1* e *IDH2* em 50% dos casos, indicando que o sarcoma de alto grau progrediu a partir do tumor cartilaginoso, com a aquisição de novas alterações genômicas. O surgimento de sarcoma não cartilaginoso de alto grau, como recorrência de ressecção de tumor cartilaginoso de baixo grau, também caracteriza o condrossarcoma desdiferenciado. O prognóstico é ruim.

Condrossarcoma periosteal

O condrossarcoma periosteal caracteriza-se por crescer na superfície externa da cortical de ossos longos, geralmente metafisária, sendo a distal do fêmur a mais frequente. O tumor surge preferencialmente em adultos. Clinicamente, manifesta-se por dor e/ou aumento de volume local. Ao exame radiológico, trata-se de lesão radiotransparente justaposta à cortical externa, geralmente com mais de 6 cm, margens indefinidas, pequenos focos de calcificação nodular e graus variados de erosão da cortical. Histologicamente, a lesão tem padrão semelhante ao do condrossarcoma clássico, com invasão de tecidos moles por nódulos tumorais. O tratamento é cirúrgico, com ressecção completa da lesão.

Condrossarcoma mesenquimal

O condrossarcoma mesenquimal é neoplasia altamente maligna, primária do osso ou de tecidos moles, mais frequente em indivíduos jovens. Histologicamente, o tumor apresenta áreas de cartilagem hialina bem diferenciada e outras com células pequenas, redondas e indiferenciadas. À imuno-histoquímica, a neoplasia tem expressão de SOX-9 e negatividade para FLI-1, marcadores úteis na diferenciação com o sarcoma de Ewing; expressão do CD99 é vista nessas duas entidades. Foi demonstrada fusão entre os genes *HEY-1* (codifica proteína nuclear repressora da transcrição) e *NCOA2* (função de receptor nuclear de hormônios), ambos localizados em regiões próximas do braço longo do cromossomo 8.

Condrossarcoma de células claras

Trata-se de tumor maligno de baixo grau, com células de citoplasma claro e vazio que formam folhetos misturados com ilhas de matriz cartilaginosa hialina. O tumor é mais frequente nas extremidades de ossos longos. A ressecção em bloco, com

margens livres, é geralmente curativa. Ressecção incompleta resulta em recidiva. Metástases, às vezes décadas depois, ocorrem mais frequentemente nos pulmões.

Condrossarcoma mixoide

O tumor acomete tecidos moles e não é relacionado ao condrossarcoma do osso. Trata-se de um tumor com diferenciação incerta; a denominação condrossarcoma parece inapropriada.

■ Tumores osteogênicos

Osteoma

Osteoma é tumor benigno formado por matriz óssea compacta, em geral na superfície óssea; quando na cavidade medular, constitui a *enostose*. Osteomas em vários ossos compõem a síndrome de Gardner, que se associa também a pólipos intestinais e fibromatose. Em geral, os osteomas não causam manifestações clínicas; quando na parede dos seios paranasais, podem causar obstrução. Radiograficamente, a lesão é ossificada, radiodensa e bem delimitada. Histologicamente, caracteriza-se por matriz óssea lamelar compacta, abundante, com pouco tecido medular (Figura 27.15). A evolução é benigna.

Osteoma osteoide

O osteoma osteoide é tumor ósseo benigno, pequeno, de crescimento limitado e que se manifesta com dor. Histologicamente, o tumor caracteriza-se pelo “nidus”, formado por rede de trabéculas osteoides. O tumor é mais comum no gênero masculino (3:1) e surge preferencialmente em indivíduos jovens, com pico na segunda década. A dor é a manifestação clínica mais importante e caracteristicamente é aliviada por anti-inflamatórios não esteroides. A dor, que é atribuída à prostaglandina E2, pode ser referida para uma articulação mais próxima, simulando artrite. Lesões na coluna vertebral causam dor que pode simular prolapso discal e compressão de nervo. O osteoma osteoide tem ampla distribuição no esqueleto, sendo mais frequente em ossos longos. Metade dos casos ocorre no fêmur e na tíbia; em 20% dos casos, localiza-se na porção proximal do fêmur.

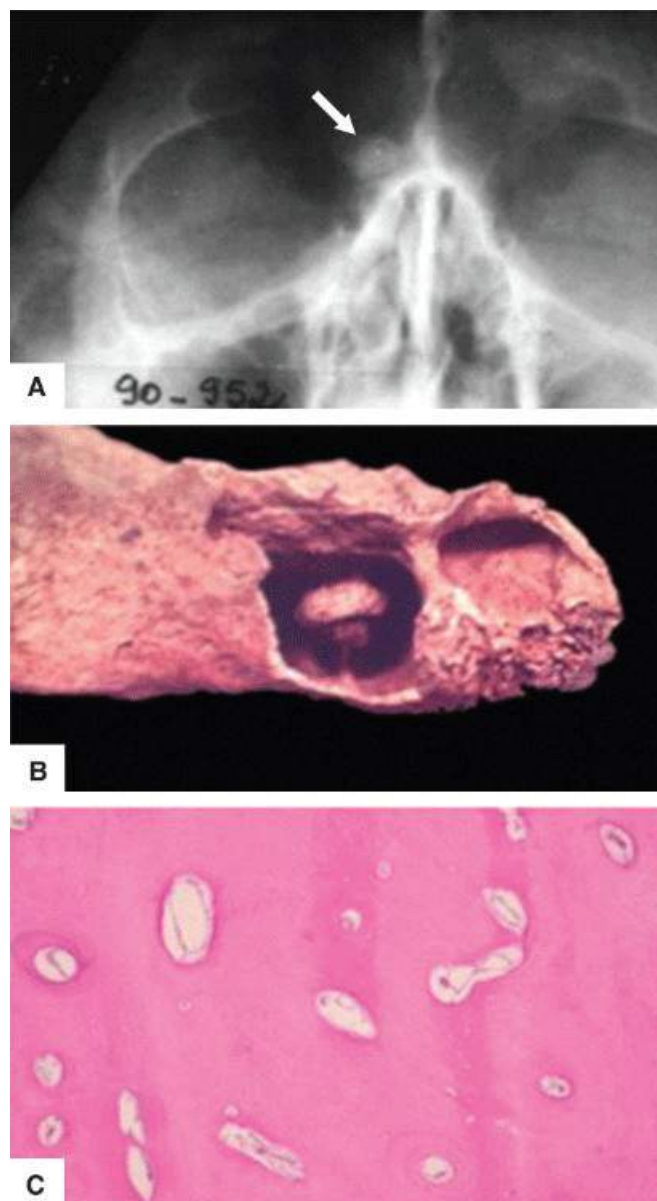



Figura 27.15 Osteoma. **A.** Radiografia mostra aumento da densidade óssea no interior do seio frontal (*seta*). **B.** Aspecto macroscópico: seio frontal contendo lesão nodular (cortesia da Dra. Sheila Ferraz, Rio de Janeiro-RJ). **C.** Histologicamente, a

lesão é semelhante a osso normal lamelar compacto.

Radiograficamente, o nidus apresenta-se como área pequena, relativamente radiolucente, circundada por zona de esclerose. Um pequeno halo pode delimitar o nidus do osso esclerótico adjacente (Figura 27.16 A e B). Às vezes, a esclerose óssea dificulta a identificação e a localização precisa do nidus. Cintilografia óssea e tomografia computadorizada são úteis, principalmente em lesões da coluna vertebral.

A neoplasia tem evolução benigna e recorrência é rara. Técnicas menos invasivas para o tratamento têm sido desenvolvidas, incluindo excisão com broca dirigida por tomografia, ablação percutânea com radiofrequência, fotocoagulação com *laser* e crioablação. Tais terapias afetam a disponibilidade de amostra para avaliação patológica, ficando o diagnóstico apenas em bases clínicas e imagenológicas.

O estudo macroscópico deve ser cuidadoso, buscando-se identificar o nidus, que, exposto, destaca-se do osso esclerótico adjacente como pequena massa esférica, em geral com até 1 cm, vermelha ou amarronzada, contrastando com o osso esbranquiçado adjacente (Figura 27.16 C). Alguns autores definem limites arbitrários para o tamanho do osteoma osteoide, fixando dimensão de até 1,5 ou 2 cm; lesão maior é considerada osteoblastoma. Histologicamente, o nidus é bem delimitado e consiste em rede de matriz osteoide e trabéculas ósseas com mineralização variável (Figura 27.16 D). O tecido entre as trabéculas é fibroso e bem vascularizado, com células gigantes multinucleadas do tipo osteoclasto. Os osteoblastos que circundam as trabéculas ósseas são bem diferenciados. A lesão pode ter área focal que lembra osteossarcoma, mas o tamanho e a disposição geral da lesão indicam a sua natureza benigna. Frequentemente, existe esclerose óssea do tecido que circunda o nidus.

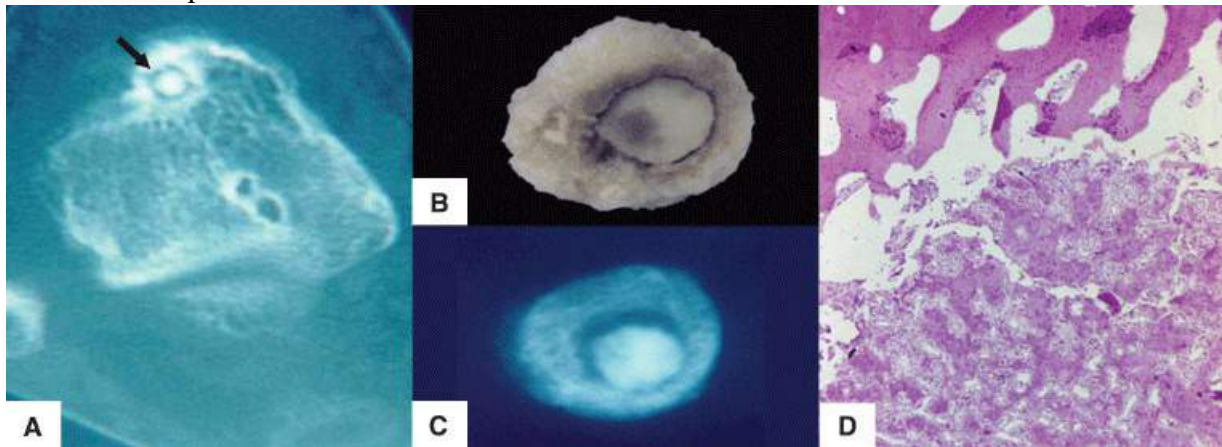



Figura 27.16 Osteoma osteoide. **A.** Aspecto radiográfico mostrando lesão oval no tálus (*seta*). **B.** Aspecto macroscópico da peça cirúrgica de ressecção. **C.** Radiografia da peça cirúrgica evidenciando lesão com nidus central denso (cortesia do Prof. Antonio César Mezêncio Silveira, Belo Horizonte-MG). **D.** Aspecto histológico do nidus (parte inferior da figura), com trabéculas de osso "basofílico", imaturo, além de capilares sanguíneos; na parte superior, notam-se trabéculas escleróticas que envolvem o nidus.

Osteoblastoma

Osteoblastoma é neoplasia benigna formadora de osso, constituída por trabéculas ósseas associadas a osteoblastos. A literatura sobre o osteoblastoma é confusa, dada a semelhança com o osteoma osteoide de um lado e o osteossarcoma, de outro. A neoplasia guarda semelhança histológica com o osteoma osteoide. Segundo a OMS, tamanho acima de 2 cm é critério de distinção. A denominação osteoma osteoide gigante, proposta há muitos anos e não mais usada, ilustra a semelhança patológica e ressalta a diferença no tamanho. De outro lado, o osteoblastoma pode ser também de difícil distinção com o osteossarcoma.

O osteoblastoma corresponde a apenas 1% dos tumores ósseos. Ocorre mais no gênero masculino (70% dos casos) e é mais comum entre 15 e 35 anos. Dor é a principal queixa. As manifestações clínicas podem estar presentes por meses ou anos antes do diagnóstico. Complicações relacionadas com o tumor na coluna vertebral incluem escoliose e compressão de raízes nervosas. Raramente, há associação com manifestações sistêmicas, incluindo febre, anorexia e perda de peso.

A lesão é mais frequente na coluna vertebral e no sacro, que correspondem a 40% dos casos. É característico o acometimento dos componentes posteriores, às vezes associado a comprometimento do corpo vertebral. Osteoblastoma confinado apenas ao corpo vertebral é raro. O tumor ocorre também em ossos longos, na pelve, no crânio e em ossos curtos. Na mandíbula, a distinção com cementoblastoma é, às vezes, arbitrária.

Os achados radiográficos não são específicos, e o diagnóstico nem sempre é suspeitado a partir de exames de imagem. O tumor, que pode ser cortical ou medular, apresenta-se como alteração geralmente lítica, bem delimitada. Alguns casos podem

ter margens imprecisas e focos de mineralização. Foram descritas deleções recorrentes no cromossomo 22, que podem afetar genes inibidores na via de sinalização da WNT/β-catenina.

A amostra recebida pelo patologista, geralmente produto de curetagem, é constituída por fragmentos hemorrágicos, avermelhados, dada a rica trama vascular, e com espículas duras correspondendo a trabéculas ósseas. Em geral, o osteoblastoma não se associa a esclerose óssea adjacente, mas faixa de esclerose reativa, ora mais fina, ora evidente, pode estar presente.

Histologicamente, a neoplasia caracteriza-se por trabéculas ósseas anastomosadas, formando trama complexa, entremeada por matriz conjuntiva ricamente vascularizada. As trabéculas são recobertas por osteoblastos, às vezes com padrão epitelioide, em camada única. Os osteoblastos podem ter núcleos densos ou vesiculosos, com nucléolos evidentes. Alguns casos podem apresentar campos microscópicos com aspecto indistinguível de osteossarcoma, o que pode criar dificuldade no diagnóstico diferencial, particularmente em amostras pequenas. No osteoblastoma, contudo, não há permeação do tecido ósseo adjacente, a matriz conjuntiva é mais frouxa e os osteoblastos não formam várias camadas sobre as trabéculas ósseas.

A descrição das variantes *osteoblastoma agressivo e osteoblastoma maligno*, embora controversas, ilustra que a distinção segura com osteossarcoma é difícil em alguns casos. A dificuldade diagnóstica pode se apresentar de diferentes maneiras: (1) osteossarcoma de baixo grau que pode ser confundido histologicamente com osteoblastoma; (2) osteoblastoma com maior grau de atipia histológica pode ser confundido com osteossarcoma; (3) forma localmente agressiva do osteoblastoma, mais propensa a recorrência; (4) eventual transformação maligna de um osteoblastoma. O osteoblastoma pode associar-se a cisto ósseo aneurismático secundário.

O osteoblastoma é tratado usualmente com curetagem associada a enxerto ósseo, este quando indicado. Lesões maiores podem exigir excisão do segmento ósseo envolvido. A evolução é benigna, e recorrência não é usual.

Osteossarcoma convencional

Osteossarcoma é a neoplasia maligna em que as células produzem matriz osteoide identificada ao exame histológico de rotina, mesmo que em quantidade mínima. O osteossarcoma convencional é tumor de alto grau de malignidade. Dependendo da matriz predominante, é denominado osteossarcoma condroblástico, fibroblástico ou osteoblástico; todos estes são semelhantes dos pontos de vista clinicoepidemiológico, radiológico, terapêutico e prognóstico. Algumas formas de osteossarcoma são suficientemente distintas para justificar a existência de variantes ou subtipos, como osteossarcoma parosteal, telangiectásico ou central de baixo grau. O osteossarcoma primário é o que surge em osso previamente normal e o secundário, o que aparece em osso alterado por diferentes lesões, incluindo doença de Paget óssea e radioterapia.

O osteossarcoma convencional é o sarcoma mais comum do esqueleto, correspondendo a 20% dos tumores ósseos. Não há predileção por gênero. A faixa etária mais comum é de 10 a 20 anos. Em idade mais avançada, a partir de 60 anos, o tumor associa-se com lesões ósseas preexistentes, representando osteossarcomas secundários.

Dor e crescimento tumoral são as principais manifestações; limitação de movimentos e fraturas patológicas pode ocorrer. Algumas vezes, lesões relacionadas com atividades esportivas é que dão o sinal de alarme para a neoplasia. Pode haver aumento de fosfatase alcalina sérica, refletindo a atividade osteoblástica.

Os osteossarcomas primários surgem em qualquer osso, sendo os ossos longos os mais acometidos. As sedes mais comuns são a região distal do fêmur e a proximal da tíbia e o úmero proximal, ou seja, regiões com placas de crescimento mais ativas. Localização diafisária ocorre em 10% dos casos. O osteossarcoma é muito raro em ossos curtos da mão e do pé. Em indivíduos acima de 60 anos, a neoplasia é menos frequente no esqueleto apendicular, sendo o maior número de casos no esqueleto axial e na pelve.

Dependendo da ossificação e mineralização da neoplasia, o quadro radiológico varia de lesões líticas, radiolúcidas, a escleróticas, mineralizadas (Figura 27.17). Ocasionalmente, a lesão fica restrita à medular e mostra limite indistinto. O tumor é geralmente grande, com envolvimento e destruição da cortical óssea e extensão aos tecidos moles. Camadas de tecido ósseo não neoplásico formam-se sob o periósteo levantado pela neoplasia, produzindo o *triângulo de Codman*. Não obstante em certos casos o aspecto radiológico indicar o diagnóstico de osteossarcoma, a comprovação histológica é necessária para início do tratamento. A radiografia de rotina é suficiente para a identificação e a caracterização da neoplasia; tomografia computadorizada e ressonância magnética são usados para avaliação da extensão da lesão e para o planejamento cirúrgico, com vistas a ressecção segmentar e conservação do membro. Em sequências de ressonância magnética, a medular normal é brilhante em T1 e escura em T2; já o tumor é escuro em T1 e brilhante em T2 (Figura 27.18). A tomografia computadorizada e a ressonância magnética são também úteis no estudo de tumores do esqueleto axial.

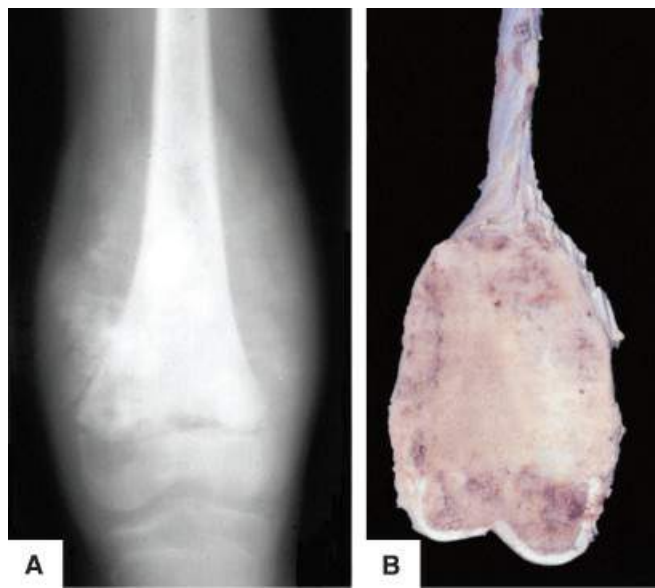



Figura 27.17 Osteossarcoma central. **A.** Radiografia frontal do fêmur. Lesão tumoral radiodensa no terço distal, com invasão de tecidos moles. **B.** Aspecto macroscópico do tumor, mostrando crescimento neoplásico na metáfise, com infiltração da cortical.

O osteossarcoma associa-se a síndromes hereditárias. Na síndrome de Li-Fraumeni, há inativação do gene *TP53*. Na síndrome de Rothmund-Thompson, a anormalidade está no gene *RECQL4* (*ATP-dependent DNA helicase Q4*). O gene do retinoblastoma *RB1* é um dos mais comumente inativados no osteossarcoma; pacientes com defeito no gene têm alto risco de desenvolver osteossarcoma.

Dois fenômenos genéticos recentemente descritos ocorrem no osteossarcoma. No fenômeno denominado *cromotripsis*, um cromossomo (ou regiões de braços de um ou mais cromossomos) fragmenta-se em diferentes segmentos que se unem aleatoriamente, em junção não homóloga de suas extremidades, resultando em um cromossomo com mutação em vários genes de uma região relativamente restrita do genoma. *Cataegis* consiste em hipermutações em agregados, em regiões restritas do genoma.

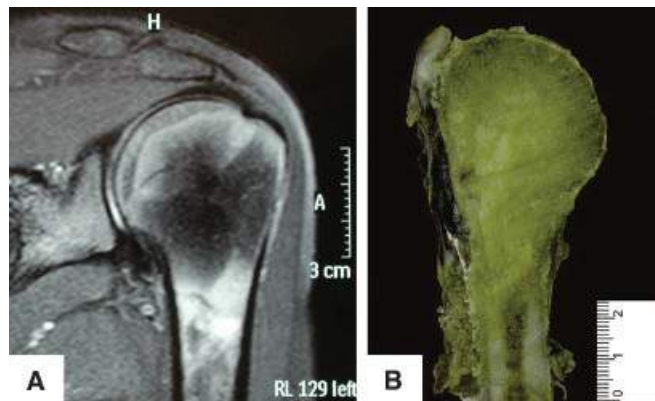



Figura 27.18 A. Ressonância nuclear magnética em T1 de osteossarcoma do úmero proximal, mostrando áreas escuras, enquanto a medular óssea apresenta aspecto brilhante. **B.** Aspecto macroscópico da peça cirúrgica correspondente.

O osteossarcoma convencional apresenta cariótipos complexos, aneuploides, com múltiplas aberrações numéricas e estruturais. Muitas regiões do genoma associam-se a amplificações e aumento no número de cópias, enquanto em outras há perdas ou deleções. Essas incluem a via de sinalização do VEGF (*vascular endothelial growth factor*) e de mTOR (*mammalian target of rapamycin*), que ficam amplificadas, bem como a da família WNT (*wingless-type MMTV integration site*), moléculas de adesão e via de sinalização do Hedgehog, nas quais ocorrem deleções.

Acredita-se que ocorra grande diversidade intra e intertumoral nas alterações genômicas, resultando em populações neoplásicas com disfunção em genes supressores (*RB, TP53*), alterações em fatores de transcrição, capacidade de proliferação, inibição da apoptose e crescimento independente de ancoragem (resistência à anoiquia, uma forma de morte celular induzida quando as células perdem o contato com a matriz ou com outras células).

Várias famílias de microRNA modulam diferentes funções associadas a agressividade de neoplasias. Expressão aumentada de microRNA miR-181 associa-se a metástases, enquanto diminuição da expressão do microRNA miR-16 relaciona-se com a quimiorresistência em osteossarcomas.

O aspecto macroscópico é variável e reflete a composição da matriz, ora mais, ora menos mineralizada, com diferenciação condroide mais ou menos extensa. O tumor é geralmente metafisário e intramedular. A lesão pode ser pétrea, mineralizada, ou firme, acinzentada. Áreas esbranquiçadas e brilhantes, mais ou menos mixoides, correspondem a matriz cartilaginosa. Áreas necróticas ou hemorrágicas são comuns. O crescimento tumoral produz levantamento do periósteo e envolvimento de tecidos moles. O levantamento do periósteo pela neoplasia, com neoformação óssea de aspecto reativo, produz a imagem do triângulo de Codman (Figura 27.19).

Histologicamente, a lesão é infiltrativa, destrói e permeia as trabéculas ósseas vizinhas. Usualmente, há evidente pleomorfismo celular, com células epitelioides, fusiformes ou globosas, com núcleos hipertróficos e atípicos. A demonstração da diferenciação osteogênica, representada por matriz osteoide produzida pelas células neoplásicas, é essencial para o diagnóstico. O osteoide corresponde a matriz de tonalidade variável, mais eosinofílica se não mineralizada, mais azulada ou roxa, se mineralizada. O osteoide dispõe-se em cordões delicados, formando fina trama entrelaçada, com aspecto rendilhado, em faixas mais largas e grosseiras ou em folhetos resultantes de trabéculas coalescidas. Dependendo do padrão predominante, o osteossarcoma é classificado em fibroblástico, osteoblástico ou condroblástico (Figura 27.20). No subtipo fibroblástico, as células são fusiformes e podem ser menos atípicas, estando associadas a maior quantidade de matriz colágena. No subtipo osteoblástico, a matriz óssea é o principal componente da neoplasia, tanto sob a forma de trabéculas ósseas como formando osso compacto. Quando possui abundante matriz óssea compacta, a neoplasia é do tipo esclerosante. No subtipo condroblástico, há cartilagem ou matriz condroide, com condrócitos atípicos, além de áreas com diferenciação osteogênica. Em um contexto clínico e radiológico apropriado, biópsia contendo cartilagem maligna de alto grau deve ser considerada como altamente suspeita para osteossarcoma condroblástico. Outros padrões descritos incluem a forma rica em células gigantes do tipo osteoclástico, o tipo osteoblastoma-símile e o condroblastoma-símile.

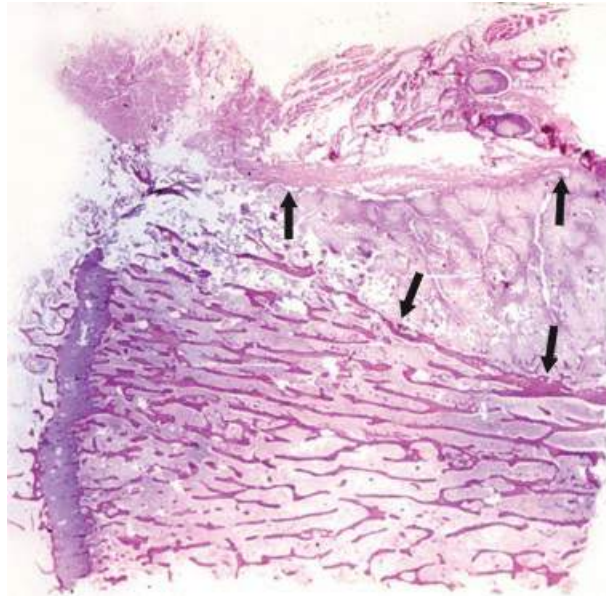



Figura 27.19 Triângulo de Codman (macrofotografia da lâmina). A neoplasia destrói a cortical óssea e levanta o periósteo (*setas*), produzindo imagem triangular.

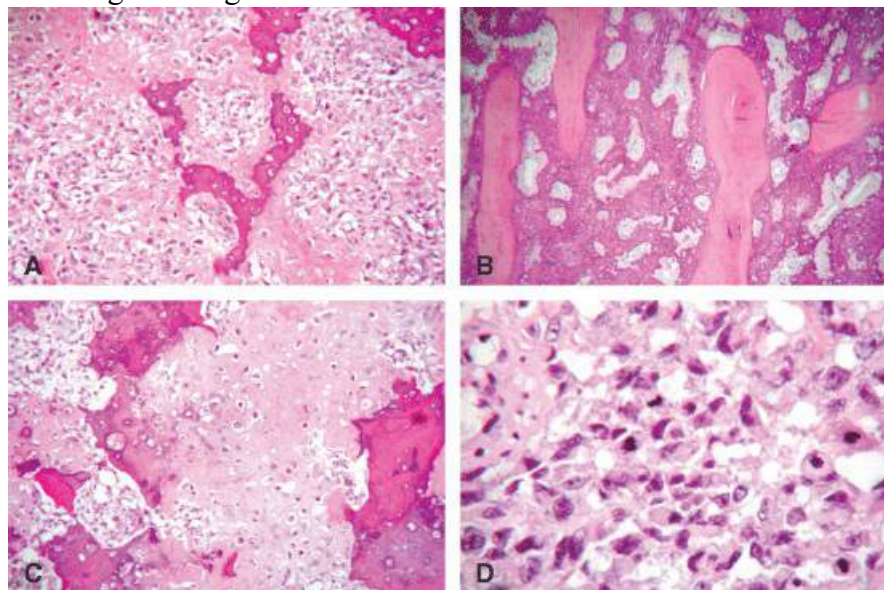



Figura 27.20 Aspectos histológicos de osteossarcoma. **A.** Osteossarcoma convencional, com proliferação atípica de

células osteoblásticas, formando matriz osteoide parcialmente mineralizada. **B.** Osteossarcoma extensamente mineralizado (esclerótico), ilustrando aspecto permeativo da lesão, que ocupa os espaços intertrabeculares, ainda delimitados por trabéculas ósseas não neoplásicas. **C.** Osteossarcoma com áreas de diferenciação cartilaginosa (condroblástico). **D.** Aspectos nucleares característicos de malignidade, com pleomorfismo, hipercromasia e figuras de mitose.

Um aspecto fundamental na avaliação histológica de peças cirúrgicas de osteossarcomas é a estimativa da resposta tumoral ao tratamento neoadjuvante (quimioterapia pré-operatória). Boa resposta à quimioterapia, definida como extensão de neoplasia não viável maior que 90%, constitui um importante fator prognóstico, associado a maior taxa de sobrevida global e de sobrevida livre de doença.

A evolução do osteossarcoma caracteriza-se por crescimento local agressivo e metástases hematogênicas, principalmente nos pulmões. O tratamento consiste em quimioterapia neoadjuvante, seguida de cirurgia, buscando-se, sempre que possível, a ressecção segmentar do osso acometido e a preservação do membro, com emprego de próteses. A combinação do tratamento quimioterápico e cirúrgico resulta em sobrevida de cinco anos em até 80% dos pacientes. Localização distal no membro, taxa de resposta à quimioterapia acima de 90% e ressecção completa com margens livres são fatores prognósticos favoráveis.

Osteossarcoma central de baixo grau

Trata-se de neoplasia de baixo grau de malignidade que se origina na medular do osso, constituindo 1% dos osteossarcomas. A maioria ocorre em ossos longos ou da pelve, sendo o fêmur distal e a tíbia proximal as localizações mais comuns. A radiografia mostra lesão expansiva medular, metadiafisária, com margens pouco definidas e destruição cortical em mais da metade dos casos. Muitas lesões, contudo, têm margens bem definidas, sugerindo lesão benigna. Histologicamente, a neoplasia é formada por células fusiformes, com poucas atipias e baixa atividade mitótica. Em alguns casos, as trabéculas ósseas neoplásicas assumem aspecto que lembra displasia fibrosa. Achado importante é o crescimento permeativo, infiltrando a medula óssea adiposa ou trabéculas ósseas preexistentes. À imuno-histoquímica, há expressão de MDM2 e CDK4, marcação útil no diagnóstico diferencial com lesões fibro-ósseas benignas. O prognóstico é excelente, com raros casos de metástases. Pode haver desdiferenciação, com transformação em sarcoma de alto grau.

Osteossarcoma telangiectásico

O osteossarcoma telangiectásico é um subtipo raro (3 a 4% dos osteossarcomas). Radiograficamente, a lesão é totalmente lítica, sem qualquer traço de esclerose. Macroscopicamente, o tumor é difusamente hemorrágico (Figura 27.21). Ao microscópio, encontram-se septos que delimitam espaços ocupados por sangue, lembrando cisto ósseo aneurismático, embora as células que ocupam os septos mostrem atipias evidentes. Em raros casos, as células malignas misturam-se ao material hemorrágico, sem formar arranjo característico. A produção de osteoide é mínima; ocasionalmente, este não é visto. Células gigantes benignas podem levar a diagnóstico equivocado de tumor de células gigantes. O prognóstico é semelhante ao do osteossarcoma convencional. Dada a sua apresentação radiológica e histológica peculiar, o osteossarcoma telangiectásico é frequentemente subdiagnosticado, o que pode levar a atraso no tratamento.

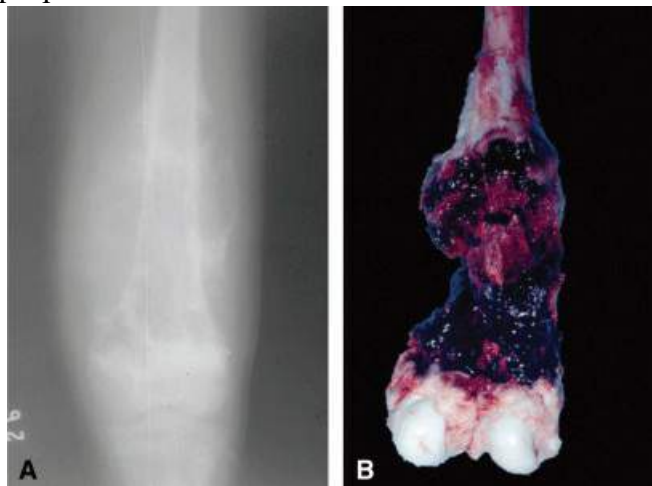



Figura 27.21 Osteossarcoma telangiectásico. **A.** Aspecto radiológico: lesão osteolítica, destrutiva, na região distal do fêmur. **B.** Peça cirúrgica mostrando lesão cavitada, hemorrágica.

Osteossarcoma de células pequenas

O osteossarcoma de pequenas células é variante incomum do osteossarcoma (3 a 4% dos osteossarcomas). Sua importância está no diagnóstico diferencial com sarcoma de Ewing e linfoma. A presença de matriz osteoide caracteriza o osteossarcoma, mas no sarcoma de Ewing, material semelhante a fibrina pode confundir-se com osteoide. Ambos os tumores podem expressar CD99. FLI-1 é positivo no sarcoma de Ewing e negativo no osteossarcoma, ajudando na distinção.

Osteossarcoma parosteal

O osteossarcoma parosteal (ou justacortical) é neoplasia óssea de baixo grau que se origina na superfície óssea. Por seu

comportamento indolente, de baixo grau, é importante que essa entidade seja separada de outros osteossarcomas que ocorrem na superfície óssea. O tumor ocorre em faixa etária mais alta que o osteossarcoma convencional, com predomínio entre 20 e 40 anos. A lesão é mais frequente em ossos longos; 65% dos casos na série da Mayo Clinic localiza-se na região posterior distal do fêmur.

A manifestação principal é crescimento local. Pode ocorrer dor, compressão de estruturas adjacentes e limitação de movimentos. O paciente pode referir história prévia de cirurgia, com excisão de tumor que foi considerado, dos pontos de vista radiográfico e histológico, osteocondroma de aspecto pouco usual.

À radiografia, a neoplasia tende a ser densamente mineralizada e fica aderida à superfície cortical por base larga (Figura 27.22 A e B). Não há, entretanto, continuidade do osso cortical e medular com a base da lesão, como acontece no osteocondroma. Com o seu crescimento, a lesão tende a circunscrever o perímetro ósseo. Em alguns casos, a neoplasia pode transpor a cortical e alcançar a medular óssea superficialmente. A tomografia computadorizada possibilita caracterizar melhor esses achados. A ressonância magnética, por ressaltar o edema de tecidos moles e não demonstrar tão bem a matriz mineralizada, às vezes cria a impressão de lesão mais agressiva, originada em tecidos moles.

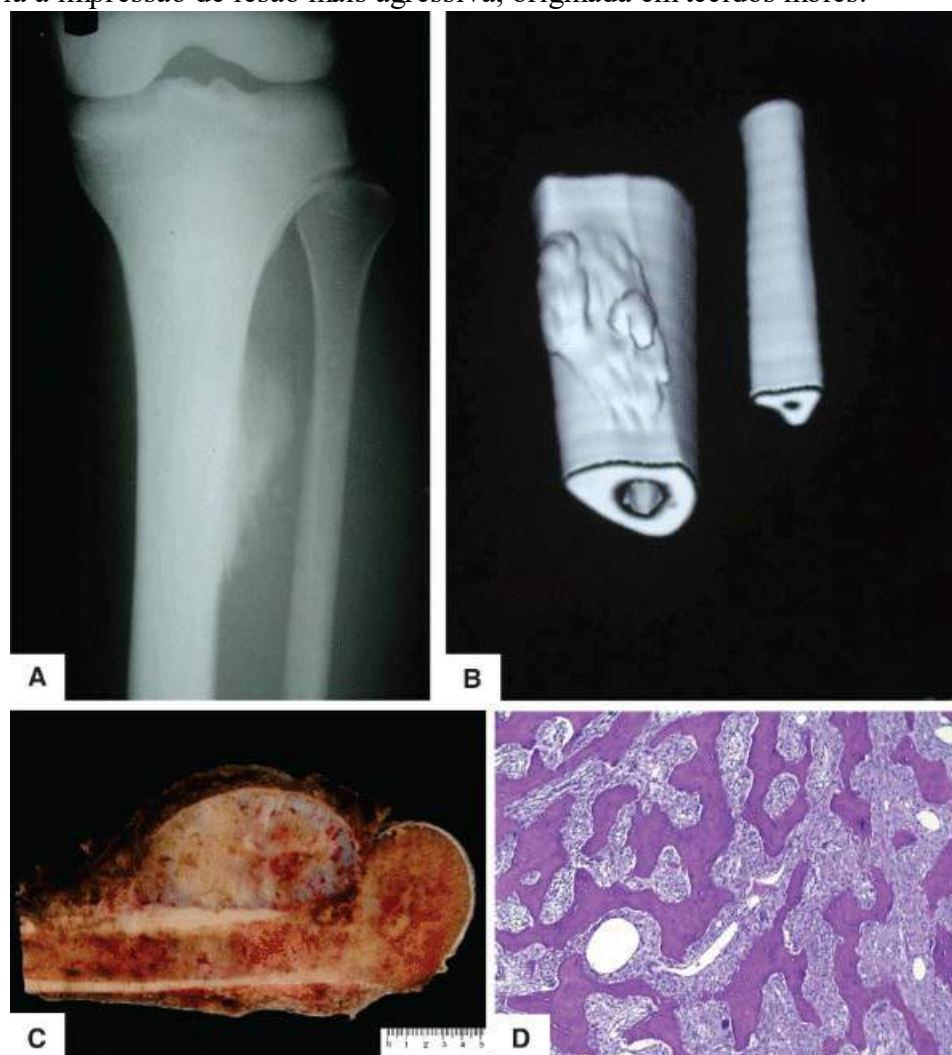



Figura 27.22 Osteossarcoma parosteal. **A.** Aspecto radiológico com lesão mineralizada, radiodensa. **B.** Reconstrução 3D por tomografia computadorizada, mostrando lesão de base assentada sobre a sueprfície óssea. **C.** Aspecto macroscópico. (Cortesia do Dr. Vitor Piana de Andrade, São Paulo-SP.) **D.** Aspecto histológico. Trabéculas ósseas maduras com matriz fibrosa de permeio e células de padrão fibroblástico.

Macroscopicamente, o osteossarcoma parosteal forma massa lobulada, dura, ossificada e aderida à superfície do osso (Figura 27.22 C). A porção mais externa pode mostrar aspecto cartilaginoso. Áreas fibrosas podem estar presentes, enquanto áreas carnosas e amolecidas podem indicar desdiferenciação.

Ao microscópio, encontram-se trabéculas ósseas maduras entremeadas por estroma fibroso com fibroblastos com atipias discretas e mitoses esparsas, entremeadas com matriz colágena (Figura 27.22 D). Na região periférica, há maior celularidade e trabéculas ósseas mais imaturas. Em cerca de 50% dos casos, encontra-se componente cartilaginoso, em geral mais periférico. Áreas de desdiferenciação correspondem a maior atipia.

Cromossomos supranumerários em anel são característicos do tumor, frequentemente como a única alteração citogenética. Como no osteossarcoma central de baixo grau, há amplificação dos genes *MDM2* e *CDK4*; os produtos desses genes podem ser vistos à imuno-histoquimica.

O tratamento é cirúrgico, com ressecção ampla da lesão, incluindo margens livres. O prognóstico é bom, com sobrevida

de cinco anos em mais de 90% dos casos. Nos casos de ressecção incompleta, pode haver recorrência, às vezes com progressão para sarcoma de alto grau.

Osteossarcoma periosteal

O tumor surge na superfície óssea, podendo originar-se do periósteo ou da superfície cortical externa do osso. Raro (1,5 a 2% dos osteossarcomas), caracteriza-se por localização diafisária ou metadiafisária, com crescimento séssil de massa em geral radiolúcida, com base larga, associada a espessamento e erosão externa da cortical. As sedes mais comus são o fêmur e a tíbia (80% dos casos). Macroscopicamente, apresenta-se como tumoração cartilaginosa, assentada sobre a superfície óssea, em base larga, podendo envolver toda a circunferência óssea. Ao microscópio, vê-se cartilagem atípica, entremeada com matriz osteoide. O tratamento é cirúrgico. A quimioterapia não aumenta a sobrevida.

Osteossarcoma de superfície de alto grau

Em 1% dos pacientes, osteossarcoma de alto grau pode surgir na superfície óssea, sendo necessária sua distinção com o osteossarcoma parosteal e o osteossarcoma periosteal. As manifestações clínicas, os dados epidemiológicos e as sedes preferenciais são semelhantes às do osteossarcoma convencional. O tumor manifesta-se por crescimento local e dor. Radiograficamente, vê-se massa heterogênea, com áreas mineralizadas e não mineralizadas, com crescimento superficial no osso e em tecidos moles. Macroscopicamente, encontra-se tumor na superfície óssea, com envolvimento predominante fora do osso. Pode haver erosão cortical e envolvimento medular focal, microscópico. Áreas extensas de envolvimento medular afastam o diagnóstico de osteossarcoma de superfície de alto grau. Histologicamente, o quadro é semelhante ao do osteossarcoma convencional, com áreas osteoblásticas, condroblásticas ou fibroblásticas em maior ou menor proporção. O prognóstico é semelhante ao do osteossarcoma convencional.

■ Tumores fibrogênicos

Fibroma desmoplásico

O fibroma desmoplásico (tumor desmoide do osso) é neoplasia rara e localmente agressiva. O tumor surge em adolescentes e adultos jovens, acometendo ossos longos, pelve e mandíbula. As manifestações mais comuns são dor e crescimento local; fraturas patológicas podem ocorrer.

Radiograficamente, o tumor tem crescimento puramente lítico; ora é pouco delimitado, ora tem margens definidas. Com o crescimento da lesão, podem permanecer trabéculas intactas envolvidas pela proliferação, resultando no aspecto trabeculado visto nos exames de imagem. Em alguns casos, há destruição cortical e extensão aos tecidos moles. Histologicamente, o tumor lembra as fibromatoses (tumores desmoides) de tecidos moles, sendo lesão hipocelular, em arranjos fasciculados e matriz colágena envolvendo estruturas preexistentes. As células são fusiformes e têm núcleos alongados e finos, sem atipias. Em contraste com as fibromatoses, não há mutação no gene da β-catenina.

O comportamento é localmente agressivo, com recidivas frequentes após curetagem. A ressecção em bloco é o tratamento de escolha. Metástases não são descritas.

Fibrossarcoma do osso

O fibrossarcoma primário do osso é raro e formado por células fusiformes arranjadas em fascículos compactos, com aspecto de espinha de arenque (*herringbone pattern*). A diferenciação celular presumida é fibroblástica, devendo ser afastadas, pela imuno-histoquímica, leiomiossarcoma (expressa desmina e actina de músculo liso) e sarcoma sinovial (marcadores de diferenciação epitelial – ceratinas, EMA). Não há formação de osteoide nem pleomorfismo celular; se este está presente, a neoplasia é classificada como sarcoma pleomórfico indiferenciado. O diagnóstico, portanto, é de exclusão. A localização preferencial são o fêmur e a tíbia. O fibrossarcoma ocorre tanto em indivíduos jovens, como o osteossarcoma, como em outras faixas etárias, até idosos. Radiograficamente, a lesão é puramente lítica, destrói o osso e mostra sinais de malignidade. Histologicamente, a lesão é formada por células fusiformes, em arranjo compacto e fascicular. Lesões bem diferenciadas são menos celulares e mostram atividade mitótica baixa; em outro extremo, as lesões menos diferenciadas são mais celulares e possuem maior atividade mitótica e áreas de necrose mais frequente. O tratamento é cirúrgico. A quimioterapia no tratamento é de eficácia duvidosa, até pela própria raridade da neoplasia. O prognóstico é semelhante ao do osteossarcoma convencional.

Tumores fibro-histiocíticos

Algumas neoplasias do osso são designadas como fibro-histiocíticas, dada a presença de população de células fusiformes em arranjo estoriforme, associadas a número variável de células com características histiocitárias, incluindo células gigantes e células xantomatosas. Apenas as lesões benignas fibro-histiocitárias são incluídas neste grupo. O antigamente chamado histiocitoma fibroso maligno é hoje designado sarcoma indiferenciado pleomórfico de alto grau.

Fibroma não ossificante e histiocitoma fibroso benigno

As lesões denominadas defeito fibroso cortical, fibroma não ossificante, defeito fibroso metafisário e histiocitoma fibroso benigno apresentam aspecto histológico semelhante, com apresentações clinicorradiológicas distintas. A denominação *defeito fibroso cortical* corresponde a lesão restrita à cortical. Fibroma não ossificante ou defeito fibroso metafisário são usados para tumores maiores que se estendem à cavidade medular. O histiocitoma fibroso benigno envolve regiões não

metafisárias de ossos longos e a pelve.

O fibroma não ossificante/defeito fibroso metafisário e o histiocitoma fibroso benigno distinguem-se pela sua natureza, reativa ou neoplásica. Apesar de alterações cromossômicas clonais em alguns casos de fibroma não ossificante, a lesão é ainda agrupada entre as lesões reativas, pseudoneoplásicas, em razão de suas características clínicas e patológicas e, principalmente, tendência de regressão espontânea. O histiocitoma fibroso benigno é considerado neoplasia benigna, embora seja histologicamente semelhante ou indistinguível do fibroma não ossificante. Segundo a OMS, as duas entidades são descritas conjuntamente, apesar das diferenças nos quadros clínico e radiográfico.

A incidência do fibroma não ossificante não é conhecida, já que as lesões são assintomáticas e resolvem-se espontaneamente. O tumor surge em indivíduos com esqueleto imaturo, com pico de incidência na segunda década. Inquéritos radiológicos detectam a lesão em 30 a 40% das crianças. Lesões maiores podem produzir dor e causar fratura patológica. O histiocitoma fibroso benigno, bem mais raro, é mais frequente em indivíduos com esqueleto maduro, após 20 anos de idade.

A grande maioria dos fibromas não ossificantes ocorre nas metáfises de ossos longos, mais comumente no fêmur distal e na tíbia proximal. Nos ossos longos, o histiocitoma fibroso benigno distingue-se do fibroma não ossificante por ocorrer fora da metáfise; ocorre também em ossos da pelve, especialmente o ilíaco.

O fibroma não ossificante apresenta quadro radiográfico característico e diagnóstico. Em ossos longos, a lesão localiza-se na metáfise, é excêntrica e faz discreto abaulamento e afinamento da cortical óssea. O defeito lítico estende-se desde a linha epifisária e cresce em direção à região central do osso. Os limites internos da lesão são bem delimitados por faixa de esclerose. O crescimento insuflativo confere aspecto multilocular, com protuberâncias da lesão sobre a margem interna da cavidade. O principal diagnóstico diferencial radiológico é com o fibroma condromixoide. O histiocitoma fibroso também apresenta-se como lesão lítica, bem delimitada, frequentemente com margens escleróticas, o que pode ser mais bem apreciado na tomografia computadorizada. Quando na extremidade de osso longo, pode ser indistinguível do tumor de células gigantes.

Histologicamente, o histiocitoma fibroso benigno e o fibroma não ossificante são semelhantes, sendo formados por células fusiformes, alongadas, largas, com núcleos ovais e cromatina regular. O arranjo celular é vagamente estoriforme, mais compacto no histiocitoma fibroso e mais frouxo no fibroma não ossificante. Células histiocitárias são constantes, havendo acúmulos de células xantomizadas, contendo material lipídico, responsável pela coloração amarelada à macroscopia (Figura 27.23). Há ainda depósitos de hemossiderina. Células gigantes multinucleadas são também observadas, dispersas ou em agregados localizados; quando numerosas, o aspecto histológico lembra o do tumor de células gigantes.

Figura 27.23 Fibroma não ossificante. **A.** Aspecto histológico, mostrando células alongadas e agregados de histiócitos. Este aspecto histológico é visto também no histiocitoma fibroso benigno. **B.** Aspecto radiográfico com área lítica bem delimitada de localização cortical na metáfise ("defeito fibroso cortical") (*seta*).

Sarcoma de Ewing

O sarcoma de Ewing é neoplasia maligna constituída por células pequenas e redondas, com diferenciação neuroectodérmica. O sarcoma de Ewing e o tumor neuroectodérmico primitivo periférico (PNET) compartilham semelhanças histológicas, imuno-histoquímicas, citogenéticas e moleculares, representando estágios de diferenciação diferentes da mesma entidade. O sarcoma de Ewing localiza-se sobretudo no esqueleto apendicular, em particular em ossos longos (fêmur, tíbia e úmero). As metáfises são mais envolvidas, mas muitos casos ocorrem na diáfise, em número maior do que em outros sarcomas ósseos. A neoplasia ocorre ainda na pelve, costelas, sacro, ossos do pé, escápula e coluna vertebral. Quando surge na parede torácica, fala-se em tumor de Askin.

Dor é a manifestação inicial, tornando-se intensa com o tempo; crescimento tumoral local aparece mais tarde; fratura patológica ocorre em alguns casos, mas não é comum. Alguns pacientes apresentam febre, anemia e aumento da hemossedimentação, levando à suspeita clínica de doença óssea inflamatória (osteomielite).

Radiograficamente, a lesão é extensa e envolve a medular óssea, com destruição lítica e de limites imprecisos, dando a imagem de "roído de traça". Quando invade a cortical e eleva o periósteo, formam-se novas camadas de osso reativo, produzindo o aspecto radiológico de "casca de cebola". Em casos típicos, a caracterização radiológica da neoplasia pode ser feita com certa segurança, mas o diagnóstico diferencial radiográfico com outras condições como metástases, linfomas e osteomielite pode às vezes ser difícil. Há associação frequente com massa em tecidos moles. A ressonância magnética é útil na demonstração da extensão da lesão dentro e fora do osso.

O encontro de alterações citogenéticas no sarcoma de Ewing contribuiu para a definição da neoplasia e a caracterização de sua identidade com o PNET. Em 85 a 95% dos casos, o tumor apresenta a translocação t(11:22)(q24:q12), que resulta no gene de fusão *EWSR1-FLI1*. Cerca de 5 a 10% dos casos têm a translocação t(21:22)(q22:q12), que leva à fusão *EWSR1-ERG*. Outros casos apresentam outras translocações envolvendo o gene *EWSR1* ou o gene *FUS*, que codificam proteína com sequência de aminoácidos semelhante. Tais alterações genômicas levaram à descrição de algumas variantes morfológicas do sarcoma de Ewing: adamantinoma-símile, tipo esclerosante e de células fusiformes. Um grupo de sarcomas de células redondas apresenta outras alterações moleculares. Com o conhecimento atual, não está definido se essas representam sarcoma de Ewing ou entidades distintas, sendo descritas como sarcomas Ewing-símile. Outras neoplasias não relacionadas, clínica e morfologicamente distintas, também apresentam fusões cromossômicas associadas ao gene *EWSR1*, como tumor desmoplásico de pequenas células, condrossarcoma mixoide, sarcoma de células claras, lipossarcoma mixoide e fibrossarcoma epitelioide

esclerosante.

Após o diagnóstico por biópsia, o paciente é usualmente tratado com quimioterapia neoadjuvante e ressecção segmentar, buscando-se margens livres. Tal abordagem melhorou drasticamente o prognóstico, alcançando índices de cura em 60 a 70% dos casos. Entretanto, o prognóstico é pior para pacientes com recorrência ou doença metastática, com taxas de sobrevida em torno de 30%, apesar de esquemas terapêuticos agressivos. Não se atribui mais significado prognóstico ao tipo de fusão gênica presente na neoplasia.

Macroscopicamente, o sarcoma de Ewing apresenta-se como áreas acinzentadas ou esbranquiçadas, úmidas, brilhantes, às vezes translúcidas. A consistência é gelatinosa, quase fluida. O aspecto lembra pus, sendo importante que seja submetido a estudo anatomopatológico, pois essa aparência enganosa pode motivar que toda a amostra seja encaminhada para estudo microbiológico. Encontra-se ainda destruição do osso acometido, frequentemente mais extensa do que indica a avaliação radiológica, com permeação da medular e destruição cortical, às vezes com envolvimento também de tecidos moles.

O quadro histológico é de neoplasia maligna de células pequenas redondas. O citoplasma é escasso e os núcleos são redondos, com cromatina fina. O estroma é pouco evidente, com faixas de fibrose isolando grandes compartimentos ocupados pelas células neoplásicas (Figura 27.24 A). Positividade ao PAS no citoplasma é achado útil na distinção com outros tumores de células redondas, como neuroblastoma, linfomas ou leucemias. A imuno-histoquímica é valiosa, mediante a marcação de CD99, FLI-1 e ERG (Figura 27.24 B). A lesão pode ser confundida com linfoma linfoblástico, também positivo para CD99 e FLI-1.

Ausência de matriz osteoide distingue o sarcoma de Ewing do osteossarcoma de pequenas células. É necessário cuidado na caracterização segura dessa matriz, já que depósitos de material fibrinoide em torno às células do sarcoma de Ewing podem mimetizar matriz osteoide. Diferenciação neuroectodérmica, com formação de pseudorrosetas, com grupos de células arranjadas em torno de uma área central acelular, é encontrada no tumor neuroectodérmico primitivo (PNET).

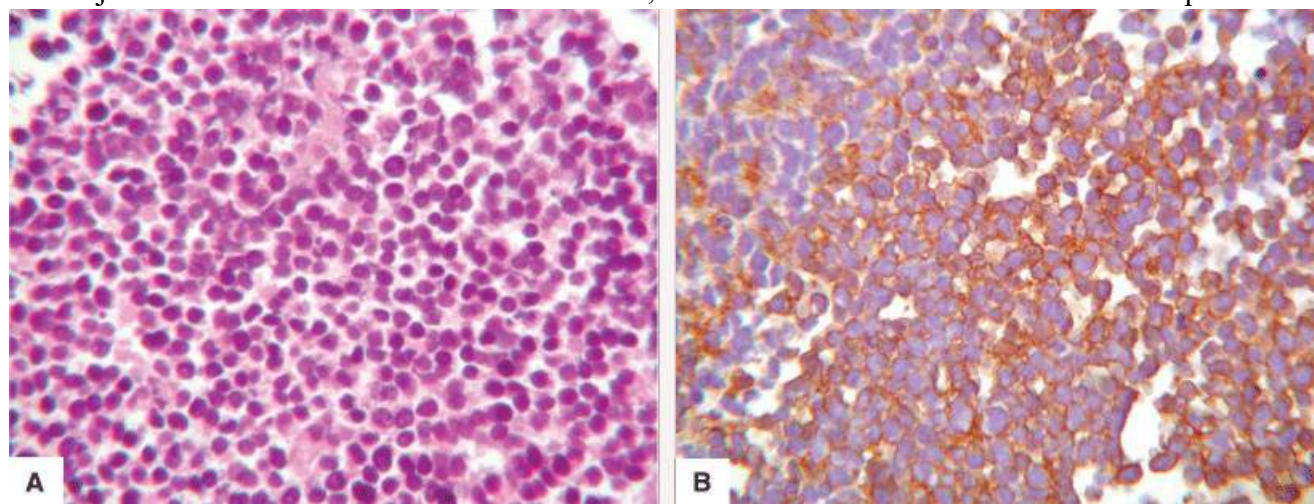



Figura 27.24 Sarcoma de Ewing. **A.** Proliferação de células pequenas, com citoplasma escasso (“neoplasia de células pequenas azuis”). **B.** Imunomarcação de CD99, com padrão de membrana.

■ Neoplasias hematopoéticas

O osso é sede frequente de neoplasias hematológicas. Como órgão ou compartimento do sistema hemolinfopoético, a medula óssea abriga a medula hematopoética, onde são formadas as células sanguíneas. Não é raro que linfomas ou outras neoplasias hematológicas sistêmicas envolvam a medula óssea. A avaliação desta por meio de mielograma ou biópsia (obtida principalmente na crista ilíaca) é empregada de rotina no estadiamento de linfomas (ver Capítulo 25). Dada a possibilidade de diagnóstico dessas neoplasias por meio de aspirados da medula óssea, avaliados por hematologistas, com auxílio de citometria de fluxo, nem sempre é necessária biópsia e avaliação por patologistas.

Plasmocitoma ósseo solitário e mieloma múltiplo

Tanto o plasmocitoma ósseo solitário como o mieloma múltiplo são neoplasias de plasmócitos monoclonais. O mieloma múltiplo é doença sistêmica, com origem na medula óssea, em geral acometendo múltiplos sítios do esqueleto. A neoplasia é formada por plasmócitos com graus variáveis de diferenciação; associam-se outras alterações, como hipercalcemia, anemia e dano renal relacionado com nefrocalcinose ou proteinúria. O plasmocitoma solitário é unicêntrico e caracterizado por destruição óssea localizada e sem manifestações sistêmicas.

O *mieloma múltiplo* é a neoplasia primária mais frequente no osso. Quase sempre, a neoplasia é precedida por uma fase

assintomática, pré-neoplásica, denominada *gamopatia monoclonal de significado indeterminado*, do tipo não IgM (80% dos casos) ou do tipo cadeia leve de imunoglobulina (20% dos casos). Nos dois tipos, a taxa de progressão para mieloma é da ordem de 0,5 a 1% ao ano. A gamopatia monoclonal de significado indeterminado do tipo IgM geralmente progride para a macroglobulinemia de Waldenström, sendo raros os casos de mieloma do tipo IgM.

O mieloma múltiplo latente corresponde a um estágio intermediário, com maior risco de progressão para mieloma, da ordem de 10% em cinco anos. No mieloma latente, não são detectados sinais laboratoriais de dano aos rins, aos ossos ou à hematopoese. Pacientes nessa fase devem ser acompanhados (espera vigilante) sem tratamento antineoplásico, já que nem todos evoluem para mieloma múltiplo.

O plasmocitoma solitário requer a demonstração histológica de lesão óssea com proliferação clonal de plasmócitos em apenas um sítio, ósseo ou extraósseo. No rastreamento radiológico de todo o esqueleto, não se identificam lesões adicionais. Em alguns casos, pode haver envolvimento medular mínimo, com plasmócitos monoclonais correspondendo a menos de 10% da população celular da medula. No plasmocitoma solitário ósseo ou extraósseo, sem evidência de envolvimento medular porplasmócitos monoclonais, a progressão para mieloma é de 10% em três anos. Quando há envolvimento medular com plasmócitos clonais de menos de 10%, o risco de progressão para mieloma é de 60% para o plasmocitoma ósseo e de 20% para o plasmocitoma extraósseo. População de plasmócitos monoclonais na medula óssea maior que 10% associados a plasmocitoma solitário constitui critério para o diagnóstico de mieloma múltiplo.

Para a caracterização diagnóstica do mieloma múltiplo, além da demonstração da proliferação de plasmócitos monoclonais na medula, com estimativa de seu número e proporção em relação aos outros elementos medulares, e da caracterização diagnóstica do plasmocitoma, são necessários outros achados laboratoriais e estudos de imagem que mostrem alterações na hematopoese, na função renal e no metabolismo ósseo. Radiograficamente, encontram-se lesões ósseas do tipo mapa geográfico, geralmente insuflantes, podendo haver também osteopenia generalizada por infiltração medular (mielomatose; Figura 27.25 A). Na proposição mais recente sobre os critérios diagnósticos de mieloma, foram incluídos marcadores de malignidade e parâmetros que indicam propensão ao desenvolvimento de alterações nos órgãos alvo e que justificam a instituição da terapia, antes mesmo que essas alterações possam ser detectadas (Quadro 27.3).

O mieloma múltiplo surge em pessoas mais idosas, com idade média de 60 anos, podendo ocorrer também na meia-idade e em adultos jovens. As manifestações clínicas resultam de lesões ósseas (dor local, compressão medular das raízes espinhais, paraplegia etc.). Somam-se osteoporose, por diminuição ou perda de formação óssea, e anemia resultante da substituição da medula por tecido neoplásico. A fragilidade óssea é responsável por fraturas patológicas e, às vezes, por hipercalcemia e hipercalciúria, com nefrocalcinose e calcificações metastáticas. Imunodepressão e alterações de proteínas séricas, em especial de gamaglobulinas (5 mg% ou mais) anômalas produzidas pelas células tumorais, são responsáveis pela maior tendência a infecções recorrentes e pela elevação da hemossedimentação. A eliminação da proteína de Bence-Jones pelos rins (ver Capítulo 17), embora não específica do mieloma, ocorre com certa frequência quando as lesões destrutivas são extensas. Em 6 a 10% dos casos, deposita-se amiloide no esqueleto e em outros órgãos.

Outras doenças associadas a proliferação monoclonal de plasmócitos são a síndrome POEMS (Polineuropatia, Organomegalia, Endocrinopatia, Gamopatia monoclonal e Lesões Cutâneas – *Skin changes*) e a amiloidose sistêmica AL.

O mieloma múltiplo é tratado com quimioterapia sistêmica. Em certos casos, faz-se transplante autólogo da medula óssea. Pacientes com deleção do 17p ou translocações t(14;16) e t(14;20) têm alto risco, e os com translocação t(4;14) são considerados de risco intermediário, podendo receber terapia inicial mais agressiva. Os pacientes de alto risco apresentam prognóstico desfavorável, com sobrevida em cinco anos de em torno de 30%; pacientes de baixo risco apresentam sobrevida em torno de 80%.

Quadro 27.3 Critérios diagnósticos do International Myeloma Working Group (2014) para a classificação das gamopatias monoclonais e doenças relacionadas de plasmócitos*
Gamopatia monoclonal tipo não IgM, de significado indeterminado
Proteína monoclonal sérica (tipo não IgM) < 30 g/L
Plasmócitos clonais na medula óssea < 10%
Ausência de evidência laboratorial de dano a órgão-alvo (hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas) ou amiloidose relacionada com discrasia de plasmócitos
Plasmocitoma solitário
Lesão óssea comprovada por biópsia, com demonstração de população clonal de plasmócitos
Medula óssea normal sem evidência de plasmócitos monoclonais
Rastreamento radiológico normal do esqueleto, com ressonância magnética ou tomografia computadorizada da pelve e

da coluna (com exceção da lesão primária solitária)
Ausência de evidência laboratorial de dano a órgão-alvo (hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas) atribuível a doença de plasmócitos
Plasmocitoma solitário com envolvimento medular mínimo
Lesão óssea comprovada por biópsia, com demonstração de população clonal de plasmócitos
Plasmócitos clonais na medula óssea < 10%
Rastreamento radiológico normal do esqueleto, com ressonância magnética ou tomografia computadorizada da pelve e da coluna (com exceção da lesão primária solitária)
Ausência de evidência laboratorial de dano a órgão-alvo (hipercalcemia, insuficiência renal, anemia e lesões ósseas) atribuível a doença de plasmócitos
Mieloma múltiplo
Plasmócitos clonais na medula óssea ≥ 10% ou plasmocitoma ósseo ou extramedular comprovado por biópsia em um ou mais dos eventos definidores de mieloma
Eventos definidores do mieloma:
Evidência de dano a órgão-alvo que pode ser atribuído a alteração proliferativa de plasmócitos
Hipercalcemia
Insuficiência renal (aumento da creatinina sérica ou diminuição no *clearance* de creatinina)
Anemia
Lesões ósseas (uma ou mais lesões osteolíticas em radiografias, tomografia computadorizada ou PET-TC)
Presença de um ou mais dos seguintes marcadores de malignidade
Porcentagem de plasmócitos monoclonais na medula óssea ≥ 60%
Razão entre cadeias leves livres no soro (tipo de cadeia leve produzida pela proliferação sobre o outro tipo de cadeia leve kappa/lambda ou lambda/kappa ≥ 100
Mais de uma lesão focal em estudos de ressonância magnética (tamanho de pelo menos 5 mm)
Mieloma múltiplo latente
Necessários dois critérios:
Proteína sérica monoclonal (IgG ou IgA) ≥ 30 g/L ou proteína monoclonal urinária ≥ 500 mg por 24 h e/ou plasmócitos clonais na medula óssea = 10 a 60%
Ausência de eventos definidores de mieloma ou amiloidose

*De acordo com Rajkumar *et al*., 2014.

O plasmocitoma ósseo consiste na proliferação monoclonal de plasmócitos. As lesões ósseas são semelhantes no mieloma múltiplo e no plasmocitoma solitário. Quando bem diferenciados, os plasmócitos são facilmente reconhecidos por seu formato ovalado, núcleos excêntricos, cromatina condensada perifericamente, nucléolo pouco evidente e citoplasma basofílico, com área mais clara perinuclear, que corresponde ao complexo de Golgi (Figura 27.25 B). Alguns casos podem apresentar pseudoinclusões intranucleares (corpúsculos de Dutcher), principalmente nas células neoplásicas e raramente em plasmócitos reativos. Outras formas de inclusão são os corpúsculos de Russell (corpúsculos citoplasmáticos grandes e esféricos, eosinofílicos e hialinos) e as células de Mott, com múltiplos glóbulos hialinos citoplasmáticos, obscurecendo o núcleo. Em casos raros, cristais semelhantes a bastonetes de Auer podem acumular-se no citoplasma dos plasmócitos e de histiócitos, produzindo o quadro de histiocitose associada a cristais, com células Gaucher-símiles, semelhantes às da leucemia mieloide e da doença de Gaucher. Os marcadores imuno-histoquímicos

mais usados são CD138 e CD38. A pesquisa de cadeias leves kappa e lambda é utilizada como evidência da natureza clonal da proliferação (Figura 27.25 C e D). Os plasmócitos neoplásicos podem apresentar também expressão anômala de certos marcadores, como o CD56, a ciclina D1 e o c-kit (CD117), ausentes em plasmócitos não neoplásicos. O diagnóstico diferencial é feito com condições inflamatórias (osteomielites) com infiltrado rico em plasmócitos (policlonais) e com linfomas, que podem apresentar diferenciação plasmocitária. Deve-se estar atento à possibilidade de expressão do CD138 em tumores epiteliais. A interpretação da imuno-histoquímica deve sempre levar em conta o contexto clínico-patológico.

Na síndrome POEMS, ao contrário das lesões líticas do plasmocitoma ósseo e do mieloma, as lesões são escleróticas, com os plasmócitos monoclonais ocupando faixas estreitas da medula remanescente, frequentemente com artefatos de compressão, resultantes da própria dificuldade técnica em se obter a biópsia no osso esclerosado. Na síndrome POEMS, a cadeia leve expressa pelos plasmócitos é quase sempre a lambda.

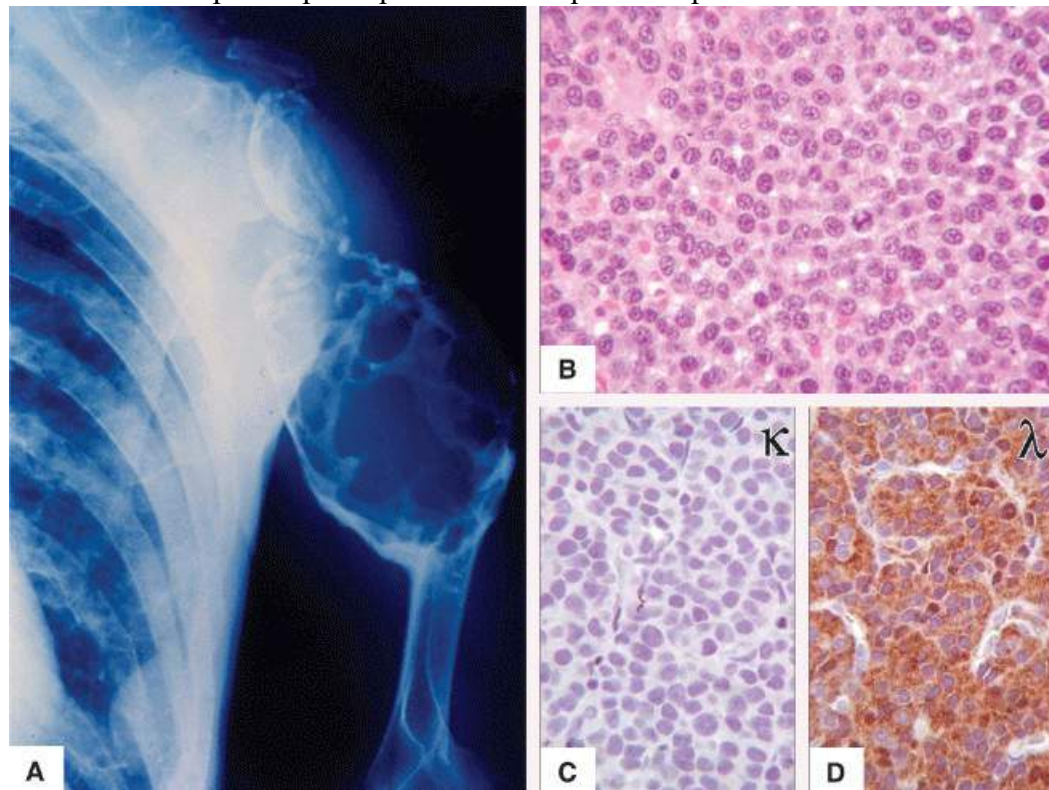



Figura 27.25 Mieloma múltiplo. **A.** Aspecto radiográfico de doença avançada, com inúmeras lesões volumosas, osteolíticas. (Cortesia do Dr. Willon Garcia Carvalho, Belo Horizonte-MG.) **B.** Aspecto histológico, mostrando proliferação monótona de células com núcleos arredondados e excêntricos. **C** e **D.** A restrição de cadeia leve pode ser pesquisada como evidência de monoclonalidade: no caso, a população celular expressa difusamente apenas cadeia leve lambda (**D**), não se demonstrando expressão da cadeia leve kappa (**C**).

Linfoma ósseo

Linfoma ósseo primário é neoplasia maligna de células linfoides que acomete ossos mas sem envolvimento de linfonodos ou de outro sítio extranodal. O tipo histológico mais comum é o linfoma difuso de grandes células B, que tem expressão imuno-histoquímica de CD20 e PAX-5. Mais raramente, aparecem outros tipos de linfoma B e o linfoma anaplásico de grandes células T. É importante o diagnóstico diferencial com outras neoplasias de células redondas, como carcinoma indiferenciado de pequenas células metastático e sarcoma de Ewing, lembrando-se que CD99 e FLI-1, marcadores do sarcoma de Ewing, também marcam o linfoma linfoblástico.

Linfoma de Hodgkin primário do osso, muito raro, acomete o esqueleto axial e tem lesões usualmente múltiplas. Como nos linfonodos, o diagnóstico é feito pela identificação das células de Hodgkin e de Reed-Sternberg, que, na maioria dos casos, expressam CD30 e CD15.

Tumores ricos em células gigantes do tipo osteoclasto

Várias neoplasias e lesões reativas dos ossos apresentam população mais ou menos abundante de células gigantes multinucleadas. A denominação *tumor de células gigantes* refere-se a uma entidade clinicopatológica bem definida, com população neoplásica formada por células mononucleadas associadas a células gigantes do tipo osteoclasto. Várias condições patológicas, também com grande número de células gigantes, apresentam amplo espectro de comportamentos biológicos, podendo confundir-se entre si e com o tumor de células gigantes. Entre essas, citam-se o granuloma reparativo de células gigantes, gnáticos e extragnáticos, a chamada variante sólida do cisto ósseo aneurismático e o tumor marrom do hiperparatireoidismo.

Tumor de células gigantes do osso

Trata-se de neoplasia óssea primária localmente agressiva, com aspecto histológico benigno e casos raros de metástases pulmonares. O tumor é constituído por células mononucleadas e células gigantes do tipo osteoclasto. Existe uma forma histologicamente maligna do tumor, que pode estar presente já ao diagnóstico inicial (malignidade primária) ou suceder tratamento cirúrgico e/ou radioterápico (malignidade secundária).

O tumor de células gigantes representa cerca de 5% dos tumores primários do osso. Quase sempre, o tumor surge em indivíduos com o esqueleto maduro, mais de 85% dos casos em indivíduos acima de 20 anos. Há predomínio discreto no gênero feminino. A forma maligna existe em menos de 1% dos casos, sendo mais comum a malignidade secundária. Dor e crescimento tumoral são as principais manifestações clínicas, podendo ocorrer também limitação do movimento articular e fraturas patológicas.

A sede mais comum é a epífise de ossos longos, metade dos casos na região do joelho, sendo o fêmur distal o sítio mais comum; são atingidos também a extremidade distal do rádio e o sacro; na coluna vertebral, o tumor acomete quase sempre o corpo vertebral, enquanto outras lesões ricas em células gigantes afetam preferencialmente os elementos posteriores.

A apresentação radiográfica típica é lesão expansiva radiolúcida, assimétrica, na extremidade distal de um osso longo, envolvendo a epífise, usualmente estendendo-se à cartilagem articular, em indivíduo com placas epifisárias fechadas. Se a lesão se estende aos tecidos moles, pode ser circundada por halo esclerótico. Em geral, não há evidência de matriz calcificada nem reação periosteal. À ressonância magnética, observa-se sinal de baixa a intermediária intensidade em T1 e de intermediária a alta em T2.

As alterações cromossômicas mais comuns são associações teloméricas clonais e não clonais. Numerosas outras alterações cromossômicas estruturais ou numéricas são descritas, mas modificações citogenéticas recorrentes são incomuns. Recentemente, foi demonstrada mutação no gene *H3F3A*, que leva à substituição de glicina na posição 34 por triptofano ou leucina, na histona H3.3. A mutação possivelmente altera a metilação da proteína e assim o seu efeito sobre a expressão gênica.

O tratamento é primariamente cirúrgico. A radioterapia é usada de maneira complementar quando a remoção cirúrgica extensa resulte em morbidade mais importante. Inibição da formação dos osteoclastos por meio de inibidores do RANKL (denosumab) mostra benefício clínico em lesões inacessíveis ao tratamento cirúrgico ou em tumores com recidivas múltiplas. A avaliação histológica de tumor tratado pode não demonstrar mais os elementos multinucleados e macrófagos mononucleados.

Macroscopicamente, o tumor de células gigantes é friável, mole, vermelho-amarronzado, às vezes com áreas brancacentas e fibrosas, como resultado de fratura ou tratamento prévio. Áreas hemorrágicas, císticas e de necrose podem estar presentes, simulando cisto ósseo aneurismático. A lesão cresce de forma expansiva, destruindo a cortical e erodindo a placa óssea sob a cartilagem articular, permanecendo contudo contida pelo periósteo e delimitada por camada fina de osso reativo.

Histologicamente, o tumor caracteriza-se pelo grande número de células gigantes, que podem conter mais de 50 núcleos. No entanto, os elementos neoplásicos são mononucleados, representando células mesenquimais primitivas que expressam RANKL (*Receptor activator of nuclear factor kappa-B ligand*). Macrófagos e osteoclastos são elementos reativos e expressam RANK, molécula de superfície dessas células que se liga ao RANKL. Na presença do fator estimulador de colônia de macrófagos, as células mononucleadas estimulam a formação de osteoclastos, por mecanismo dependente de RANKL. Os macrófagos mostram núcleos com o mesmo aspecto das células multinucleadas. As células neoplásicas confundem-se com esses macrófagos, sendo ovais ou alongadas, com várias figuras de mitose, mas sem mitose atípica (Figura 27.26). Áreas com maior quantidade de matriz fibrosa, hemorragia recente, deposição de hemossiderina e macrófagos espumosos podem estar presentes. Em alguns casos, observam-se pequenos focos de matriz osteoide reativa. Quando o tumor estende-se aos tecidos moles ou em metástases pulmonares, forma-se uma faixa periférica com trabéculas ósseas mais ou menos maduras. Não há como predizer o comportamento do tumor somente a partir das suas características histológicas. As tentativas de graduação histológica foram abandonadas. Alguns casos podem apresentar êmbolos neoplásicos no interior de vasos; mesmo esse achado, isoladamente, não tem significado prognóstico.

Foi relatada a expressão imuno-histoquímica de p63 pelas células neoplásicas do tumor de células gigantes, o que auxilia no diagnóstico, apesar de haver expressão, em menor frequência, em outras lesões ricas em células gigantes (condroblastoma, cisto ósseo aneurismático).

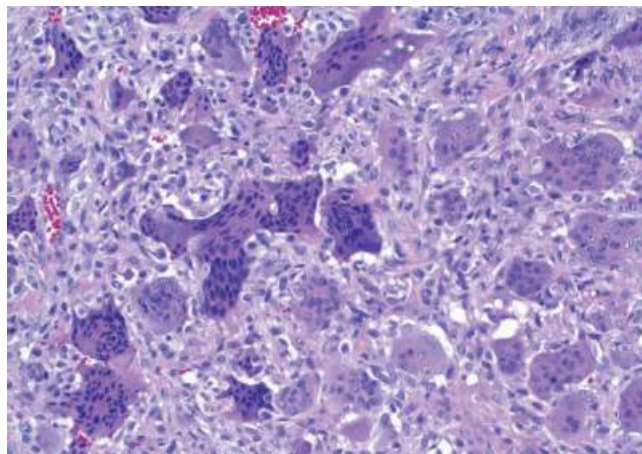



Figura 27.26 Tumor de células gigantes. Aspecto histológico mostrando várias células gigantes multinucleadas, com numerosos núcleos, associadas a células mononucleadas, que constituem o componente neoplásico.

Malignidade no tumor de células gigantes

O tumor de células gigantes pode apresentar-se com características radiológicas e histológicas de malignidade, seja na apresentação inicial (malignidade primária), seja em recorrência (malignidade secundária). Malignidade secundária pode ocorrer décadas após o tumor inicial. As características histológicas são de sarcoma, com células atípicas e várias mitoses, típicas e atípicas. O prognóstico é ruim, similar ao de outros sarcomas de alto grau, parecendo ser pior nos casos de malignidade secundária.

■ Tumores da notocorda

Tumor benigno de células da notocorda

Trata-se de lesão assintomática diagnosticada como achado incidental em exames de imagem ou em necrópsias. Para alguns, é considerado remanescente embrionário da notocorda, justificando a nomenclatura de *resto gigante da notocorda* ou *hamartoma da notocorda*. Há, porém, relatos de aparecimento e crescimento da lesão após o nascimento. A localização é restrita ao esqueleto axial, na base do crânio, na coluna e no sacro. Quando no clivo, em posição intradural, recebe a denominação *ecchordosis physaliphora spheno-occiptallis*. A lesão é localizada e pequena (menor que 5 mm), podendo em poucos casos atingir 1 ou 2 cm. Histologicamente, notam-se células de citoplasma vacuolizado e claro, com núcleos deslocados perifericamente ou mais centrais. Células menos vacuoladas apresentam citoplasma eosinofílico. Não há atipias nem mitoses. O crescimento é circunscrito, bem delimitado. À imuno-histoquímica, há expressão de marcadores epiteliais (ceratinas, EMA), como no cordoma. O comportamento é benigno. Alguns admitem que a lesão possa originar cordoma (ver adiante).

Cordoma

Cordoma é neoplasia maligna com origem ou diferenciação em células da notocorda. O tumor é raro (7% dos tumores ósseos malignos). É mais frequente em homens (65% dos casos) e menos comum na população afrodescendente. A lesão aparece em indivíduos adultos ou idosos, sendo incomum antes de 30 anos. O tumor localiza-se sempre ao longo da linha média, acometendo desde a base do crânio, na região do clivo, até o sacro (45% dos casos no sacro e 38% na região esfeno-occipital).

O cordoma da base do crânio tende a manifestar-se em pacientes mais jovens. Dor é sintoma quase sempre presente nas lesões sacrais, usualmente referida à extremidade da coluna. O crescimento tumoral ocorre na maioria dos casos anteriormente ao sacro, podendo resultar em compressão de raízes nervosas, do reto e de outras vísceras. Na base do crânio, o cordoma causa manifestações relacionadas com compressão de nervos cranianos, mais comumente o nervo óptico. Disfunção hipofisária pode ocorrer por ocupação da sela túrsica e destruição da hipófise. Obstrução de vias respiratórias resulta da extensão inferior da neoplasia.

Os estudos genéticos revelam cariótipos diploides ou hipodiploides, com perdas cromossômicas principalmente no cromossomo 1. Não há mutação em *IDH1* ou *IDH2*.

Radiograficamente, encontram-se, nas lesões sacrais, massas com envolvimento ósseo e de tecidos moles. Nem sempre é possível identificar a lesão em radiografias simples; a tomografia computadorizada e a ressonância magnética constituem métodos mais sensíveis. Na base do crânio, as radiografias de rotina detectam destruição óssea esfeno-occipital envolvendo o clivo ou a sela túrsica. A ressonância magnética é o exame de escolha para diagnosticar a lesão.

O cordoma apresenta-se como uma massa lobulada, semitransparente, gelatinosa, mixoide, com crescimento em

geral expansivo, que comprime e desloca estruturas adjacentes. As lesões recorrentes podem ter aspecto multinodular.

Histologicamente, o tumor apresenta células com citoplasma claro, com vacúolos de diferentes tamanhos, ora vacúolo único e aspecto em anel de sinete, ora múltiplos resultando em citoplasma de aspecto bolhoso. Células grandes, com citoplasma volumoso e multivacuolado, são denominadas células fisalíferas. Na maioria dos casos, as atipias são discretas ou moderadas, e a atividade mitótica é pouco evidente. É importante a distinção com carcinoma metastático, principalmente o carcinoma renal, de células claras. Essas duas neoplasias têm expressão imuno-histoquímica de marcadores de diferenciação epitelial, como ceratinas e EMA. A braquiuria é marcador imuno-histoquímico útil na distinção, expresso no núcleo das células do cordoma e negativo no carcinoma.

Uma variante morfológica é o *cordoma condroide*, mais frequente na base do crânio, em que há matriz mais abundante, de aspecto condroide, impondo diagnóstico diferencial com o condrossarcoma. No cordoma, as células neoplásicas formam quase sempre pequenos folhetos celulares, enquanto o condrossarcoma caracteriza-se por células isoladas dispersas em meio à matriz. A imuno-histoquímica é útil para a distinção, com expressão pelos cordomas de marcadores de diferenciação epitelial (ceratinas e EMA). O *cordoma desdiferenciado* representa neoplasia bifásica, com áreas sarcomatosas de alto grau e áreas com componente de cordoma usual.

A evolução do tumor caracteriza-se por recorrências locais, frequentemente múltiplas, às vezes levando ao óbito por extensão local. Metástases são raras em algumas séries, mas chegam a 40% dos casos em outros estudos; as sedes mais comuns são pele, outros ossos e pulmões.

■ Tumores vasculares

Os tumores vasculares são lesões cujas células têm diferenciação endotelial e formam estruturas vasculares. Como em outros tecidos, os tumores vasculares do osso variam desde lesões benignas, assintomáticas, até neoplasias francamente malignas, passando por tumores localmente agressivos e de malignidade intermediária.

Hemangioma

O hemangioma é tumor benigno formado por vasos sanguíneos capilares ou de maior calibre. Hemangiomas são comuns (até 10% da população), mas em geral são assintomáticos; hemangioma sintomático é raro (menos de 1% dos tumores ósseos), sobretudo entre 40 e 60 anos, com discreto predomínio em mulheres. As sedes principais são corpos vertebrais da coluna torácica e lombar, ossos do crânio e da face e ossos longos. A lesão é benigna; a recorrência é rara.

Radiograficamente, nos corpos vertebrais o tumor aparece como trabéculas verticais de esclerose entremeadas por áreas de osteopenia, comparado a veludo cotelê (*corduroy pattern*). À tomografia computadorizada, veem-se pontos de esclerose em meio a área lítica (aspecto em tecido de bolinhas; *polka-dot pattern*). Poucos casos são sintomáticos, manifestando-se com dor, compressão medular e alterações neurológicas, ou radiologicamente atípicos.

Microscopicamente, o hemangioma é formado por vasos sanguíneos capilares ou cavernosos (Figura 27.27), que são revestidos por células endoteliais sem atipias ou mitoses. Trabéculas ósseas permeiam os vasos, mas a lesão é bem delimitada em relação à cortical e à medular óssea adjacentes. As lesões podem ser múltiplas (angiomatose).

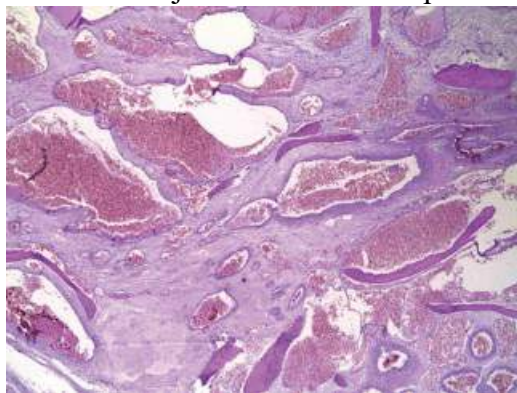



Figura 27.27 Hemangioma cavernoso do osso. Estruturas vasculares calibrosas, de parede irregularmente espessada, com algumas trabéculas ósseas de permeio.

Hemangioma epitelioide

O hemangioma epitelioide é lesão incomum e localmente agressiva; surge mais em adultos, sobretudo em ossos longos, ossos do pé, ossos chatos, vértebras e ossos da mão. A manifestação principal é dor local. Radiograficamente, caracteriza-se por processo expansivo, lítico, às vezes com erosão cortical e extensão aos tecidos moles. O tumor não tem marcadores genéticos, nem a translocação t(1;3)(p36;q25), que resulta na fusão *WWTR1-CAMTA1*, encontrada no hemangioendotelioma epitelioide.

O hemangioma epitelioide é avermelhado, macio, bem delimitado, expansivo, com erosão cortical e extensão aos tecidos moles. A maioria das lesões tem até 7 cm. Histologicamente, caracteriza-se por proliferação celular de padrão lobular, envolvendo trabéculas ósseas preexistentes. As áreas centrais são mais sólidas, com estruturas vasculares mais compactas, de lúmen mais estreito, revestidos por células endoteliais epitelioides, que ressaltam na superfície interna. Nas áreas mais periféricas, os vasos são mais bem formados e mostram luz mais ampla, com endotélio pavimentoso. Áreas mais sólidas, sem diferenciação vascular evidente, podem predominar em alguns casos, às vezes com células mais alongadas em arranjo fasciculado. As células mais epitelioides mostram citoplasma amplo, eosinofílico, às vezes com lúmens intracitoplasmáticos, que podem conter hemácias. Os núcleos são redondos ou ovais, frequentemente clivados, ou mesmo hiperlobulados. O estroma é frouxo e caracteristicamente contém células inflamatórias, com frequentes eosinófilos, linfócitos e plasmócitos. Se o componente inflamatório é mais intenso, a neoplasia pode confundir-se com osteomielite. Muitos casos são equivocadamente interpretados como tumores vasculares mais agressivos (hemangioendotelioma epitelioide ou angiossarcoma) ou mesmo com metástases de carcinoma. À imuno-histoquímica, há expressão de marcadores endoteliais, como CD31, CD34, ERG e FLI-1. É necessário cuidado com a possível marcação imuno-histoquímica de ceratinas, que pode dirigir o diagnóstico para neoplasias de natureza epitelial.

O tumor tem comportamento localmente agressivo, com recorrência em 10% dos pacientes e raros casos com extensão aos linfonodos regionais. O tratamento é curetagem ou excisão em bloco.

Hemangioendotelioma epitelioide

O hemangioendotelioma epitelioide, raro, é tumor de baixo ou intermediário grau de malignidade, formado por células epitelioides entremeadas por matriz abundante, hialina ou mixo-hialina. A neoplasia origina-se em ossos, em tecidos moles ou em órgãos (fígado, pulmões). A lesão óssea pode ser isolada ou compor doença multicêntrica. Estudos moleculares mostram que as lesões multicêntricas têm o mesmo perfil genético, indicando tratar-se de metástases e não de tumores primários múltiplos. Metade dos casos ocorre em ossos longos, seguindo-se pelve, costelas e coluna. A lesão pode ser multifocal, afetando mais de um osso ou outro sítio em tecidos moles ou órgãos.

O tumor ósseo pode ser assintomático ou associar-se a dor ou crescimento local. À radiografia, a lesão é expansiva, lítica e pode erodir a cortical óssea e estender-se aos tecidos moles.

O hemangioendotelioma epitelioide do osso, de tecidos moles e viscerais contém a translocação t(1;3)(p36.3;q23-25), que resulta no gene de fusão *WWTR1–CAMTA1*.

Macroscopicamente, a matriz abundante confere à lesão aspecto sólido, brancacento ou acastanhado. Ao microscópio, as células neoplásicas são epitelioides, poligonais ou alongadas, com citoplasma amplo, eosinofílico e característicos lúmens intracitoplasmáticos, às vezes com presença de hemácias. As células neoplásicas formam folhetos permeados por matriz abundante, hialina ou mixo-hialiana. O aspecto pode lembrar carcinoma, cordoma, tumores mioepiteliais ou condroides. Foi proposta a estratificação do risco de comportamento agressivo em dois grupos, de baixo e alto grau, com base no tamanho do tumor e na atividade mitótica. Os tumores maiores que 3 cm e com número de mitoses maior que 3 por 50 campos de grande aumento apresentam pior prognóstico.

A evolução clínica é variável. A maioria dos casos tem evolução indolente e progressiva. O tratamento de escolha é ressecção cirúrgica ampla. A taxa de mortalidade é de até 20%, relacionada com disseminação e metástases. Lesões maiores e com alta atividade mitótica têm mortalidade de 40% em cinco anos.

Angiossarcoma

Angiossarcoma primário do osso, raro (menos de 1% dos tumores ósses), é neoplasia maligna de alto grau, em que as células neoplásicas apresentam diferenciação endotelial. O tumor é mais comum após 30 anos de idade.

Radiograficamente, a lesão é única ou múltipla, expansiva, lítica, bem ou mal delimitada, frequentemente com destruição cortical e extensão aos tecidos moles. Quando múltiplo, o tumor tende a concentrar-se em uma mesma região do esqueleto.

Mutações em dois genes associados a diferenciação vascular são encontradas em cerca de 40% dos casos. Em 10 de 39 tumores, foram encontradas mutações no gene *PTPRB* (*protein tyrosine phosphatase, receptor type, B*), que codifica uma fosfatase endotelial que inibe a atividade cinase em tirosina do fator de crescimento vascular. Alterações no gene *PLCG1* (*phospholipase C, gamma 1*) são encontradas em poucos casos. Esta mutação parece ativar a fosfolipase C, que catalisa a formação de inositol 1,4,5-trisfosfato e de diacilglicerol a partir do fosfatidilinositol 4,5-bisfosfato. Essa reação usa cálcio como cofator e tem papel na transdução do sinal mediado por receptores celulares com atividade cinase em tirosina. Tais

dados abrem a possibilidade do emprego terapêutico de inibidores da angiogênese no tratamento dessa neoplasia.

O tumor é hemorrágico, avermelhado e amolecido, com erosão cortical e invasão de tecidos moles. Microscopicamente, as células são geralmente epitelioides e formam arranjos sólidos, infiltrativos, com canais vasculares em número variável. O citoplasma é eosinofílico e pode ter vacúolos ou lúmen intracitoplasmático. Os núcleos são grandes, mostram atipias e têm nucléolos pequenos ou macronucléolo. Há figuras de mitoses, às vezes atípicas. Na maioria dos casos, o estroma é frouxo ou ausente. Há ainda infiltrado de neutrófilos e eosinófilos.

A imuno-histoquímica com marcadores endoteliais é importante. O CD31 é mais sensível que o CD34 e o antígeno associado ao fator von Willebrand (fator VIII). Outros marcadores são FLI-1 e ERG. Um terço dos casos expressa D2-40 (podoplanina), marcador do endotélio linfático. Boa parte dos casos pode expressar marcadores epiteliais, como ceratinas e EMA, o que, em conjunto com o aspecto epitelioide das células neoplásicas e o envolvimento ósseo multifocal, pode levar ao diagnóstico equivocado de carcinoma metastático.

O angiossarcoma é neoplasia agressiva e fulminante. A letalidade no primeiro ano aproxima-se de 50%. Macronucléolo e atividade mitótica maior que 3 por 10 campos indicam evolução mais agressiva.

Hemangioendotelioma pseudomiogênico

É neoplasia rara descrita anteriormente como hemangioendotelioma sarcoma epitelioide-símile. Em geral, acomete tecidos moles, com poucos casos em ossos. O tumor é formado por células epitelioides, alongadas e largas, com núcleos atípicos e citoplasma amplo, eosinofílico e brilhante; metade dos casos tem infiltrado de neutrófilos. À imuno-histoquímica, há marcação difusa para ceratinas e marcadores vasculares, como FLI-1 e ERG (CD31 é menos sensível, sendo expresso em 50% dos casos). A evolução é indolente, com recorrências locais e locorregionais e, raramente, metástases.

■ Tumores ósseos epiteliais, musculares e lipomatosos

Adamantinoma

O adamantinoma de ossos longos é neoplasia peculiar que se origina no tecido ósseo e forma grupos celulares com diferenciação epitelial; a origem dessas células é desconhecida. Sugere-se que possam derivar de implantes traumáticos, já que os tumores ocorrem em ossos próximos à superfície cutânea. Outra possibilidade são remanescentes epiteliais intraósseos congênitos. A proposição antiga de neoplasia de natureza vascular não tem suporte na negatividade para marcadores endoteliais, não obstante a demonstração da podoplanina (D2-40), um marcador do endotélio linfático, nas células neoplásicas.

A lesão é rara (0,5% dos tumores ósseos malignos) e surge em ampla faixa de idade (3 e 86 anos), a maioria entre 20 e 35 anos. A neoplasia evolui lentamente e manifesta-se com dor e crescimento local, às vezes por anos antes do diagnóstico. A localização clássica é a tíbia (90% dos casos).

Radiograficamente, a lesão é lítica, expansiva e lobulada, na cortical óssea. Em geral, o defeito lítico estende-se longitudinalmente, podendo penetrar na medular, no periósteo ou nos tecidos moles adjacentes.

Alterações citogenéticas incluem cópias extras dos cromossomos 7, 8, 12, 19 e 21 (cópias extras dos cromossomos 7, 8, 12 e 21 são encontradas também na displasia osteofibrosa). A análise comparativa entre a displasia osteofibrosa e o adamantinoma demonstra complexidade de alterações citogenéticas maiores no último, sendo sugerida a possibilidade de representarem diferentes fases evolutivas de um mesmo processo de transformação neoplásica.

O tumor é bem delimitado, tem contorno lobulado e consistência fibrosa e pode conter cistos. Microscopicamente, há dois componentes: epitelial e fibro-ósseo. O epitelial tem padrões basaloide, tubular, de células fusiformes e de células escamosas. Quando predominam as células fusiformes, a lesão lembra fibrossarcoma. Na região mais central, predomina o componente epitelial. O componente fibro-ósseo é formado por células fibroblásticas fusiformes, entremeadas por matriz colágena e trabéculas ósseas recobertas por osteoblastos. No quinto padrão histológico (padrão displasia osteofibrosa-símile), predomina o componente fibro-ósseo e os focos epiteliais são pouco evidentes, às vezes detectados somente à imuno-histoquímica; os marcadores principais são ceratinas com padrão de epitélio do tipo basal (ceratinas 5, 14 e 19), além de EMA, vimentina, p63 e podoplanina (D2-40).

O tratamento é ressecção local. Recorrência ocorre em até 90% dos casos com ressecção cirúrgica marginal. Metástases ocorrem em 12 a 29% dos casos, mais em linfonodos regionais e pulmões. A neoplasia recorrente em geral tem componente epitelial mais evidente do que a lesão primária.

Leiomiossarcoma

Leiomiossarcoma primário do osso é muito raro, devendo excluir-se a metástases originadas do útero, intestinos e tecidos moles. Os achados histológicos são os mesmos desses tumores em outras sedes, sendo representados por proliferação de células alongadas, com núcleos de extremidades rombas, "em charuto". À imuno-histoquímica, são expressos os marcadores de diferenciação muscular (desmina, actina, h-caldesmon).

Tumores lipomatosos

Lipoma ósseo é muito raro. Dor e crescimento local são os sintomas principais. A sede mais frequente é o calcâneo, seguida pelo fêmur. Radiograficamente, o tumor é bem delimitado e tem margem esclerótica. À tomografia computadorizada e à ressonância magnética, a densidade e a intensidade do sinal são semelhantes às do tecido adiposo. Pode haver liponecrose, transformação cística e calcificação. Histologicamente, caracteriza-se por tecido adiposo maduro. Lipossarcoma ósseo primário é raríssimo.

■ Tumores de natureza indefinida

Cisto ósseo aneurismático

O cisto ósseo aneurismático é lesão expansiva formada por cavidades císticas ocupadas por sangue. Segundo a OMS, a lesão é considerada neoplasia benigna, sobretudo pela existência de alterações citogenéticas clonais. A lesão, entretanto, tem atributos de tumor não neoplásico, incluindo relatos anedóticos de regressão após ressecção incompleta, ocorrência após fratura e semelhança com outros processos reativos, como granuloma de células gigantes e ossificação heterotópica. Alteração patológica semelhante, o chamado cisto ósseo aneurismático secundário, surge em outras neoplasias ósseas, principalmente fibroma condromixoide e condroblastoma.

A lesão acomete mais indivíduos jovens (80% dos casos nas duas primeiras décadas), sem predileção por gênero. Na série de casos da Mayo Clinic, representa 3% das lesões ósseas. O cisto forma-se em praticamente qualquer osso. Nos ossos longos, localiza-se principalmente nas metáfises, sobretudo no fêmur distal e na tíbia proximal; outra sede é a coluna vertebral, preferencialmente na região posterior. As manifestações clínicas mais comuns são dor e tumoração local, que podem relacionar-se com fratura. Na coluna vertebral, pode haver compressão de raízes nervosas.

Radiograficamente, a lesão é lítica, expansiva, multiloculada, com margens bem delimitadas. À ressonância magnética, notam-se septos que delimitam cavidades ocupadas por fluido, com níveis líquido-líquido por diferenças na densidade do material e da sedimentação das hemácias.

A demonstração de alterações citogenéticas clonais no cisto ósseo aneurismático contribuiu para a caracterização da doença como neoplásica. A translocação mais comum é a t(16;17)(q22;p13), que leva a fusão do gene da caderina 11 (*CDH11*) com o da peptidase 6 ubiquitina-específica (*USP6*). O gene *USP6* pode fundir-se também com outros genes (*TRAP50, ZNF9, OMD* e *COL1A1*). As alterações citogenéticas não são observadas no cisto ósseo aneurismático secundário. A fusão gênica ativa o gene *USP6*; expressão aumentada de USP6 interfere com a maturação osteoblástica, por inibição da proteína morfogenética do osso (BMP4) e estimulação da gremlina-1. A USP6 também ativa o fator nuclear κB (NFκB) e a secreção de MMP-9, favorecendo inflamação, neovascularização, osteólise e degradação da matriz, que resultam no aspecto de "tecido de granulação" da lesão e a formação de cistos. Translocações no *USP6* existem também na fasciite nodular, uma "neoplasia" transitória, autolimitada, de tecidos moles.

Macroscopicamente, a lesão é bem delimitada, expansiva, com espaços delimitados por septos e ocupados por sangue; pode haver áreas sólidas. A lesão é usualmente tratada por curetagem e recebida pelo patologista como fragmentos irregulares e avermelhados. Os espaços císticos colabam, e o volume de material recebido é discrepante com o tamanho da lesão nas radiografias.

Na avaliação histológica, o aspecto é de lesão com espaços cavernosos ocupados por sangue, cuja parede não tem características de vasos; a parede é fibrosa e não tem revestimento endotelial. Nos septos, encontram-se ainda faixas de ossificação, células gigantes multinucleadas e células fusiformes que lembram fibroblastos. Não há atipias nucleares, mas mitoses estão presentes. Em alguns casos, existem áreas mais sólidas, podendo compor a quase totalidade da lesão. Nesses locais, são vistas células fusiformes, capilares neoformados, células gigantes e trabéculas ósseas com atividade osteoblástica. A variante sólida do cisto ósseo aneurismático caracteriza-se por componente sólido, sem áreas císticas ou septos.

A lesão pode confundir-se com o osteossarcoma telangiectásico, sendo importantes na distinção atipias celulares no último. A distinção com o tumor de células gigantes é facilitada pela correlação clínica e radiológica, já que são entidades que ocorrem em faixas etárias e localizações distintas.

O cisto ósseo aneurismático é lesão benigna, com recorrência ocasional, após curetagem. Há relatos de regressão após ressecção incompleta.

Lesão de células gigantes dos pequenos ossos

É lesão rara, formada por tecido fibroso com hemorragia e hemossiderina, rica em células gigantes, que se origina em ossos pequenos da mão e do pé. Segundo a OMS, está listada entre os tumores ricos em células gigantes do tipo osteoclástico, mas sem código de neoplasia. Para muitos, a lesão corresponde a cisto ósseo aneurismático sólido, enquanto outros a consideram granuloma reparativo de células gigantes extragnático. Recentemente, foram descritos rearranjos gênicos envolvendo o gene *USP6*, indicando relação provável com o cisto ósseo aneurismático; tais anormalidades não foram detectadas no granuloma reparativo de células gigantes gnático, no tumor marron do hiperparatireoidismo ou no tumor de células gigantes do osso.

Cisto ósseo simples

Cisto ósseo simples consiste em lesão cística intramedular, sem revestimento epitelial e com parede fibrosa e conteúdo líquido seroso ou serossanguinolento. A lesão é mais comum em jovens (80% dos casos até 20 anos), com predomínio em homens (3:1). O cisto pode causar dor local, mas em geral é diagnosticado após fratura patológica ou incidentalmente em estudos de imagem por outras razões. As sedes mais comuns são a região proximal do úmero, do fêmur e da tíbia. A formação da lesão é atribuída a alguma alteração no crescimento na região da linha epifisária.

Radiograficamente, a lesão caracteriza-se por área de radiolucência na medular óssea, contígua à linha de crescimento. Com o desenvolvimento do esqueleto, a epífise afasta-se do cisto. Quando justaposto à placa epifisária, o cisto é considerado ativo; quando já separado por tecido ósseo esponjoso, é inativo ou latente. A cortical, embora às vezes adelgaçada, não é rompida pela lesão, a menos que ocorra fratura.

Macroscopicamente, encontra-se cavidade em geral única, com superfície interna recoberta por tecido macio, carnoso e de espessura variável, com cristas internas e áreas deprimidas. Às vezes, as cristas formam septos completos ou incompletos, criando cavidades múltiplas. A superposição de fratura patológica modifica o aspecto da lesão.

Ao microscópio, na parede cística e nos septos encontram-se tecido fibroso, células gigantes multinucleadas, histiócitos e hemossiderina. Se ocorre fratura, há também proliferação fibroblástica e calo. O exsudato fibrinoso pode mineralizar-se e dar aspecto semelhante ao cemento visto em tumores odontogênicos.

A lesão é benigna. Por muito tempo, o tratamento consistiu exclusivamente em curetagem e enxerto ósseo. Bons resultados foram obtidos apenas com injeção intralesional de corticoide. Mais recentemente, foi sugerindo que a simples perfuração da lesão em múltiplos pontos pode ser terapêutica. Descompressão contínua pela introdução de um parafuso canulado constitui outra possibilidade de tratamento.

Displasia fibrosa

A displasia fibrosa, que pode ser monostótica ou poliostótica, é lesão fibro-óssea. Segundo a OMS, trata-se de neoplasia benigna. A lesão ocorre em crianças e adultos, sem predileção por gênero ou raça. A forma monostótica é seis vezes mais comum do que a poliostótica. Nesta, os ossos acometidos podem ser restritos a uma extremidade, a uma lateralidade ou ter distribuição difusa. A forma monostótica pode ser assintomática e manifestar-se apenas na idade adulta. Dor e fratura patológica são as apresentações mais comuns. As principais sedes são ossos craniofaciais e fêmur. Quando associada a alterações endócrinas e alterações da pigmentação cutânea, fala-se na *síndrome de McCune-Albright*. A *síndrome de Mazabraud* consiste na associação de mixomas intramusculares e displasia fibrosa.

As alterações radiográficas caracterizam-se por matriz com aspecto em vidro moído, de contorno geográfico e aspecto não agressivo (Figura 27.28). Podem ocorrer alterações secundárias, como cistos, fraturas e deformidades. A deformidade em cajado de pastor, no fêmur proximal, é altamente característica da displasia fibrosa. Exceto quando há fratura, não há reação periosteal ou extensão aos tecidos moles.

A displasia fibrosa, monostótica e poliostótica, é causada por mutações pós-zigóticas nos códons 201 e 227 do gene *GNAS*. Tais mutações resultam em formas ativadas da proteína Gα. A detecção dessas mutações por técnicas de PCR é altamente específica de displasia fibrosa, embora baixo número de células com a mutação resulte às vezes em baixa sensibilidade da técnica. Quando se considera o diagnóstico diferencial com o osteossarcoma de baixo grau, a ausência de amplificação dos genes *CDK4* e *MDM2* pode contribuir para afastar essa possibilidade.

As lesões caracterizam-se por áreas em geral bem delimitadas, constituídas por tecido fibroso denso, com partículas ósseas diminutas, dando aspecto finamente arenoso. Raramente, há ossificação a ponto de requerer a descalcificação da amostra. Focos de matriz cartilaginosa podem ser observados. A lesão é recebida geralmente em fragmentos obtidos por curetagem (Figura 27.28 C).

Microscopicamente, há componentes fibroso e ósseo, em proporções variáveis. O tecido fibroso contém matriz colágena e células com aspecto fibroblástico e núcleos alongados, sem pleomorfismo ou atipias. Raramente, pode haver matriz cartilaginosa ou mixoide. O componente ósseo é constituído por trabéculas irregulares, com aspecto em geral

imaturo, originando-se diretamente da matriz fibrosa, sem orla de osteoblastos. As trabéculas são estreitas, curvilíneas, comparadas a letra "C" ou a caracteres chineses, distribuídas desordenadamente (Figura 27.28 D). Em algumas lesões, há partículas ósseas mais puntiformes, que, calcificadas, lembram psamomas. Em alguns casos, osso trabecular maduro pode ser observado, bem como osteoblastos alongados assentados sobre a matriz óssea.

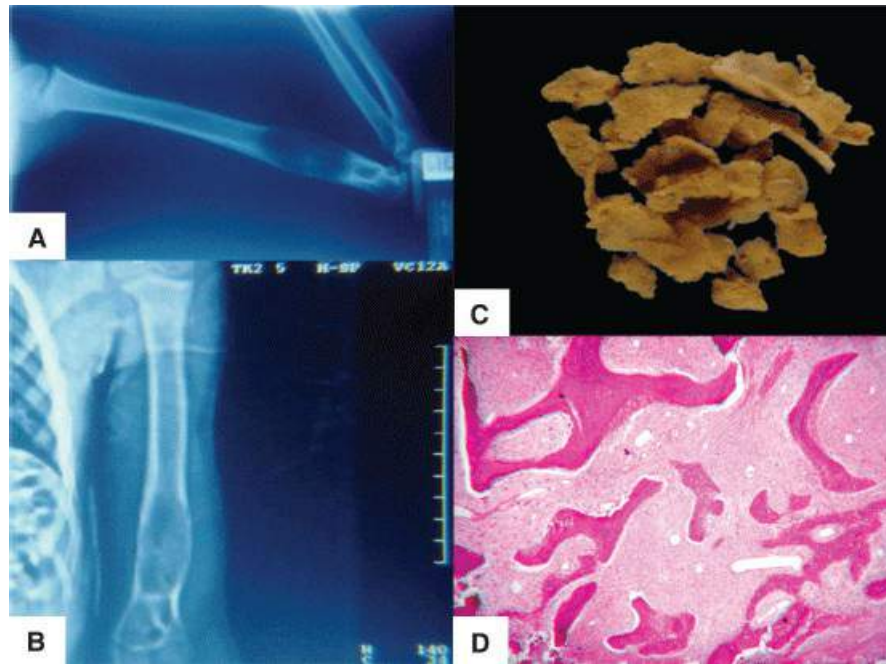



Figura 27.28 Displasia fibrosa. **A.** Radiografia mostra extensa lesão osteolítica, insuflada, no terço inferior do úmero. **B.** Tomografia computadorizada da lesão. **C.** Aspecto macroscópico de fragmentos da curetagem. **D.** Aspecto histológico: trabéculas ósseas de forma e tamanho variados, em estroma fibroso.

O tratamento deve ser conservador, orientado à correção de deformações em ossos craniofaciais ou ossos longos. Geralmente, as lesões param de crescer a partir da puberdade.

Displasia osteofibrosa

A displasia osteofibrosa, também conhecida como fibroma ossificante, é lesão rara que tende a envolver osso cortical, principalmente a tíbia e, às vezes, a fíbula. Manifesta-se nas duas primeiras décadas de vida. Ao exame radiográfico, caracteriza-se por áreas radiolucentes envolvendo a cortical anterior da tíbia, com faixas de esclerose. Há semelhanças na sede e na apresentação radiológica, tendo sido postulada possível relação com o adamantinoma. Histologicamente, notam-se trabéculas ósseas imaturas circundadas por osteoblastos, imersas em matriz mixoide ou fibrosa contendo células com características de fibroblastos. O encontro de elementos epiteliais ou marcação expressiva de ceratinas leva ao diagnóstico de adamantinoma com padrão displasia osteofibrosa-símile. Há também semelhanças com a displasia fibrosa, que se localiza predominantemente na medular e tem mutações no gene *GNAS*, ausentes na displasia osteofibrosa. Estudos citogenéticos mostram trissomia nos cromossomos 7, 8 e 12, como no adamantinoma. A lesão tem evolução favorável, com estabilização do crescimento e regressão a partir da puberdade, podendo persistir alguma deformidade e arqueamento da tíbia.

■ Histiocitose de células de Langerhans

A histiocitose de células de Langerhans consiste na proliferação clonal e provavelmente neoplásica de células de Langerhans. A entidade era denominada a partir das formas de apresentação clínica: (a) histiocitose X ou granuloma eosinófilo, na forma solitária; (b) doença de Hand-Schüller-Christian com envolvimento multifocal; (c) doença de Letterer-Siwe na forma disseminada, rapidamente fatal (ver também Capítulo 25). A OMS reconhece uma forma monostótica e uma forma poliostótica. As formas mais graves e disseminadas ocorrem em crianças pequenas, enquanto as formas mais localizadas ou multifocais em crianças maiores e adultos.

A localização mais comum é nos ossos do crânio, com preferência para o calvário; ocorre também no fêmur, na pelve e na mandíbula; qualquer osso pode ser acometido. Em adultos, as costelas são um dos sítios mais comuns. A doença monostótica é três a quatro vezes mais comum do que a poliostóstica.

As manifestações clínicas relacionam-se à localização, com dor e crescimento local. O envolvimento na base do crânio pode resultar em diabetes insípido e exoftalmia. Lesões na mandíbula podem provocar perda dentária. Na coluna vertebral, pode haver compressão de raízes nervosas, após fratura e colapso. As manifestações clínicas podem estar limitadas ao comprometimento do esqueleto, mas outros órgãos e sistemas podem ser afetados.

Nos estudos de imagem, as lesões são líticas e bem delimitadas, podendo ser únicas ou múltiplas. Caracteristicamente, há envolvimento desigual das tabuas ósseas interna e externa do crânio, criando o aspecto de "buraco dentro de buraco". Colapso vertebral resulta no aspecto de "vértebra plana", altamente sugestivo da doença. Destruição óssea em torno de raízes

dentárias cria o aspecto de "dentes flutuantes".

A lesão é macia, acinzentada ou rósea. A doença caracteriza-se histologicamente pela identificação das células de Langerhans, que são globosas, com tamanho intermediário, citoplasma amplo, eosinofílico ou claro, com limites indistintos. Os núcleos são vesiculosos, ovais, frequentemente indentados, com contornos irregulares e fendas longitudinais. As células de Langerhans dispõem-se em agregados frouxos, sem configurar folhetos difusos. Outras células inflamatórias estão presentes e podem predominar. Caracteristicamente, há numerosos eosinófilos e algumas células gigantes multinucleadas, além de linfócitos e plasmócitos. A identificação da proteína S-100, de CD1a (Figura 27.29) e da langerina (CD207) caracteriza as células de Langerhans. A microscopia eletrônica mostra inclusões citoplasmáticas patognomônicas, com aspecto em raquete de tênis, denominadas grânulos de Birbeck.

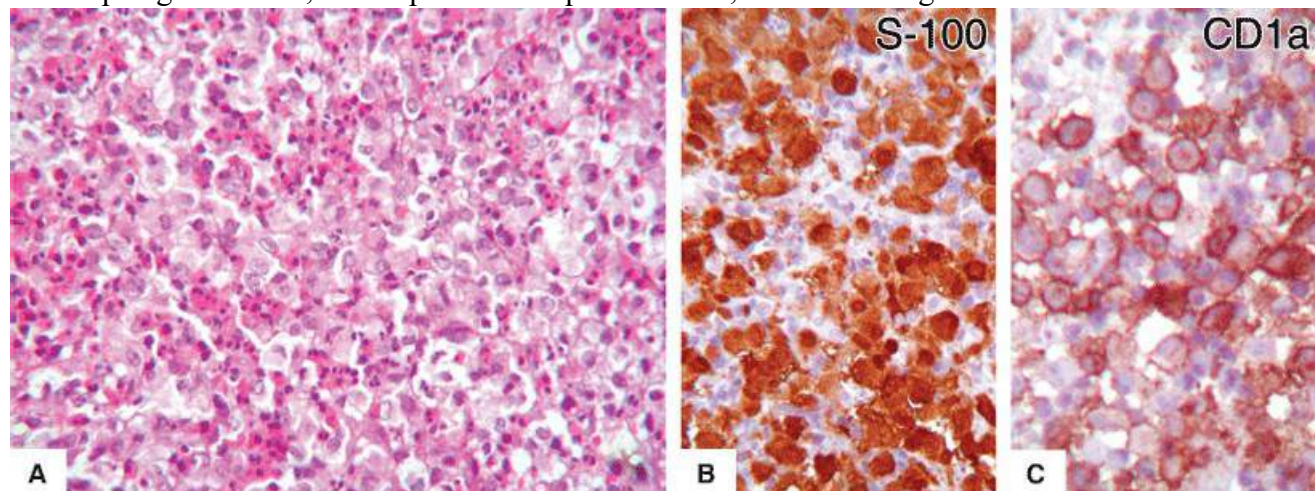



Figura 27.29 Histiocitose de células de Langerhans. **A.** Aspecto histológico mostrando numerosas células com núcleos vesiculosos, chanfrados ou com fendas, entremeadas por numerosos eosinófilos. **B.** Imunomarcação da proteína S-100 é achado característico da lesão, mas não patognomônico. **C.** Expressão de CD1a, que ajuda a definir o diagnóstico.

Aproximadamente 50% dos casos têm a mutação somática *BRAF V600E*, que tende a ocorrer em pacientes mais jovens, mas não está relacionada com localização ou disseminação da doença. Vários casos sem essa mutação mostram mutações no gene *MAP2K1*. Casos isolados com mutações em outros genes (p.ex., *ARAF* e *ERBB3*) da via proteína cinase ativada por mitógenos (*MAPK – mitogen-activated protein kinase*) foram também relatados. Mutações ativadoras nos genes *ARAF, BRAF* e *MAP2K1*, que codificam enzimas chaves na via de sinalização do *ERK* (ver Figura 5.5), abrem possibilidades terapêuticas direcionadas à inibição dessa via.

Paciente com histiocitose de células de Langerhans deve ser investigado para avaliar envolvimento multifocal. Pacientes com lesão única ou em poucos sítios têm bom prognóstico, com regressão das lesões após radioterapia local ou mesmo sem qualquer tratamento. Os casos com envolvimento disseminado, sistêmico, geralmente crianças abaixo de dois anos de idade (doença de Letterer-Siwe), têm letalidade alta.

Doença de Rosai-Dorfman

Trata-se de doença caracterizada pela proliferação de histiócitos volumosos que expressam a proteína S-100 e apresentam emperipolese (leucócitos – sobretudo linfócitos e plasmócitos – internalizados por histiócitos). O comprometimento ósseo é raro. A doença manifesta-se usualmente como linfadenopatia maciça (linfadenopatia maciça com histiocitose sinusal) e afeta pessoas jovens ou adultas, com idade média de 27 anos. As lesões ocorrem em diferentes locais do esqueleto, incluindo tíbia, fêmur, clavícula, crânio, maxila, calcâneo, falange, metacarpo e sacro. À radiografia, as lesões são bem definidas, líticas, às vezes com margens escleróticas. No tecido ósseo, a emperipolese é menos evidente do que em linfonodos. A doença pode evoluir com novas lesões ósseas ou extraósseas, mas o prognóstico é bom. Curetagem das lesões ósseas dá bons resultados.

Doença de Erdheim-Chester

Caracteriza-se pela proliferação de histiócitos não Langerhans, com tendência a envolver o tecido ósseo, tecidos moles, vísceras e sistema nervoso central. Os histiócitos apresentam citoplasma amplo, xantomatoso, espumoso, com algumas células gigantes multinucleadas do tipo Touton. À imuno-histoquímica, os marcadores histiocitários (CD68, CD163) são positivos; a expressão de S-100 é fraca ou ausente, sendo negativos os marcadores de células de Langerhans (CD1a, langerina). É caracterísico o comprometimento simétrico do esqueleto. Nos estudos de imagem, há envolvimento bilateral dos ossos longos dos membros inferiores, com áreas de esclerose medular na diáfise e metáfise, poupando epífises. As repercussões clínicas e o prognóstico em geral se relacionam com o envolvimento visceral e do sistema nervoso central.

Como foram encontradas mutações clonais recorrentes na doença, trata-se de neoplasia. Mais de 50% dos pacientes albergam a mutação *BRAF V600E*, a mesma encontrada na histiocitose de células de Langerhans. Outras mutações envolvem os genes *PIK3CA* (10,9%) e *NRAS* (3,7%).

Hamartoma condromesenquimal

Lesão benigna rara, muitas vezes congênita ou em lactentes, acomente o gradil costal (hamartoma da parede torácica) e forma massa com áreas cartilaginosas, cistos hemorrágicos e proliferação de células fusiformes. Pode aparecer também na cavidade nasal, na coluna vertebral e no esterno.

Sarcoma pleomórfico indiferenciado de alto grau (histiocitoma fibroso maligno)

O sarcoma pleomórfico indiferenciado de alto grau é neoplasia altamente maligna, diagnosticada após a exclusão de outras entidades com evidência de algum tipo de diferenciação. Muitos osteossarcomas e condrossarcomas desdiferenciados podem ter áreas extensas que correspondem ao aspecto histológico do sarcoma indiferenciado; o encontro de áreas, mesmo diminutas, com diferenciação osteoide ou condroide, porém exclui o diagnóstico de tumor indiferenciado. Portanto, trata-se de um diagnóstico de exclusão. Por tudo isso, a amostra para estudo histológico deve ser extensa, de modo a assegurar-se a classificação precisa. A neoplasia é rara (menos de 2% dos tumores ósseos malignos). As sedes mais frequentes são ossos longos da perna, sobretudo na região do joelho; outras localizações são ossos da pelve e úmero. As manifestações clínicas incluem dor e crescimento local; alguns casos sofrem fratura patológica. O tumor ocorre sobretudo em adultos (10 a 15% dos casos são diagnosticados até 20 anos).

Cerca de 25 a 30% dos casos representam neoplasias secundárias, que se originam após infarto ósseo, radioterapia, doença de Paget ou próteses. Há casos associados a estenose medular diafisária, uma displasia óssea rara, hereditária, caracterizada por infartos ósseos, anormalidades no crescimento cortical e fraturas patológicas.

O tumor é formado por células com aspecto histiocítico, as quais têm citoplasma amplo, microvacuolado e núcleos indentados, além de células fusiformes, em arranjo estoriforme, com aspecto fibroblástico. Apesar do aspecto histológico, não há evidência de diferenciação histiocitária. A imuno-histoquímica é necessária para excluir outras neoplasias pouco diferenciadas, incluindo leiomiossarcoma, carcinoma sarcomatoide metastático ou melanoma. A expressão focal de actina de músculo liso é descrita, podendo indicar diferenciação miofibroblástica. Marcação focal para ceratinas, às vezes presente, cria dificuldade no diagnóstico diferencial com carcinoma sarcomatoide metastático.

O cariótipo do tumor é complexo, não se identificando alterações estruturais ou mutações potencialmente úteis no diagnóstico. Foi descrita perda de heterozigosidade na região 9p21-22, tanto em tumores hereditários associados a estenose medular diafisária como em casos esporádicos.

■ Metástases

Metástases ósseas são comuns. Qualquer tumor pode alcançar os ossos, mas não com a mesma frequência. De modo especial, dão metástases nos ossos os adenocarcinomas da próstata (Figura 27.30), mama (Figura 27.31), rins, estômago, cólon, pâncreas, tireoide e pulmões. Em geral, as metástases são múltiplas (ver Figura 10.20 B), com certa preferência para ossos do crânio, vértebras e costelas. Por contiguidade, os ossos são invadidos por tumores malignos dos tecidos moles adjacentes; por exemplo, os maxilares são infiltrados por carcinomas da gengiva, da bochecha etc.

Apesar da destruição óssea provocada pelas metástases, os níveis séricos de Ca^{++} tendem a manter-se normais. Surge hipercalcemia, às vezes elevada, quando ocorre desmineralização rápida, como nas metástases na coluna vertebral e naquelas do câncer broncopulmonar. Nesses casos, podem formar-se também calcificações metastáticas. O nível sérico de fosfatos tende a permanecer normal, mas eleva-se quando aparece lesão renal, com retenção desses íons. A fosfatase alcalina eleva-se, podendo atingir altos níveis.

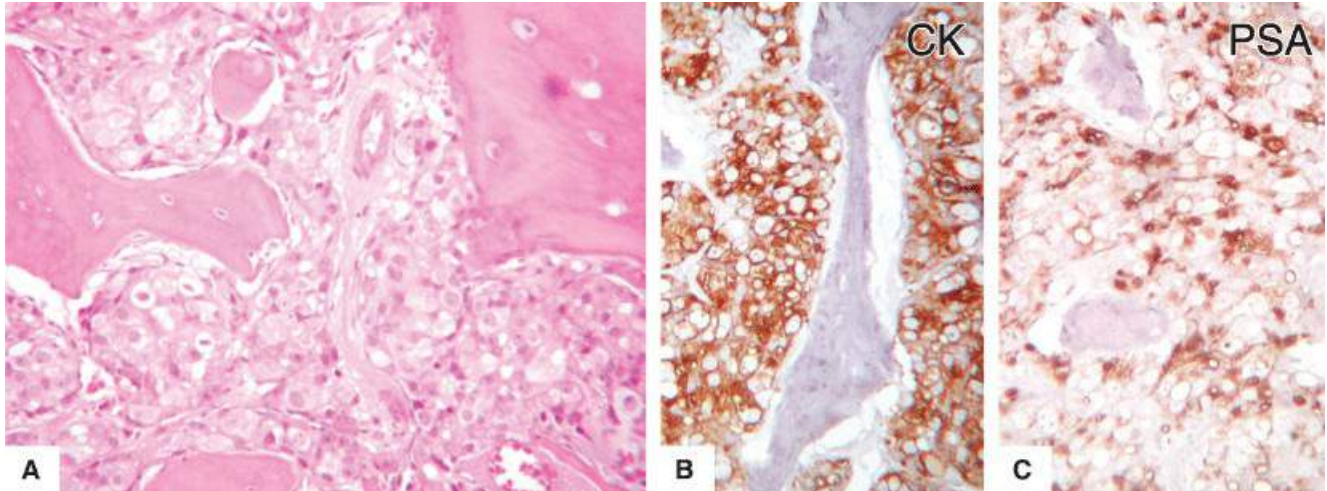



Figura 27.30 Adenocarcinoma de próstata metastático em osso. **A.** Infiltração dos espaços intertrabeculares por células globosas, atípicas. **B.**À imuno-histoquímica, a lesão expressa as ceratinas AE1/AE3, confirmando a natureza epitelial. **C.**

Positividade para o PSA (antígeno específico da próstata), indicando origem prostática.

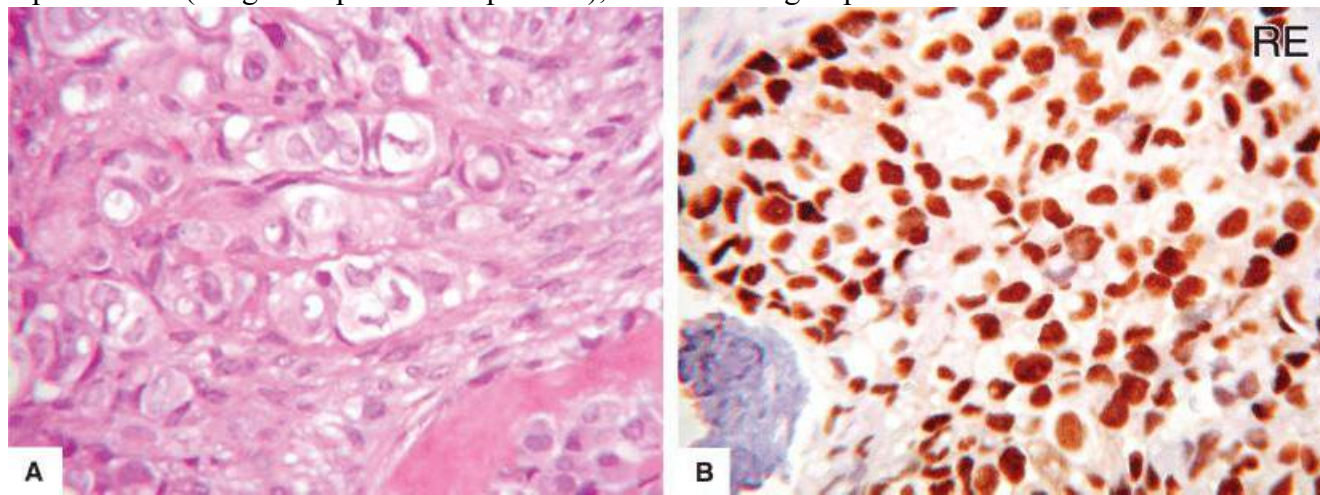



Figura 27.31 Carcinoma mamário metastático em osso. **A.** Infiltração do tecido ósseo por células epiteliais atípicas. **B.** Como nas neoplasias primárias da mama, também as metástases podem expressar o receptor de estrógeno (marcação nuclear).

O quadro radiográfico das metástases ósseas por carcinomas varia bastante; às vezes, é impossível distingui-las de lesões primitivas de mieloma ou, em certos casos, de osteossarcoma. A grande maioria das metástases causa lesões líticas. Os tumores de próstata, bexiga e mama, no entanto, podem induzir osteoesclerose. Radioisótopos de vida curta têm sido empregados para detectar metástases ocultas. É sobretudo nas lesões metastáticas que a imuno-histoquímica mostra seu valor não só no diagnóstico como também na identificação do sítio primário de uma neoplasia.

Miosite ossificante

Trata-se de condição pseudoneoplásica em que há formação de osso em tecidos moles, junto ou distante da cortical, especialmente na musculatura esquelética da coxa e dos braços. O termo miosite é enganoso, uma vez que não há sempre envolvimento muscular, nem se trata de processo inflamatório. A denominação *ossificação heterotópica* é mais apropriada. Cerca de 60% dos casos ocorrem após traumatismo local. De início, há dor e aumento de volume, associados a limitação de movimentos da articulação adjacente. A afecção ocorre preferencialmente em homens, sendo encontrada frequentemente em atletas. Radiograficamente, nas primeiras semanas após o início da dor a massa palpável pode não ter expressão radiológica ao exame convencional, sendo a tomografia computadorizada o método de imagem mais sensível na detecção da mineralização. Somente após cinco a seis semanas é encontrada massa circundada por anel de osso compacto. Após alguns meses, a lesão atinge sua mineralização completa, com formação de osso irregular, porém trabecular. Nos casos após traumatismos, a configuração da lesão é, em sua grande maioria, alongada e, nas não traumáticas, oval ou arredondada.

Ossificação heterotópica pode associar-se a alterações genéticas. A *fibrodisplasia ossificante progressiva* caracteriza-se por ossificação de tendões, ligamentos, fáscias e tecido muscular. A forma hereditária é transmitida por herança autossômica dominante; na maioria dos casos, entretanto, a doença é esporádica e surge por mutação nova. A alteração inicia-se na primeira década de vida, com aparecimento de nódulos múltiplos e dolorosos, que se tornam duros com o passar do tempo. Muitas lesões sofrem ossificação, resultando em pontes ósseas unindo partes do esqueleto e levando a imobilização progressiva e anquiloses extra-articulares.

Nas fases iniciais, encontra-se proliferação vascular e de células mesenquimais com diferenciação fibroblástica, as quais mostram núcleos grandes, às vezes pleomórficos, e figuras de mitose. Encontram-se também células gigantes multinucleadas, hemorragia e áreas de aspecto mixoide e transformação cística, podendo ser vistas fibras musculares remanescentes. À medida que a lesão progride, encontra-se formação de osteoide ou trabéculas de osso imaturo circundadas por osteoblastos ativos; a formação de osso é maior em relação à periferia da lesão, onde ocorre a maturação óssea. A zona marginal constitui-se de osso imaturo e lamelar mais organizado, circundado por osteoblastos ativos e entremeados por tecido conjuntivo frouxo. No interior da lesão, há osso trabeculado mais imaturo, podendo haver focos de cartilagem com ossificação endocondral. Este aspecto de maturação periférica na miosite ossificante é o que faz o diagnóstico diferencial com osteossarcoma de tecidos moles. Neste, a zona periférica é menos madura e mais ativa.

■ Diagnóstico anatomopatológico das doenças ósseas

Os aspectos anatomopatológicos têm papel importante no diagnóstico das lesões ósseas, sobretudo nos tumores. Como em outras doenças, a conduta adequada depende do diagnóstico preciso, que se baseia, entre outros, em biópsia e estudo

histológico. Ao lado disso, o patologista avalia também a terapêutica antineoplásica, quantificando, na peça cirúrgica, o remanescente viável da neoplasia após os ciclos de quimioterapia pré-operatória (neoadjuvante).

Nas metástases ósseas, a biópsia é frequentemente necessária para confirmação diagnóstica e para exclusão de outras lesões, como fraturas relacionadas com osteoporose, osteomielite e mieloma. A definição do tipo histológico da neoplasia e a investigação do sítio primário podem ser feitas por estudo histológico e imuno-histoquímico.

A avaliação morfológica e morfométrica em osteopatias generalizadas, de causas metabólicas, tem papel menos relevante, já que parâmetros clínicos e laboratoriais permitem o diagnóstico preciso na maioria dos casos. Essas são técnicas mais especializadas e não disponíveis nos laboratórios de rotina, as quais necessitam de cortes de tecido ósseo não descalcificado, o que possibilita que a dinâmica da mineralização óssea possa ser avaliada.

No diagnóstico diferencial das osteomielites, o estudo histológico é muitas vezes necessário para afastar uma condição neoplásica (p. ex., sarcoma de Ewing). Por vezes, é possível demonstrar um agente infeccioso, como fungos, para estabelecer o diagnóstico etiológico. Nos tecidos em torno de próteses, a avaliação histológica é frequentemente necessária para se avaliar a existência de processo inflamatório de natureza infecciosa.

Para o patologista, é indispensável reunir o maior número possível de informações clínicas, de imagens (radiografias, tomografia, ressonância magnética etc.) e histológicas. São relevantes a idade do paciente, o gênero, a sintomatologia, se a lesão é única ou múltipla, se mono ou poliostótica, o osso acometido, ou seja, a localização anatômica precisa (osso longo, curto ou chato; região cortical, medular ou periosteal; se na diáfise, na metáfise ou na epífise). As características radiográficas da lesão são também imprescindíveis: se é lítica (destrutiva, radiolúcida) ou proliferativa (esclerótica, radiodensa), o aspecto das bordas da lesão, a presença de calcificação e os tipos de reação periosteal. O acometimento de tecidos moles, associação com traumatismos, fratura patológica e radioterapia ou quimioterapia prévias são também dados importantes na história do paciente. O material recebido pelo patologista, seja proveniente de biópsia por agulha, incisional ou excisional, curetagem, ressecção em bloco ou amputação, deve ser adequadamente fixado – em geral em solução de formol a 10%, tamponado – e, quase sempre, descalcificado. No estudo de doenças metabólicas, pode ser necessária a análise de amostras não descalcificadas, avaliadas após inclusão em resinas plásticas e cortadas em micrótomos apropriados.

Articulações | Bursas | Membranas sinoviais | Tendões

Articulações de diferentes tipos unem as peças do esqueleto, proporcionando rigidez ou mobilidade de graus variáveis. Anomalias articulares em geral se relacionam com frouxidão e instabilidade articular, enquanto malformações articulares podem causar uniões rígidas entre as peças ósseas. Alterações circulatórias incluem hemorragias intra-articulares (hemartro). As inflamações articulares denominam-se artrites, podendo ser infecciosas, autoimunes, degenerativas ou idiopáticas. Alterações metabólicas originam depósitos intra ou periarticulares, como na gota. Processos degenerativos e de desgaste articular resultam em osteoartrose. As articulações podem ainda ser sede de neoplasias, benignas ou malignas. Em alguns desses processos, em que pese a designação inflamatória (tenossinovite nodular, sinovite vilonodular pigmentada), a natureza neoplásica dessas condições vem sendo reconhecida.

▸ Estrutura e função

As articulações são regiões de união entre dois ou mais ossos que formam estruturas distintas, classificadas como sinartroses e diartroses. As *sinartroses*, que são articulações rígidas e com movimentos limitados, subdividem-se em: (a) *sindesmoses*, constituídas de tecido conjuntivo fibroso denso, com escassa movimentação (suturas cranianas); (b) *sincondroses*, formadas de peças de cartilagem hialina com áreas de calcificação, sem membrana sinovial (MS) ou cavidade articular (articulação do esterno com as costelas); (c) *sinostoses*, resultantes da ossificação de sincondroses (ossos chatos do crânio no adulto); (d) *sínfise*, formada por duas faces cartilaginosas unidas por tecido conjuntivo fibroso denso (ossos pubianos). O disco intervertebral tem duas placas de cartilagem e tecido fibroso denso envolvendo um espaço central, o núcleo pulposo, que contém material gelatinoso rico em ácido hialurônico. Sua função é amortecedora, aumentando a elasticidade da coluna. As *diartroses* são articulações dotadas de grande mobilidade, geralmente entre dois ossos longos (joelho, cotovelo etc.). São constituídas por cavidade articular delimitada por cápsula com camada externa de tecido conjuntivo denso contínua com o periósteo, que liga as extremidades ósseas; apresentam ainda espessamentos que originam os ligamentos e envolvem tendões que se inserem nas proximidades. A camada interna ou membrana sinovial é pregueada e reveste toda a cavidade, exceto a cartilagem das superfícies articulares.

A *membrana sinovial* é constituída por tecido fibroadiposo frouxo e vascularizado revestido por células ora pavimentosas, ora cuboides, sem estruturas juncionais, que se localizam entre as fibras colágenas e formam às vezes vilosidades com capilares sanguíneos. Sacos pediculados denominados *bursas* são encontrados a partir das pregas internas da membrana sinovial (Figura 27.32). À microscopia eletrônica, são identificados três tipos celulares na membrana sinovial: (a) célula A ou M, semelhante a macrófago, que possui enzimas lisossômicas e apresenta intensa atividade fagocítica; (b) célula B ou F (sinoviócito), que se assemelha a fibroblasto, tem retículo endoplasmático granuloso abundante, secreta colágeno e proteoglicanos e apresenta alta atividade da enzima desidrogenase uridil difosfatase; à imuno-histoquímica, é positiva para vimentina e molécula de adesão vascular (VCAM-1), sendo marcada ainda pelo anticorpo monoclonal Mab 67; (c) um tipo

celular intermediário, a célula C.

A superfície articular das diartroses é revestida em parte por cartilagem hialina avascular e sem pericôndrio, medindo até 0,6 mm de espessura. A cartilagem é adaptada para suportar e absorver grandes choques e tensões e mostra condrócitos em disposição zonal organizada em uma matriz composta de 70 a 85% de seu peso em água, responsável pela elasticidade do tecido cartilaginoso. Preenchendo a cavidade articular há líquido sinovial claro, incolor e viscoso, formado de transudato e ácido hialurônico, o qual promove lubrificação e facilita o deslizamento das superfícies articulares.

Os *tendões* são formados por fibras colágenas do tipo I, organizadas paralelamente em feixes compactos envoltos por bainha de tecido conjuntivo.

As doenças articulares são muito frequentes e constituem uma das principais causas de incapacidade física, temporária ou permanente. O número de doenças englobadas pelo termo reumatismo é muito grande, sendo difícil a sua sistematização. A American Rheumatism Association reconhece mais de 100 entidades responsáveis por dor articular ou muscular, cujo diagnóstico preciso é, muitas vezes, difícil. A maioria dessas doenças pertence a um dos seguintes grandes grupos: (1) doenças provocadas por microrganismos (tuberculose, sífilis etc.); (2) doenças cuja etiologia está ligada provavelmente à atuação de componentes imunitários (doença reumática, artrite reumatoide); (3) doenças degenerativas (osteoartroses); (4) afecções traumáticas; (5) doenças metabólicas (gota, ocronose etc.).

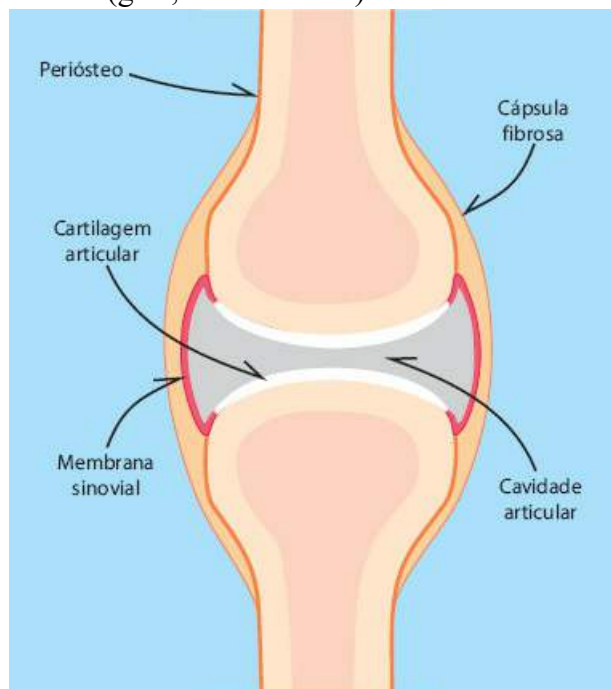



Figura 27.32 Representação esquemática de uma diartrose.

■ Anomalias congênitas

Muitas foram referidas no capítulo sobre osteopatias, pois as anomalias epifisárias acompanham-se de lesões articulares, resultando em deformidades em valgo ou varo, com alterações da marcha, subluxações e luxações. Em alguns casos, quando são atingidos também os tecidos de contenção articular (cápsula, tendões, fáscias e ligamentos), as deformidades são mais grosseiras e se acompanham de subluxações. Às vezes, atingem várias articulações simultaneamente, como na *síndrome de Larsen*, na qual ocorre luxação nos cotovelos, joelhos e tornozelos, além de pé torto e deformações em equinovaro. As anomalias articulares incluem: (a) agenesia, por falta de formação do esboço articular, o que leva a fusão das duas peças ósseas; (b) rigidez articular congênita, devido ao desenvolvimento incompleto da articulação; (c) rigidez generalizada é vista em uma rara condição denominada *artrogripose múltipla*; (d) displasias articulares congênitas; (e) doenças por anormalidades cromossômicas podem associar-se a instabilidade e luxação articulares.

■ Alterações da circulação e do conteúdo articular

As mais importantes são hemartro (hemartrose) e hidrartro (hidrartrose). *Hemartro* é a coleção de sangue na cavidade articular. Pode ser espontâneo (leucemias, hemofilia), inflamatório (certas artrites) ou traumático, que é o mais comum. O sangue coletado coagula em parte, e o coágulo, não sendo absorvido, sofre organização a partir de reação inflamatório-proliferativa da cápsula articular. Formam-se aderências entre as duas faces da articulação, que podem resultar em disfunção ou anquilose. *Hidrartro* é a coleção de líquido seroso na cavidade articular, cuja causa mais comum é traumatismo. Se o líquido é rico em fibrina, esta pode provocar as mesmas reações do derrame sanguíneo.

Uma condição que se caracteriza por derrame seroso periódico é a *hidrartrose intermitente* (artrose periódica). É mais comum no joelho e, raramente, bilateral. A etiologia é desconhecida. Em geral, ocorre após a puberdade. O líquido, que se coleciona em 12 a 24 h e é absorvido em dois a quatro dias, tem a viscosidade do líquido sinovial normal e número variável de neutrófilos. É afecção benigna, porém de longa duração.

Afecções degenerativas

Doença articular degenerativa (osteoartrose)

A osteoartrose é uma das doenças mais antigas e mais comuns do mundo (as alterações que a caracterizam foram encontradas em esqueletos de animais pré-históricos). Trata-se de processo primariamente degenerativo (erosão progresssiva da cartilagem articular) e não inflamatório (este é discreto e secundário); portanto, a denominação mais apropriada para essa condição é *artrose* ou *osteoartrose*. O termo osteoartrite, embora usado por muitos, é menos indicado.

A osteoartrose é afecção degenerativa eminentemente crônica das articulações móveis, sobretudo do quadril, do joelho e das vértebras (sustentam mais peso), que se caracteriza por degeneração progressiva e perda da cartilagem articular, coexistindo esclerose óssea subcondral e proeminências ósseas nas bordas articulares (osteófitos).

A osteoartrose pode ser primária ou secundária. A primária, de causa desconhecida, tem como base fenômenos degenerativos que se iniciam já na segunda e terceira décadas de vida e progridem com o avançar da idade, atingindo 80 a 85% da população com mais de 70 anos. A secundária pode surgir em qualquer idade e em qualquer articulação já alterada por outras doenças ou por anomalias congênitas. As lesões degenerativas são as mesmas. Na prática, nem sempre é possível separar a artrose primária da secundária.

Patogênese

Como em tantas outras doenças, na gênese da osteoartrose atuam fatores genéticos e ambientais. Entre os fatores ambientais, destaca-se o papel do estresse biomecânico nas articulações. Quanto a estes, devem ser consideradas a intensidade e a duração da pressão sobre a cartilagem e a resistência da cartilagem e da lâmina óssea subcondral. A pressão suportada pela cartilagem depende da intensidade da força e da área sobre a qual ela atua. Assim, são considerados fatores capazes de provocar artrose, ou pelo menos como coadjuvantes: (a) aumento do peso corporal; (b) uso excessivo de determinada articulação (a do joelho em jogadores de futebol; do tornozelo e metatarsofalangianas em bailarinos); (c) doenças congênitas ou adquiridas, como malformações e desvios do joelho em valgo ou varo; (d) redução da resistência da cartilagem e do osso subcondral, que ocorre em artropatias que alteram a nutrição e a vitalidade da articulação, como na gota, na ocronose, na artrite reumatoide, na artrite séptica etc.

Embora de etiologia desconhecida, são propostos alguns mecanismos para explicar a menor resistência da cartilagem articular e do osso subcondral. Um deles atribui a redução da resistência à despolimerização das proteínas contidas nos complexos proteico-monossacarídeos, que são fragmentadas em moléculas menores, causando aumento da pressão oncótica e do teor de hidratação da matriz, com perda progressiva de elasticidade da cartilagem. A aceleração desse processo "fisiológico" em indivíduos geneticamente suscetíveis explicaria a artrose precoce. Em pessoas acima de 50 anos, quase sempre há certo grau de degeneração articular, muitas vezes sem expressão clínica e radiológica (artrose fisiológica ou "senilidade articular").

Outro mecanismo seria o espessamento do osso subcondral. A maior espessura da lâmina óssea subcondral, presente nas artroses idiopáticas, dificultaria sua deformação normal pela força de pressão. A cartilagem ficaria como que esmagada entre a força de pressão e a lâmina óssea espessada, resultando em alterações degenerativas da matriz cartilaginosa.

A patogênese da osteoartrose pode ser analisada também à luz das chamadas teorias biomecânica e bioquímica, que incluem algo já comentado anteriormente. A primeira propõe que a sobrecarga articular excessiva provoca disfunção dos condrócitos, gerando desequilíbrio entre mobilização e síntese da matriz. Algumas áreas da cartilagem sofreriam "amolecimento" pela perda de glicosaminoglicanos, dissociando o colágeno da matriz (fibrilação) e propiciando a formação de fissuras. Os condrócitos lesados liberariam colagenases e outras proteases, contribuindo para a degradação da matriz. Frente a essas agressões são liberadas citocinas por macrófagos, as quais estimulam a liberação de enzimas líticas pelos condrócitos e sinoviócitos, inibem a síntese de glicosaminoglicanos e promovem inflamação. A teoria bioquímica propõe que o envelhecimento ou as forças de pressão anormais provocariam, inicialmente, uma sinovite. Esta seria responsável pela liberação de proteases e de citocinas, especialmente IL-1 e TNF-α, que levam a distúrbios metabólicos na cartilagem, seguindo-se as alterações descritas anteriormente.

Funcionalmente, nas superfícies cartilaginosas formam-se duas zonas distintas: de apoio e de não apoio. A primeira, mais extensa, constitui a área que entra em contato com a superfície oposta, portanto a zona que recebe e absorve pressões. A segunda, menor, não recebe pressão. Por isso, as lesões são distintas nas duas. Na zona de apoio, as lesões são mais graves e consistem em degeneração e erosão da cartilagem e em destruição e neoformação ósseas reacionais na superfície articular. As alterações da cartilagem incluem: (a) diminuição da população de condrócitos; (b) focos de amolecimento condromucoide; (c) metacromasia da matriz; (d) fibrilação e fragmentação da cartilagem, com formação de fendas que se aprofundam até o osso subcondral; (e) neoformação óssea nas margens da articulação, resultando em crescimentos exofíticos (osteófitos). Estes podem fraturar-se e formar corpos livres articulares. O osso subcondral

exposto pela perda cartilaginosa torna-se espessado e densamente ossificado, semelhante ao marfim (eburnização; Figura 27.33). Podem formar-se também cistos subcondrais, ora resultantes do acúmulo de líquido sinovial penetrado através de fendas da cartilagem, ora por absorção e organização de hematomas resultantes de microfraturas.

Na zona de não apoio, não há traumatismos da cartilagem, faltando por isso as alterações descritas anteriormente. Todavia, há vasos neoformados que invadem a cartilagem dessa zona e estimulam o seu crescimento e a ossificação endocondral, criando excrescências osteocartilaginosas na margem articular (osteófitos). As alterações da membrana sinovial são secundárias e discretas. Em casos avançados, pode surgir sinovite vilosa hipertrófica.

A artrose da coluna vertebral (espondiloartrose) apresenta algumas peculiaridades. Nas articulações entre os corpos vertebrais, predominam as lesões na zona de não apoio. O processo degenerativo inicia-se por perda da elasticidade e da resistência do núcleo pulposo à compressão exercida pelos corpos vertebrais. O núcleo é deslocado lateralmente, e o disco se achata, sobrando nos lados como uma pequena bola de ar que se esvazia parcialmente e perde a tensão. O deslocamento do disco se acompanha de descolamento do periósteo, com o qual se continua. Este se ossifica, e o osso neoformado preenche o espaço entre o disco e o corpo vertebral. Formam-se, assim, duas projeções ósseas – *osteófitos* – para cada disco: uma na parte inferior da vértebra acima e outra na parte superior da vértebra abaixo. A configuração radiográfica é característica e denominada popularmente "bico de papagaio" (Figura 27.34). A artrose da coluna vertebral com formação de osteófitos é muito frequente, especialmente nas porções cervical e lombar; o sintoma principal é dor por compressão.

Os *nódulos de Heberden* são osteófitos múltiplos, geralmente indolores, nas articulações interfalangianas distais, acompanhados de flexão e desvio lateral das falanges. São muito mais comuns em mulheres e muitas vezes têm caráter familial. Nódulos semelhantes na articulação interfalangiana proximal são chamados *nódulos de Bouchard*.

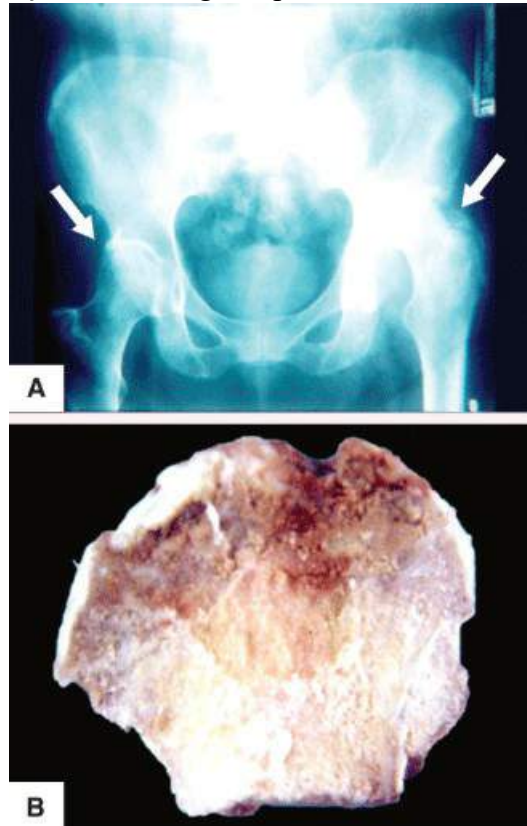



Figura 27.33 Osteoartrose. **A.** Radiografia do quadril mostra destruição parcial e total das cabeças femorais e diminuição dos espaços articulares (*setas*). **B.** Peça cirúrgica da cabeça do fêmur com áreas de erosão e adelgaçamento da cartilagem articular.

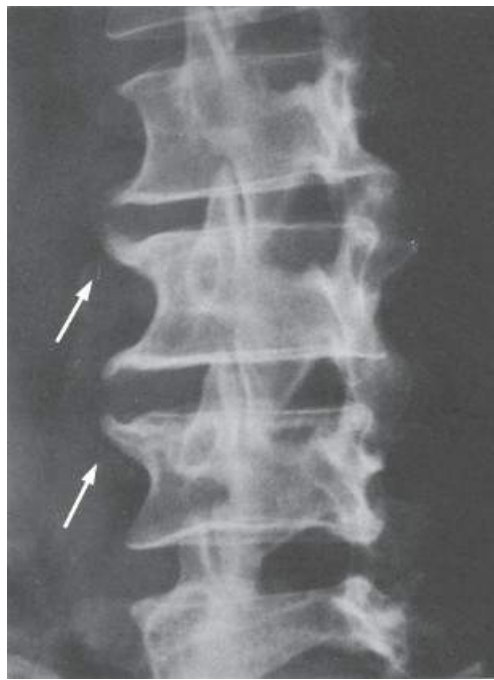



Figura 27.34 Espondiloartrose. Radiografia da coluna lombar mostrando projeções ósseas (osteófitos) nos discos intervertebrais, configurando "bicos de papagaio" (*setas*). (Cortesia do Prof. Antonio César Mezêncio Silveira, Belo Horizonte-MG.)

Aspectos clínicos

A osteoartrose pode ser assintomática ou manifestar-se com dor e restrição de movimentos na articulação, particularmente nos quadris, nos joelhos e no dorso. A dor é explicada, em parte, pelo esforço muscular para manter a estabilidade da articulação e, em parte, pela compressão dos tecidos moles por osteófitos marginais. Em geral, não há eritema, calor local ou hipersensibilidade, embora possa haver tumefação e crepitação em caso de derrame. Não há medidas preventivas para se bloquear a progressão da osteoartrose nem tratamento específico; podem ser indicadas fisioterapia, redução ponderal e artroplastia.

Condromalácia da patela

É um amolecimento pós-traumático da cartilagem de articulação patelar, cujas lesões, com o tempo, tornam-se indistinguíveis daquelas da osteoartrose.

Artropatia neuropática

Artropatia neuropática (articulação de Charcot) é artropatia crônica degenerativa, progressiva, secundária a doenças neurológicas. Originalmente descrita por Charcot em 1868, foi atribuída, principalmente, a tabe dorsal (sífilis) ou siringomielia, mas atualmente sabe-se estar associada também a espinha bífida, infiltração amiloide no mieloma múltiplo, diabetes melito e alcoolismo crônico. O quadro anatômico assemelha-se ao de outras artroses. Nos casos avançados, há erosão da cartilagem articular, corpos livres intra-articulares, osteófitos marginais exuberantes e calcificações ou ossificações periarticulares. Podem surgir luxações e fraturas do osso subcondral. A exuberância dessas alterações parece resultar de hipermotilidade articular (por perda da noção de intensidade dos movimentos) e traumatismos contínuos. A membrana sinovial pode apresentar discreta inflamação crônica, fibrose e inclusão de fragmentos de cartilagem e de osso metaplásico.

As articulações mais comprometidas são as do joelho na tabe dorsal, do ombro e cotovelo na siringomielia, do quadril na espinha bífida e do tornozelo e tarso no diabetes. Clinicamente, há aumento de volume articular por derrame seroso e hipermotilidade, com dor relativamente discreta em relação à intensidade da destruição.

Outras doenças degenerativas

São também afecções degenerativas: (a) artropatia por amiloide. Na amiloidose sistêmica há, eventualmente, depósito de substância amiloide em muitas articulações; depósitos maciços podem ocorrer após longos períodos de hemodiálise; (b) artropatia associada a ocronose, devido aos depósitos intra-articulares de ácido homogentísico polimerizado, sobretudo na coluna vertebral; (c) artropatia associada a hemocromatose; (d) artropatia hemofílica (ver alterações ósseas nas hemopatias); (e) artropatia associada a anemia falciforme, por trombose de pequenos vasos articulares e por alterações na cartilagem resultantes da necrose avascular do osso subcondral; (f) artropatia associada a diálise, que ocorre em cerca de um terço dos pacientes em diálise renal, aparentemente mais comum naqueles submetidos a diálise peritoneal do que a hemodiálise.

▸ Inflamações

Artrite purulenta

Artrite purulenta é a inflamação articular causada por microrganismos piogênicos. Estes atingem a articulação pelas vias:

(1) hematogênica, por bacteriemia a partir de foco a distância; (2) linfática; (3) por propagação de osteomielite; (4) por inoculação direta do exterior, através de traumatismos perfurantes ou de procedimentos terapêuticos.

Os microrganismos mais frequentes em adultos são: gonococo, estafilococo áureo, pneumococo e outros; em crianças: estafilococo áureo, estreptococo β-hemolítico, *E. coli*, salmonelas, pseudômonas, pneumococo e hemófilo. Artrite purulenta ocorre em qualquer idade, porém é mais frequente em crianças. Em geral é monoarticular, mas, em indivíduos debilitados e com resistência diminuída, pode ser poliarticular. As sedes mais comuns são as articulações coxofemoral e do joelho; outras são as articulações do ombro, cotovelo, tornozelo e punho.

Após fase de hiperemia da cápsula, há aumento do líquido articular e da população celular, com predomínio de neutrófilos, até se tornar nitidamente purulento (empiema articular ou piartro). As enzimas lisossômicas liberadas pelos leucócitos provocam destruição da cartilagem articular, que é responsável pelas graves sequelas. No entanto, pode haver cura com restituição da integridade anatômica e funcional da articulação. Na fase tardia, as vilosidades da membrana sinovial podem crescer e tornar-se claviformes (sinovite vilosa), simulando, às vezes, lipomas arborescentes. Nas infecções por microrganismos de baixa virulência, a artrite infecciosa pode ter evolução lenta, sem exsudato purulento; raramente, a artrite é "seca", tornando difícil o diagnóstico diferencial com artrite reumatoide e tuberculose.

As manifestações clínicas são as de uma infecção por microrganismos piogênicos. Localmente há eritema, tumefação, hipersensibilidade e dor. As manifestações sistêmicas incluem febre, astenia e prostração. Diagnóstico imediato e antibioticoterapia são fundamentais para preservação da função articular.

A frequência da artrite gonocócica, antigamente muito comum em homens, diminuiu bastante. Atualmente, predomina em mulheres. Em geral, aparece poucos dias após o início da blenorragia e tende a ser poliarticular; é comum a associação com tenossinovite. Se não tratada, leva frequentemente à anquilose.

Na *doença de Lyme*, provocada pela *Borrelia burgdorferi*(transmitida pela picada de várias espécies de carrapatos), além do acometimento da pele e de outros órgãos há comprometimento de articulações. Ocorre caracteristicamente uma poliartrite migratória, cujas lesões são semelhantes às da artrite reumatoide.

Artrite por fungos resulta em geral de osteomielite micótica que, por destruição da cápsula ou do osso subcondral, alcança os tecidos articulares. A reação é supurativa e/ou granulomatosa (ver Osteomielite por fungos).

Artrite tuberculosa

A tuberculose é ainda uma das afecções articulares mais importantes e graves, pois tende a destruir a cartilagem articular, levando a deformidades e incapacidade funcional. Como a tuberculose óssea, a articular também é mais comum nas três primeiras décadas de vida. As sedes principais da tuberculose articular são a coxofemoral, a do joelho e as intervertebrais.

Na maioria dos casos, forma-se uma *sinovite difusa* com granulomas e áreas caseificadas e outras ulceradas, podendo atingir o osso. Característica marcante da tuberculose articular é o *pannus*, que corresponde a tecido de granulação formado a partir dos tecidos profundos e constituído por neoformação conjuntivovascular exuberante, em geral nas duas faces da articulação. O *pannus* é o principal responsável pela fixação das duas peças ósseas e pela anquilose, pois dele deriva o tecido conjuntivo cicatricial. Por outro lado, a gravidade da mutilação e da deformidade articular depende da profundidade e da extensão da necrose caseosa. Outra forma de tuberculose articular é a *exsudativa*, com derrame seroso ou serofibrinoso e lesões discretas. Os granulomas são escassos ou inexistentes, a caseificação pode faltar e não há destruição da superfície articular. A cura pode ser completa. Às vezes, exsudato fibrinoso livre na cavidade sofre calcificação, formando os corpos oriziformes (semelhantes a grãos de arroz) ou corpos livres articulares.

Artrite sifilítica

A sífilis articular, incomum, pode ocorrer nas formas congênita ou adquirida. Na congênita, acompanhando a metafisite e a periostite, a cápsula articular mostra inflamação com infiltrado linfoplasmocitário, proliferação fibroblástica e, às vezes, pequenas áreas de necrose. A forma congênita tardia apresenta um tipo peculiar de artrite denominada *juntas de Clutton*. Trata-se de sinovite dos joelhos, simétrica, com hidrartrose crônica ou recidivante, benigna, mas resistente ao tratamento. Na sífilis adquirida, eventualmente ocorrem sinovite aguda e, nas fases tardias, lesões gomosas. Como sequela não específica da tabe dorsal, pode surgir a *junta de Charcot* (ver artropatias degenerativas).

Artrite traumática

Incluem-se nesta condição várias lesões das articulações, bolsas e tendões frequentes em desportistas ou em profissionais cuja função exija esforço excessivo de determinadas articulações. Não é uma expressão muito correta, pois muitas vezes o quadro não é inflamatório. Nos casos mais simples, há apenas dilaceração de fibras de tendões ou ligamentos, coexistindo edema, dor e redução da função. Em outros mais graves, ocorre ruptura completa dos ligamentos, com hemorragia e instabilidade articular que, se não tratada, pode tornar-se permanente. As articulações mais atingidas são as do tornozelo e do joelho. Traumatismos repetidos podem causar lesões mais graves e permanentes, semelhantes às da osteoartrose, como as

encontradas nas mãos e nos punhos de lutadores de boxe e na primeira metatarsofalangiana de dançarinos de balé.

Como cotovelo de jogador de tênis (cotovelo do tenista, epicondilite) é indicada uma entidade vista não só em tenistas mas também em profissionais obrigados a fazer extensão ou pronação-supinação forçadas e repetidas do punho. A afecção caracteriza-se por dor no epicôndilo, que se irradia para o antebraço e o dorso da mão. Histologicamente, existem edema e tecido de granulação no tecido conjuntivo subtendinoso da região (epicondilite).

Sinovite aguda traumática ocorre após traumatismo direto ou movimento forçado ou impróprio. A lesão é mais comum no joelho, cotovelo, ombro e tornozelo, manifestando-se com tumefação e dor. Dependendo da intensidade do traumatismo, podem ocorrer hemartro e ruptura de ligamentos, da cápsula ou da cartilagem articular.

Artrite periprotética

A substituição cirúrgica total ou parcial de articulações é cada vez mais frequente. Próteses são empregadas para correção de fraturas, em cirurgias oncológicas e em doenças articulares crônicas. A falência da prótese pode dever-se a diversos mecanismos, incluindo desgaste da prótese, má adaptação, infecção sobreposta e alterações inflamatórias. Nesses casos, a revisão cirúrgica é necessária com avaliação anatomopatológica dos tecidos articulares, buscando-se identificar as alterações ocorridas e, sobretudo, avaliar a existência de infecção.

Macroscopicamente, as membranas articulares e a pseudocápsula em torno da prótese mostram depósitos do cemento ortopédico e partículas de polietileno. A coloração é pardacenta ou amarelada, podendo ser escura ou enegrecida quando há detritos metálicos.

Microscopicamente, há inflamação e reação a corpo estranho, com macrófagos e células gigantes multinucleadas, que podem conter partículas da prótese, cujo aspecto varia conforme a composição do material. O cemento empregado na cirurgia é composto de partículas de polimetilmetacrilato, que se dissolve durante o processamento, resultando em vacúolos claros, com fina particulação que corresponde ao bário usado no material para conferir opacidade radiológica. Detritos de polietileno são refringentes e mais bem observados sob a luz polarizada. Fragmentos metálicos são partículas opacas, pretas, geralmente diminutas a ponto de não originar reação giganto-celular; não é raro que se associem a processo inflamatório crônico, com infiltrado de linfócitos e plasmócitos. Detritos cerâmicos (alumina, zircônio) podem confundir-se com os agentes de contraste do cemento, mas geralmente são partículas maiores.

A avaliação de infecção periprotética é essencial na condução do caso; a contribuição do patologista é muitas vezes decisiva, já que os microrganismos podem não crescer em cultura. Infiltrado de neutrófilos com mais de duas a cinco células por campo de grande aumento, em pelo menos cinco campos, indica processo infeccioso. A membrana sinovial não infectada tem apenas raros neutrófilos, relacionados a áreas hemorrágicas ou a fragmentação do tecido medular hematopoético. Alguns espécimes podem ter avaliação histológica dificultada pela presença apenas de exsudato fibrinoso, sem representação dos tecidos periarticulares ou por artefatos que prejudicam a identificação precisa das células do infiltrado. Os metais presentes na prótese podem originar reação inflamatória crônica com infiltrado de linfócitos em torno de vasos, fibrose e deposição de fibrina.

DORT (distúrbio osteomuscular relacionado com o trabalho)

A expresssão *lesão por esforço repetitivo* (LER), apesar de desaconselhada pela American Society for Surgery of the Hand, tem sido utilizada em larga escala para designar diversas condições que acometem músculos, ligamentos e tendões e cujo denominador comum (mecanismo de lesão) é a fadiga pelo uso extremo, cumulativo e repetitivo, com tensão, pressão e torção articulares. A LER, portanto, tem origem multifatorial e associa-se a atividades ocupacionais, domésticas, esportivas – e, segundo alguns, a estresse psicossocial e fatores individuais – nas quais movimentos como flexão, extensão, pronação e supinação, adução e abdução do punho, manobras de apreensão com a palma da mão, encurvamento do polegar, movimentos de rotação do ombro com o braço elevado e posturas não fisiológicas têm papel preponderante. Entre as condições mais associadas a LER, existem a síndrome do túnel do carpo tipos II e III, tendinite do punho, tenossinovite de De Quervain, capsulite do ombro e cisto de Baker. Também denominada *distúrbio por traumatismo cumulativo* ou *distúrbio osteomuscular relacionado com o trabalho* (DORT), a LER é um dos fenômenos mais complexos da Medicina atual e tem sido fonte de controvérsias e intensos debates nas últimas décadas, por suas implicações sociais, econômicas, trabalhistas e psicológicas.

A LER é mais frequente em adultos jovens do gênero feminino (50 a 70% dos casos) e localiza-se preferencialmente na mão, articulações metacarpofalangianas e interfalangianas distais, punho, cotovelo, tornozelo, primeira metatarsofalangiana, dorso e região cervical. A lesão acomete indivíduos que fazem uso excessivo de determinados instrumentos de trabalho ou práticas esportivas, como digitadores, cabeleireiros, músicos (pianistas e violinistas), jogadores de tênis, golfe e basquete, bailarinos, operadores de máquinas, trabalhadores da indústria têxtil, empacotadores, professores e açougueiros.

Os critérios de diagnóstico clínico são subjetivos; em muitos casos, não há sinais clínicos, aparecendo apenas dor em queimação progressiva, com meses de duração, principalmente aos movimentos de flexão do punho. Os pacientes podem

queixar-se ainda de dormência, hiperestesia, parestesia noturna, dificuldade e diminuição da destreza ao exercer determinadas tarefas diárias (p. ex., abotoar e desabotoar roupas, manusear chaves em fechaduras), dores na região cervical posterior e cefaleia por tensão nos ligamentos supraespinhais e nos músculos. O estudo radiográfico é normal ou mostra alterações discretas e inespecíficas; quando presentes, não há relação entre a sintomatologia e as alterações radiológicas ou derrames articulares.

Pouco se sabe sobre a patogênese da LER. Estudos de fibroblastos *in vitro* mostram que movimentos repetitivos podem induzir a síntese de DNA e prostaglandina E2, que é promotora de inflamação. Ao lado disso, movimentos repetitivos levariam a efusões articulares, diminuindo a lubrificação entre os elementos do espaço articular e causando pressão em estruturas como a cápsula sinovial, ligamentos e tendões, com consequente isquemia e disfunção nos mecanismos normais de síntese e transporte na sinóvia.

As alterações morfológicas são inespecíficas. As mais encontradas são edema crônico com compressão de nervos e vasos (p. ex., nervo mediano no túnel do carpo), contrações musculares com diminuição do fluxo sanguíneo, alterações isquêmicas e redução da condução nervosa. Dependendo da persistência dos movimentos desencadeantes, o processo pode evoluir de quadro agudo para crônico, resultando em contratura muscular, enrijecimento de ligamentos e tendões, espessamento com proliferação fibroblástica, cianose e deformidades como arqueamento de dedos da mão (dedo em gatilho).

Tenossinovite

Tenossinovite é a inflamação da fáscia fibrosa que envolve os tendões e, na maioria das vezes, resulta de traumatismo direto ou de excesso de pressão sobre os tendões. Com menor frequência, resulta de infecções bacterianas e outras condições, como gota e artrite reumatoide. As articulações mais atingidas são a do punho e a do tornozelo.

Tenossinovite estenosante

É inflamação peculiar da bainha fibrosa dos tendões, particularmente no local de passagem destes em estruturas vizinhas com forma de roldana ou de anel (p. ex., na proeminência estiloide do rádio e na superfície flexora da cabeça do metacarpo e do metatarso). Os mais atingidos são os tendões flexores e extensores dos dedos. A lesão caracteriza-se por proliferação de tecido conjuntivo que envolve os tendões; estes ficam comprimidos e espessados na região a montante. Com os movimentos, a sensação é de que o tendão agarra na constrição ("dedo em gatilho", "polegar agarrado"). A tenossinovite estenosante do estiloide radial é conhecida como *doença de De Quervain*; é encontrada sobretudo em mulheres que realizam tarefas manuais com o polegar, acompanhadas por movimento da mão em direção radial.

Síndrome do túnel do carpo

Consiste em compressão e degeneração do nervo mediano em correspondência ao túnel do carpo, por tenossinovite do flexor do punho. A lesão é causada por traumatismo, artrite reumatoide, depósitos amiloides ou tumores. As manifestações incluem dor nos três primeiros dedos, perda da sensibilidade, fraqueza na abdução e oposição do polegar e hipotrofia da musculatura da eminência tenar.

Bursite

Bursite é a inflamação das bolsas sinoviais. A lesão ocorre em áreas de maior atrito, e a inflamação, em geral asséptica, resulta de traumatismos. Bursite traumática pode ser provocada por um único traumatismo, como no cotovelo, mas ocorre com maior frequência por traumatismos menores e repetidos ("joelho da arrumadeira"). As sedes mais comuns são a subdeltoidiana, a do olécrano e a subpatelar. A bolsa aumenta de volume, havendo espessamento da parede, exsudação de fibrina e formação de tecido de granulação. Nas lesões mais antigas, pode ocorrer calcificação. Mais rara é a bursite purulenta provocada por microrganismos piogênicos, oriundos de infecções adjacentes ou de focos a distância.

Artrite reumatoide

A artrite reumatoide (AR) é doença inflamatória crônica, de natureza autoimunitária, sistêmica, que afeta primariamente a membrana sinovial. Com a progressão das lesões, surgem diversas repercussões, sobretudo deformidades nas articulações, mas também lesões no coração, em vasos sanguíneos, pulmões e pele. No início, as lesões mais importantes ocorrem na sinóvia, que mostra infiltrado inflamatório de linfócitos e plasmócitos, associado a hiperplasia dos elementos celulares e exsudato fibrinoso. Mais tarde, surgem outras alterações. As lesões da cartilagem articular são secundárias e resultam da extensão do processo inflamatório ou reparativo (pannus) da sinóvia para a superfície óssea articular, com condrólise e desnudamento cartilaginoso.

Clinicamente, a doença apresenta-se como artrite crônica, simétrica, com tendência a envolver as pequenas articulações, sobretudo das mães e dos pés, embora possa comprometerqualquer articulação. O paciente refere rigidez matinal das articulações que persiste por pelo menos uma hora. Há edema das articulações interfalangianas, metacarpofalangianas, do punho, cotovelo, joelho, calcanhar e metarsofalangianas. Envolvimento bilateral, simultâneo e simétrico, principalmente das pequenas articulações, é achado clássico da doença. Característico também são os desvios radial do polegar e ulnar dos demais dedos. O resultado são graves e permanentes deformidades articulares, com grande prejuízo funcional. Radiograficamente, encontram-se osteopenia e erosões articulares. A ultrassonografia das articulações é empregada para avaliar as alterações inflamatórias sinoviais. Exames laboratoriais mostram fator reumatoide e anticorpos séricos antiproteína citrulinada em cerca de 80% dos pacientes, anemia discreta e hemossedimentação aumentada. Como em outras doenças

autoimunes, a DR é mais comum em mulheres.

As lesões são encontradas sobretudo nas pequenas articulações das mãos e dos pés e, em seguida, em punhos, tornozelos, joelhos e cotovelos (poliartrite). As lesões variam conforme a fase evolutiva da doença. No início, encontram-se sinovite difusa com edema e tumefação, intenso infiltrado de linfócitos, plasmócitos e macrófagos. Às vezes, os linfócitos B organizam-se em folículos linfoides contendo centros germinativos. Os sinoviócitos proliferam, e a membrana sinovial adquire aspecto viloso, com projeções para a cavidade articular. Ocorre ainda derrame articular do tipo exsudato. Surgem também áreas de destruição da membrana sinovial e depósitos de fibrina. Há destruição da cartilagem por ação de fibroblastos sinoviais e enzimas presentes no exsudato, formando-se erosões e posterior reabsorção do tecido ósseo, por ação dos osteoclastos. Com a progressão da sinovite, os tecidos moles periarticulares ficam comprometidos, com aparecimento de rubor e tumefação local. Tais alterações dão aspecto fusiforme característico aos dedos.

Na fase avançada, crônica, predominam as alterações proliferativas, havendo formação de tecido de granulação e de estruturas vilosas, com tendência a ocupar toda a superfície articular. É o chamado *pannus* ("manto"). Nos recessos, que correspondem aos fundos de saco formados pela inserção da cápsula articular com a epífise, onde a membrana sinovial é mais desenvolvida, a proliferação é mais intensa e a erosão óssea é mais precoce. Na fase cicatricial, o *pannus* invade a cartilagem articular e provoca mais erosões e fragmentação desta. A organização do *pannus* cria pontes fibrosas intra-articulares e restringe os movimentos (anquilose fibrosa). Podem surgir pontes ósseas que unem firmemente as peças comprometidas (anquilose óssea). Nessa fase, a AR é altamente deformante; os dedos adquirem formas bizarras, "em periscópio", "pescoço de cisne", "martelo" etc., em consequência da rigidez articular, das subluxações e da anquilose.

Bolsas, bainhas tendinosas e ligamentos também são afetados com certa frequência. A inflamação de tendões e ligamentos pode provocar aderência deles aos tecidos vizinhos, às vezes com compressão de nervos (síndrome do túnel do carpo). Na fossa poplítea, pode ocorrer herniação da membrana sinovial, originando o *cisto de Baker*.

Nódulos subcutâneos ocorrem em 20% dos pacientes soropositivos. Localizam-se sobretudo nas regiões expostas a traumatismos, especialmente na superfície dorsal do antebraço, abaixo do cotovelo. Os nódulos atingem vários centímetros de diâmetro e são em geral livres e móveis no subcutâneo. Microscopicamente, os nódulos apresentam necrose fibrinoide central envolvida por células epitelioides em paliçada e, mais externamente, por tecido de granulação. A zona de necrose contém restos de tecido conjuntivo, grande quantidade de IgG, fator reumatoide e complemento (Figura 27.35). Alguns nódulos desaparecem poucos dias ou semanas após formados; outros permanecem indefinidamente.

Outras lesões extra-articulares são: (a) vasculite, com deposição de imunocomplexos. Vasculite reumatoide é manifestação importante da doença e responsável por isquemia nas polpas digitais, nos músculos, nos nervos e no coração, às vezes com características de arterite necrosante grave de médios e grandes vasos; (b) lesões cardíacas; (c) lesões pulmonares focais ou difusas, com possível evolução para fibrose e associação com pneumoconiose (pneumoconiose reumatoide ou síndrome de Caplan); (d) lesões oculares, como ceratoconjuntivite, uveíte e esclerite; (e) na síndrome de Sjögren, além de xeroftalmia e xerostomia, pode haver doença reumatoide; (f) a associação de AR com esplenomegalia e leucopenia é conhecida como *síndrome de Felty*.

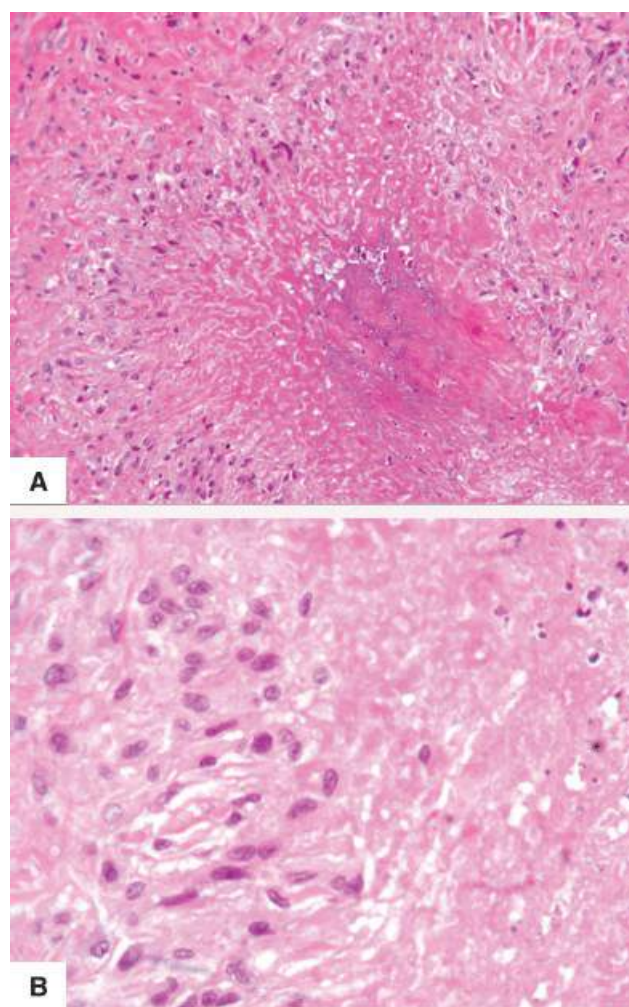



Figura 27.35 Nódulo reumatoide. **A.** Área central com modificações nas fibras colágenas (necrose fibrinoide), envolvida por macrófagos epitelioides, com disposição em paliçada. **B.** Detalhe da figura anterior, mostrando macrófagos epitelioides em paliçada.

Patogênese

Como em outras doenças autoimunes, na AR há participação de fatores genéticos e ambientais na origem e na evolução das lesões. A inflamação é mediada por autoanticorpos e citocinas liberadas por linfócitos T. Embora não se saiba qual(is) antígeno(s) inicia(am) o processo, linfócitos T CD4+ liberam IFN-γ, IL-17, IL-1 e TNF-α, os quais induzem a resposta inflamatória e a destruição progressiva da membrana sinovial e da cartilagem. Ao lado disso, linfócitos B no foco inflamatório diferenciam-se em plasmócitos, que produzem autoanticorpos. Na doença, peptídeos citrulinados, nos quais a arginina é convertida em citrulina após a tradução do peptídeo, são os principais imunógenos. Esta modificação no peptídeo ocorre em várias moléculas (enolase, fibrinogênio, colágeno, fibronectina, ceratina e vimentina).

Autoanticorpos e *resposta celular por linfócitos T* desencadeiam e mantêm o processo inflamatório. No início, a sinovite envolve a migração de leucócitos e edema. Na fase crônica, além do infiltrado inflamatório há destruição tecidual, angiogênese, fibrose e deformidades nas articulações. Nas articulações afetadas, linfócitos B e T, que inclusive formam folículos linfoides, liberam citocinas e produzem autoanticorpos, que induzem e mantêm a inflamação. A AR é considerada doença inflamatória com resposta Th1. Também muito estudados são os linfócitos Th17, que liberam, entre outras citocinas, TNF-α. Citocinas produzidas por macrófagos e células apresentadoras de antígenos (CAA) presentes na sinovite induzem a diferenciação de linfócitos Th17 e inibem a diferenciação de linfócitos T reguladores (Treg), criando um ambiente pró-inflamatório. Na AR, não existe efeito terapêutico por medicamentos como a ciclosporina, que depleta indiscriminadamente não só linfócitos T efetores como também reguladores (Treg). TNF-α ativa leucócitos, inibe Treg, induz expressão de moléculas de adesão no endotélio e ativa osteoclastos, promovendo a reabsorção de cartilagem e de osso. TNF-α também atua sinergicamente com a IL-17A na ativação de fibroblastos e condrócitos. Bloqueio terapêutico do TNF-α tem bom efeito na doença. Medicamentos para bloqueio da IL-1, apesar da ação anti-inflamatória em outras doenças, tem efeito limitado na AR. Na resposta imunitária, também importantes são as CAA. Para estimulação imunitária, além da ligação de linfócitos T com as CAA, é necessária coestimulação pela interação entre CD28 (LT) e CD80/86 (CAA). O uso terapêutico do *abatacept* (proteína de fusão CTLA4 e Fc de IgG_1) inibe a coestimulação de linfócitos T.

Nas lesões, os linfócitos B encontram-se em três compartimentos: (1) agregados linfoides sem centros germinativos; (2) folículos linfoides com centros germinativos; (3) infiltrado difuso e desorganizado. As citocinas BLyS (*B lymphocyte*

stimulator) e APRIL (*proliferation-inducing ligand*) modulam a resposta de linfócitos B. Níveis elevados de APRIL são encontrados nos casos com formação de folículos linfoides e centros germinativos. Bloqueio da ligação dessa citocina com o seu receptor TACI (*transmembrane activator and CAML interactor*) destrói os folículos linfoides e inibe a produção de IFN-γ e imunoglobulinas. O papel de linfócitos B (CD20+) na doença é reforçado pelo efeito terapêutico do *rituximab* (anticorpo monoclonal dirigido a proteína de superfície CD20 em linfócitos B).

Além das células inflamatórias e do sistema imunitário, células sinoviais têm papel ativo na manutenção da inflamação e nas lesões da sinóvia, da cartilagem e do osso. Ativação de fibroblastos resulta da ação de várias moléculas, como produtos de degradação da matriz extracelular, citocinas e estimulação de TLR (*toll like receptors*). Fibroblastos ativados liberam mediadores inflamatórios, enzimas hidrolíticas e catepsina; metaloproteases liberadas digerem a matriz extracelular e destroem cartilagem e osso. Ao lado disso e sob ação do TGF-β liberado por macrófagos, fibroblastos proliferam e produzem fibras colágenas, o que agrava as lesões e contribui para as deformidades articulares. Por outro lado, o fator de crescimento derivado de plaquetas (PDGF) estimula a angiogênese e favorece a hiperplasia sinovial. A regeneração da cartilagem, no entanto, é limitada pela perda de condrócitos, que sofrem apoptose. A destruição óssea resulta sobretudo da ativação de osteoclastos.

Os *fatores genéticos* são mais bem demonstrados na AR positiva para anticorpos antipeptídeo citrulinado (AAPC). Além disso, pacientes com AAPC têm evolução menos favorável. A suscetibilidade genética associa-se a certos alelos do MHC, particularmente o HLA DRB1. Este alelo possui uma sequência comum de aminoácidos (glutamina-lisina-arginina-alanina-alanina) em uma região polimórfica da cadeia beta (epítopos compartilhados). Há também associação da AR com outros genes: (1) *PTPN22*, cujo produto inibe linfócitos T; (2) genes envolvidos na regulação da resposta imunitária, incluindo a via do NFκB, conforme indicado no Quadro 27.4. A interação complexa de tantos produtos é que confere maior risco da doença.

Fatores ambientais postulados são tabagismo, irritação brônquica e agressão a mucosas. Parece que tais condições favorecem a formação de peptídeos citrulinados, os quais podem comportar-se como autoantígenos. O envolvimento de vírus (EBV, CMV) e bactérias (*E. coli*, *Proteus*) é considerado há muito tempo. Nessas condições, admite-se que possam ser formados autoanticorpos anti a porção Fc de IgG (sobretudo IgM), o que constitui o *fator reumatoide* (presente em 80% dos pacientes com AR, embora não seja exclusivo desta). O fator reumatoide forma imunocomplexos e, segundo alguns, pode contribuir para as lesões. Outros estudos relacionam a AR com doença periodontal, infecção urinária e microbiota intestinal.

Quadro 27.4 Genes associados à artrite reumatoide e seu possível papel patogenético
PTPN22 *(Protein Tyrosine Phosphatase, Non-receptor type 22 lymphoid)*
Regulador do sistema imunitário que atua na regulação da sinalização do receptor da linfócitos T, promovendo a desfosforilação de produtos na via metabólica subjacente ao receptor de células T. O gene alterado, que codifica o PTPN22 ArgTrp620: (a) promove a expansão de células T autoimunes; (b) altera a população de linfócitos B, favorecendo a produção de autoanticorpos; (c) reduz a produção de IFN tipo I por células mieloides
STAT4 *(Signal Transducer and Activator of Transcription)*
Fator de transcrição para produção de IFN-γ e diferenciação de linfócitos T em linfócitos Th1, em resposta à IL-12. Também implicado na diferenciação de linfócitos Th17, linhagem de linfócitos T com papel importante em inflamações crônicas
AFF3 *(AF4/FMR2 family, member 3)*
Fator de transcrição nuclear com provável função no desenvolvimento linfoide. Associação não demonstrada em um estudo* em pacientes negativos para autoanticorpo citrulinado
CD28
Molécula coestimuladora da ativação de linfócitos T. Responsável por um segundo sinal ativador de linfócitos T, inespecífico, que se soma ao produzido pela ligação entre o receptor de linfócitos T e o antígeno, no contexto do MHC, apresentado pela célula apresentadora de antígeno. Associação não demonstrada em um estudo* em pacientes negativos para autoanticorpo citrulinado
CD40
Molécula coestimuladora de linfócitos B, possibilita a interação entre linfócitos B e T e favorece a produção de autoanticorpos

*Viate S *et al.*, 2012.

Em resumo, a resposta imunitária anormal que surge na doença promove reação inflamatória persistente nas articulações

que resulta em destruição dos seus componentes e estimula a formação de tecido conjuntivo, provocando defeitos permanentes e, às vezes, anquilose. Os principais eventos patogenéticos na AR estão indicados na Figura 27.36.

Artrite reumatoide juvenil

Também conhecida como doença de Still, a AR juvenil manifesta-se antes de 16 anos de idade, tem melhor prognóstico que a AR do adulto e difere desta em vários aspectos. Na AR juvenil, são mais comuns manifestações sistêmicas como febre, linfonodomegalia, erupções cutâneas, pleurite, pericardite, iridociclite e uveíte, além de hepatoesplenomegalia. As grandes articulações são mais comprometidas, como as do joelho, tornozelo e cotovelo. FR é menos detectado. Parece haver fator hereditário, dada a ocorrência da doença em irmãos e, sobretudo, em gêmeos monozigóticos. As alterações morfológicas são idênticas às da AR do adulto.

Artrite reumática

Faz parte da doença reumática, estudada no Capítulo 15. Trata-se de poliartrite transitória, muitas vezes de caráter migratório, com duração de dias ou semanas. As grandes articulações são as mais atingidas (joelho, tornozelo, punho, cotovelo e quadril) e, com menor frequência, as pequenas articulações das mãos.

A sintomatologia é de inflamação aguda (dor, calor, tumefação e limitação de movimentos). Histologicamente, existem inflamação inespecífica, focos de transformação fibrinoide e, às vezes, esboço de nódulos de Aschoff. Não há formação de *pannus*, e a cura se faz praticamente sem sequelas.

Os nódulos reumáticos subcutâneos localizam-se sobre a superfície de proeminências ósseas, como a do olécrano ou próximo das articulações do cotovelo, punho, dedos, tornozelo e joelho. Em geral, são pequenos (menos de 2 cm), firmes, móveis, únicos ou múltiplos, com tendência a disposição simétrica; raramente, duram mais de um mês. Histologicamente, são semelhantes ao nódulo reumatoide.

Espondiloartropatias soronegativas

Muitas artropatias antes consideradas variantes da artrite reumatoide foram agrupadas como espondiloartropatias soronegativas, as quais diferem da AR em vários aspectos. Os pacientes com essas artrites são, quase sempre, negativos para o fator reumatoide (FR) e 90% ou mais possuem antígenos HLA-B27. Há, com frequência, comprometimento da coluna vertebral e maior incidência no gênero masculino. Este grupo inclui a artrite associada a psoríase, síndrome de Reiter, artrites enteropáticas, doença de Still, síndrome de Behçet e espondilite anquilosante.

Artrite psoriásica

A associação de artrite sem fator reumatoide e psoríase ocorre em cerca de 5% dos pacientes com psoríase. A artrite psoriásica pode ser mono ou poliarticular, com predileção para as articulações interfalangianas dos pés e das mãos. Em certos casos, são afetadas simultaneamente as grandes articulações. Pode ocorrer, também, sacroileíte, com tendência a calcificação e ossificação metaplásica, análoga à espondilite anquilosante (ver adiante). Histologicamente, as alterações são idênticas às da AR, porém com maior tendência a fibrose, anquilose e deformidades articulares. Na fase avançada, ocorre osteólise das extremidades livres das falanges. Na maioria dos casos, as manifestações cutâneas precedem as articulares.

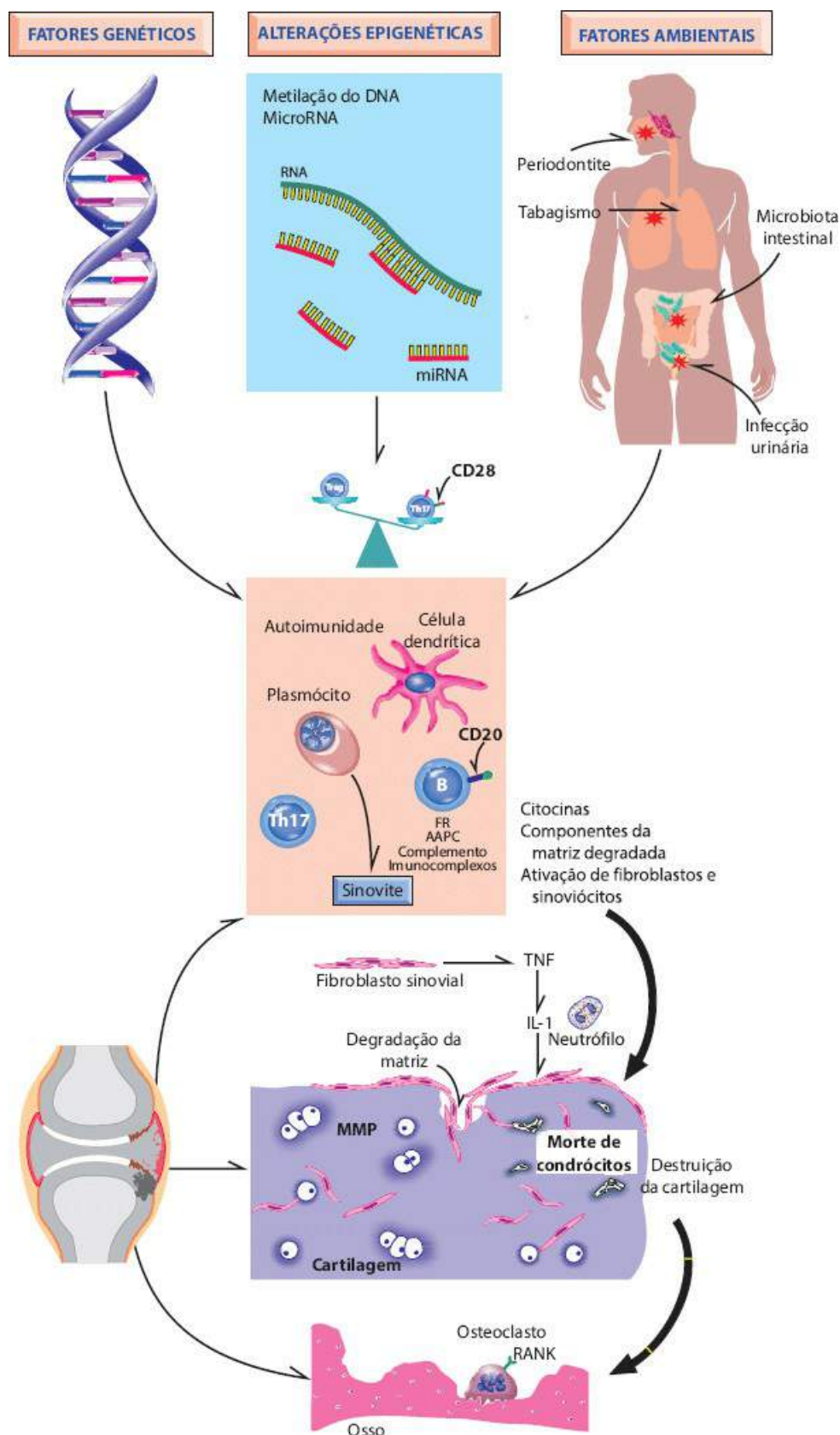



Figura 27.36 Patogênese da artrite reumatoide. A concorrência de fatores genéticos (genes associados a maior suscetibilidade à doença), alterações epigenéticas (metilação do DNA e microRNA) e fatores ambientais contribuem para a ocorrência de alterações da regulação da resposta imunitária, com favorecimento da resposta Th17 e aparecimento de autoimunidade, incluindo anticorpos antiproteína citrulinada (AAPC) e fator reumatoide (FR). As alterações iniciais ocorrem na sinóvia, com inflamação crônica (sinovite) e produção de citocinas (TNF-α e TGF-β), que contribuem para a manutenção da inflamação. Os fibroblastos sinoviais, ativados por citocinas, são componentes ativos do processo; invadem a superfície cartilaginosa e causam destruição da cartilagem, por ação de metaloproteinases, com morte dos condrócitos. A destruição do tecido ósseo subcondral é promovida pela produção de RANKL, que ativa osteoclastos e favorece a reabsorção óssea.

Síndrome de Reiter

Caracteriza-se pela tríade de artrite, conjuntivite e uretrite não gonocócica. Outros componentes têm sido apontados, como ceratodermia palmoplantar, ulcerações na cavidade oral e distúrbios cardiovasculares. A artrite é poliarticular e

assimétrica, acometendo principalmente os membros inferiores. A inflamação tem padrão agudo fibrinopurulento, e em geral evolui para cura sem sequelas. Algumas vezes, as alterações histológicas são semelhantes às da AR. Pode ocorrer também espondilite semelhante à da psoríase. A síndrome desenvolve-se em duas a quatro semanas após infecção por shigela, salmonela, yersínia, campilobacter e clamídia, cujos antígenos são demonstrados em leucócitos e macrófagos no líquido sinovial. Cerca de 90% dos pacientes são HLA-B27-positivos, porém o FR e anticorpos antinucleares são negativos.

Artrite enteropática

Trata-se de artrite associada a doenças intestinais, como infecções por yersínia, colite ulcerativa, doença de Crohn e doença de Whipple. Surge sinovite inespecífica, em geral monoarticular e nas grandes articulações (joelho, tornozelo), que tende a evoluir sem sequelas. Entretanto, em certos casos pode ocorrer espondilite anquilosante. Na doença de Whipple, a artrite é transitória e migratória, evoluindo geralmente sem lesões residuais. Os bacilos, abundantes na mucosa intestinal, não são encontrados na membrana sinovial.

Síndrome de Behçet

Esta síndrome, que inclui ulcerações cutâneas, oculares e de outras mucosas, envolve grandes e pequenas articulações em 90% dos pacientes. As alterações morfológicas observadas são semelhantes às da AR, porém menos intensas.

Espondilite anquilosante

Muito mais frequente em homens (9:1), trata-se de doença inflamatória crônica e progressiva que afeta principalmente as articulações sacroilíacas e costovertebrais, a apófise posterior das vértebras e os tecidos moles adjacentes. Em 35% dos casos, são atingidas também articulações periféricas, como quadril, ombro, joelho, metacarpo e metatarsofalangianas. As lesões das articulações periféricas são semelhantes às da AR, havendo infiltrado linfoplasmocitário, sinovite vilosa, derrame articular, formação de *pannus* com destruição da cartilagem articular, esclerose óssea justarticular e anquilose. Nas articulações da coluna vertebral, há inflamação focal do tecido conjuntivo pré-vertebral, fibrose, destruição das bordas dos corpos vertebrais e ossificação metaplásica e endocondral dos discos, evoluindo para anquilose. Calcificação e ossificação metaplásica dos ligamentos paravertebrais formam pontes ósseas (sindesmófitos). O quadro final é de uma coluna rígida com fusão dos corpos vertebrais e ossificação dos ligamentos, dando a imagem radiológica característica de *coluna em bambu*. Em pequena porcentagem dos casos, há lesões em outros locais, como coração e vasos sanguíneos.

A etiologia é desconhecida. A doença, que difere da AR em vários aspectos, inicia-se na segunda e terceira décadas (15 a 30 anos). O fator reumatoide é negativo. Em 90 a 95% dos pacientes, associa-se ao haplótipo HLA-B27. Há também alta incidência desse marcador em parentes próximos, que podem ou não apresentar espondilite sintomática. Cerca de 50% dos casos com espondilite anquilosante e doença inflamatória intestinal são HLA-B27-positivos.

Artrite em outras doenças

No *lúpus eritematoso sistêmico* ocorrem manifestações articulares em 90% dos casos, sobretudo poliartralgia simétrica, embora com poucos sinais inflamatórios ao exame clínico. A membrana sinovial pode apresentar depósito fibrinoide e, às vezes, corpos hematoxilinófilos entre os sinoviócitos. Em geral, o infiltrado inflamatório na sinovite lúpica é discreto. Ocasionalmente, as lesões são mais graves e indistinguíveis daquelas da AR.

Manifestações de artrite podem surgir também na *polimiosite* e na *esclerose sistêmica*. Nesta, a rigidez das articulações é causada pelo acometimento cutâneo; em alguns casos, porém há sinovite, derrame articular e, mais tardiamente, fibrose da membrana sinovial e dos tecidos periarticulares.

Pode haver artrite na *hepatite pelo vírus B* na vigência de altos títulos do antígeno HBs e de redução dos níveis séricos de C_4. Outras viroses que eventualmente apresentam manifestações articulares são *influenza*, *caxumba* e *rubéola*.

Na *sarcoidose* podem ocorrer artrite, periartrite e artralgia, principalmente na articulação do joelho e, às vezes, simetricamente. Na fase aguda, com duração de semanas a meses, há sinovite inespecífica e derrame. Na fase crônica, formam-se os granulomas peculiares da doença. Raramente, evolui para osteoartrose secundária.

Numerosos *fármacos* podem desencadear reações articulares (artrites por medicamentos). São exemplos as reações que simulam AR provocadas pela hidralazina e as reações lupoides pela administração prolongada de anticonvulsivantes, como a procainamida. Inflamações articulares surgem, eventualmente, após administração de penicilina, arsênio, sulfas e soroterapia.

■ Artropatias metabólicas

Gota

Gota é a síndrome constituída por hiperuricemia, crises recorrentes de artrite aguda provocada pela cristalização de ácido úrico em forma de uratos nas articulações e artrite crônica caracterizada por massas de uratos nas articulações e nos tecidos periarticulares. A gota pode ser primária ou secundária. Na primária, que representa a grande maioria dos casos (90%), o defeito metabólico responsável pela hiperuricemia é desconhecido. A gota secundária é decorrente de uma doença conhecida, genética ou não, que resulta em hiperuricemia.

A gota primária está associada a vários distúrbios metabólicos: (1) produção excessiva de ácido úrico. Neste caso, a excreção do ácido úrico é normal na maioria dos pacientes, mas em alguns pode estar diminuída; (2) excreção diminuída de ácido úrico. Em ambos os casos, há hiperuricemia. Na maioria das vezes, o distúrbio metabólico responsável pelo excesso de

formação ou redução de excreção do ácido úrico não é conhecido. Parece que fatores genéticos, alcoolismo, obesidade e fármacos uricosúricos são capazes de provocar hiperuricemia em indivíduos predispostos. Em poucos casos, a gota primária resulta de: (a) deficiência ou ausência de hipoxantina-guanina-fosforribosiltransferase (HGPRT), que caracteriza a *síndrome de Lesch-Nyhan*; (b) aumento da atividade da fosforribosilpirofosfatase (PRPP). Essas duas enzimas estão relacionadas com o metabolismo das purinas, das quais se origina o ácido úrico; (c) deficiência de glicose-6-fosfatase.

A gota secundária, causada pela produção excessiva de ácido úrico, surge no decurso de doenças com destruição exacerbada de células e maior renovação de ácidos nucleicos (anemias hemolíticas, leucemias, linfomas, mieloma múltiplo), com consequente aumento da transformação de purinas em ácido úrico. Gota secundária pode ocorrer também na insuficiência renal crônica, que se acompanha de acidose nos túbulos renais e diminuição da excreção de ácido úrico.

A *artrite gotosa aguda* caracteriza-se por sinovite aguda com exsudato rico em neutrófilos e macrófagos, associada a microcristais de uratos na membrana e no líquido sinovial. As articulações mais comprometidas são a metatarsofalangiana do primeiro pododátilo (cerca de 90% dos casos), dorso do pé, tornozelo, calcanhar, joelho e punho.

A crise aguda é desencadeada pela formação de cristais de urato monossódico, porém há dúvidas quanto ao mecanismo de precipitação dos mesmos. A fagocitose dos cristais pelos neutrófilos e macrófagos é fator importante na patogênese das lesões. Por mecanismos desconhecidos, cristais em macrófagos estimulam a liberação de citocinas (p. ex., IL-1 e IL-18) e quimiocinas, que atraem neutrófilos. Estes liberam outros produtos, inclusive enzimas lisossômicas. Em neutrófilos, os cristais perfuram os fagolisossomos e causam sua ruptura, com liberação de enzimas no interstício. Além disso, há liberação de radicais livres e ativação de colagenases oriundas de sinoviócitos e de condrócitos. O efeito terapêutico da colchicina na crise aguda reside na sua capacidade de estabilizar microtúbulos, inibir a fagocitose dos cristais e diminuir a produção de fatores quimiotáticos.

Na artrite gotosa crônica, há deposição progressiva de uratos, após crises recorrentes de artrite aguda, nas cartilagens articulares, tecidos justarticulares, bolsas e rins, constituindo o chamado tofo gotoso (“pedra porosa”). Característica da doença, esta lesão é formada por massas de urato circundadas por intensa reação inflamatória, rica em linfócitos, macrófagos, fibroblastos e numerosas células gigantes multinucleadas. Disposição periférica em paliçada pode, às vezes, ocorrer (Figura 27.37). Macroscopicamente, as lesões aparecem como nódulos leitosos, moles, como “pasta de giz”. Os tofos são mais frequentes nos tecidos justarticulares, sobretudo na primeira articulação metatarsofalangiana, nas articulações interfalangianas, cotovelos, bolsas patelares e cartilagens auriculares. Os cristais aciculares (em forma de agulhas) podem ser vistos com luz polarizada ou por impregnação pela prata (método de De Galantha). Nas lesões mais extensas, há destruição da cartilagem articular e do osso subcondral, com formação de massas tofáceas intraósseas, podendo culminar em anquilose fibrosa ou óssea.

Os rins são acometidos na grande maioria dos pacientes com gota. Podem ocorrer: (a) nefropatia úrica aguda, com deposição de cristais intratubulares, resultando em doença renal obstrutiva (ver Capítulo 17); (b) nefrolitíase e nefropatia úrica crônica, com formação de microtofos e depósitos de uratos no interstício.

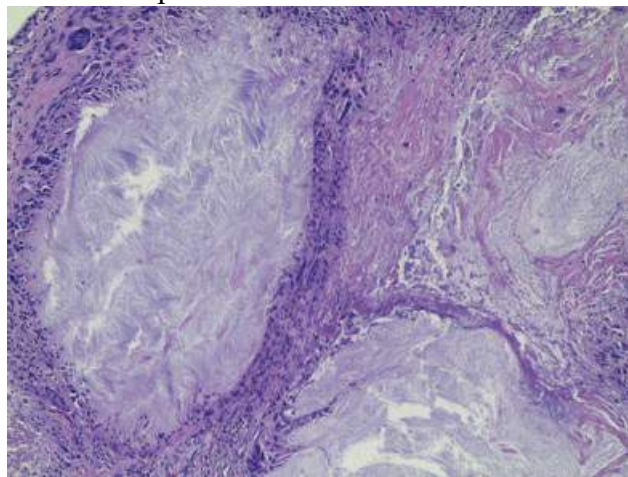



Figura 27.37 Tofo gotoso. Depósitos de material amorfo e fibrilar, com reação histiocitária, algumas células gigantes e fibrose.

Aspectos clínicos

A gota tem nítida tendência familial; em mais de 95% dos casos, a doença ocorre no gênero masculino e a partir da terceira década. O nível sérico de ácido úrico acha-se acima de 7 mg/dL, embora muitas pessoas tenham hiperuricemia sem desenvolver artrite gotosa. A artrite aguda caracteriza-se por dor lancinante, geralmente em uma articulação do pé, sobretudo

na do grande artelho (50% dos casos), a qual se mostra tumefeita, hiperêmica e dolorosa (podagra). A crise em geral começa à noite e é desencadeada por consumo abusivo de bebidas alcoólicas, excesso de alimentação ou traumatismo. Após alguns dias ou semanas, há regressão da crise, seguindo-se uma fase assintomática que pode durar meses ou anos.

Artrite crônica pode surgir em pacientes não tratados: é a fase incapacitante, pontilhada de múltiplas recidivas do processo agudo e com tendência a comprometer várias articulações. Os tofos gotosos se formam nas cartilagens, nas membranas sinoviais e nos tecidos moles justarticulares, prejudicando a movimentação. Nessa fase, há sinais de disfunção do rim em até 90% dos pacientes; nos casos avançados, pode surgir insuficiência renal.

O tratamento da gota visa reduzir a hiperuricemia e as crises agudas, promover a dissolução dos depósitos tofáceos e anular a acidez urinária para prevenir nefrolitíase.

Artropatia por pirofosfato (pseudogota)

Trata-se de doença articular provocada pela deposição de cristais de di-hidratopirofosfato de cálcio na cartilagem articular, membrana sinovial, fibrocartilagem de meniscos e discos intervertebrais. A doença pode ser hereditária, idiopática ou secundária (hiperparatireoidismo, hemocromatose, hipotireoidismo, ocronose). A lesão ocorre em pessoas com mais de 50 anos e, devido ao aumento da população idosa, tem sido observada com maior frequência. O quadro clínico é semelhante ao da gota, manifestando-se como artrite aguda, com duração de um ou dois dias a quatro semanas, sobretudo nos joelhos. Em certos pacientes, a sintomatologia e a evolução são semelhantes às da AR e da osteoartrose. Morfologicamente, os depósitos de pirofosfato aparecem como massas calcáreas, esbranquiçadas, coexistindo sinovite e hidrartro. O quadro radiográfico é bastante característico, revelando densidades lineares paralelas à superfície articular. O diagnóstico de artropatia por pirofosfato deve ser considerado em todos os casos de artrite aguda em grande articulação de paciente idoso cuja uricemia seja normal.

Artropatia por apatita

Resulta da presença de cristais de hidroxiapatita em leucócitos mononucleares e na membrana sinovial de pacientes com sintomatologia de artrite aguda. A articulação mais acometida é a do joelho, e a crise pode durar vários dias. Os cristais aciculares são identificados no sedimento do derrame articular.

Ocronose (alcaptonúria)

Ocronose consiste na deposição de pigmento negro ou preto-azulado de ácido homogentísico nos tecidos. A doença resulta da deficiência congênita da oxidase homogentísica, o que leva a bloqueio no metabolismo da fenilalanina-tirosina ao nível do ácido homogentísico. Este acumula-se no organismo e liga-se ao colágeno dos tecidos conjuntivos, tendões e cartilagens. Apesar de presente desde o nascimento (alcaptonúria), as alterações degenerativas desenvolvem-se lentamente, manifestando-se após a quarta década de vida. A principal consequência é a deposição do pigmento ocronótico nas cartilagens articulares, levando a artrose às vezes incapacitante. As lesões principais ocorrem na coluna vertebral, com pigmentação e calcificação do disco intervertebral, do anel fibroso e do núcleo pulposo.

Sinovite vilonodular e tumor de células gigantes da bainha tendinosa

O termo sinovite implica doença inflamatória, embora hoje se saiba que sinovite vilonodular e lesões semelhantes que ocorrem em tendões e bolsas são neoplasia benigna (*tumor de células gigantes da bainha tendinosa*). Fatores favoráveis à natureza inflamatória dessas lesões são: história de traumatismo prévio, lesões semelhantes resultantes de injeção experimental de sangue intra-articular e alterações análogas em hemofílicos com hemartro. Elementos indicativos do caráter neoplásico: falta de um agente etiológico, formação de nódulos "tumorais", recidiva ocasional após exérese da lesão e, sobretudo, proliferação celular monoclonal associada a certas anomalias cromossômicas. A lesão é mais comum em adultos jovens (20 a 30 anos) e acomete igualmente ambos os gêneros. As manifestações principais são dor e limitação dos movimentos.

O quadro morfológico consiste no desenvolvimento, na membrana sinovial, nas bolsas ou nos tendões, de tumoração castanho-amarelada (conforme o maior ou menor teor de hemossiderina e lipídeos), circunscrita ou difusa, séssil ou pediculada, nodular ou vilosa, de tamanho variável. Tanto na forma nodular como na difusa, a neoformação é constituída por estroma conjuntivo envolto por células sinoviais e por células gigantes multinucleadas e histiócitos às vezes xantomizados, contendo cristais de colesterol e hemossiderina. Em alguns casos, há estruturas em fenda revestidas por células que lembram epitélio e que, à microscopia eletrônica, demonstram ser sinoviócitos tipos A e B.

A doença apresenta as seguintes formas: (1) sinovite vilonodular pigmentada, mais comum em jovens e nas grandes articulações, sobretudo no joelho, e menos na coxofemoral, no punho, no tornozelo e no ombro. Habitualmente, há história de traumatismo anterior e derrame articular. Comprometimento secundário do osso é comum. A membrana sinovial mostra-se difusamente espessada, com áreas vilosas e nodulares contendo linfócitos, histiócitos xantomizados e numerosos macrófagos com hemossiderina (Figura 27.38); (2) sinovite nodular difusa, sem aspecto viloso, caracterizada

por nódulos densos, lembrando condromatose sinovial; (3) sinovite nodular localizada, com nódulo único, geralmente pediculado e em relação com um menisco; (4) bursite vilonodular pigmentada; surge em uma bolsa, principalmente na região poplítea e no tornozelo; o aspecto é semelhante ao da sinovite; (5) tumor de células gigantes da bainha tendinosa (tenossinovite nodular), único, de até 3 cm de diâmetro, com cápsula fina e coloração acinzentada ou acastanhada. É mais comum nos tendões das mãos, sobretudo nos dedos indicador e médio. Histologicamente, o tumor é hipercelular e formado por fibroblastos, histiócitos xantomizados, linfócitos e células gigantes contendo lipídeos e homossiderina; pode haver figuras de mitose. O tratamento é a remoção cirúrgica, podendo ocorrer recidiva; (6) tenossinovite nodular pigmentada, muito rara.

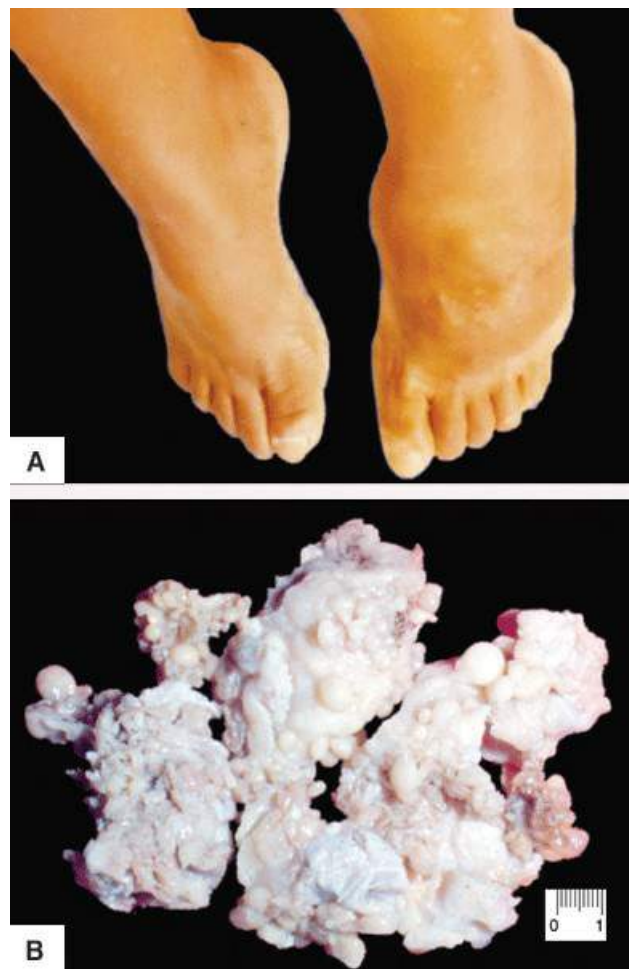



Figura 27.38 Tenossinovite vilonodular. **A.** Deformação e aumento volumétrico da região do tarso e metatarso. **B.** Peça cirúrgica mostrando membrana sinovial difusamente espessada, com aspecto nodular e viloso.

O tratamento da sinovite vilonodular é a excisão, porém, como a remoção completa é muitas vezes difícil, pode haver recidiva.

Condromatose e osteocondromatose sinovial

Trata-se de lesão benigna, metaplásica, que se caracteriza por nódulos cartilaginosos na membrana sinovial e, mais raramente, nas bolsas, nas bainhas tendinosas e na cápsula articular. A lesão compõe-se de dois elementos: espessamento fibroso da membrana sinovial e número variado (dezenas a centenas) de pequenas massas cartilaginosas nodulares, achatadas ou facetadas, cujas células podem exibir atipias e binucleação, sem implicar malignidade. Muitos desses nódulos se destacam e flutuam na cavidade articular, constituindo *corpos livres*. Quando sofrem ossificação, fala-se em *osteocondromatose sinovial*. A lesão é mais comum no gênero masculino, entre 20 e 30 anos, e prefere o joelho e a pelve, mas pode acometer outras articulações. A doença pode ser assintomática; quando sintomática, manifesta-se por dor, rigidez e bloqueio articular e derrame serossanguinolento. A etiologia é desconhecida. São implicadas lesões mecânicas e inflamação.

Cisto sinovial

O *cisto sinovial* (*ganglion*) é uma pequena lesão cística, em geral de 1 a 2 cm, localizada mais comumente na face dorsal do punho e às vezes nos dedos da mão, no dorso do pé e próximo ao tornozelo. Apresenta-se como nódulo bem circunscrito, algo elástico, com tendência a esconder-se e reaparecer conforme os movimentos de flexão e de extensão da articulação. O cisto pode ser uni ou multilocular e contém líquido mucinoso. A parede é formada por tecido conjuntivo fibroso, raramente com revestimento interno que lembra células sinoviais. A patogênese é discutida. Admite-se que derive de degeneração mucoide e amolecimento cístico do tecido conjuntivo da cápsula articular ou da bainha de tendões. Outras hipóteses são herniação da membrana sonovial e degeneração pós-traumática do tecido conjuntivo. Os sintomas são desconforto e, às vezes,

dor e limitação dos movimentos. Pode curar-se espontaneamente, por punções repetidas ou mediante remoção cirúrgica.

Cisto de Baker

Refere-se a qualquer estrutura cística formada por herniação da membrana sinovial através da cápsula articular ou da bolsa. A localização mais comum é a projeção posterior da membrana sonovial no espaço poplíteo. Ocorre em qualquer idade e, em muitos casos, há doença articular predisponente (artrite reumatoide, osteoartrose). O cisto apresenta revestimento sinovial, conteúdo líquido semelhante ao da membrana sinovial e parede conjuntiva (Figura 27.39). O revestimento pode proliferar, configurando vilosidades nas quais surge, eventualmente, metaplasia cartilaginosa.

Lesões degenerativas do disco intervertebral e hérnia de disco

Os processos degenerativos que se instalam paulatinamente no disco intervertebral são silenciosos e com escassa reparação. Com o envelhecimento, há perda de água e de glicosaminoglicanos do núcleo pulposo, com redução da pressão nuclear e da elasticidade. O anel fibrocartilaginoso também perde água, tornando-se fibrilado e fissurado, com acúmulo de condrócitos e neovascularização em suas bordas, prejudicando sua fixação ao corpo vertebral. Tais alterações levam ao enfraquecimento do anel e a escape (herniação) do núcleo pulposo e das fibras anulares degeneradas através de pontos mais comprometidos. Na região lombar, o adelgaçamento é mais acentuado na região posterior, e a herniação ocorre geralmente à direita ou à esquerda da linha média. Esforços excessivos favorecem a herniação, porém, na maioria das vezes, traumatismo é apenas um mecanismo adicional, desencadeante. Ao herniar, o núcleo pulposo comprime e desloca raízes espinhais, causando dor proporcional ao grau de compressão. Dependendo da gravidade do quadro, pode ser necessária intervenção cirúrgica. A hérnia discal pode ocorrer em qualquer disco, porém é mais comum em L-4, L-5 e S-1. Outro local de protrusão do disco é a placa terminal das vértebras, com penetração do disco na medular do corpo vertebral, formando massa globosa. É o chamado *nódulo de Schmorl*, que pode ser confundido, radiograficamente, com neoplasia metastática.

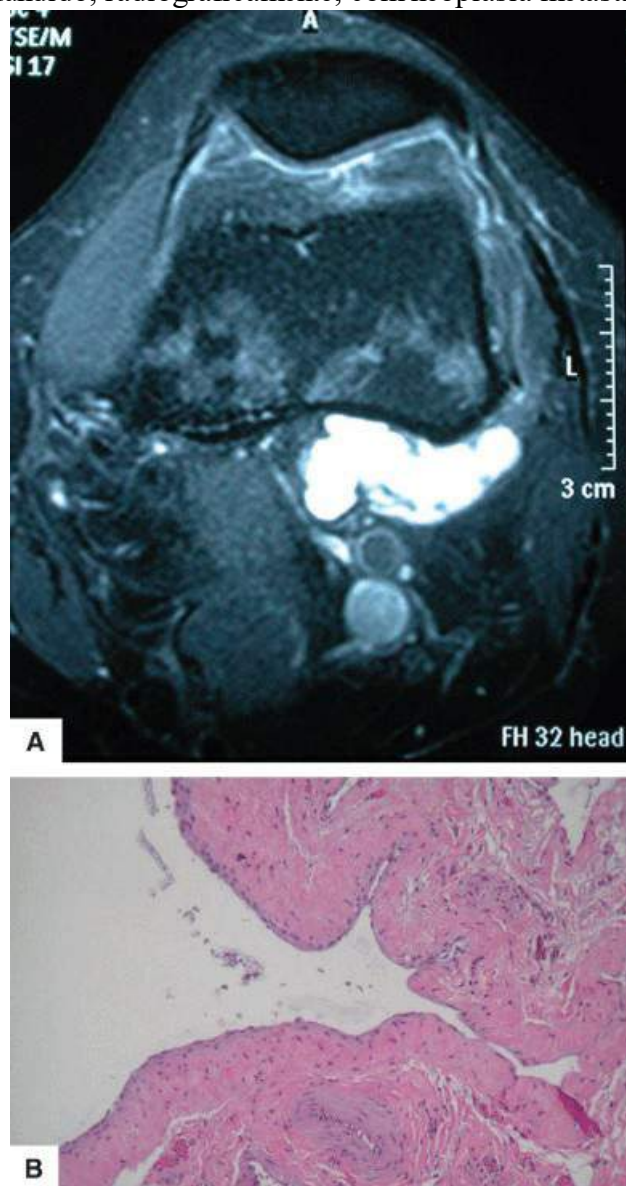



Figura 27.39 Cisto de Baker. **A.** Ressonância magnética mostra lesão hiperintensa na região posterior do joelho, compatível com conteúdo líquido. **B.** Aspecto histológico. Lesão com parede fibrosa e revestimento semelhante ao da sinóvia.

■ Neoplasias benignas

São raras, sendo relatados: angioma (especialmente em adolescentes e adultos jovens, de preferência na membrana sonovial do joelho), fibroma e lipoma. O lipoma pode surgir como tumor pediculado no joelho ou em bainhas de tendões. O lipoma arborescente é uma hiperplasia vilosa da gordura sinovial; não se trata de neoplasia, e provavelmente resulta de inflamação. Além desses, são descritos sinovite nodular pigmentada e tumor de células gigantes da bainha tendinosa.

■ Neoplasias malignas

Sinoviossarcoma

É tumor mesenquimal com graus variáveis de diferenciação epitelial associado à translocação característica t(X:18)(p11;q11), que pode ser detectada por FISH ou RT-PCR e resulta no gene de fusão *SS18-SSX*. A lesão manifesta-se em qualquer idade e não tem predileção por gênero, mas ocorre predominantemente em adolescentes e adultos jovens, entre 15 e 30 anos. Apesar da denominação, não tem relação histogenética com a sinóvia, embora ocorra frequentemente em tecidos moles periarticulares, bainhas tendinosas, bolsas, septos intermusculares, fáscias e ligamentos próximos das grandes articulações, de modo especial nos membros inferiores. Sedes incomuns incluem retroperitônio e mediastino. O tumor pode originar-se também em vísceras (rim, pulmão e tireoide).

O tumor é maligno, mas sua evolução varia. Alguns têm crescimento relativamente lento; outros apresentam curso fulminante. Metástases ocorrem, sobretudo, nos pulmões e nos ossos.

Macroscopicamente, a lesão mede 3 a 10 cm, mas pode haver lesões pequenas (1 cm), sobretudo nas mãos ou nos pés. A coloração e a consistência são variáveis, dependendo da quantidade de matriz, alteração mixoide ou calcificação.

Microscopicamente, é tumor bifásico, formado pela mistura de: (a) células mesenquimais, fusiformes, do tipo conjuntivo; (b) células prismáticas ou cuboides, que simulam epitélio. Quando predominam as primeiras, o tumor assemelha-se a fibrossarcoma, pois as células fusiformes se dispõem em feixes muito celulares, com mitoses frequentes. O colágeno intercelular é escasso ou pode faltar. Nas áreas mesenquimais, há espaços vasculares em fenda, com aspecto hemangiopericítico. O componente epitelial é ora mais, ora menos desenvolvido, com espaços delimitados por células cuboidais ou prismáticas. Algumas vezes, a diferenciação epitelial é evidente, com grupos de células com citoplasma mais amplo de aspecto epitelioide (Figura 27.40). A forma monofásica é representada apenas pelo componente mesenquimal, que ainda assim expressa marcadores de diferenciação epitelial. Algumas lesões têm matriz colágena mais abundante e focos calcificados. Existe ainda uma forma pouco diferenciada, que mostra atipias mais evidentes, mitoses mais frequentes e áreas de necrose. A imuno-histoquimica contribui para a caracterização da diferenciação epitelial, pela marcação de ceratinas e EMA, sendo o último marcador o mais sensível. A expressão de TLE1 é relatada em até 80% dos casos, mas esse marcador também pode ocorrer em outros tumores que fazem diagnóstico diferencial com o sinoviossarcoma (tumor maligno da bainha do nervo periférico e tumor fibroso solitário). O sinoviossarcoma é quase sempre negativo para CD34, ao contrário do tumor fibroso solitário.

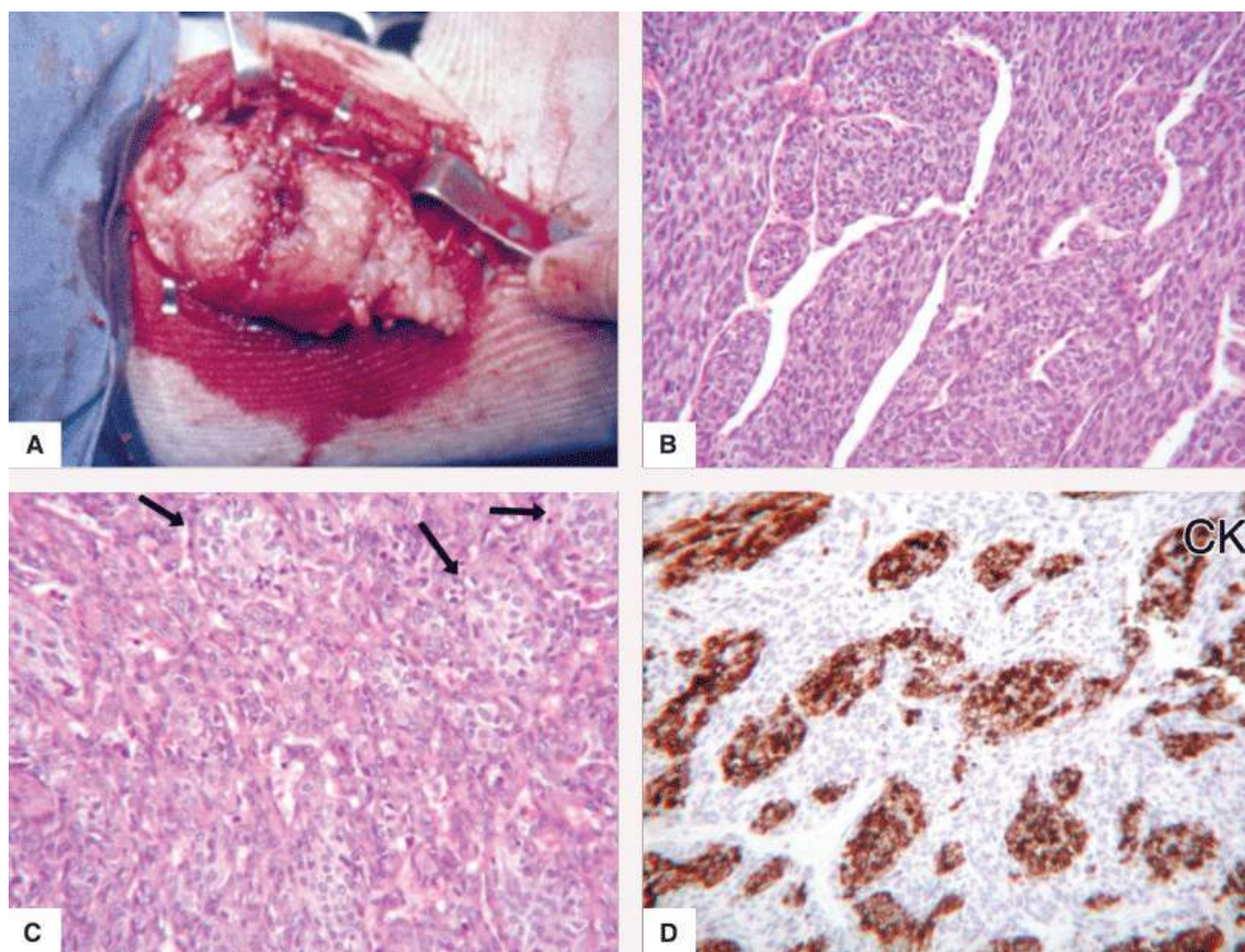



Figura 27.40 Sinoviossarcoma. **A.** Macroscopia do tumor no campo cirúrgico. **B.** Lesão neoplásica hipercelular formada por células uniformes, alongadas, em meio a vasos sanguíneos alongados e ramificados, configurando aspecto "hemangiopericitoma"-símile. **C.** Algumas áreas mostram padrão bifásico, com grupos celulares poligonais, em arranjos epiteliais (*setas*). **D.** A expressão de ceratinas é mais intensa nas áreas com diferenciação epitelial.

■ Diagnóstico anatomopatológico das doenças e lesões articulares

A biópsia sinovial contribui bastante para a avaliação de inflamações sinoviais. Antes da biópsia, o exame do líquido sinovial deve ser sempre realizado. O estudo histológico permite o diagnóstico preciso em muitas situações, como inflamações granulomatosas, incluindo tuberculose, doença de Whipple, gota ou pseudogota, amiloidose, neoplasia primária ou metastática e sinovite vilonodular. Denso infiltrado neutrofílico ocorre principalmente na artrite infecciosa, mas também na doença de Behçet. Na artrite reumatoide, os achados histológicos são em geral inespecíficos, mas a presença de folículos linfoides e hiperplasia de sinoviócitos são sugestivas dessa condição. Em alguns casos, nas lesões sinoviais é possível encontrar o nódulo reumatoide.

▸ Leitura complementar

AMARY, MF, BACSI, K, MAGGIANI, F *et al.* IDH1 and IDH2 mutations are frequent events in central chondrosarcoma and central and periosteal chondromas but not in other mesenchymal tumours. *J Pathol, 224(3)*:334-43, 2011.

ALLEN, DA. Structure and physiology of joints and their relationship to repetitive strain injuries. *Clin Orthop*, *351*:32-38, 1998.

BARTOK, B, FIRESTEIN, GS. Fibroblast-like synoviocytes: key effector cells in rheumatoid arthritis. Immunol Rev., 233(1):233-55, 2010.

CURADO, MP, EDWARDS, B, SHIN, HR *et al*. Cancer Incidence in Five Continents Volume IX. Lyon, IARC Press, 2007.

DAMATO, S, ALORJANI, M, BONAR, F *et al.* IDH1 mutations are not found in cartilaginous tumours other than central and periosteal chondrosarcomas and enchondromas. *Histopathology, 60(2)*:363-5, 2012.

DUCY, P, SCHINKE, T, KARSENTY, G. The osteoblast: a sophisticated fibroblast under central surveillance. *Science*, 289: 1501-1504, 2000.

DUJARDIN, F, BINH, MB, BOUVIER, C *et al*. MDM2 and CDK4 immunohistochemistry is a valuable tool in the differential diagnosis of low-grade osteosarcomas and other primary fibro-osseous lesions of the bone. *Mod Pathol, 24(5)*:624-37, 2011.

FLETCHER, CDM, BRIGDE, JA, HOGENDOORN, PDW, MERTENS, F (eds.). *World Health Organization Classification*

of Tumors. Pathology and Genetics of Tumors of Soft Tissue and Bone. Lyon, IARC Press, 2013.
FOLPE, AL, GOLDBLUM, JR, RUBIN, BP *et al.* Morphologic and immunophenotypic diversity in Ewing family tumors: a study of 66 genetically confirmed cases. *Am J Surg Pathol, 29(8)*:1025-33, 2005.
GARCIA, RA, INWARDS, CY, UNNI, KK. Benign bone tumors-recent developments. *Semin Diagn Pathol, 28(1)*:73-85, 2011.
HAMEED, M. Small round cell tumors of bone. *Arch Pathol Lab Med., 31(2)*:192-204, 2007.
HOCH, B, MONTAG, A. Reactive bone lesions mimicking neoplasms. *Semin Diagn Pathol;28(1)*:102-12, 2011.
HOWELL, DS. Pathogenesis of osteoarthritis. *Am J Med*, *80*:24, 1986.
HORVAI, AE, BOYCE, BF. Metabolic bone diseases. Semin Diagn Pathol. 28(1):13-25, 2011.
KAFCHINSKI, LA, JONES, KB. MicroRNAs in osteosarcomagenesis. *Adv Exp Med Biol., 804*:119-27, 2014.
KANSARA, M, TENG, MW, SMYTH, MJ, THOMAS, DM. Translational biology of osteosarcoma. *Nat Rev Cancer, 14(11)*:722-35, 2014.
MCINNES, IB, SCHETT, G. The pathogenesis of rheumatoid arthritis. *N Engl J Med, 365(23)*:2205-2219, 2011.
OBERKLAID, F, DANKS, DM, JENSEN, F, STACE, L, ROSSHANDLER, S. Achondroplasia and hypochondroplasia. Comments on frequency, mutation rate, and radiological features in skull and spine. *J Med Genet, 16(2)*:140-6, 1979.
QASEM, SA, DEYOUNG, BR. Cartilage-forming tumors. *Semin Diagn Pathol. 31(1)*:10-20, 2014.
RAJKUMAR, SV, DIMOPOULOS, MA, PALUMBO, A *et al*. International Myeloma Working Group updated criteria for the diagnosis of multiple myeloma. *Lancet Oncol, 15(12)*:e538-48, 2014.
ROSAI, J. Bone and Joints. *In*: *– Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 10. ed. St. Louis, Missouri, Mosby, 2011.
SKUBITZ, KM. Giant cell tumor of bone: current treatment options. *Curr Treat Options Oncol., 15(3)*:507-18, 2014.
SPRANGER, JW, BRILL, PW, POZNANSKI, A. Bone dysplasias. An atlas of genetic disorders of skeletal development. 2. ed. Oxford, Oxford University, 2002.
STANFORD, SM, BOTTINI, N. PTPN22: the archetypal non-HLA autoimmunity gene. *Nat Rev Rheumatol, 10(10)*:602-11, 2014.
TEITELBAUM, SL. Bone resorption by osteoclasts. *Science, 289*: 1504-1508, 2000.
UNNI, KK. INWARDS, CY *Dahlin's Bone Tumors*. General Aspects and Data on 10165 cases. 6. ed. Philadelphia, Lippincott-Raven Publishers, 2010.
UNNI, KK, INWARDS, CY, BRIGDE, JA, KINDBLOM, LG, WOLD, LE. Tumors of the bones and joints. AFIP Atlas of Tumor Pathology, Series 4. Washington, American Registry of Pathology, 2005.
VIATTE, S, PLANT, D, BOWES, J, LUNT, M, EYRE, S, BARTON, A, WORTHINGTON, J. Genetic markers of rheumatoid arthritis susceptibility in anticitrullinated peptide antibody negative patients. *Ann Rheum Dis., 71(12)*:1984-90, 2012.
VIGORITA, VJ. Orthopaedic Pathology. 2. ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2008.
WARMAN, ML, CORMIER-DAIRE, V, HALL C *et al*. Nosology and classification of genetic skeletal disorders: 2010 revision. *Am J Med Genet A. 155A(5)*:943-68, 2011.
WHELAN, JS, JINKS, RC, MCTIERNAN, A *et al.* Survival from high-grade localised extremity osteosarcoma: combined results and prognostic factors from three European Osteosarcoma Intergroup randomised controlled trials. *Ann Oncol, 23(6)*:1607-16, 2012.

28

Músculos Esqueléticos

Luiz Fernando Bleggi Torres ■ Lúcia de Noronha

Aspectos da normalidade

O conhecimento das etapas do desenvolvimento dos músculos esqueléticos é muito útil para melhor compreensão da etiopatogênese e da fisiopatologia de inúmeros distúrbios neuromusculares. Com base em modelos animais, pode-se dividir a formação dos músculos esqueléticos em três etapas: (a) somitogênese e comprometimento com a linhagem mioblástica no período embrionário; (b) migração e diferenciação no período fetal; (c) morfogênese, que ocorre no período pós-natal (Figura 28.1).

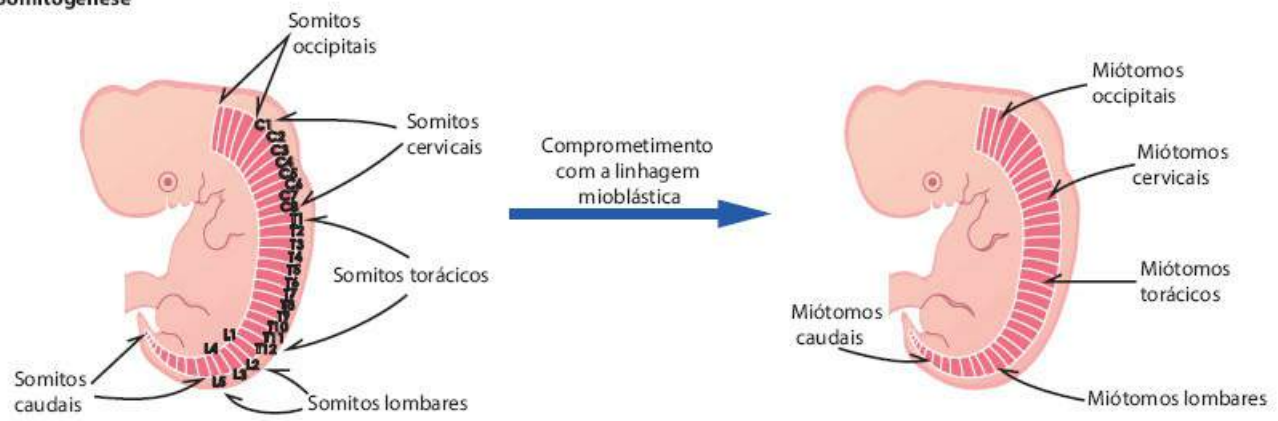
Durante o período embrionário, o mesoderma primitivo sofre segmentação no sentido craniocaudal e dá origem aos somitos (*somitogênese*). Estudos em codornas e galinhas com marcadores nucleolares específicos demonstraram que todos os músculos esqueléticos derivam dos somitos, cujas células assumem linhagem mioblástica, fenômeno conhecido como *comprometimento do mesoderma primitivo com a linhagem mioblástica.* O processo de maturação muscular é controlado por produtos de diversos genes, inclusive *MyoD* e da miogenina.

Depois de intensa fase de proliferação, os mioblastos embrionários (primários) se fundem para formar o miotúbulo primário, o qual já contém miofibrilas com sarcômeros primordiais organizados em bandas A e I, além de linhas Z; cada *miotúbulo primário* é envolto mais tarde por uma lâmina basal. Depois de um curto período, os mioblastos fetais (secundários) se dispõem linearmente abaixo da lâmina basal, ao longo do miotúbulo primário, proliferam-se e fundem-se para formar o miotúbulo secundário. Os miotúbulos secundários se separam dos primários, dando origem a uma estrutura em forma de roseta em corte transversal, com um miotúbulo primário no centro e inúmeros miotúbulos secundários na periferia. Esta fase da miogênese é chamada *fusão mioblástica e proliferação dos miotúbulos* ou *fase de migração e diferenciação*. Na etapa seguinte, todos os miotúbulos secundários adquirem lâmina basal própria e assumem o mesmo tamanho dos primários.

Após a fase hiperplásica que ocorre na vida pré-natal, no período pós-natal tem-se o predomínio da fase hipertrófica, isto é, de *crescimento e maturação*, apesar de novas fibras poderem se formar após o nascimento. Durante essa fase, aumentam o número de núcleos, o tamanho das fibras e o comprimento das miofibrilas. A maturação das fibras consiste em organização do rudimentar aparelho contrátil, com aparecimento dos sarcômeros e do sistema de transporte tubular transversal de cálcio. Nessa fase, ocorre também organização da inervação muscular pelo surgimento dos fusos e das junções neuromusculares. Ao final da maturação, as fibras musculares podem ser classificadas em quatro categorias: 1, 2A, 2B e 2C, cada qual com propriedades contráteis e inervação próprias.

O tecido muscular esquelético maduro apresenta características estruturais similares em várias espécies. As fibras agrupam-se em músculos envoltos por uma camada de tecido conjuntivo denso, o *epimísio*, do qual partem septos, o *perimísio*, que separam os grupos de fascículos (Figura 28.2). As fibras musculares são poligonais, possuem citoplasma amplo e núcleos periféricos. Existem ainda células satélites, ou mioblastos em repouso, de localização subsarcolemal e importantes na regeneração muscular. Fibras individuais ficam separadas pelo *endomísio* e possuem grande número de miofibrilas, que representam 85 a 90% de seu volume. Cada miofibrila é composta pelo arranjo sequencial de sarcômeros, que correspondem à unidade contrátil resultante da organização de filamentos proteicos grossos (15 a 18 nm) de miosina e finos (6 a 7 nm), nos quais predomina a actina. A linha Z, que delimita os sarcômeros, tem estrutura complexa e controvertida, sendo composta por diversas proteínas, inclusive desmina e α-actina. O espaço intermiofibrilar é ocupado por retículo endoplasmático, sistema tubular transversal, mitocôndrias e glicogênio (Figura 28.3).

A vascularização muscular é abundante e formada por muitas artérias e arteríolas colaterais; por isso mesmo, infartos musculares são raros. A inervação das fibras musculares extrafusais deriva de nervos espinhais que penetram no músculo pelo hilo neurovascular e, após divisões sucessivas, atingem a porção média do músculo (ponto motor). Nesse local, subdividem-se em axônios pré-terminais mielinizados, cada qual inervando uma única fibra muscular. A migração e o contato final são controlados por moléculas de adesão neurocelular (NCAM, de *neural cell adhesion molecule*) e ácido polissiálico. O axônio pré-terminal perde sua bainha de mielina na altura da placa terminal, onde se configura a sinapse neuromuscular. Estudos à microscopia eletrônica e por histoquímica para acetilcolinesterase muito contribuíram para a compreensão da placa terminal e de seus mecanismos de transmissão nervosa (Figura 28.4).

Somitogênese

2ª Etapa – Fetal

3ª Etapa – Pós-natal

Fase de morfogênese

Aumenta o tamanho da fibra
Aumenta o número de núcleos
Aumenta o comprimento das miofibrilas
Maturação do aparelho contrátil
Núcleos em posição periférica

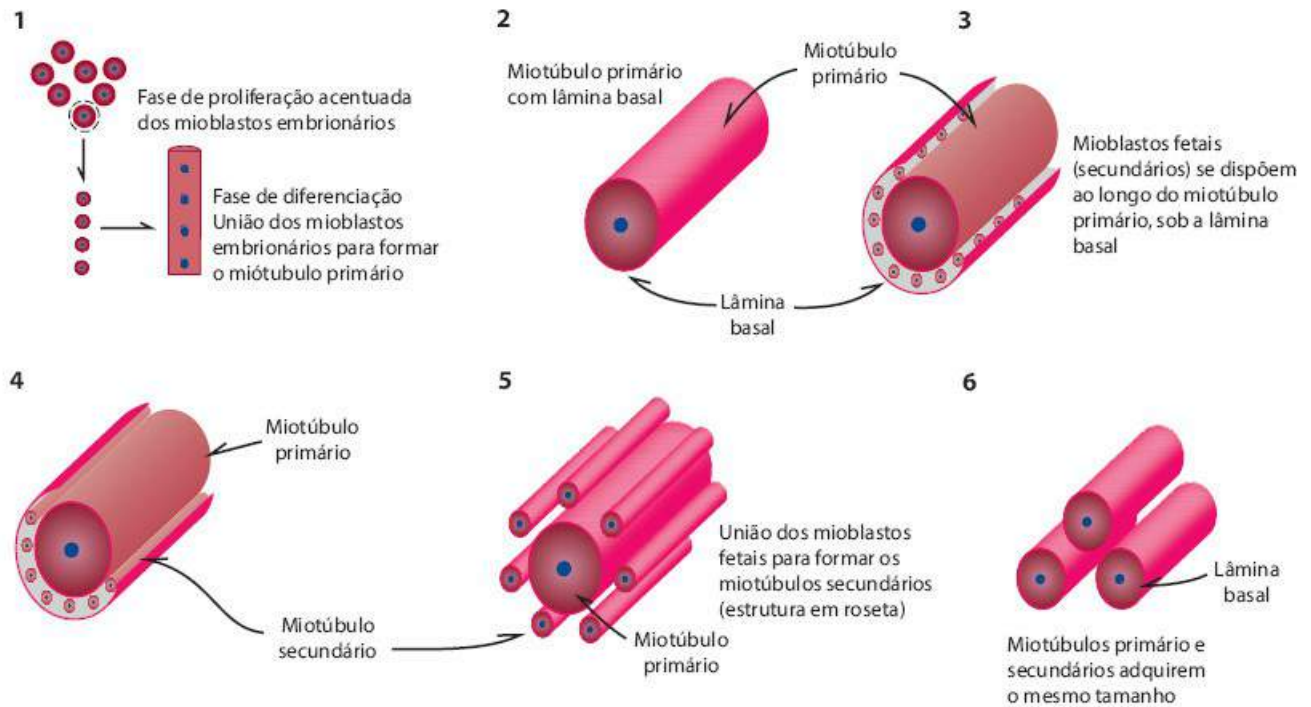



Figura 28.1 Etapas da embriogênese muscular.

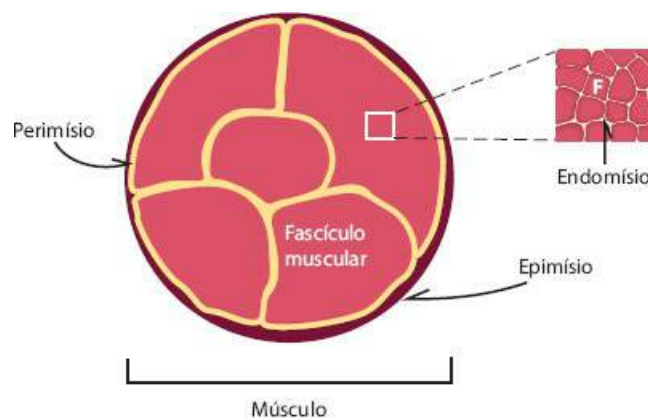



Figura 28.2 Esquema da constituição dos músculos esqueléticos. Fibras individuais (F) estão dispostas lado a lado e ficam separadas por escassa quantidade de tecido conjuntivo endomisial. Pequenos grupos de fibras formam os fascículos, que são envolvidos pelo perimísio. O agrupamento desse conjunto de fascículos compõe o músculo, que fica envolvido pelo epimísio. No espaço endomisial e perimisial, encontram-se vasos sanguíneos e nervos.

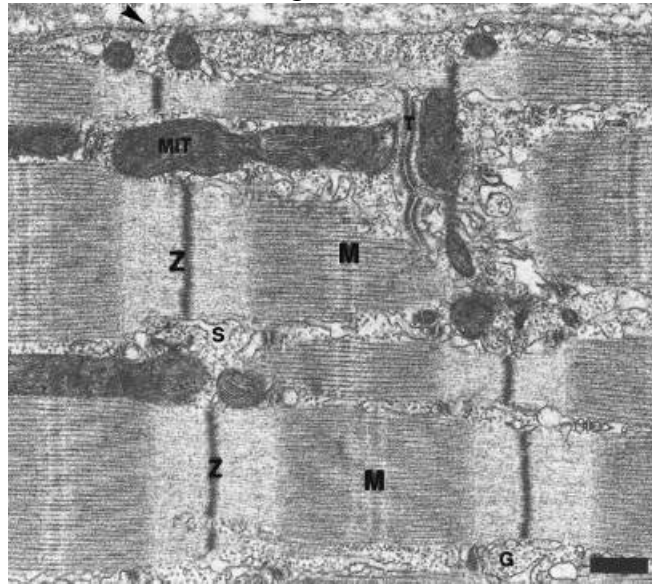



Figura 28.3 Fotomicrografia eletrônica de fibra muscular mostrando membranas basal e sarcoplasmática (*ponta de seta*), miofibrilas individuais formadas pela sucessão de sarcômeros delimitados pelas linhas Z, bandas claras e escuras, com linha M central. Separando as miofibrilas existem mitocôndrias (MIT), túbulos T (T), retículo sarcoplasmático (S) e glicogênio (G). Barra = 1 µm.

A manutenção do tônus muscular é feita por estruturas especializadas denominadas *fusos neuromusculares*, que são formados por fibras musculares intrafusais circundadas por camada de tecido conjuntivo denso (Figura 28.5).

A contração muscular voluntária resulta da transmissão do potencial de ação axonal para a membrana citoplasmática ao nível da sinapse neuromuscular. Com isso, há liberação de acetilcolina, que induz a abertura de canais iônicos, despolarização da membrana sarcoplasmática e afluxo de íons cálcio; estes, através do retículo endoplasmático, estimulam o encurtamento do sarcômero por meio do deslizamento dos filamentos grossos e finos. No relaxamento muscular, o cálcio é removido por bombas ATP-dependentes, modificando o arranjo proteico dos filamentos finos e inativando os sítios de ligação da actina (Figura 28.6).

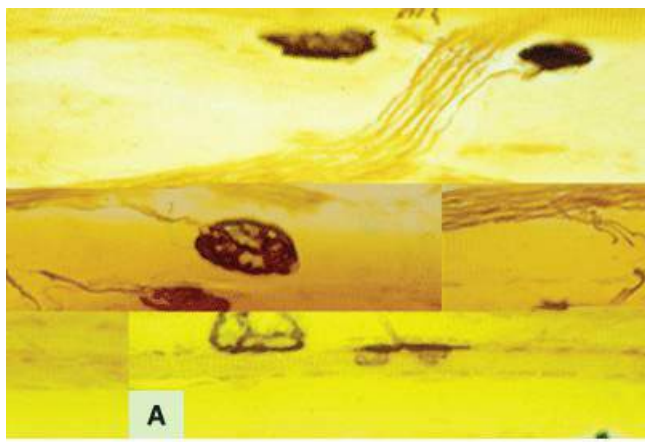



Figura 28.4 Tecido muscular congelado em nitrogênio líquido e corado para acetilcolinesterase. **A.** O nervo intramuscular penetra no hilo vasculonervoso e divide-se em axônios pré-terminais, cada qual em contato uma única placa motora. **B.** Detalhe da placa neuromuscular com diversos axônios terminais em íntimo contato com células musculares, ricas em núcleos subsarcolemais.

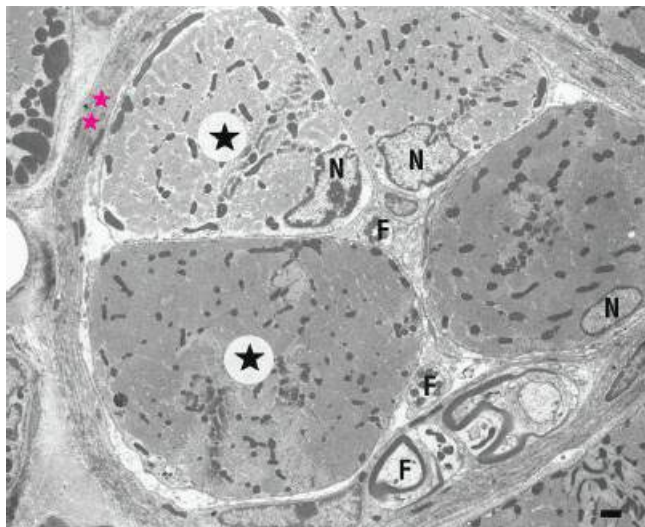



Figura 28.5 Fotomicrografia eletrônica de fuso neuromuscular mostrando fibras intrafusais (*) com núcleos (N) periféricos, circundadas por camada de fibras colágenas (**). Existem ainda vários filetes nervosos (F). Barra = 1 μm.

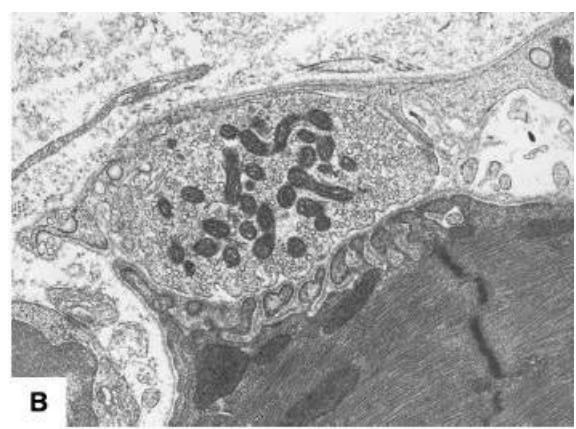
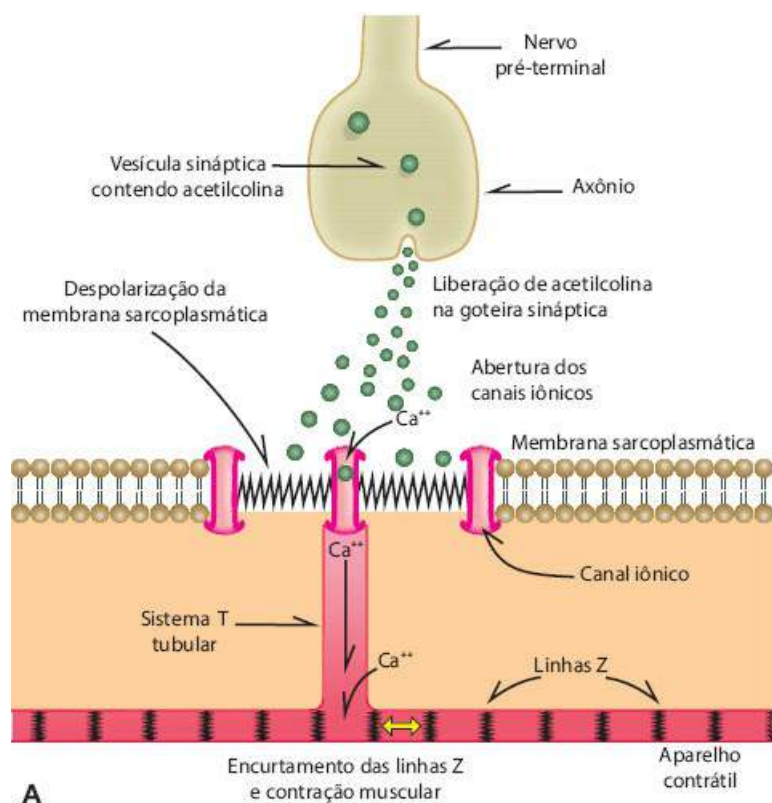



Figura 28.6 A. Esquema ilustrativo das etapas da contração muscular. **B.** Fotomicrografia eletrônica mostrando detalhe da junção neuromuscular com o axônio terminal rico em mitocôndrias e vesículas sinápticas. Notar o acentuado pregueamento da goteira sináptica, onde os canais iônicos estão localizados. Com a liberação de acetilcolina, esses canais se abrem, e o influxo de cálcio ativa o mecanismo da contração muscular.

De acordo com suas propriedades funcionais, as fibras musculares são classificadas como: (a) fibras de contração lenta, dependentes do metabolismo oxidativo mitocondrial (tipo 1); (b) fibras de contração rápida, sensíveis à fadiga e dependentes de metabolismo glicolítico (tipo 2A); (c) fibras de contração rápida resistentes à fadiga, nas quais há equilíbrio entre as atividades oxidativa e glicolítica (2B). As fibras 2C, presentes durante o desenvolvimento embrionário, tendem a desaparecer na vida pós-natal, sendo reencontradas somente em estados patológicos. A proporção entre cada subtipo de fibras varia conforme a idade do indivíduo; as fibras 2C, por exemplo, predominam em neonatos e diminuem em número com o amadurecimento progressivo do tecido muscular pós-natal. Alterações musculares decorrentes do envelhecimento determinam atrofia de fibras individuais e anormalidades mitocondriais. Os diferentes tipos funcionais e histoquímicos de fibras estão distribuídos em proporções similares nos músculos do organismo, havendo, porém, maior número de fibras lentas nos músculos vermelhos ou posturais, como na panturrilha, e de fibras rápidas nos músculos brancos, responsáveis por movimentos finos e delicados, como os das mãos e dos pés.

O advento de técnicas histoquímicas enzimáticas para estudo do tecido muscular representou avanço importante e possibilitou a caracterização morfológica dos tipos de fibras musculares em humanos, as quais têm distribuição aleatória e obedecem a um padrão em mosaico. Os tipos de fibra são determinados pelo padrão elétrico do neurônio que os inerva. A *unidade motora* corresponde ao neurônio motor, seus prolongamentos axonais e as fibras musculares por ele inervadas (Figura 28.7). Este conceito eletrofisiológico fica evidente em situações de perda de glicogênio em fibras após estimulação repetitiva do neurônio ou de mudança das características histoquímicas da fibra muscular devido a modificações no padrão da inervação (Figuras 28.8 e 28.9).

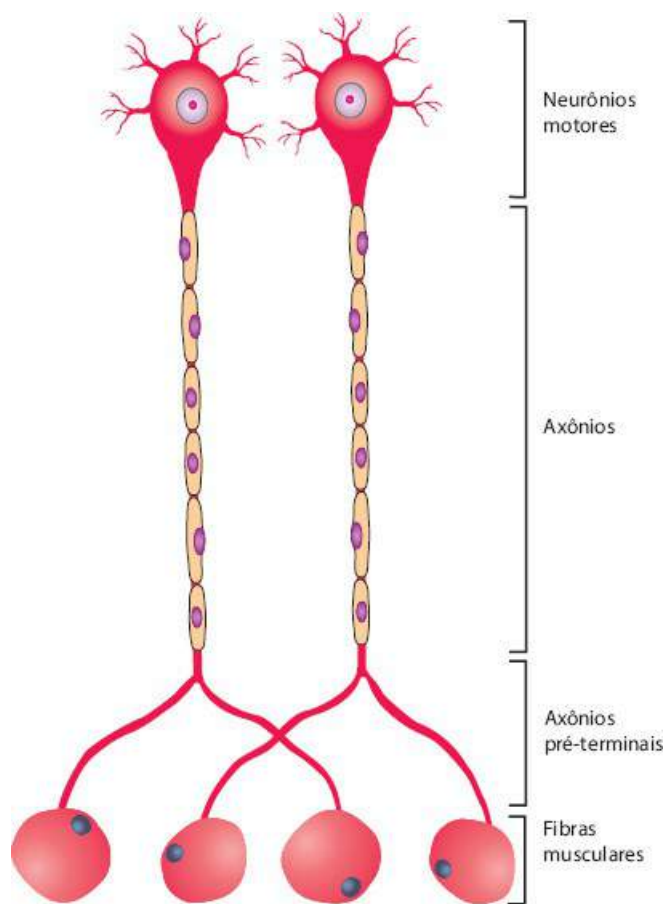



Figura 28.7 Esquema da unidade motora funcional muscular, formada pelo neurônio motor e seus axônios, que inervam fibras musculares específicas.

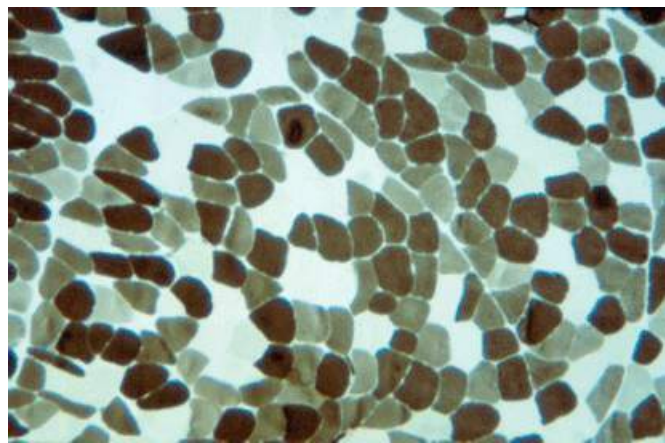



Figura 28.8 Músculo sóleo de camundongo congelado em nitrogênio líquido e corado para miosina ATPase, pH = 4,6. As fibras musculares são classificadas em tipos 1, 2A e 2B, conforme o padrão de reação às enzimas, que traduzem o tipo de inervação muscular de cada fibra. A distribuição normal dos tipos de fibras é aleatória, compondo um padrão conhecido como "tabuleiro de xadrez".

Figura 28.9 Representação esquemática dos subtipos de fibras musculares segundo seu padrão à histoquímica. PAS = ácido periódico de Schiff; SDH = succinodesidrogenase; NADH-TR = nicotinamida adenina dinucleotídeo tetrazólio redutase. (Adaptada de Dubowitz, 1985.)

Biópsia muscular

A maioria das doenças neuromusculares é causada por defeitos genéticos, regulação imunitária anormal ou toxinas exógenas; podem acometer o músculo, a junção neuromuscular ou a célula nervosa e seus prolongamentos. Os sinais e os sintomas mais característicos de cada grupo de doenças resultam da interação entre o eventual defeito gênico, a produção anormal de proteínas e a disfunção ou morte celulares. Os alvos potenciais de lesão nos músculos esqueléticos são as próprias fibras musculares, os vasos sanguíneos e as junções neuromusculares. O advento da biologia e da genética moleculares trouxe profundas mudanças na compreensão e na abordagem das doenças musculares, sendo hoje a biópsia muscular convencional utilizada preferencialmente em casos de evolução clínica atípica ou em centros desprovidos da tecnologia molecular.

A interpretação da biópsia muscular deve ser feita junto com a avaliação clínica do paciente, estudos eletromiográficos e bioquímica sanguínea, inclusive a dosagem de creatinocinase (CK); o diagnóstico das doenças depende desses elementos e dos padrões de lesão muscular descritos a seguir. A seleção do grupo muscular a ser biopsiado é importante para se evitarem músculos afetados por doença avançada, nos quais existe grande infiltração gordurosa que dificulta a conclusão diagnóstica. Em geral, quando a distribuição da fraqueza muscular é proximal, seleciona-se o deltoide ou o quadríceps; quando os sintomas são distais, prefere-se o gastrocnêmio. Sempre que possível, devem-se evitar músculos nos quais foram realizados estudos eletromiográficos com a introdução de agulhas, pois estas levam a necrose muscular e a reação inflamatória, que podem dificultar a interpretação do quadro morfológico. Diversas técnicas de coleta são descritas, inclusive amostragem a céu aberto ou por agulhas. O tecido muscular obtido deve ser manuseado adequadamente para possibilitar estudos por microscopia de luz, histoquímico-enzimáticos e à microscopia eletrônica (Figura 28.10).

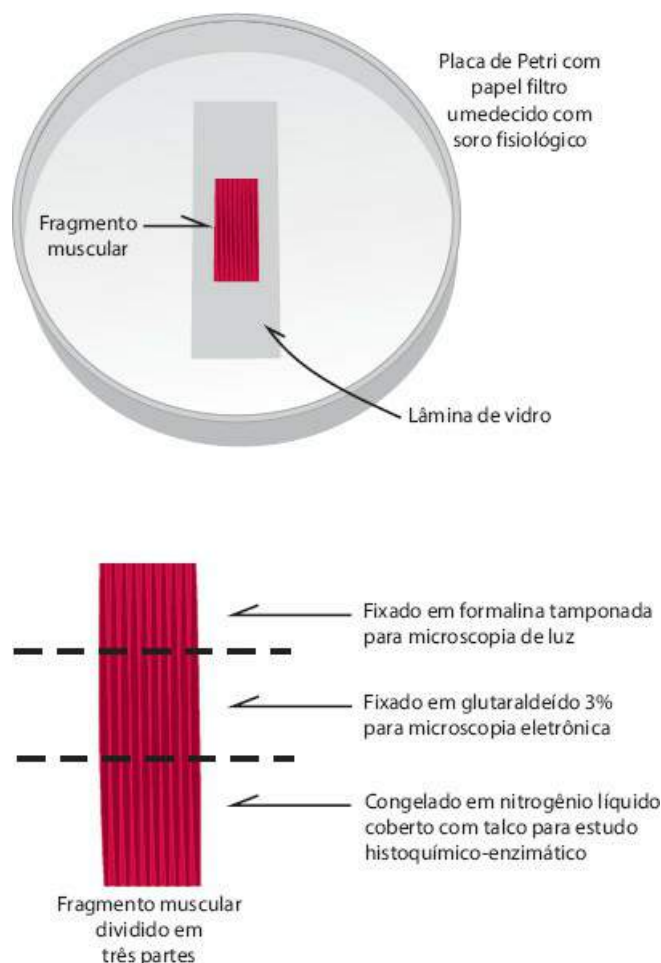



Figura 28.10 Esquema do manuseio adequado do tecido muscular obtido por biópsia.

Lesões básicas do tecido muscular

Por causa do seu caráter sincicial e da grande quantidade de filamentos contráteis, o tecido muscular esquelético possui reações morfológicas peculiares. Como a fibra muscular normal tem comprimento muitas vezes maior do que o seu diâmetro, a maioria das lesões é segmentar e afeta somente uma parte da fibra, enquanto outras regiões permanecem normais. A caracterização precisa das doenças musculares pressupõe a interpretação correta das alterações anatomopatológicas básicas, sendo as mais importantes as descritas a seguir.

▸ **Alterações no tamanho e na forma das fibras.** As fibras musculares são poligonais e têm diâmetro máximo na altura do ventre muscular; na inserção e na origem, assumem aspecto arredondado e menor. O tamanho das fibras aumenta com o crescimento corporal e com a maior atividade física que acompanha a maturidade psicomotora do indivíduo. Em adultos, as fibras tipo 2 são em geral maiores do que as tipo 1 em homens, enquanto as tipo 1 são maiores do que as tipo 2 em mulheres (Quadro 28.1). Tais diferenças resultam provavelmente de efeitos anabólicos dos hormônios sexuais masculinos ou da maior atividade física desempenhada pelos homens. O diâmetro das fibras musculares também pode ser aumentado por exercício prolongado e ocorre sobretudo nas fibras tipo 2. Esta propriedade da fibra muscular de aumentar seu tamanho quando submetida a atividade repetitiva é denominada *hipertrofia*. O quadro oposto, a *hipotrofia*, ocorre quando há desuso, inatividade muscular ou interrupção da inervação muscular (desnervação), com consequente redução patológica do tamanho da fibra. Além dessas alterações, em algumas doenças neuromusculares pode haver grande hipertrofia compensatória que atinge o limite funcional máximo da fibra; quando isso acontece, a fibra divide-se no sentido longitudinal em duas ou mais fibras com diâmetros menores, as quais ficam envoltas pela mesma membrana basal (*splitting*) (Figura 28.11).

Quadro 28.1 Valores médios de diâmetro e distribuição das fibras em músculo adulto normal

	Tipo 1		Tipo 2A		Tipo 2B	
	Homem	**Mulher**	**Homem**	**Mulher**	**Homem**	**Mulher**
Diâmetro médio (mm)	61	53	69	52	62	42
% de fibras	36	39	24	29	40	32

Adaptado de Dubowitz, 1985.

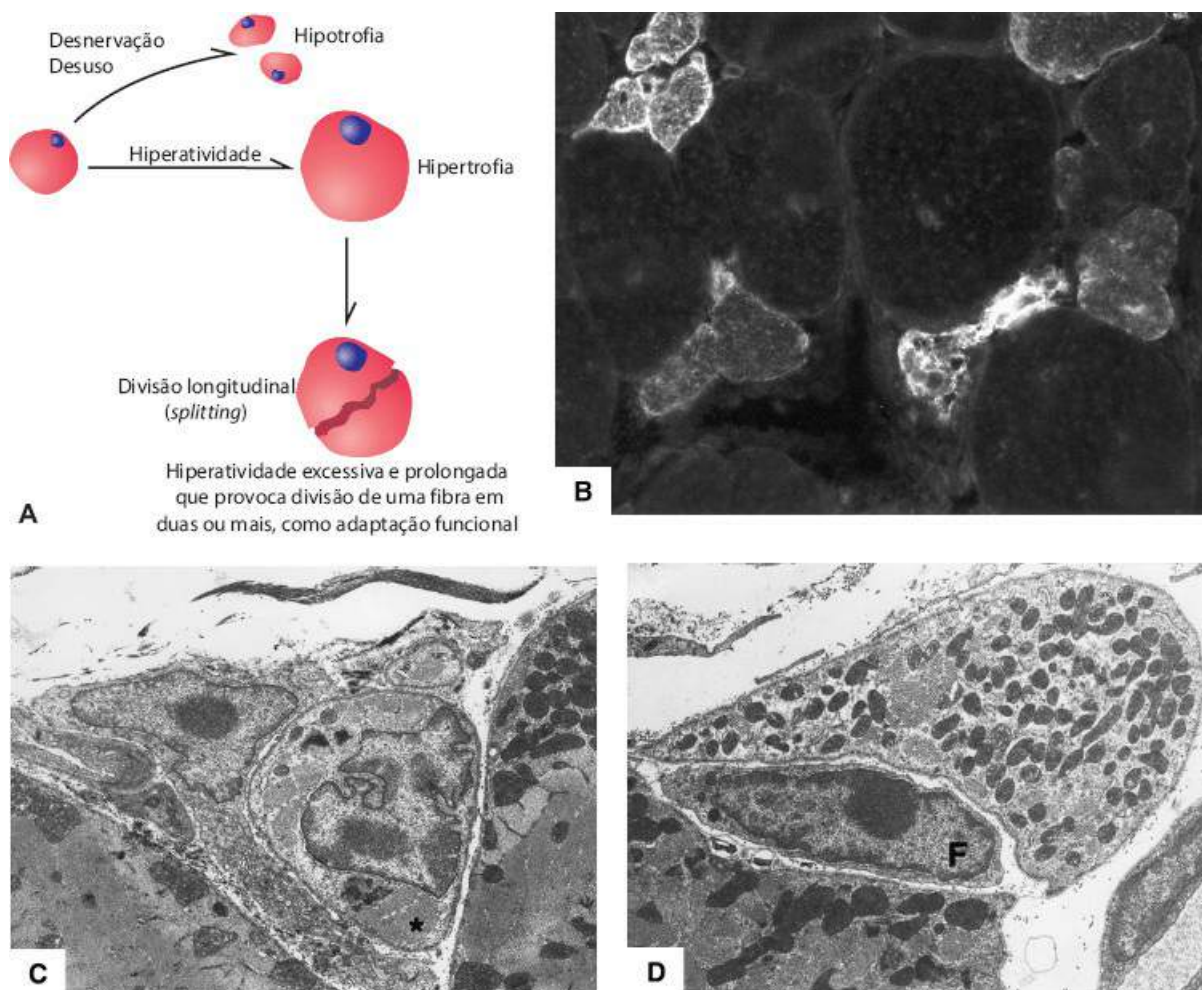



Figura 28.11 **A.** Esquema sobre alterações patológicas de tamanho e forma das fibras musculares. **B.** Diversas fibras atróficas, com aumento na expressão de moléculas de adesão neurocelular (NCAM), na tentativa de aumentar a sinalização para a eventual possibilidade de reinervação. **C.** Fotomicrografia eletrônica mostra fibras musculares atrofiadas (*) com diâmetro muito menor do que o das fibras adjacentes preservadas. **D.** Fotomicrografia eletrônica de fibra em divisão longitudinal (*splitting*), com núcleo de fibroblasto (F) interposto na área da divisão longitudinal, confirmada pela presença de membrana basal única contatando ambos os segmentos da fibra muscular.

As alterações no tamanho e na forma das fibras das células musculares representam elemento diagnóstico muito valioso na interpretação de biópsias musculares. Nas doenças primárias, conhecidas como *distrofias*, observa-se grande variação no diâmetro e na forma das células; ao lado de fibras hipertróficas que atingem duas a três vezes o normal para a idade do paciente, existem fibras diminutas, arredondadas, equivalendo a 10 a 20% do diâmetro normal. Nas doenças neurogênicas, ocorre sobretudo hipotrofia individual ou em grupos de fibras musculares. Nas miopatias inflamatórias, como a dermatopolimiosite, a distribuição das fibras hipotróficas é perifascicular, representando alterações isquêmicas por provável vasculopatia associada.

O estudo do diâmetro das fibras musculares é feito de maneira mais eficaz por meio de técnicas morfométricas que utilizam dispositivos de análise de imagem acoplados ao microscópio de luz, os quais possibilitam a medição do menor diâmetro da fibra muscular. Estes dados facilitam a elaboração de histogramas, demonstrando a variabilidade de diâmetros que auxiliam na caracterização dos diversos processos neuromusculares (Figura 28.12).

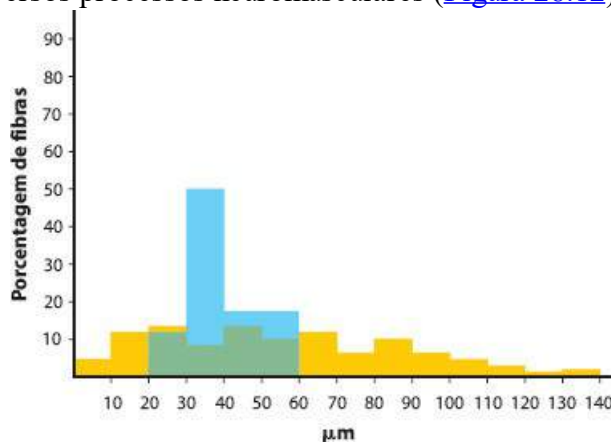



Figura 28.12 Histograma de distribuição das fibras do músculo gastrocnêmio de criança com distrofia muscular progressiva

(fibras de indivíduo-controle estão representadas em barras azuis). No paciente, há grande variação no tamanho das fibras; estas são ora pequenas (hipotróficas ou resultantes de divisão longitudinal), ora hipertróficas, com mais de 120 μm de diâmetro. A grande variabilidade de diâmetros reforça o diagnóstico de doença miopática primária do tipo distrofia muscular.

▸ **Modificações na distribuição dos tipos de fibras.** São encontradas geralmente após treinamento físico prolongado. Atletas especializados em corridas curtas têm predomínio de fibras de contração rápida (tipo 2), enquanto nos fundistas prevalecem as fibras de contração lenta (tipo 1). A análise da distribuição em mosaico das fibras musculares também é importante para o diagnóstico das miopatias e das doenças neurogênicas. A distribuição normal de fibras dos tipos 1, 2A e 2B varia conforme o grupo muscular, porém cada subgrupo representa aproximadamente um terço do total das fibras em cada músculo. Denomina-se *predominância de um subgrupo de fibras* quando este representa mais de 55% do total das fibras. Predominância de fibras do tipo 1 associa-se geralmente a distrofias musculares, enquanto fibras do tipo 2 prevalecem em doenças do neurônio motor. Define-se *deficiência de um subgrupo* quando este representa menos de 10% do total, podendo ser encontrado nas distrofias das cinturas (tipo 1) ou na distrofia do tipo Duchenne (tipo 2A). Deficiência de fibras 2B é achado inespecífico em diversas doenças neuromusculares. Grupos de várias fibras tipos 1 ou 2 representam alteração da inervação normal com provável reinervação colateral, sendo frequentes em doenças neurogênicas de evolução prolongada, como a forma discreta da atrofia muscular espinhal.

▸ **Necrose.** Resulta de agressão aguda intrínseca (defeito na membrana citoplasmática) ou extrínseca (traumatismos, toxinas, isquemia) que determina lesão irreversível do segmento muscular atingido. Ao microscópio, a área afetada perde seu aspecto habitual e transforma-se em massa finamente granular, flocular ou hialina, contendo fragmentos de miofibrilas. Há ainda perda das estriações transversais, picnose nuclear e ativação da resposta do organismo, com liberação de várias substâncias e afluxo de células inflamatórias (Figura 28.13). A patogênese da necrose muscular é variada. Além dos mecanismos gerais discutidos no Capítulo 5, necrose pode ser causada por defeito na membrana sarcoplasmática que permite maior afluxo de íons cálcio e consequente degeneração de miofibrilas e demais organelas, formando massas hialinas retracionais. Em algumas situações, defeitos na membrana não são detectáveis, e o processo degenerativo pode iniciar-se por alteração nas linhas Z (Figuras 28.14 e 28.15).

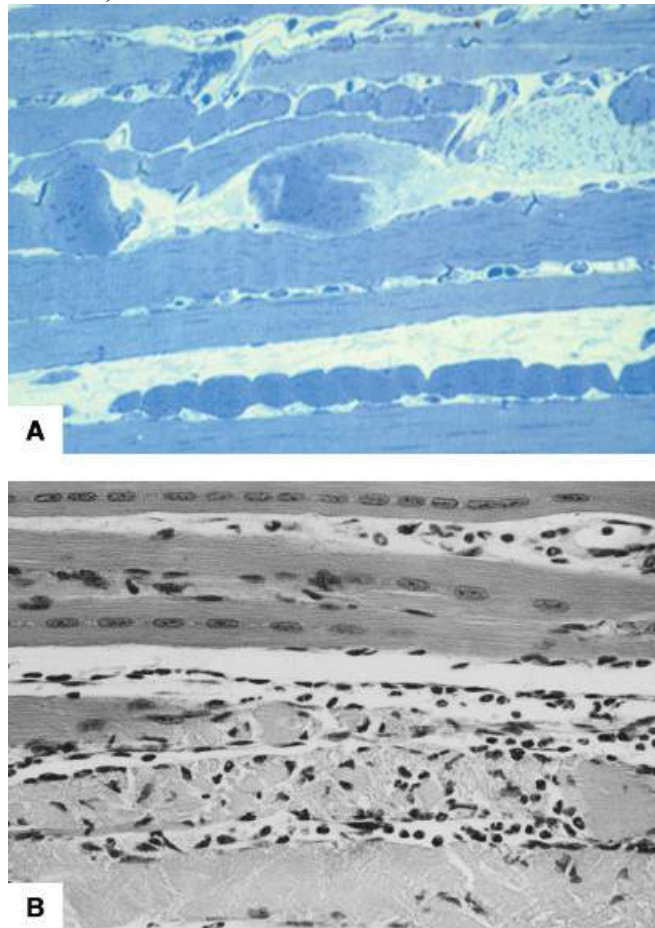



Figura 28.13 A. Corte semifino longitudinal de fibra muscular em necrose corado por azul de toluidina, mostrando perda das estriações transversais, picnose nuclear, edema, floculação do citoplasma e massas retracionais. **B.** Corte de tecido muscular incluído em parafina mostrando fibra longitudinal necrótica, com fragmentação do sarcoplasma e grande afluxo neutrofílico. As fibras adjacentes apresentam acentuada centralização nuclear.

▸ **Regeneração.** Após destruição muscular, é possível algum grau de regeneração graças à preservação da membrana basal e das células satélites, em geral mais resistentes ao agente agressor. A integridade desses dois elementos é indispensável para a regeneração adequada, tendo-se encontrado anormalidades quando as células satélites são lesadas por toxinas ou

radiações ou quando os componentes da membrana basal, inclusive laminina e distrofina, apresentam alterações. Independentemente da causa da necrose, a regeneração muscular segue o mesmo padrão. Inicialmente, os restos celulares são removidos por macrófagos, seguindo-se proliferação de células satélites, com formação e subsequente fusão de mioblastos, até a reconstituição do segmento afetado. As fibras em regeneração são menores e possuem citoplasma basófilo devido à grande quantidade de ácido ribonucleico produzido. Os núcleos são centrais, vesiculosos, com nucléolos por vezes visíveis. Quando a regeneração é eficaz, há recuperação funcional da atividade muscular (Figura 28.16).

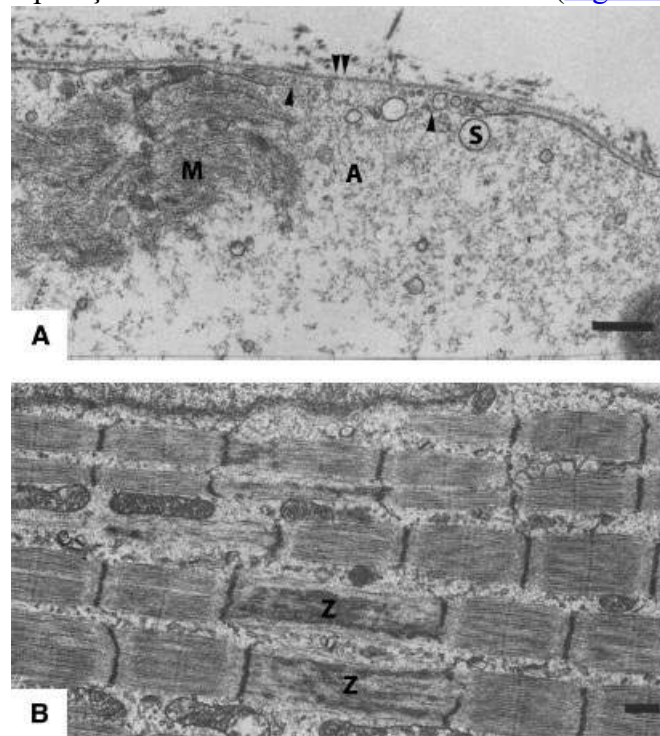



Figura 28.14 Fotomicrografia eletrônica de fibra muscular esquelética em necrose. **A.** Ruptura da membrana citoplasmática (*pontas de setas*), desorganização da estrutura interna com fragmentação de miofibrilas (M) e dilatação do retículo sarcoplasmático (S). Apesar de a fibra estar necrótica, a membrana basal permanece intacta (*seta dupla*), sendo indispensável para guiar a regeneração muscular. **B.** Desestruturação das linhas Z. Barra = 1 µm.

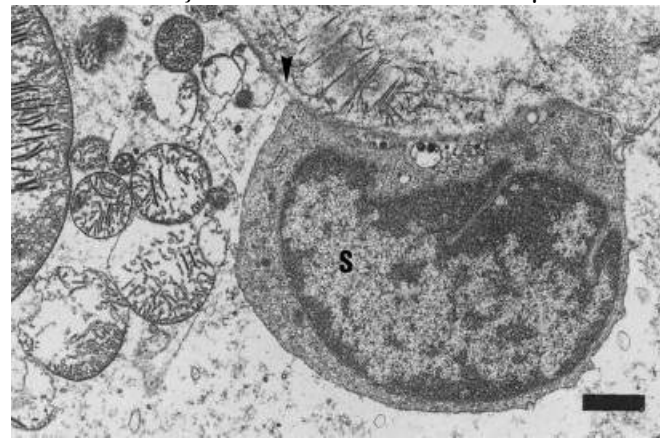



Figura 28.15 Fotomicrografia eletrônica de fibra muscular necrótica mostrando mitocôndrias anormais, tumefeitas, com cristas fragmentadas e floculação das fibrilas sarcoplasmáticas. Apesar da necrose, a membrana basal permanece intacta (*ponta de seta*), e as células satélites (S) – mioblastos em repouso – também persistem íntegras. Barra = 1 µm.

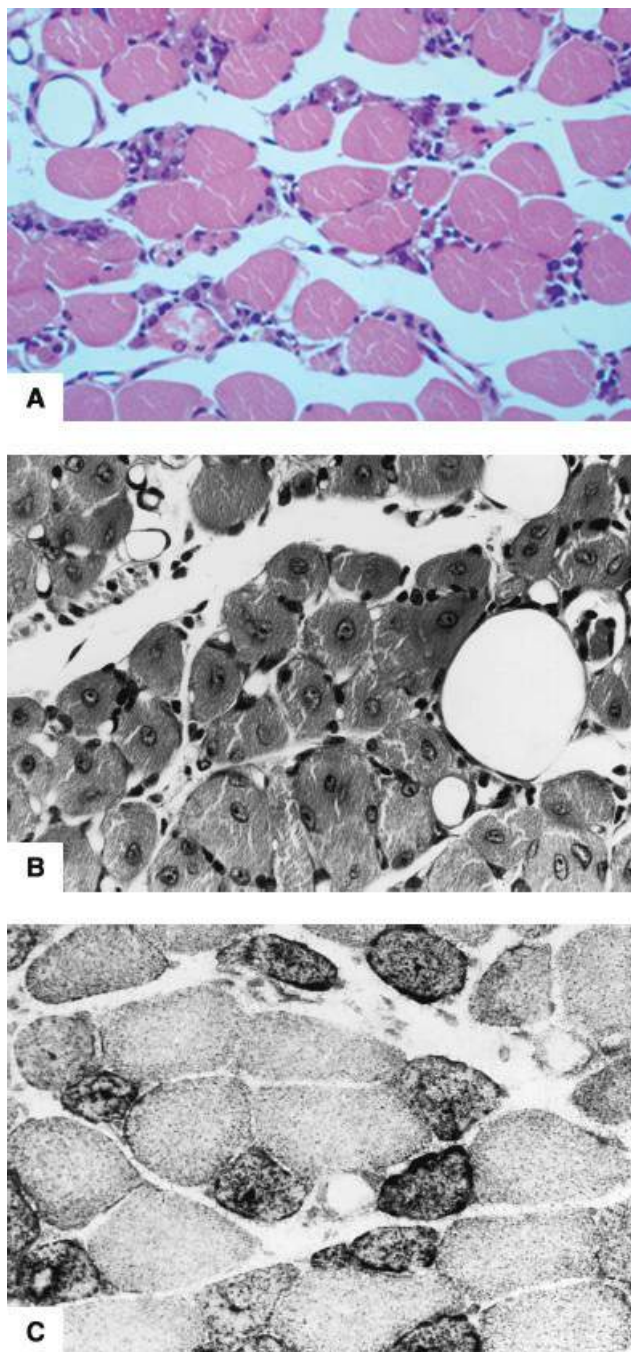
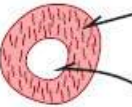
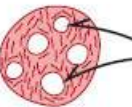
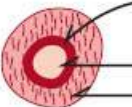
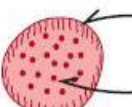
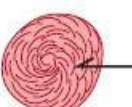
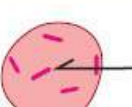



Figura 28.16 A. Fibras musculares em regeneração, após necrose causada por toxina exógena. As fibras são menores do que as normais residuais, têm forma arredondada e citoplasma azulado devido a estímulo para a síntese de RNA com o objetivo de reparação celular. **B.** Fibras em regeneração com acentuada internalização nuclear, sendo os núcleos vesiculosos com nucléolos evidentes. **C.** Fibras regenerativas com aumento da enzima oxidativa *SDH* (histoquímica de tecido muscular congelado em nitrogênio líquido).

▸ **Alterações intersticiais.** A resposta do organismo a necrose e a degenerações inclui, entre outros, afluxo de células inflamatórias, mono e polimorfonucleares. Quando a regeneração celular é deficiente, ocorre substituição do tecido muscular por tecidos conjuntivo e adiposo, constituindo a *infiltração fibroadiposa*.

▸ **Alterações citoarquiteturais.** São representadas por modificações do aparelho miofibrilar, das organelas (p. ex., mitocôndrias) e dos núcleos das fibras musculares. Seu conhecimento no estudo da patologia muscular é importante, pois, às vezes, definem entidades clínicas com sintomatologia e evolução características. Muitas delas são evidenciáveis ao microscópio de luz, enquanto outras são vistas somente ao microscópio eletrônico (Figuras 28.17 e 28.18).

Situação	Posição dos núcleos	Corte Transversal	Corte Longitudinal
Normal	Periféricos		
Regeneração	Centrais e vesiculosos		
Distrofia miotônica	Centrais em fileira		
Desnervação	Picnóticos e aglomerados (sacos nucleares)		

Figura 28.17 Esquema sobre as alterações nucleares básicas nas doenças neuromusculares.

Tipo/doença	Fibra afetada	Descrição	Representação esquemática
Eixo central (*central core*)/ *central core disease*	+ tipo 1	Falha grande no citoplasma devida a ausência de atividade mitocondrial, oxidativa e glicolítica	Aspecto miofibrilar e oxidativo preservado; Falha central
Minieixo (*minicore*)/ *minicore disease*	+ tipos 1 e 2	Falhas pequenas e múltiplas, circunscritas, da atividade oxidativa e desorganização miofibrilar	Falhas irregulares e menores
Fibras em alvo/ desnervação e neuropatias	+ tipo 1	Apresentam três zonas distintas, sendo a central sem atividade oxidativa, intermediária com grande atividade e periférica normal	Zona intermediária fortemente positiva; Zona central pálida; Zona periférica normal
Fibras em saca-bocado/ miopatias	+ tipo 1	Focos irregulares de interrupção do padrão miofibrilar	Falhas enzimáticas irregulares tipo saca-bocado
Fibras anulares/ distrofia e desnervação	tipos 1 e 2	Alteração na orientação do aparelho miofibrilar externo	Miofibrilas periféricas transversais; Miofibrilas centrais longitudinais
Fibras turbilhonadas/ distrofias	tipos 1 e 2	Aspecto hiliano e turbilhonado	Miofibrilas em arranjo turbilhonado
Corpos nemalínicos/ miopatia nemalínica	tipos 1 e 2	Anormalidade da linha Z com fragmentação e formação de corpúsculos eletrodensos	Acúmulo de corpúsculos alongados eletrodensos e vermelhos ao tricrômico de Gomori

Figura 28.18 Esquema das principais alterações citoarquiteturais nas doenças neuromusculares.

▸ Doenças neuromusculares

▸ Doenças musculares neurogênicas

Este grupo de afecções (Figura 28.19) é constituído por diversas entidades classificadas de acordo com a distribuição da fraqueza muscular, progressão da doença, fatores etiológicos e aspectos genéticos; seu substrato morfológico comum é caracterizado pela interrupção da inervação motora normal (desnervação) e tentativa de reinervação colateral (Quadro 28.2).

■ Doenças do neurônio motor

Trata-se de processos patológicos de etiologia desconhecida que resultam em destruição do corpo dos neurônios motores

do córtex cerebral, do tronco encefálico ou da medula espinhal, manifestando-se com quadro clínico de fraqueza muscular progressiva, geralmente distal, diminuição da massa muscular e sinais de interrupção da inervação motora do neurônio inferior (fasciculações) ou superior (espasticidade e hiper-reflexia). Nas doenças do neurônio motor, as fibras musculares sofrem hipotrofia neurogênica com redução volumétrica, adquirem contorno angulado e formam agrupamentos nucleares. Inicialmente, a distribuição das fibras lesadas é aleatória; mais tarde, surge hipotrofia em pequenos e grandes grupos. Em preparações histoquímicas, observam-se fibras tipos 1 e 2 hipotrofiadas fortemente positivas para NADH-TR (nicotinamida adenina dinucleotídeo tetrazólio redutase). Durante a evolução, pode ocorrer reinervação colateral formando grupos de fibras com um mesmo subtipo histoquímico. Experimentos em animais demonstram que as fibras desnervadas voltam a expressar NCAM (*neural cell adhesion molecule*), a qual pode funcionar como sinalizadora para a reinervação colateral efetiva (Figura 28.20).

Muitos estudos demonstram o papel de fatores genéticos, lesão excitotóxica pelo glutamato, deficiência de fatores neurotróficos e autoanticorpos contra canais de cálcio como elementos que contribuem para o desenvolvimento desse grupo de doenças. Cerca de 5 a 10% dos casos são de herança autossômica dominante. Nos casos familiares, as manifestações clínicas aparecem até 10 anos antes do que nas formas esporádicas da doença. Nas formas familiais existem, em até 25% dos casos, mutações em 21q, loco do gene *SOD1* (Cu/Zn SOD), cujos produtos participam na remoção de radicais livres de O_2. As principais doenças desse grupo estão descritas a seguir.

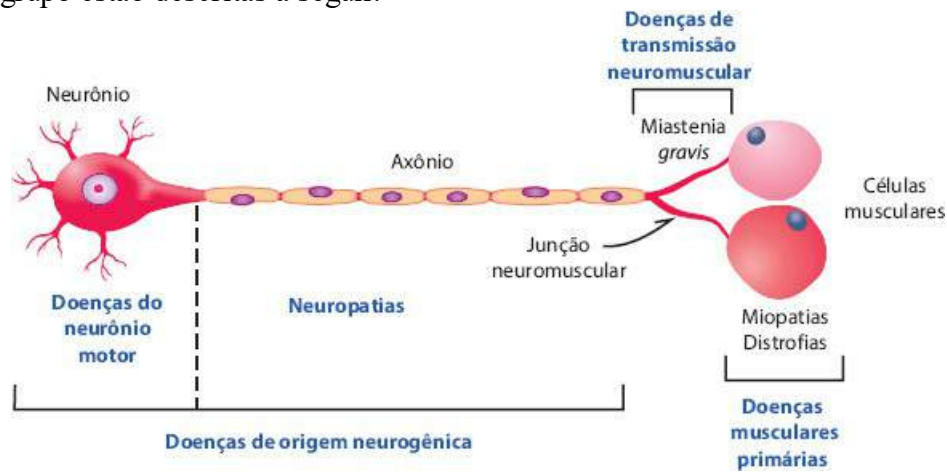



Figura 28.19 Representação esquemática da unidade motora e sua relação com os principais grupos de doenças neuromusculares.

Quadro 28.2 Classificação das doenças musculares neurogênicas
1. Doenças do neurônio motor
Esclerose lateral amiotrófica
Atrofia muscular progressiva
Paralisia bulbar progressiva
Esclerose lateral amiotrófica: familial e esporádica
Atrofia muscular espinhal (AME)
Atrofia muscular espinhal tipo 1 (Werdnig-Hoffmann)
Atrofia muscular espinhal tipo 2
Atrofia muscular espinhal tipo 3 (Kugelberg-Welander)
Doença de Kennedy
Doença de Charcot-Marie-Tooth (neuropatia hereditária sensitivomotora tipo II)
Artrogripose múltipla congênita
Síndrome *stiff-man*
Outras lesões da medula espinhal
Traumatismo, isquemia, tumores, irradiação e infecções

2. **Doenças dos nervos periféricos e raízes nervosas (ver Capítulo 26)**

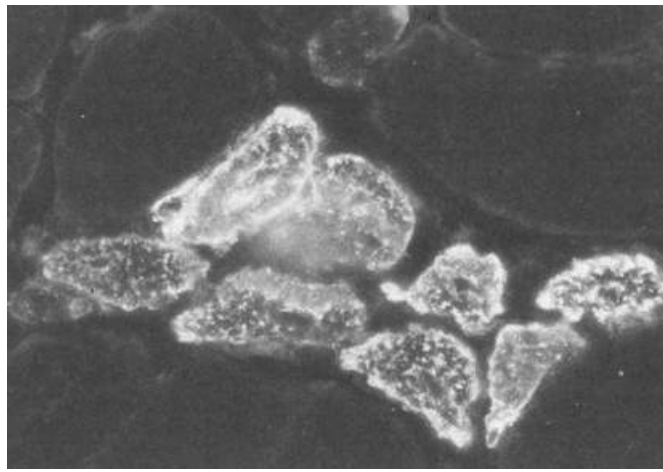



Figura 28.20 Corte em criostato de músculo de membro posterior de camundongo submetido a secção do nervo ciático tratado por imunofluorescência para NCAM (molécula de adesão neurocelular). As fibras hipotróficas, pequenas e anguladas, apresentam forte positividade citoplasmática e sobretudo na membrana, sugerindo participação ativa dessa molécula como sinalizadora da reinervação colateral.

Esclerose lateral amiotrófica

A esclerose lateral amiotrófica corresponde à forma mais comum de doença do neurônio motor, sendo responsável por cerca de 60% dos casos. Essa designação foi inicialmente proposta por Charcot, em 1874, para descrever a associação de atrofia muscular e gliose da coluna lateral da medula espinhal devido a degeneração axonal por perda neuronal progressiva. A doença pode ser familial (10% dos casos, com herança autossômica dominante) ou esporádica. O início das manifestações é ao redor de 50 anos de idade, havendo fraqueza progressiva dos membros e da musculatura bulbar, seguida de fraqueza da musculatura torácica e do diafragma, que leva a problemas respiratórios. Cerca de 50% dos pacientes falecem em três anos após o início do quadro, e 90%, em até cinco anos. Em estudos de necrópsia, encontra-se atrofia das raízes anteriores da medula espinhal devido à perda neuronal. Nos músculos, há atrofia de fibras tipos I e II, que formam grupos de fibras anguladas. Outras alterações, inclusive fibras em alvo, hipertrofia e reinervação colateral, também podem ser vistas.

A doença acomete indivíduos adultos, tem progressão lenta e insidiosa e pode afetar grupos musculares proximais. Na fase tardia, surge incapacidade física geral. As formas clínicas da doença conhecidas como esclerose lateral amiotrófica, atrofia muscular progressiva e paralisia bulbar são artificiais e expressam o núcleo motor afetado predominantemente, sendo comum que um mesmo paciente apresente quadro clínico superponível a várias delas no decorrer do processo.

Atrofia muscular espinhal

A atrofia muscular espinhal (AME) é doença neurogênica hereditária caracterizada por destruição do neurônio motor inferior e dos núcleos motores de nervos cranianos, resultando em fraqueza muscular proximal sem espasticidade. A entidade pode ser classificada de acordo com: (1) idade de início: infantil, juvenil e adulta; (2) distribuição da fraqueza muscular: proximal, distal, complexa; (3) progressão e gravidade: aguda (rapidamente progressiva até a morte) ou crônica (lentamente progressiva); (4) padrão de herança: autossômica recessiva, autossômica dominante e recessiva ligada ao X. Com base nesses elementos, são reconhecidas três variantes da doença (Quadro 28.3).

A AME tipo 1 pode estar associada a artrogripose congênita, causa hipotonia neonatal (*floppy baby syndrome*) e leva a fraqueza muscular grave e progressiva que afeta membros e respiração; a morte ocorre em geral quatro a seis semanas após o início da falência respiratória. As manifestações da AME tipo 2 iniciam-se entre três e 15 meses de vida, cursando com contraturas e escoliose; a sobrevida é superior a quatro anos. A AME tipo 3, que se inicia entre dois e 17 anos de idade, causa atrofia e fraqueza dos músculos proximais dos membros. Tardiamente, pode haver comprometimento dos músculos distais dos membros e da respiração. Os pacientes em geral sobrevivem após a adolescência. A doença pode provocar também contraturas e escoliose.

Quadro 28.3 Formas clínicas da atrofia muscular espinhal
Atrofia muscular espinhal tipo 1 (Werdnig-Hoffmann)
Pode estar associada ou não a artrogripose congênita
Causa hipotonia neonatal (*floppy baby syndrome*)
Fraqueza muscular grave e progressiva afetando membros e respiração
Morte em 4 a 6 semanas de falência respiratória

Atrofia muscular espinhal tipo 2
Início entre 3 e 15 meses de vida
Sobrevida acima de 4 anos
Causa contraturas e escoliose
Atrofia muscular espinhal tipo 3 (Kugelberg-Welander)
Início entre 2 e 17 anos de idade
Causa atrofia e fraqueza dos músculos proximais dos membros
Envolvimento tardio dos músculos distais dos membros e da respiração
Sobrevida acima da adolescência
Pode causar contraturas e escoliose

A doença de Kennedy é de herança recessiva ligada ao cromossomo X de início tardio e tem apresentação clínica distinta das formas proximais de AME. Os pacientes podem desenvolver fasciculação da língua e da face, disfagia e disartria. Além disso, ginecomastia e atrofia testicular são comuns. A longevidade é normal.

Nas diversas formas de AME, o quadro morfológico é de atrofia muscular neurogênica, em que se encontram agrupamentos de fibras tipo-específicas predominando nas formas de evolução lenta e benigna, pois há reinervação colateral efetiva (Figura 28.21).

As formas que acometem recém-nascidos apresentam-se como síndrome da criança hipotônica (*floppy baby syndrome*), na qual o paciente é incapaz de manter o tônus da cabeça ou dos membros. Nesses casos, a biópsia muscular mostra grandes grupos de fibras musculares atróficas em meio a outras preservadas. Nas fases iniciais do processo, o quadro histológico pode ser de difícil caracterização porque as alterações são inespecíficas.

Doença de Charcot-Marie-Tooth

Na forma neuronal da doença de Charcot-Marie-Tooth, há perda de neurônios na coluna anterior da medula espinhal aliada a perda sensitiva; surge atrofia muscular distal com desnervação e reinervação, com quadro similar ao da AME tipo III.

Artrogripose múltipla congênita

Doença com incidência estimada de 1/10.000 nascimentos vivos, caracteriza-se por recém-nascidos com contraturas articulares em pelo menos duas áreas diferentes. A doença pode resultar de imobilidade fetal intraútero por fatores externos (p. ex., oligodrâmnio) ou fazer parte de uma série de síndromes complexas que afetam o tecido muscular fetal.

Síndrome *stiff-man*

Doença rara caracterizada por rigidez progressiva e desconforto axial que evolui com comprometimento da musculatura das cinturas escapular e pélvica. Deformidades espinhais resultam em dificuldade de deambulação. A eletromiografia mostra atividade motora contínua. Os pacientes apresentam muitas vezes autoanticorpos antidescarboxilase do ácido glutâmico (GAD) no soro e no liquor. A doença parece resultar de inibição da ação de neurônios GABAérgicos.

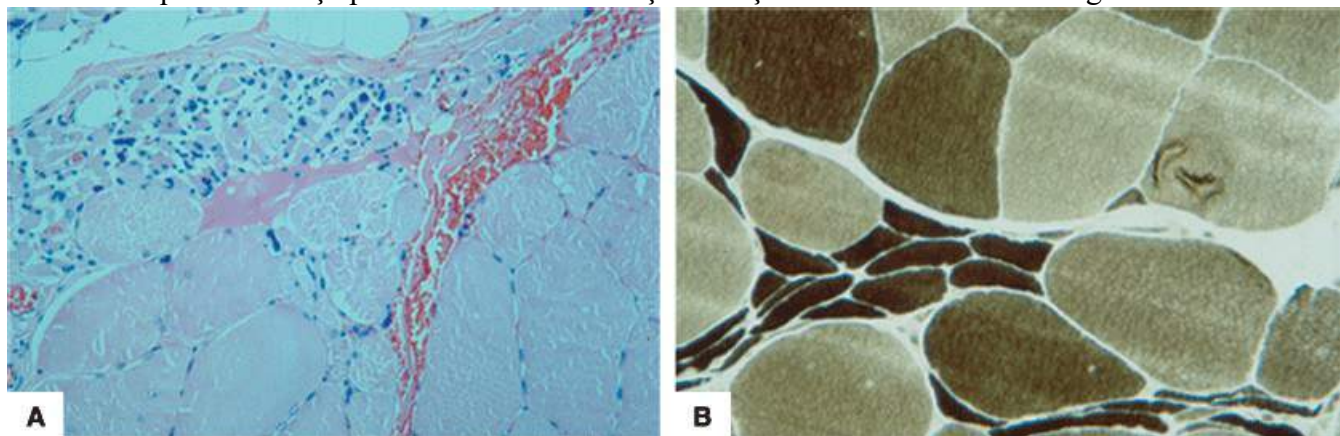



Figura 28.21 Atrofia muscular espinhal. Corte histológico de músculo congelado. **A.** Inúmeras fibras hipotróficas, com núcleos picnóticos, por vezes aglomerados. A distribuição das fibras hipotróficas e desnervadas é aleatória, afetando ora fascículos, ora fibras individuais. **B.** Miosina ATPase, pH = 9,4, mostrando perda do padrão normal em mosaico ou “tabuleiro de xadrez”, que foi substituído por agrupamentos de fibras tipo-específicas próprias do processo de reinervação colateral encontradas em doenças com desnervação crônica.

■ Neuropatias periféricas

São doenças dos nervos periféricos que resultam de lesão do axônio ou da mielina, o que leva a fraqueza muscular distal e simétrica, além de distúrbios sensitivos. Tais doenças constituem grupo heterogêneo de afecções resultantes de: (a) síndromes hereditárias; (b) afecções sistêmicas como diabetes melito, hanseníase, uremia, amiloidose, alcoolismo, neoplasias, toxinas e drogas. Nos músculos, as neuropatias causam hipotrofia de fibras de todos os tipos (1, 2A e 2B), com pouca hipertrofia compensatória; além disso, surgem pequenos grupos de fibras com sinais de reinervação colateral. Para mais detalhes sobre as neuropatias, ver Capítulo 26.

■ Doenças da junção neuromuscular

A junção neuromuscular e suas organelas podem ser sede de diversas afecções neuromusculares (Figuras 28.22 e 28.23), destacando-se as descritas a seguir.

Miastenia *gravis*

Trata-se de distúrbio autoimune adquirido, caracterizado por transtorno na transmissão neuromuscular devido à ação de anticorpos circulantes antirreceptores pós-sinápticos da acetilcolina, o que resulta em deficiência desta na placa terminal motora (defeito pós-sináptico).

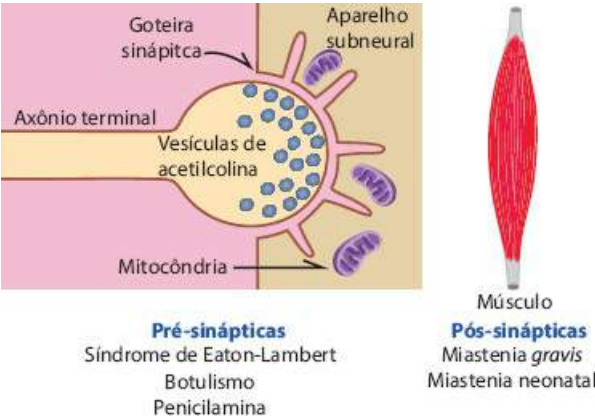



Figura 28.22 Esquema da junção neuromuscular e suas principais afecções.

Nos EUA, a prevalência de miastenia *gravis* é de 1:25.000 indivíduos. A doença acomete predominantemente mulheres com idade entre 20 e 30 anos. Cerca de 85% dos pacientes apresentam fraqueza e fadiga musculares generalizadas dos músculos esqueléticos e 15% mostram alterações nas musculaturas extraocular e palpebral. Há períodos de remissão e de exacerbação espontâneas. Cerca de 10% dos pacientes têm, concomitantemente, timoma.

A biópsia muscular raramente é realizada, pois na grande maioria dos casos o quadro clínico e as provas terapêuticas estabelecem o diagnóstico. Histologicamente, encontram-se hipotrofia das fibras tipo 2 e focos ocasionais de infiltrado linfocitário, além de alterações no padrão da junção neuromuscular à microscopia eletrônica, como simplificação das pregas pós-sinápticas e redução do número de receptores de acetilcolina na membrana sarcoplasmática.

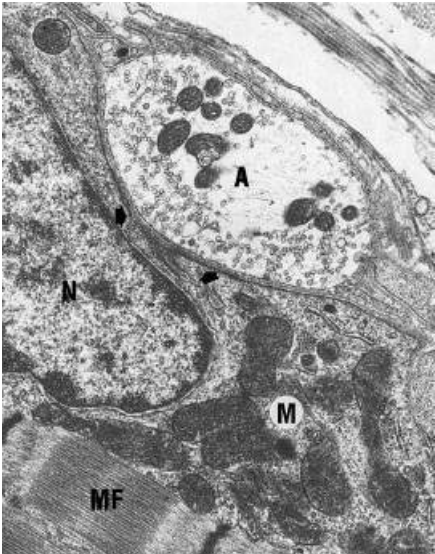



Figura 28.23 Fotomicrografia eletrônica de músculo mostrando simplificação e hipotrofia das pregas pós-sinápticas (*setas*) e simplificação excessiva do aparelho subneural. O axônio terminal (A) está preservado e possui muitas mitocôndrias e vesículas sinápticas. Na célula muscular, há grande concentração de mitocôndrias (M). Núcleo (N) e miofibrilas (MF) estão preservados (ampliado 36.000 ×).

Síndrome miastênica de Lambert-Eaton

Doença de natureza autoimune, deve-se a autoanticorpos que causam anormalidades nos canais de cálcio sensíveis a voltagem nas terminações nervosas motoras (defeito pré-sináptico). À microscopia eletrônica, encontram-se atrofia e

degeneração nas pregas do terminal pré-sináptico. A doença pode apresentar-se também como manifestação paraneoplásica, associada sobretudo ao carcinoma pulmonar de pequenas células. As manifestações clínicas incluem fraqueza e fadiga musculares que afetam principalmente os músculos dos membros, além de diminuição de reflexos tendinosos. Muitos pacientes apresentam graus variados de disfunção autonômica, como secura na boca, constipação intestinal, impotência, sudorese reduzida, hipotensão ortostática e reflexos pupilares alterados.

Neuromiotonia adquirida

Também conhecida como síndrome de Isaac, a neuromiotonia adquirida caracteriza-se por rigidez muscular, cãibras, fraqueza e movimentos musculares ondulantes. A doença deve-se a atividade muscular espontânea estimulada pelos nervos periféricos. Os pacientes podem apresentar hipertrofia das panturrilhas, aumento da sudorese e transtornos psicológicos. O diagnóstico é feito por eletromiografia, que sugere redução de canais de potássio que controlam a excitabilidade dos nervos periféricos. A melhora com imunossupressores sugere etiologia autoimune, podendo ser também manifestação paraneoplásica.

■ Miopatias primárias

A maioria das *doenças musculares primárias* ou *miopatias primárias* é causada por defeitos genéticos. Na era pré-molecular, tais doenças eram classificadas principalmente por suas características clínicas, eletrofisiológicas e anatomopatológicas. Atualmente, com os métodos diagnósticos existentes, foi possível melhor entendimento da patogênese dessas doenças e, consequentemente, melhor caracterização delas. Com mais recursos disponíveis para avaliação dos transtornos, a classificação das doenças musculares primárias sofreu várias modificações na última década, sendo hoje classificadas com base no defeito molecular primário (Quadro 28.4).

Quadro 28.4 Principais miopatias primárias, formas de transmissão, defeitos genéticos associados, anormalidades protei
achados anatomopatológicos

Denominação	Modo de transmissão	Defeito genético	Alteração proteica	Aspectos clínicos	A a
I. DOENÇAS ASSOCIADAS A DEFEITOS NO SARCOLEMA E NA MATRIZ EXTRACELULAR					
1. Distrofinopatias					
Distrofia muscular tipo Duchenne	Recessiva ligada ao X	Deleção de Xp21	Ausência da distrofina	Início nos primeiros anos de vida. O paciente apresenta dificuldade para andar, subir escadas e atividades físicas; tendência a quedas; aumento de CPK; aumento das panturrilhas; pode apresentar envolvimento cardíaco e diminuição do coeficiente intelectual. Evolução progressiva levando a incapacidade e a óbito na segunda e terceira décadas da vida	N v f c c r r r i e c
				Início na segunda década de vida. Manifestações	S

Distrofia muscular tipo Becker		Deleção de um dos alelos de Xp21	Pouca distrofina	similares às de Duchenne, porém com sintomas mais discretos; benigna e de evolução lenta	c I p
2. Sarcoglicanopatias					
Distrofia das cinturas	Autossômica recessiva	Deleção de 17q12-21 ou 4q12 ou 13q13 ou 5q33	Ausência de sarcoglicanos e perda da função do complexo tetramérico	Início na segunda ou terceira década de vida. Acomete ambos os gêneros. Cintura pélvica inicialmente afetada; poupa músculos faciais. Evolução lenta	C g t c f r c
3. Disferlinopatias					
Miopatia de Miyoshi	Autossômica recessiva	Deleção ou substituição de *DYSF* 2p13	Redução ou ausência de disferlinas	Início na segunda década de vida. Fraqueza da musculatura distal dos MMII	A f t r
Distrofia da cintura dos membros tipo 2B	Autossômica recessiva	Deleção ou substituição de *DYSF* 2p13	Redução ou ausência de disferlinas	Fraqueza da musculatura proximal dos MMII	
4. Caveolinopatias					
Distrofia da cintura dos membros tipo 1C	Autossômica dominante	Deleções no gene *cav-3*	Grande redução da caveolina-3	Início por volta de cinco anos. Hipertrofia da panturrilha; discreta a moderada fraqueza nos músculos proximais, cãibras após exercício	A i
5. Mutações no gene da laminina a2					
Miopatia resultante de mutações no gene da laminina α2	Autossômica recessiva	Mutação em 6q22-23	Ausência de laminina α2	Início no primeiro ano de vida. Hipotonia e fraqueza proximal dos membros. Graus variáveis de contraturas articulares	A c c c a e
6. Mutações do gene do colágeno VI					
		Deleção/substituição	Ausência de	Início até a segunda década de vida. Contraturas de flexão, congênitas e não	V f e

Miopatia de Bethem	Autossômica dominante	dos genes a1, 2 ou 3 em 2q37	proteínas do colágeno VI a1, 2 ou 3	progressivas em tornozelos, cotovelos e articulações interfalangianas. Níveis normais de CPK sérica	a e c c
II. DISTÚRBIOS NAS MIOFIBRILAS E NAS PROTEÍNAS INTERNAS DO MIOESQUELETO					
1. Actinopatias					
Miopatia relacionada com a actina		Gene *ACTA* 1	Defeitos na actina	Semelhantes aos das nemalinamiopatias. Apresenta-se sob duas formas: com curso rápido e morte precoce e tipo benigno caracterizado por fraqueza muscular e insuficiência respiratória	A f
2. Doença das zonas centrais					
Miopatias tipo *centro-core*	Autossômica dominante	Gene receptor da rianodina no cromossomo 19q	Defeito no receptor da rianodina	Redução dos movimentos fetais e apresentação de nádegas. São comuns hipotonia e atraso do desenvolvimento motor. Dificuldade para subir escadas, correr e se levantar do chão. Fraqueza facial discreta, fraqueza dos flexores do pescoço e dos músculos proximais dos membros. As pernas são mais afetadas do que os braços; luxação congênita do quadril, escoliose e pé cavo	F c e r c T p f r r a l
3. Desminopatia					
Miopatia relacionada com a desmina	Autossômica dominante	Deleção no gene *CRYAB* e no gene da desmina	Acúmulo intracelular de desmina	Fraqueza da musculatura distal	A
4. Deficiência de plectina					

Miopatia relacionada com a depleção de plectina	Autossômica recessiva	Gene *PLEC 1*, cromossomo 8q24	Deficiência de plectina	Manifesta-se no primeiro ano de vida e caracteriza-se pelo aparecimento de bolhas na pele e nas mucosas, com envolvimento muscular progressivo, da infância até a quarta década. Fraqueza profunda que afeta face, região extraocular, membros e músculos do tronco	
5. Alterações nos componentes da nemalina					
Miopatia nemalínica	Autossômica dominante	Mutações nos genes *ACTA 1* ou *TPM 3*	Alterações nos componentes da nemalina: TPM 3 (α-tropomiosina), NEB (nebulina), TNNT 1 (troponina T lenta) e ACTA 1 (α-actina)	Três formas: forma neonatal, da segunda infância e da idade adulta. Manifesta-se mais comumente na lactância e na segunda infância, com atraso no desenvolvimento motor e anormalidades esqueléticas	
	Autossômica recessiva	Mutações nos genes *NEB* ou *TNNT 1*			
6. Deficiência de teletonina					
Distrofia muscular das cinturas dos membros tipo 2 B	Autossômica recessiva	Gene da teletonina no cromossomo 17q11-12	Deficiência de teletonina	Início dos dois aos 15 anos de vida. Dificuldade para andar sobre os calcanhares é relatada como o primeiro sinal. Fraqueza dos músculos proximais dos braços, assim como distais e proximais das pernas, são os achados clínicos principais. Músculos extraoculares e faciais são	

				poupados	
7. Miotilinopatias					
Distrofia muscular das cinturas dos membros tipo 1 A	Autossômica dominante	Cromossomo 5q31	Redução ou ausência da miotilina	Fraqueza muscular progressiva. Na forma alélica, fraqueza das pregas vocais e faríngea	A c v p f c
8. Depleção da cadeia pesada da miosina					
Síndrome de depleção da cadeia pesada da miosina				Miopatia quadriplégica. Fraqueza flácida dos membros e dos músculos respiratórios em indivíduos que receberam altas doses de glicocorticoides ou bloqueadores neuromusculares	V c s n s n
9. Depleção da cadeia pesada da miosina 2A					
Miopatia autossômica dominante da cadeia pesada da miosina 2 A	Autossômica dominante	Mutação no cromossomo 17p13	Disfunção da miosina	Contraturas congênitas das articulações, as quais normalizam durante a infância; oftalmoplegia externa e predominância de atrofia e fraqueza dos músculos proximais	A e c c i f
III. DOENÇAS ASSOCIADAS A ANORMALIDADES MIONUCLEARES					
1. Defeitos da membrana nuclear					
Emerina (Emery-Dreifuss)	Recessiva ligada ao X	Mutação no gene da emerina	Defeitos na emerina	Início na infância, com fraqueza umerofibular, contraturas do cotovelo, tornozelo e pescoço; cardiomiopatia, com bloqueio atrioventricular	A c n
Laminas A/C	Autossômica dominante	Mutação no gene da lamina A/C (*LMNA*)	Defeitos na lamina A/C	Hipertrofia do músculo quadríceps e do músculo extensor curto do polegar	A c n
				Fraqueza muscular	

Distrofia muscular das cinturas dos membros associada a distúrbios da condução atrioventricular	Autossômica dominante	Mutação no gene da lamina A/C (*LMNA*) no cromossomo 1q11-21	Defeitos na lamina A/C	proximal simétrica dos MMII; gradualmente, afeta MMSS. Arritmias e distúrbios da condução atrioventricular	A c n
2. Anormalidades na posição do núcleo					
Miopatia centronuclear	Ligada ao X	Gene no cromossomo Xq28	Defeito na miotubularina	Apresenta-se sob três formas: neonatal, fim da lactância e início da segunda infância e início da idade adulta	F c f c u
IV. DOENÇAS ASSOCIADAS A DEFEITOS DE CANAIS IÔNICOS E TRANSPORTADORES DE ÍONS					
1. Miotonias relacionadas com os canais de Na+ e Cl–					
Miotonia congênita de Becker	Autossômica recessiva	Gene *CLCN 1*, cromossomo 7q35	Perda funcional do canal de Cl–	Início na infância, com miotonia generalizada, hipertrofia muscular, fraqueza transitória e aumento da temperatura corporal	F n
Miotonia congênita de Thonsen	Autossômica dominante	Gene *CLCN 1*, cromossomo 7q35	Efeito dominante negativo no canal de Cl–	Início na adolescência, com miotonia generalizada e hipertrofia muscular moderada	F n
Miotonia agravada por K+	Autossômica dominante	Gene *CSN4A*, cromossomo 17q23	Ganho funcional da subunidade alfa do canal de Na+	Distúrbio congênito com início na idade adulta, com miotonia generalizada, agravada pela administração de K+	F n
Paramiotonia congênita	Autossômica dominante	Gene *CSN4A*, cromossomo 17q23	Ganho funcional da subunidade alfa do canal de Na+	Início na infância, miotonia paradoxal, rigidez muscular induzida pelo frio seguida por fraqueza e paralisia	F n
2. Fraqueza episódica discalêmica					
				Início na infância;	F

Paralisia periódica hipercalêmica (HyperPP)	Autossômica dominante	Gene *SCN4A*, cromossomo 17q23	Ganho funcional da subunidade alfa do canal de Na+	episódios de fraqueza com hipercalemia durante as crises, miotonia
Paralisia periódica hipocalêmica (HypoPP)	Autossômica dominante	Gene *CACNA 1S*, cromossomo 1q32	Perda funcional da subunidade a1 do canal de Ca++	Início na adolescência, com episódios de fraqueza e hipocalemia
		Gene *SCN 4A*, cromossomo 17q23	Perda funcional da subunidade a1 do canal de Na+	
		Gene KCNE 3, cromossomo 11q13-14	Perda funcional da subunidade b do canal de K+	

V. MIOPATIAS POR DEFEITOS NO COMPLEXO MOLECULAR

Distrofiaoculofaríngea	Autossômica recessiva ou dominante	Mutação no gene que codifica uma polimerase ou a poliadenina, proteína nuclear envolvida na adenilação do RNAm (cromossomo 14q)	O mecanismo de ação pode ser o acúmulo de RNAm no núcleo das células musculares	Início tardio, com ptose ou disfagia entre quarta e sexta décadas da vida. Fraqueza discreta do pescoço e dos membros. Preservação das reações pupilares à luz e à acomodação
Distrofiamiotônica	Autossômica dominante	Expansão de CTG no gene *DMPK* do cromossomo 19q	–	Inicia da segunda à quarta décadas, com miotonia do pulso e fraqueza dos músculos flexores dos dedos, pescoço e músculos faciais. A musculatura das cinturas escapular e pélvica é afetada posteriormente. Ptose, fraqueza facial, do pescoço e músculos distais dos membros. Pode afetar também coração, cérebro e olhos. Miotonia presente. Classificada em DM1 e DM2 conforme o

					substrato genético	
Distrofia muscular fascioescápuloumeral	Autossômica dominante	Deleção da heterocromatina telomérica no cromossomo 4q35			Inicia-se na infância ou no começo da idade adulta. Na maioria dos casos, fraqueza facial é a primeira manifestação, aparecendo como incapacidade para sorrir, assobiar ou fechar completamente os olhos. Fraqueza da cintura escapular que evolui para fraqueza da cintura pélvica. A evolução da doença é lenta e progressiva	M a a c s i n
VI. DISTÚRBIOS DO CATABOLISMO						
1. Alterações lisossômicas						
Síndrome da deficiência da α-glicosidase		17q21-23		Deficiência de α-glicosidase ou deficiência do armazenamento do glicogênio tipo II (AMD e	As várias mutações resultam em apresentação clínica variada da doença, incluindo distúrbio infantil (doença de Pompe), doença infantil não clássica, doença da infância, doença da juventude e a forma adulta. Infantil: hipotonia grave nos músculos esqueléticos e cardíaco. Morte por insuficiência cardiorrespiratória no primeiro ano. Infantil não clássica: menor gravidade da cardiopatia, com sobrevida mais longa quando realizada ventilação mecânica e	S n a c

			GSDII, respectivamente)	nutrição suplementar. Infância: forma mais grave da doença tardia e pode se confundir com distrofia muscular de Duchenne. Dificuldade para andar que se inicia em torno do segundo ao terceiro ano de idade. As crianças morrem por falência respiratória na juventude. Adulta: os pacientes começam a apresentar fraqueza muscular em torno da segunda ou terceira década de vida	
Deficiência de LAMP 2 (proteína da membrana de lisossomos)	Dominante ligada ao X	Xq24	Deficiência de LAMP 2 (principal glicoproteína da membrana lisossômica)	Cardiomiopatia hipertrófica, miopatia e retardo mental. Pode afetar outros órgãos além dos músculos: rins, fígado, pâncreas, intestino grosso, timo e baço	
Miopatia ligada ao X com autofagia excessiva	Ligada ao X	Xq28	Autofagia excessiva	Os pacientes não conseguem acompanhar colegas em corridas e escaladas. Deambulação é preservada até 50 a 60 anos. Expectativa de vida semelhante à da população geral	
2. Alterações proteolíticas					
				Calpainopatias pertencem ao grupo de doenças referidas como	

Defeito na proteólise não lisossômica: deficiência de calpaína 3	Autossômica dominante (LGMD-1A e 1E) ou recessiva (LGMD 2A-2H)		Deficiência de calpaína 3	distrofia muscular da cintura dos membros (LGMD). Músculos das cinturas pélvica e peitoral são preferencialmente afetados e a média de idade de início das manifestações é de 3 a 12 anos	N d e a 1
VII. MIOPATIAS QUE AFETAM O METABOLISMO ENERGÉTICO					
1. Doenças relacionadas com metabolismo energético					
Doença de McArdle	Autossômica recessiva	11q13	Ausência funcional da glicofosforilase (enzima responsável pela quebra do glicogênio no sarcoplasma)	Normalmente o diagnóstico é feito na terceira década de vida. O paciente tem história pregressa de dificuldade nas aulas de educação física, quando apresenta fadiga e mialgias após exercício. A doença pode ser suspeitada pelos seguintes achados: atrofia dos músculos da parte superior do corpo, especialmente do músculo latíssimo dorsal, e tendência a aumento dos músculos dos membros inferiores. Ausência de produção de lactato no teste isquêmico do antebraço aumenta ainda mais a suspeita da doença	C é (c
Doença de Taruí		12q13	Deficiência de (fosfofrutocinase (PFK)	Deficiência de PFK é uma condição heterogênea em que existe miopatia caracterizada por intolerância aos exercícios, câibras	A r

				e mioglobinúria	
2. Defeitos no metabolismo dos ácidos graxos					
Deficiência primária de carnitina	Autossômica recessiva	5q31	Deficiência da L-carnitina (responsável pelo transporte de ácidos graxos de cadeia longa)	Hipertrofia ou cardiomiopatia progressiva lenta com miopatia lipídica, as quais podem ocorrer entre um e sete anos de idade	A r c p g r
Deficiência de palmitol-transferase	Autossômica recessiva	1p32	Deficiência de palmitol-transferase 2	Três formas clínicas: juvenil-adulta, infantil com envolvimento hepatocardíaco e muscular e forma letal neonatal. Crises recorrentes de dores musculares, rabdomiólise e mioglobinúria	A á r a r a t c i
Deficiência da cadeia longa da acetil-CoA desidrogenase (LCAD)	Autossômica recessiva	17p13	Defeito na LCAD	Três formas clínicas: uma com envolvimento isolado dos músculos esqueléticos, outra com cardiomiopatia hipertrófica ou dilatada associada e uma forma juvenil tardia	A á r a r a t c i
Deficiência da proteína trifuncional mitocondrial (MTP)	Autossômica recessiva	2p23	Deficiência na MTP	Excreção urinária de ácido C6-C14 ácido 3-hidroxicarboxílico	A á r a r a t c i
3. Defeitos da fosforilação oxidativa					
Encefalopatia mitocondrial, acidose lática e acidentes vasculares cerebrais (MELAS)			Mutação no gene tRNA	Acidentes vasculares cerebrais, miopatia, ataxia, cardiomiopatia, disfunção renal, acidose lática persistente,	F

				hiperalbuminemia	
4. Deficiência da AMPD					
Deficiência da diaminase mioadenilato (AMPD)			Deficiência da AMPD	Formas clínicas: herdada assintomática, herdada sintomática	

Para melhor entendimento do Quadro 28.4, no qual estão resumidas as principais doenças musculares primárias com seus defeitos genéticos, suas consequências enzimáticas, apresentação clínica e aspectos histopatológicos, ver também a Figura 28.24, que ilustra as principais moléculas em que defeitos genéticos podem determinar anormalidades em células musculares, resultando em miopatias primárias.

As miopatias primárias são classificadas conforme a organela ou o sistema proteico envolvido na sua patogênese, havendo sete grandes grupos de defeitos moleculares (grupos I a VII do Quadro 28.4), os quais são, por sua vez, subclassificados em subgrupos, conforme a proteína envolvida na gênese da doença. Como um defeito em uma única proteína pode determinar mais de uma apresentação clínica em entidades nosológicas muito diferentes entre si, algumas vezes esses subgrupos englobam diversas doenças. Tais entidades nosológicas têm em comum a patogênese; na era pré-molecular, eram estudadas separadamente pelo fato de sua apresentação clínica ser muito diversa.

O primeiro grande grupo de miopatias primárias é o das *doenças associadas a defeitos do sarcolema e da matriz extracelular* (grupo I), o qual se divide em seis subgrupos (ver Quadro 28.4). O subgrupo das *distrofinopatias* (subgrupo 1), o mais importante, inclui as *distrofias musculares* verdadeiras ou propriamente ditas, duas das quais são relativamente comuns entre as doenças musculares primárias: a distrofia tipo Duchenne e a distrofia tipo Becker.

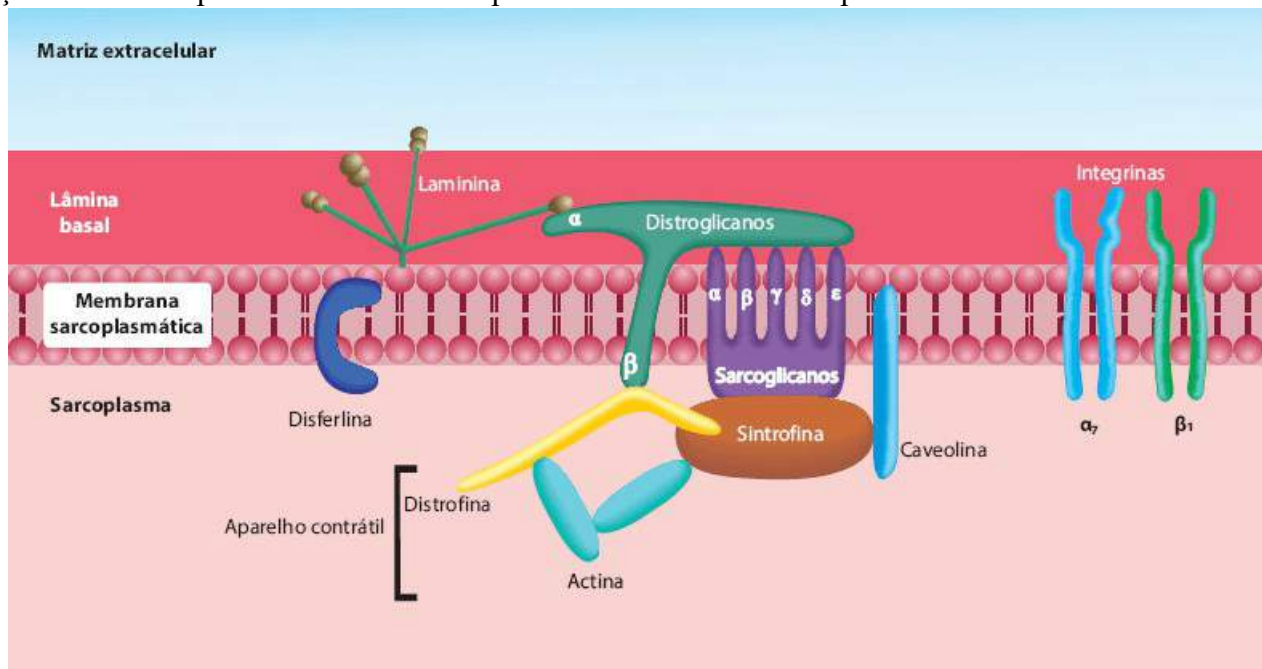



Figura 28.24 Representação esquemática dos locais em que defeitos genéticos podem causar alterações em proteínas da célula muscular.

Nas distrofinopatias, os pacientes apresentam defeito na *distrofina*, uma proteína existente na superfície interna do sarcolema que faz a ligação do citoesqueleto à matriz extracelular; com isso, tem função importante na manutenção na arquitetura e na estabilidade das células musculares e no equilíbrio do processo de contração. Defeitos na distrofina resultam em distúrbios na integridade e no funcionamento dos músculos. Na distrofia de Duchenne, há deleção do gene da distrofina e, portanto, ausência da proteína. Na distrofia de Becker, as mutações são menos deletérias e resultam em proteínas anômalas, mas ainda com alguma função.

A *distrofia tipo Duchenne* é a forma mais comum e grave de distrofia muscular. A doença é transmitida por herança recessiva ligada ao cromossomo X e, por isso mesmo, acomete quase exclusivamente crianças do gênero masculino. O diagnóstico é feito em bases clínicas, níveis séricos elevados de creatinofosfocinase (CK), alterações miopáticas à eletromiografia e quadro histológico compatível com padrão miopático (Figuras 28.25 e 28.26). A *distrofia tipo Becker* apresenta quadros clínico e histopatológico similares aos da distrofia de Duchenne, embora com manifestações clínicas e evolução menos graves. Observações recentes na estrutura primária das proteínas associadas à distrofina confirmam a hipótese de que ausência ou redução dessa proteína em pacientes com distrofia tipos Duchenne ou Becker leva a perda de ligações entre o sarcolema e a matriz extracelular, tornando as fibras mais suscetíveis a necrose.

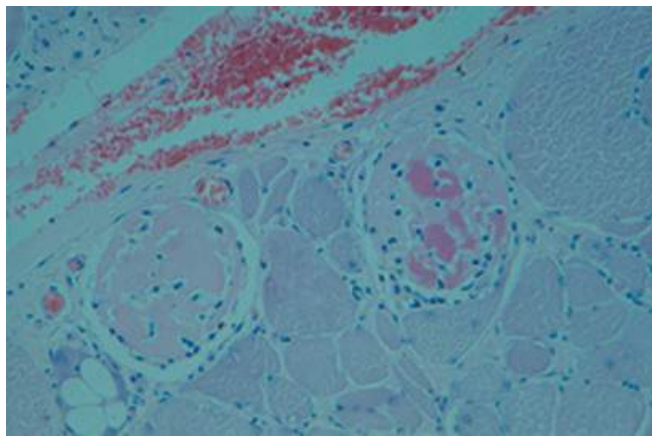



Figura 28.25 Corte histológico corado pela hematoxilina e eosina de músculo com distrofia tipo Duchenne. Notar variação no tamanho das células, fibras necróticas e aumento do conjuntivo endomisial.

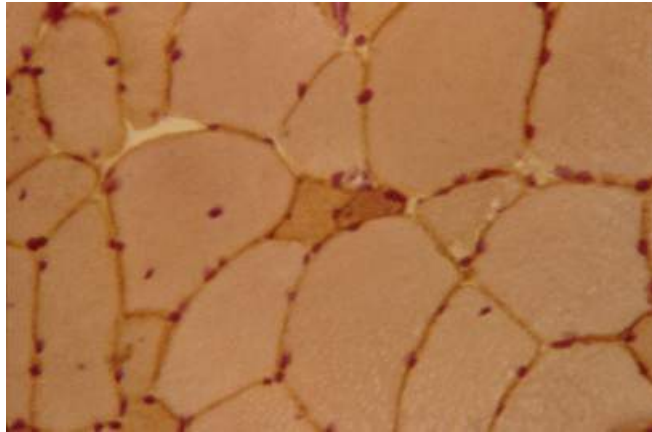



Figura 28.26 Distrofia muscular tipo Becker. Imuno-histoquímica para distrofina, a qual apresenta falha e descontinuidade da membrana sarcoplasmática em várias células musculares.

O segundo grupo de miopatias primárias compreende as doenças associadas a *defeitos nas miofibrilas e nas proteínas do mioesqueleto* (grupo II), o qual agrupa nove defeitos primários, entre eles defeitos na actina (subgrupo 1), desmina (subgrupo 3), plectina (subgrupo 4), nemalina (subgrupo 5) e miosina (subgrupos 6 e 7), entre outros.

O terceiro e o quarto grupos concentram doenças musculares primárias associadas a *defeitos mionucleares* (grupo III) e *defeitos dos canais iônicos* (grupo IV), respectivamente. Ambos se dividem em dois subgrupos, com várias doenças em cada um deles, sendo a *doença de Emery-Dreifuss* (subgrupo 1 – defeito da membrana nuclear) uma das principais representantes do grupo III. A paralisia periódica hiper ou hipocalêmica (subgrupo 2 – fraqueza episódica discalêmica) é uma das entidades clínicas do grupo IV.

A *doença de Emery-Dreifuss*, causada por defeito primário na *emerina* (proteína que mantém a forma e a estabilidade do núcleo durante a contração muscular), inicia-se na infância e evolui com cardiomiopatia e fraqueza muscular umerofibular. A *paralisia periódica* associa-se a níveis anormais de potássio sérico e caracteriza-se por fraqueza e paralisia muscular flácida. A biópsia muscular mostra vacúolos geralmente únicos e periféricos resultantes de dilatação do retículo endoplasmático e do sistema tubular.

O grupo V compreende as miopatias associadas a *defeitos do complexo molecular* e concentra basicamente a distrofia oculofaríngea e facioescapuloumeral.

Os grupos VI e VII referem-se às miopatias relacionadas com distúrbios no catabolismo e no metabolismo energético, respectivamente. O subgrupo 1 dos distúrbios lisossômicos responde pelo maior número de entidades nosológicas relacionadas com os defeitos do catabolismo celular. Os subgrupos 2 e 3 dos defeitos do metabolismo de ácidos graxos e dos defeitos da fosforilação oxidativa concentram o maior número de miopatias primárias relacionadas com defeitos do metabolismo energético.

A entidade nosológica que melhor representa o subgrupo 1 dos *distúrbios lisossômicos* é a *síndrome da deficiência da α-glicosidase*, que resulta em defeito na utilização do glicogênio. Em consequência, surgem quadros progressivos nas crianças acometidas, com hipotonia, fraqueza progressiva e fadiga. Além disso, o acúmulo de glicogênio em outros órgãos determina cardiomegalia, hepatomegalia, macroglossia e déficit intelectual.

A *deficiência primária de carnitina transportadora* é a entidade nosológica que melhor representa o subgrupo 2 dos *defeitos do metabolismo dos ácidos graxos*. À biópsia muscular de material congelado, são evidenciados vacúolos contendo lipídeos, mais evidentes nas fibras tipo 1 (Figura 28.27). À microscopia eletrônica, encontram-se detectar alterações na estrutura mitocondrial.

A *MELAS (encefalopatia mitocondrial, acidose lática e acidentes vasculares cerebrais)* é uma das inúmeras entidades

que compõem o subgrupo 3 dos *defeitos da fosforilação oxidativa* (ver também Capítulo 26).

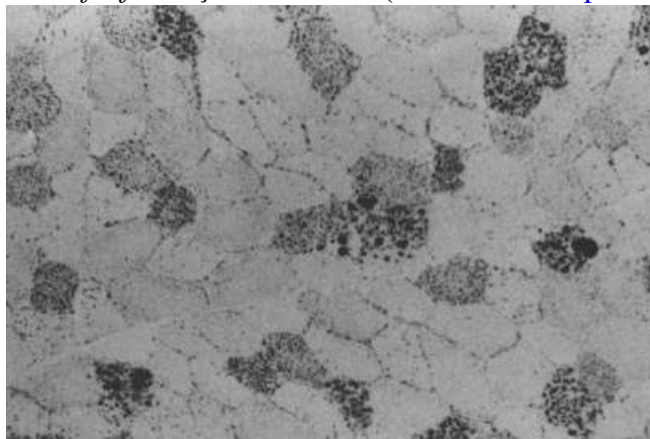



Figura 28.27 Miopatia por acúmulo lipídico na deficiência de carnitina. Todas as fibras, sobretudo as do tipo 1, mostram numerosos grânulos lipídicos no citoplasma. Corte de músculo congelado.

As *encefalomiopatias mitocondriais*, entidades associadas a mutações no DNA mitocondrial (mtDNA), são incluídas entre as *mitocondriopatias,* que são classificadas em dois grandes grupos: (1) encefalomiopatias mitocondriais propriamente ditas, cuja expressão morfológica à microscopia de luz é representada pelas fibras *ragged-red* (RRF *fibre*); (2) encefalopatias "puras", isto é, sem alterações morfológicas nos músculos.

As encefalopatias "puras" incluem a neurorretinopatia óptica hereditária de Leber (LHON) e o complexo demência-ataxia-retinose pigmentar. Entre as encefalomiopatias mitocondriais propriamente ditas, os exemplos mais importantes são: (1) epilepsia mioclônica com RRF (MERRF, do inglês *myoclonus epilepsy and ragged-red fibre*), doença neuromuscular fatal que se manifesta por mioclonia, epilepsia, ataxia progressiva, fraqueza muscular acentuada e demência; (2) encefalopatia mitocondrial, acidose lática e acidentes vasculares cerebrais (MELAS); (3) síndrome de Kearns-Sayre (KSS); (4) oftalmoplegia externa progressiva crônica (CPEO); (5) cardiomiopatia e miopatia de herança materna.

As RRF são vistas como fibras com arquitetura alterada devido ao acúmulo periférico de material granular constituído por mitocôndrias anormais, as quais são vermelhas na coloração pelo tricrômico de Gomori modificado e positivas para enzimas oxidativas do tipo succinil desidrogenase e tetrazólio redutase. À microscopia eletrônica, as mitocôndrias apresentam alterações da forma e do tamanho, anormalidades no padrão das cristas e inclusões paracristalinas (Figura 28.28).

O DNA mitocondrial (mtDNA) é um cromossomo extranuclear pequeno, circular, com alguns poucos genes responsáveis pela síntese de proteínas exclusivamente mitocondriais (*mit genes*) e outros associados aos RNA ribossômicos, componentes indispensáveis para a síntese de proteínas da cadeia respiratória. Assim, as mitocôndrias são estruturas citoplasmáticas praticamente autônomas que codificam suas próprias proteínas. Outra característica importante do mtDNA é ser herdado quase exclusivamente da mãe, uma vez que somente o núcleo do espermatozoide penetra no óvulo durante a fecundação, ficando seu citoplasma e suas mitocôndrias presos ao invólucro ovular.

A maioria dos defeitos do mtDNA provoca alterações cerebrais e musculares (encefalomiopatias), pois as células desses órgãos possuem grande número de mitocôndrias, dependem delas para sua sobrevivência e são altamente especializadas, não podendo ser substituídas facilmente. mtDNA anômalo em algumas mitocôndrias reduz a síntese proteica celular. Na tentativa de compensar essa redução, ocorrem replicação mitocondrial desordenada e acelerada com acúmulo compensatório de mitocôndrias anormais (RRF) e, consequentemente, aparecimento das manifestações clínicas próprias das encefalomiopatias mitocondriais.

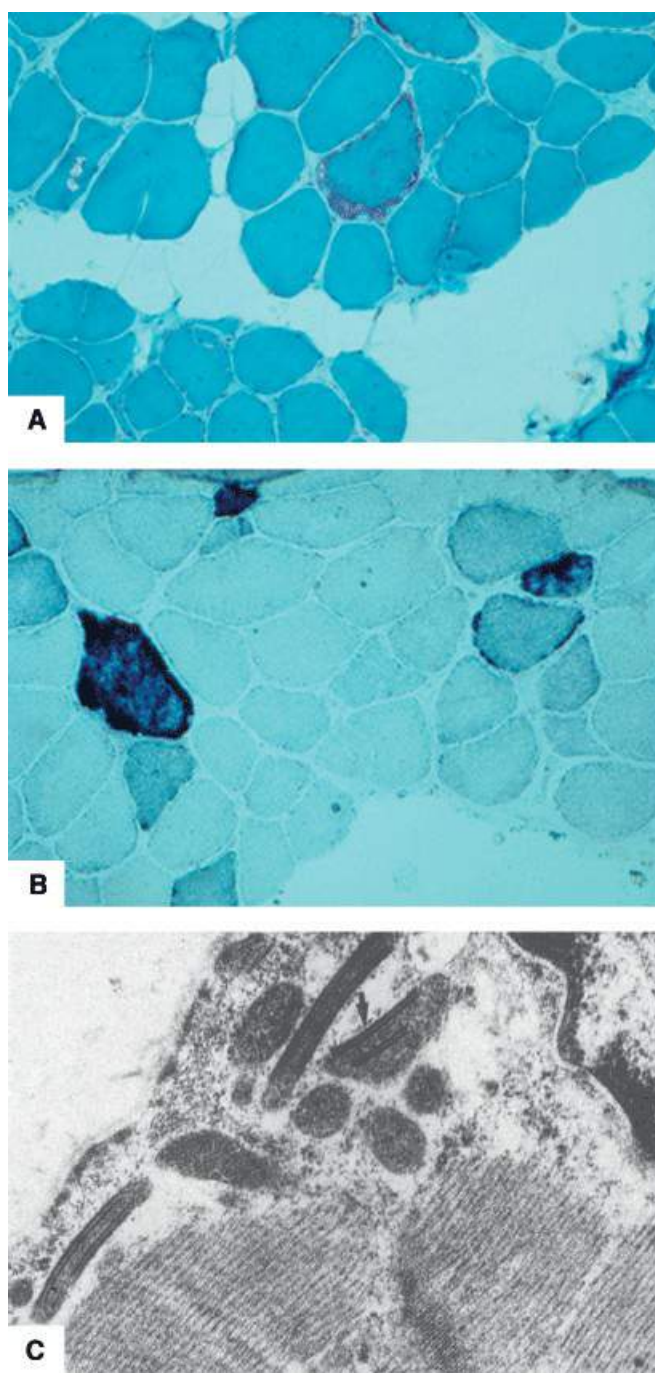



Figura 28.28 Miopatia mitocondrial. Em **A**, corte em criostato mostrando várias fibras com aumento do número de mitocôndrias, evidenciadas pela cor avermelhada na coloração pelo tricrômico de Gomori modificado e, em **B**, pela reação de enzimas oxidativas (succinil desidrogenase). Em **C**, fotomicrografia eletrônica de fibra muscular contendo mitocôndrias anômalas, nas quais se detectam inclusões paracristalinas alongadas (ampliado 40.000 ×).

■ Miopatias imunitárias

Polimiosite/dermatomiosite

Polimiosite é miopatia inflamatória idiopática (com evidência de doença autoimune e reação de hipersensibilidade tardia) que se caracteriza por processo inflamatório não supurativo na musculatura esquelética. Quando se associa a manifestações cutâneas, fala-se em *dermatomiosite*. Em geral, o processo inicia-se após infecção viral das vias respiratórias superiores e do trato gastrointestinal ou associa-se a: (a) doenças imunitárias, como lúpus eritematoso sistêmico, artrite reumatoide e doença reumática; (b) neoplasias malignas de pulmão, mama, cólon ou linfonodos. A polimiosite manifesta-se depois de 18 anos, e a dermatomiosite, em qualquer idade; porém, ocorre com maior frequência entre cinco e 15 ou entre 45 e 65 anos de idade. Acomete duas vezes mais mulheres do que homens, com prevalência de cinco acometidos em cada 10.000 pessoas.

O aspecto clínico da polimiosite é fraqueza muscular proximal e simétrica envolvendo as cinturas pélvica e escapular, a musculatura da região anterior do pescoço e os músculos flexores do tronco. O início é insidioso, e o paciente queixa-se de dificuldade para subir e descer escadas, levantar-se quando em posição supina ou sentada (levantar miopático) e dificuldade de elevar as mãos acima da cabeça. Pode haver disfagia por envolvimento da musculatura estriada da faringe e do esôfago

superior, predispondo a pneumonia por aspiração.

Na dermatomiosite, surgem lesão eritematoviolácea periorbitária (heliotrópio) e lesões eritematosas descamativas nas superfícies extensoras (sinal de Gottron). Manifestações inespecíficas (*rash* no tronco e na face, alterações ungueais, fotossensibilidade e vasculite) são frequentes. Podem ocorrer ainda febre, queda do estado geral, artralgias e fenômeno de Raynaud. Em alguns casos, há envolvimento cardíaco e alterações gastrointestinais. Pacientes com polimiosite, particularmente com dermatomiosite, têm maior risco de desenvolver neoplasias malignas.

Exames laboratoriais mostram elevação da velocidade de hemossedimentação e dos níveis séricos de CK, esta última por causa de áreas extensas de necrose muscular suficientes inclusive para causar mioglobinúria. As alterações eletromiográficas são patognomônicas e representadas pela combinação de potenciais de fibrilação espontâneos com potenciais polifásicos de curta duração. A biópsia muscular (Figuras 28.29 e 28.30) evidencia grande número de fibras em necrose, com fragmentação citoplasmática ou aspecto vítreo. A regeneração muscular é evidente, surgindo fibras com aspecto basofílico e núcleos vesiculosos. Observam-se, ainda, focos de infiltrado linfocitário perivascular e intersticial, com plasmócitos ocasionais. Em contraste com as distrofias, hipertrofia de fibras musculares é rara. Todavia, frequentemente nota-se hipotrofia de fibras com distribuição perifascicular.

Em pacientes com polimiosite infantil ou associada a doenças imunitárias, a imunofluorescência mostra imunoglobulinas e complemento nas fibras musculares e nos vasos sanguíneos. Linfócitos de pacientes com polimiosite parecem sensibilizados a antígenos musculares que mostram toxicidade *in vitro* a fibras musculares humanas. Há ainda associação da dermatopolimiosite com antígenos de histocompatibilidade (HLA). Tais observações sugerem um possível mecanismo de hipersensibilidade capaz de agredir fibras musculares e expor antígenos a linfócitos sensibilizados, os quais induzem destruição celular e maior liberação antigênica. Em casos associados a neoplasias, pode ocorrer produção, pelo tumor, de moléculas capazes de reação cruzada com antígenos dos músculos, sensibilizando linfócitos, os quais passariam a agredir as fibras musculares.

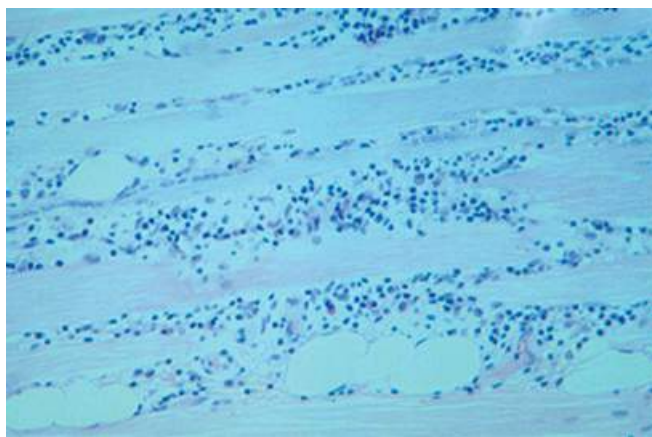



Figura 28.29 Corte histológico longitudinal de músculo de paciente com miopatia inflamatória mostrando linfócitos e monócitos divulsionando fibras musculares.

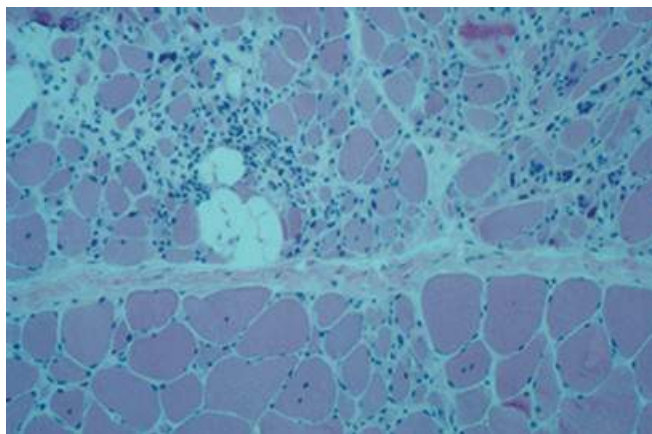



Figura 28.30 Corte histológico de músculo em miopatia inflamatória. Fibras em fagocitose por macrófagos, além de variação moderada do seu diâmetro. Intenso infiltrado inflamatório mononuclear.

Miosite por corpos de inclusão

Miopatia por corpos de inclusão, que é a doença muscular inflamatória mais frequente em indivíduos acima de 50 anos, não deve ser confundida com a forma hereditária, não inflamatória, da miopatia por corpos de inclusão. De etiologia desconhecida, a miosite por corpos de inclusão associa-se a antígenos MHC classe I (HLA DR3, DR52) e é mediada por linfócitos T citotóxicos (CD8+), sendo que estas alterações podem ser primárias (autoimunes) ou secundárias (decorrentes das infecções prévias por vírus, doenças metabólicas ou degenerativas); a última hipótese é a mais provável.

A microscopia de luz revela vacuolização marginal (Figura28.31 A) e infiltrado inflamatório linfocitário T CD8+

endomisial. As inclusões são eosinofílicas e próximas aos vacúolos; depósitos de amiloide podem ser vistos à coloração pelo vermelho Congo. A microscopia eletrônica revela inclusões citoplasmáticas e nucleares filamentosas, além de depósitos de pontos amorfos nos lisossomos e no citoplasma (Figura28.31B).

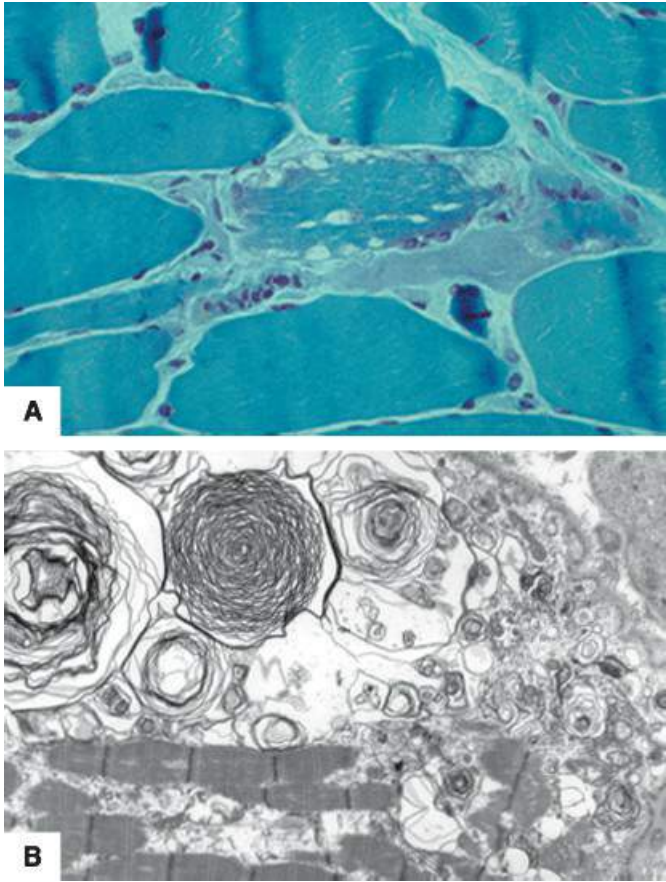



Figura 28.31 Miosite por corpos de inclusão. **A.** Fibras musculares com grande quantidade de vacúolos citoplasmáticos de aspecto irregular, contendo restos celulares e material fragmentado (*rimmed vacuoles*). Há ainda variação no diâmetro das células e raras fibras com internalização nuclear. **B.** Microscopia eletrônica mostrando o material lamelar e elétron-denso que preenche os vacúolos detectados à microscopia de luz.

■ Miosites infecciosas

Miosites virais agudas podem ocorrer em pacientes com ou sem evidência sorológica de infecção viral recente. Os vírus que mais causam miosite são o *influenza* A e B e o Coxsackie, além de para*influenza*, adenovírus, *Herpes simplex* e vírus ECHO. Atualmente, a incidência de miosite infecciosa por HIV e HTLV-1 tem aumentado. Quando intensas, essas miosites cursam com rabdomiólise, embora sejam geralmente discretas.

Os músculos esqueléticos são resistentes a infecções bacterianas; mesmo nos casos graves de bacteriemia, septicemia ou abscessos musculares, miosites são incomuns. Entretanto, houve aumento das miosites bacterianas nas últimas décadas devido ao grande número de pacientes imunocomprometidos. A miosite clostridial é a mais conhecida, embora outras bactérias tenham ocasionalmente sido descritas.

As infecções fúngicas musculares são pouco comuns, embora tenham aumentado nas últimas décadas, à semelhança das bacterianas, por causa do aumento do número de indivíduos imunossuprimidos. Esporotricose, histoplasmose, mucormicose, candidíase e criptococose são algumas infecções fúngicas que podem causar miosite.

As infecções musculares por protozoários cestódeos e nematódeos não são raras no Brasil e em outros países da América do Sul e devem-se ao tropismo que alguns desses parasitos têm pelos músculos. Os protozoários que mais causam miosite são intracelulares, e os exemplos principais são *Toxoplasma gondii*, *Trypanosoma cruzi* e *Plasmodium falciparum*. Os cestoides causadores de lesão muscular mais importantes são *Cysticercus cellulosae* e *Echinococcus granulosus*.

■ Miopatias tóxicas iatrogênicas

São numerosas as substâncias causadoras de miotoxicidade (Quadro 28.5). Em geral, o quadro é de miosite necrosante, miopatia vacuolar, atrofia de fibras tipo II (particularmente em corticoterapia), ou defeitos mitocondriais resultantes do acúmulo de substâncias de uso prolongado; reações de idiossincrasia também já foram descritas.

Quadro 28.5 Principais agentes químicos causadores de miopatias e seus efeitos.

Agentes	Lesões	Mecanismo patogenético
Álcool	Aguda – necrose	Desconhecido

	Crônica – atrofia	Síntese proteica reduzida
Amiodarona	Alteração vacuolar e/ou necrose	Inibição lisossomal
Anfotericina B	Alteração vacuolar	Perda de potássio sistêmico, com alteração do seu balanço nas células musculares
Cocaína	Alteração vacuolar	Vasoconstrição
Corticosteroides	Atrofia de fibras tipo 2	Inibição do mRNA, com alteração na glicogenólise
Ciclosporina	Atrofia	Desconhecido
Heroína	Necrose	Isquemia
Venenos de cobra	Necrose	Ativação de lipases, induzindo rabdomiólise
Vitamina E	Necrose	Desconhecido

■ Miopatias endócrinas e moléculas miotróficas

Este grupo inclui as doenças musculares causadas por alterações hormonais, como hiper ou hipotireoidismo, excesso ou deficiência de glicocorticoides, excesso de hormônio do crescimento, alterações na secreção da insulina e hipo ou hiperparatireoidismo. A maioria dos pacientes apresenta fraqueza muscular proximal e perda progressiva da massa muscular, além de discretas alterações miopáticas ao exame histológico. Em muitos casos, a fraqueza é desproporcional à perda de massa muscular e às alterações miopáticas, que são inespecíficas, sugerindo que as miopatias endócrinas são relacionadas mais com danos funcionais do que estruturais.

Muitos hormônios participam na manutenção da *performance* normal do músculo, atuando, portanto, nas moléculas miotróficas, isto é, em fatores neuronais e miogênicos mantenedores da função neuromuscular normal. A perda de massa muscular e a fraqueza progressiva que ocorrem com o avançar da idade e as alterações hormonais próprias desse período parecem ser bons exemplos do que ocorre com as endocrinopatias e os fatores miotróficos.

▶ Distúrbios do desenvolvimento e miopatias congênitas

■ Distúrbios do desenvolvimento muscular

A maioria dos distúrbios do desenvolvimento muscular ocorre durante as primeiras etapas desse processo (ver Figura 28.1). Todas as doenças que afetam o mesoderma na fase embrionária são responsáveis pela parada de maturação e diferenciação da fase fetal. Anormalidades do desenvolvimento muscular são divididas em dois grupos.

O primeiro grupo corresponde a doenças musculares relacionadas com anormalidades ósseas, como: (a) aplasia ou hipoplasia dos músculos esqueléticos dos membros inferiores em indivíduos com agenesia lombossacral; (b) amelia e focomelia, representadas por agenesia dos ossos dos membros inferiores e superiores e, consequentemente, dos músculos esqueléticos; (c) deformidade de Sprengel, que consiste em agenesia ou hipoplasia da escápula e, consecutivamente, hipoplasia ou fraqueza da musculatura esquelética dos ombros e aplasia dos músculos trapézio e romboide; (d) torcicolo congênito, no qual há encurtamento congênito do músculo esternocleidomastóideo e anormalidades na clavícula; (e) pé torto congênito, a mais frequente de todas as anormalidades ósseas e musculares; (f) síndrome de Poland, na qual se encontram agenesia das costelas e ausência dos músculos peitorais.

O segundo grupo de malformações compreende a ausência congênita isolada de músculos esqueléticos, podendo estar associada a anormalidades de órgãos internos: (a) síndrome *prunne-belly*, caracterizada por ausência congênita dos músculos retos abdominais e alterações renais graves, como hidronefrose; (b) amioplasia do diafragma, determinando hipoplasia pulmonar; (c) ptose congênita por ausência ou hipoplasia do músculo elevador da pálpebra. Algumas dessas anormalidades são muito graves (p. ex., as amelias) e associam-se a inúmeros defeitos de órgãos internos, sendo frequentemente incompatíveis com a vida.

As teorias postuladas para a gênese desses defeitos são: (1) alterações precoces do suprimento sanguíneo na vida embrionária, com parada do desenvolvimento da região do mesoderma primitivo correspondente; (2) ausência das células progenitoras nos somitos; (3) alteração nos genes reguladores.

■ Miopatias congênitas

As miopatias congênitas parecem dever-se a defeito na diferenciação e no crescimento muscular durante a vida intrauterina. São duas as entidades nosológicas: (1) *miopatia miotubular ligada ao X*, doença grave, caracteriza-se por polidrâmnio e quase ausência de movimentos fetais. Há fraqueza muscular acentuada, caracterizando o bebê flácido (*floppy baby*). Os pacientes apresentam dificuldade respiratória e para alimentar-se e dificilmente sobrevivem além de um ano de

idade. As fibras musculares são do tipo fetal, com miotúbulos fetais. O gene envolvido é o que codifica a miotubularina; (2) *desproporção congênita da fibra muscular*, doença neuromuscular não progressiva em que as fibras tipo 1 são predominantemente hipotróficas. Hipotonia muscular generalizada e insuficiência respiratória levando ao óbito são as características clínicas mais comuns.

Miopatias experimentais

São conhecidos vários distúrbios musculares em animais: (1) nutricionais, em que a lesão é provocada por deficiência de vitamina E; (2) tóxicos, induzidos por administração intramuscular ou sistêmica de miotoxinas, como venenos de artrópodes, cobras, serpentes e toxinas bacterianas, antibióticos, anestésicos e amiodarona; (3) hereditários, nos quais defeitos congênitos neuromusculares afetam aves, roedores, porcos, carneiros, cavalos, cães e gatos. As miopatias de animais, induzidas ou espontâneas, servem de importante modelo de estudo e possibilitam a compreensão de muitos distúrbios estruturais e moleculares comuns ao ser humano, o que pode resultar em novas medidas terapêuticas.

▶ Patologia dos nervos intramusculares, fusos neuromusculares e vasos sanguíneos

As doenças neuromusculares podem afetar também os nervos intramusculares, provocando alterações no padrão de inervação e na morfologia da região pré-sináptica da junção neuromuscular. Nas doenças neurogênicas, ocorrem simplificação do aparelho subneural e divisão frequente dos axônios pré-terminais. Em algumas miopatias primárias, como nas distrofinopatias, são também encontradas anormalidades no aparelho subneural. O estudo dessas estruturas requer técnicas de coloração supravital, histoquímica para acetilcolinesterase e microscopia eletrônica (ver Figuras 28.4 e 28.5).

Em doenças do neurônio motor, neuropatias periféricas, miopatias congênitas, miopatias associadas a anormalidades da regulação imunitária e algumas miopatias primárias, podem ser encontradas alterações dos fusos neuromusculares. Nas miopatias decorrentes dos defeitos moleculares complexos, como a distrofia miotônica, ocorrem divisão longitudinal e fragmentação das fibras intrafusais, sobretudo nas regiões polares do fuso. Esta alteração parece resultar de ativação mecânica excessiva provocada pela miotonia, com sobrecarga contínua dessas fibras e consequente divisão longitudinal compensatória.

Os vasos sanguíneos intramusculares formam uma rede ampla e anastomosada ao redor das fibras musculares. Músculos ricos em fibras tipo 1 possuem maior número de capilares sanguíneos. Algumas situações provocam lesão primária da árvore vascular muscular, como poliarterite nodosa e doença reumática. Em outras situações, como nas distrofinopatias e na polimiosite, é frequente espessamento da parede vascular por replicação da membrana basal arteriolar. Doenças sistêmicas, como aterosclerose e diabetes melito, também podem induzir lesões vasculares intramusculares, provocando focos ocasionais de necrose e hipotrofia de fibras extrafusais.

▶ Neoplasias

As neoplasias mesenquimais primárias dos músculos esqueléticos são raras, destacando-se as entidades descritas a seguir.

▶ **Rabdomioma.** Trata-se de neoplasia benigna que pode ser cardíaca ou extracardíaca. A forma extracardíaca pode ser subdividida em tipo fetal e adulto, dependendo do grau de diferenciação celular. As lesões localizam-se na região da cabeça e pescoço e no trato urogenital.

O *tipo adulto* predomina na região cefálica, em indivíduos com idade média de 60 anos, sendo mais comum no gênero masculino. Os sintomas são obstrutivos. A massa neoplásica é circunscrita, lobulada ou nodular, sendo formada por células musculares grandes, de limites celulares nítidos e citoplasma vacuolado, granular ou eosinofílico; os núcleos são centrais ou periféricos, uniformes, sem mitoses; não há necrose. À imuno-histoquímica, as células neoplásicas são positivas para anticorpos contra actina músculo-específica, desmina e mioglobina. Excisão completa da lesão é o tratamento recomendado, com bom prognóstico.

O *tipo fetal* é mais raro do que o adulto e acomete preferencialmente a região cefálica, principalmente a área pós-auricular, ou mucosas. A idade média de acometimento é de quatro anos, com predomínio em meninos. A lesão é acastanhada e úmida, sendo constituída de células fusiformes primitivas esboçando miotúbulos fetais, imersas em matriz mixoide. Células maiores, lembrando rabdomioblastos, são também encontradas. Não há atipias nucleares, mitoses ou necrose. A lesão deve ser diagnosticada com cautela, por ser frequente a confusão com rabdomiossarcoma embrionário bem diferenciado. O padrão imuno-histoquímico é similar ao do tipo adulto. Vários casos desse tipo têm sido relatados em pacientes com a síndrome do carcinoma basocelular nevoide, na qual existe mutação no gene supressor de tumor *PTCH*.

▶ **Rabdomiossarcoma embrionário.** Constitui o câncer mais frequente em tecidos moles de crianças, acometendo sobretudo a cabeça e o pescoço (47%) e o sistema genitourinário (28%). As lesões têm crescimento rápido, tendência a recidiva precoce pós-cirurgia e metástases hematogênicas. Apresentam-se como tumores em geral com 4 a 10 cm de diâmetro, polipoides, multinodulares ou únicos, acinzentados e elásticos ao corte, contendo áreas císticas e de hemorragia. Ao microscópio (Figuras 28.32 e 28.33), encontram-se áreas densamente celulares intercaladas com regiões frouxas e mixoides. As células neoplásicas são pequenas, redondas e indiferenciadas, por vezes detectando-se rabdomioblastos com citoplasma

eosinofílico abundante. Estriações transversais são raras, e o diagnóstico diferencial inclui outras neoplasias de pequenas células na infância, como sarcoma de Ewing, neuroblastoma, linfomas e tumor neuroectodérmico primitivo (PNET) periférico. Existem três subtipos do tumor, que conferem padrão variado à lesão. No subtipo *fusiforme* (Figura 28.34), as células são alongadas, dispostas em feixes ou novelos, com mínima diferenciação muscular e raros rabdomioblastos. O diagnóstico diferencial com lesões miofibroblásticas ou musculares lisas é difícil, e o estudo imuno-histoquímico é indispensável para a confirmação diagnóstica. No subtipo *botrioide*, as células tumorais estão dispostas em faixas justaepiteliais com uma camada de transição ou câmbio, compondo inúmeros nódulos polipoides com estroma mixoide. O subtipo *anaplásico* é rico em células grandes, com núcleos hipercromáticos e mitoses atípicas.

A imuno-histoquímica é um método complementar importante nessas situações. Positividade para vimentina é detectada nas células primitivas enquanto células positivas para actina, desmina, mioglobina, miosina e creatinocinase M correspondem a rabdomioblastos em desenvolvimento. Anticorpos contra MyoD1 e miogenina são altamente específicos e sensíveis para rabdomiossarcomas, sendo considerados o padrão-ouro para o diagnóstico. Além desses marcadores, podem-se detectar titina, distrofina e receptores de acetilcolina. A microscopia eletrônica evidencia miofilamentos de actina e miosina e linhas Z.

Avaliação molecular demonstra perda alélica na região 11p15 e alterações cromossômicas complexas, inclusive cópias extras dos cromossomos 2, 8 e 13 e rearranjos em 1p11-q11 e 12q13. Os fatores prognósticos incluem estágio da doença, classificação histológica e local de origem. Pacientes jovens têm melhor prognóstico, assim como localização orbital e paratesticular. Avaliação da ploidia tumoral demonstra que rabdomiossarcomas embrionários hiperdiploides têm melhor prognóstico.

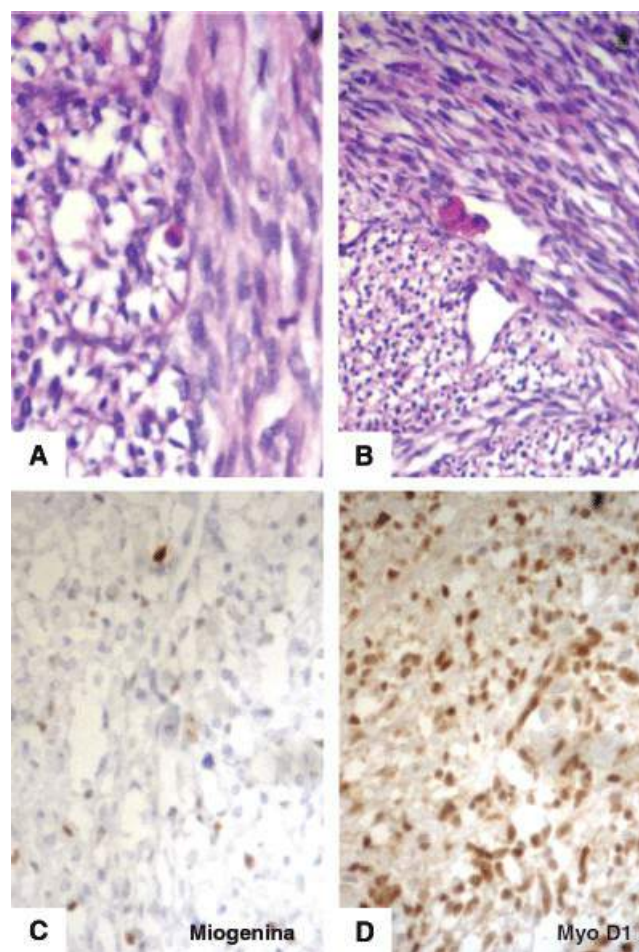



Figura 28.32 Corte histológico de rabdomiossarcoma, corado pela hametoxilina e eosina, constituído por células pequenas e alongadas, pouco diferenciadas, contendo núcleos irregulares e citoplasma mal definido, por vezes eosinofílico (**A** e **B**). Imuno-histoquímica demonstra forte positividade nuclear para marcadores de linhagem muscular (**C** = mielogenia; **D** = Myo D1).

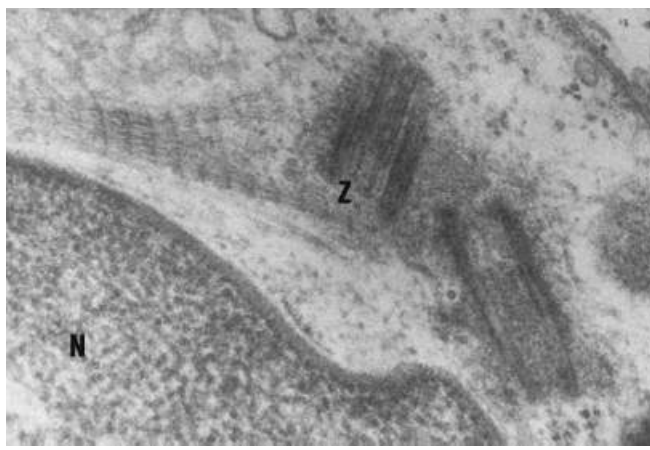



Figura 28.33 Rabdomiossarcoma. Célula pouco diferenciada, vendo-se miofibrilas e fragmentos de linhas Z, que indicam diferenciação miogênica. Núcleo (N) (ampliado 35.000x)

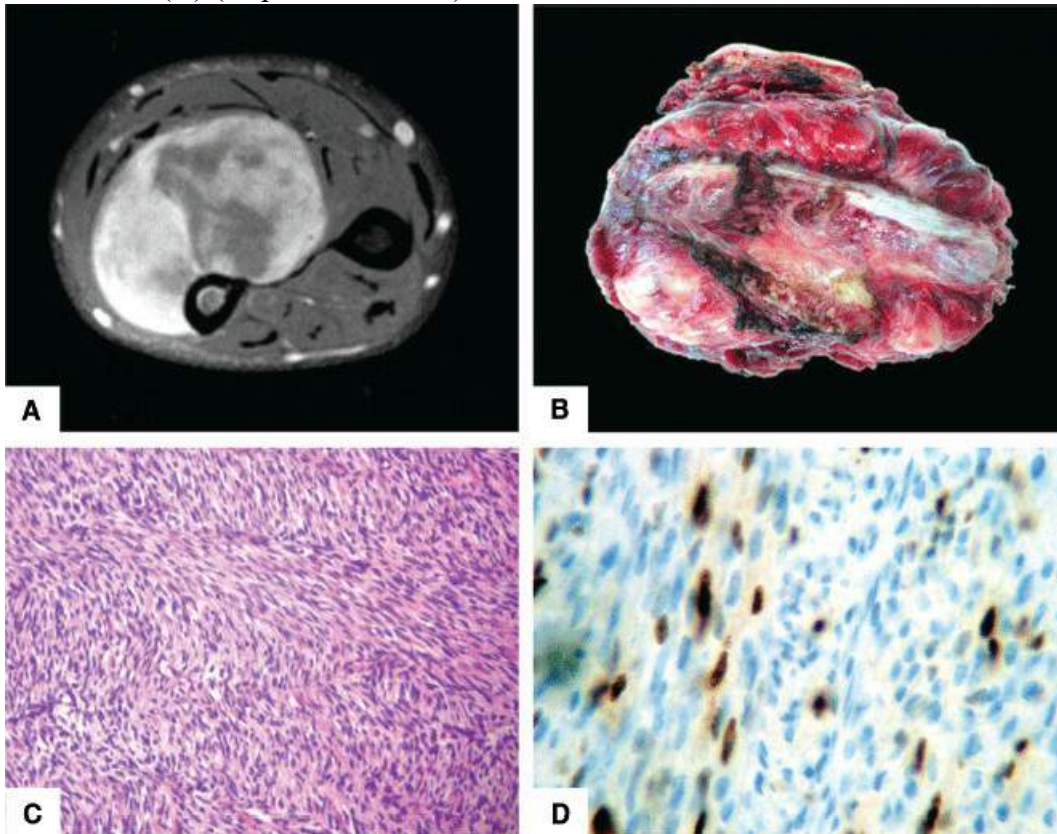



Figura 28.34 Rabdomiossarcoma embrionário, variante fusiforme. **A.** Ressonância magnética do antebraço após contraste mostrando massa ovalada, bem definida, heterogênea, em íntimo contato com a ulna. **B.** Massa de aspecto lobulado e bem delimitada. **C.** Corte histológico corado pela hematoxilina e eosina mostrando neoplasia fusocelular. **D.** Imuno-histoquímica para miogenina positiva (padrão nuclear), confirmando o diagnóstico de rabdomiossarcoma variante fusiforme.

▸ **Rabdomiossarcoma alveolar.** É formado por ninhos celulares com grande número de células isoladas e multinucleadas, separadas por septos fibrovasculares e intercalados com focos de padrão sólido. O tumor acomete pacientes de todas as faixas etárias, predominando em adolescentes e adultos jovens, sem predileção por crianças, sendo as extremidades a sede mais frequente (40%). A lesão tem crescimento rápido. Na localização paranasal, evolui com proptose e déficit neurológico. São reconhecidos três subtipos histológicos: típico, sólido e misto (embrionário/alveolar). O padrão imuno-histoquímico é similar ao do rabdomiossarcoma embrionário. A avaliação citogenética demonstra translocações específicas, como t(2;13) e t(1/13). O rabdomiossarcoma alveolar é mais agressivo do que o embrionário. Tumores com proteínas de fusão tipo *PAX7/FKHR* têm melhor prognóstico do que os que expressam *PAX3/FKHR*.

▸ **Rabdomiossarcoma pleomórfico.** Trata-se de sarcoma de alto grau de malignidade que acomete preferencialmente os membros inferiores de adultos, ao redor da sexta década. Trata-se de tumor raro, constituído por células poligonais, atípicas, redondas ou alongadas, com diferenciação muscular e sem componente embrionário ou alveolar detectável. Não foram encontradas alterações citogenéticas específicas nesse tipo de lesão.

▸ Leitura complementar

BARNESS-GILBERT, E. *Potter's Pathology of the Fetus, Infant and child*. Mosby, 2007.
CARPENTER, S & KARPATI, G. *Pathology of Skeletal Muscle*. 2 ed. Oxford, 2001.

DAWNA, A *et al*. *Pediatric Neuropathology: A Text-Atlas*. Springer, 2007.
LOVE, S. *Neuropathology – a guide for practising pathologists – Current topics in Pathology*. Springer, 2012.
FLETCHER, CDM *et al*. *WHO Classification of Tumours of Soft Tissue and Bone*. IARC, 2013.
KARPATI, G. *Structural and Molecular Basis of Skeletal Muscle Diseases*. Basel, International Society of Neuropathology, 2002.
LOVE, S *et al*. *Greenfield's Neuropathology*. 9 ed. CRC Press, 2015.

■ Websites relacionados

http://neuromuscular.wustl.edu
http://www.dmd.nl
http://www.muscular-dystrophy.org
http://www.cnmd.ac.uk

29

Sistema Endócrino

Hipotálamo

José Eymard Homem Pittella ■ Francine Hehn de Oliveira ■ Arlete Hilbig ■ Lígia Maria Barbosa Coutinho

O hipotálamo é o conjunto de formações que, situadas anterior e inferiormente ao tálamo, constituem o assoalho e a parte lateral do III ventrículo (Figura 29.1). São elas: corpos mamilares, túber cinério, infundíbulo e núcleos acima e adjacentes ao quiasma óptico e lateralmente à parede do III ventrículo. O hipotálamo é constituído por substância cinzenta e pequenos feixes de fibras nervosas mielinizadas e não mielinizadas. A substância cinzenta contém grupos de células que formam núcleos divididos em três regiões: (1) hipotálamo anterior, contendo os núcleos pré-óptico, supraquiasmático, supraóptico, hipotalâmico anterior e paraventricular; (2) hipotálamo tuberal, com os núcleos dorsomedial, ventromedial, arqueado e lateral; (3) hipotálamo posterior, onde existem os núcleos mamilares, posterior e tuberomamilar. Os núcleos supraóptico e paraventricular produzem vasopressina (hormônio antidiurético) e oxitocina, que são armazenados e transportados em vesículas de neurossecreção através de seus axônios (trato hipotalâmico-hipofisário) para a neuro-hipófise; o núcleo paraventricular produz ainda a somatostatina e os hormônios liberadores da tireotrofina e do ACTH; o núcleo pré-óptico medial sintetiza o hormônio liberador de gonadotrofinas; o núcleo hipotalâmico anterior controla a termorregulação; o núcleo supraquiasmático é o principal regulador dos ritmos circadianos; o núcleo hipotalâmico lateral é sensível aos níveis de glicose no sangue, regulando a fome e a sede; o núcleo ventromedial atua na regulação da saciedade e, juntamente com o núcleo dorsomedial, atua nas reações de agressão e medo e na sensação de recompensa; o núcleo dorsomedial participa da regulação da sede; o núcleo arqueado produz o hormônio liberador do hormônio do crescimento e a dopamina, que inibe a secreção do hormônio prolactina pela adeno-hipófise; os núcleos mamilares, por meio de suas conexões com a amígdala, o hipocampo e o tálamo, participam do controle da memória e da emoção; o núcleo posterior regula o sistema nervoso autônomo simpático e participa da termorregulação; o núcleo tuberomamilar histaminérgico, que se conecta amplamente com quase todas as regiões do córtex cerebral, regula o estado de sono e alerta, além de participar do controle do apetite, aprendizado e memória. Os hormônios liberadores e inibidores da adeno-hipófise são transportados em axônios não mielinizados e liberados, ao nível da eminência mediana e do infundíbulo, no sistema porta-hipofisário situado ao longo da haste hipofisária e que termina em capilares da adeno-hipófise.

O hipotálamo não tem função endócrina somente por sua associação com a hipófise, pois exerce, também, importante papel no complexo circuito neuro-hormonal que interage com outras porções do encéfalo, como sistema límbico, tálamo, tronco encefálico, medula espinhal e córtex cerebral. Tem espectro funcional amplo, inclusive ações autonômicas e relacionadas com o comportamento sexual, as emoções, o aprendizado e a memória por possuir conexões aferentes e eferentes que o interligam com todo o sistema nervoso central, inclusive com a glândula pineal, desempenhando papel importante na regulação do ritmo circadiano.

Anomalias congênitas

Em geral, anomalias congênitas do hipotálamo associam-se a malformações encefálicas. Na *anencefalia*, coexistem agenesia do hipotálamo e da neuro-hipófise, resultando em falta do controle neuro-humoral da adeno-hipófise, que está hipoplásica ou ausente em metade dos casos; a cortical da suprarrenal encontra-se hipoplásica ou ausente, mas a tireoide e as gônadas são geralmente normais, indicando que a falta do hipotálamo não prejudica a formação e a diferenciação da maioria das células secretoras de hormônios da adeno-hipófise. Na *displasia septo-óptica* (*síndrome de De Morsier*), associada a mutações no gene *HESX1*, existem hipoplasia dos nervos ópticos, displasia dos núcleos hipotalâmicos, hipoplasia da neuro-hipófise, agenesia do septo pelúcido, hipoplasia do corpo caloso e distúrbios da migração neuronal. Clinicamente, há alterações visuais, puberdade precoce e hipopituitarismo. Na *síndrome de Kallmann*, doença de herança autossômica recessiva, autossômica dominante com penetrância incompleta ou ligada ao cromossomo X, envolvendo mutações em pelo menos 15 genes, há agenesia uni ou bilateral, parcial ou total, dos bulbos e tratos olfatórios e ausência dos neurônios produtores do hormônio liberador de gonadotrofina (GnRH). Admite-se que falha no desenvolvimento olfatório interfere com a migração dos neurônios produtores do GnRH, desde o placódio olfatório até o hipotálamo. Os pacientes apresentam anosmia/hiposmia e hipogonadismo. O *hamartoblastoma hipotalâmico* associa-se à síndrome de Pallister-Hall, rara doença genética complexa e letal envolvendo o gene *GL13*, situado no cromossomo 7p13, que se caracteriza por agenesia hipofisária (com hipopituitarismo e nanismo), deformidade facial, polidactilia, atresia anorretal e anomalias cardíacas, renais, genitais e pulmonares. A lesão possui neurônios mais imaturos e mais numerosos do que o hipotálamo, sem atipia ou atividade mitótica.

A doença tem herança autossômica dominante, mas pode ocorrer também esporadicamente. Os pacientes apresentam crises convulsivas acompanhadas de riso imotivado (crises gelásticas) e hipopituitarismo. O *hamartoma neuronal hipotalâmico* é raro, séssil ou pediculado, e se localiza próximo ao túber cinéreo, corpos mamilares ou fossa interpeduncular. A lesão forma nódulo com 0,5 a 1,5 cm de diâmetro (Figura 29.2), constituído por agregados de neurônios maduros, fibras mielínicas e células gliais. A imuno-histoquímica mostra diversos hormônios liberadores hipotalâmicos. Em geral, a lesão provoca sintomas de puberdade precoce (75% dos casos), aumento exagerado da estatura e do peso, distúrbios visuais, crises convulsivas, retardamento mental, ataxia e transtornos comportamentais. Para explicar a puberdade precoce, há dois mecanismos: (1) compressão do hipotálamo, que leva a perda da inibição pré-puberal normal da produção dos hormônios gonadotróficos pela adeno-hipófise; (2) em alguns casos, o hamartoma produz GnRH.

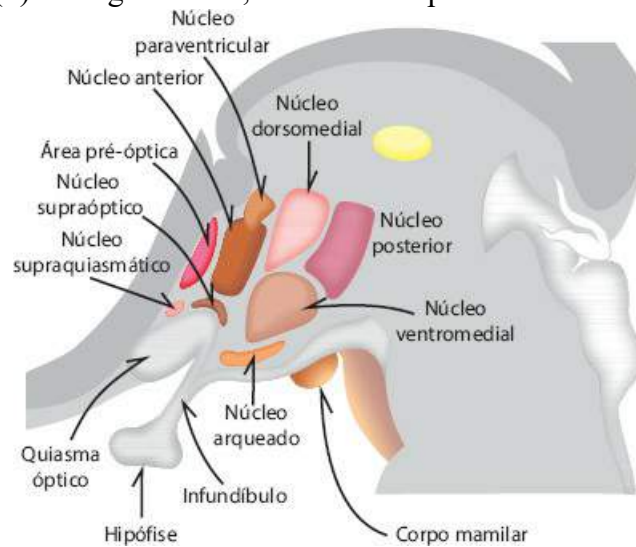



Figura 29.1 Representação esquemática da superfície ventricular do hipotálamo, mostrando a posição dos principais núcleos.

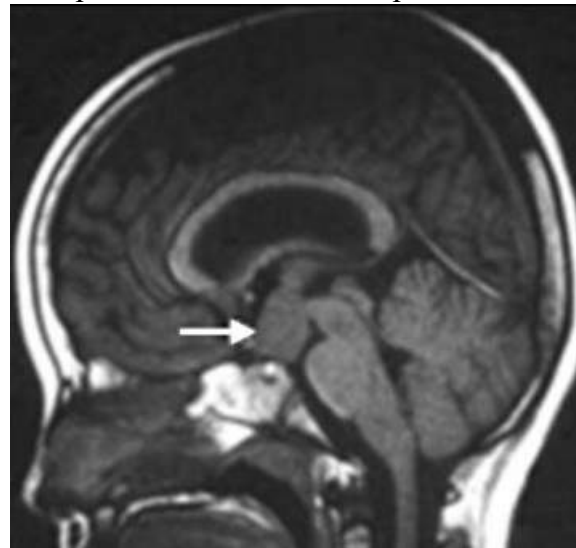



Figura 29.2 Hamartoma neuronal hipotalâmico evidenciado por ressonância magnética em corte sagital (*seta*).

Traumatismos cranioencefálicos

Por sua localização, o hipotálamo é relativamente protegido de traumatismos. Mesmo assim, traumatismos cranioencefálicos podem lesar o hipotálamo anterior em até 40% dos casos, causando hemorragia e necrose isquêmica do núcleo supraóptico e da substância cinzenta periventricular; hemorragia e infartos extensos são também relatados. Em consequência, surgem diabetes insípido transitório ou permanente (a presença deste último indica lesão hipotalâmica), hipogonadismo e pan-hipopituitarismo. Alterações nos campos visuais têm importância, pois dano à região do quiasma óptico pode associar-se a lesões no núcleo supraóptico. Pode haver também lesão do núcleo tuberomamilar histaminérgico, que tem papel na promoção e na manutenção da vigília, o que poderia explicar o estado de sonolência pós-traumática. Atrofia dos corpos mamilares é observada na encefalopatia traumática crônica (ver Capítulo 26).

Nos traumatismos, a lesão hipotalâmica resulta de movimento de aceleração/desaceleração do encéfalo com estiramento e laceração do núcleo supraóptico e do quiasma óptico. Estiramento e secção da haste hipofisária, em nível mais alto ou mais baixo, resultam, respectivamente, em laceração das artérias hipofisárias superiores ou de seus ramos que irrigam o hipotálamo inferior e laceração das veias portais longas que fazem parte do sistema porta-hipofisário. As consequências são infarto da região hipotalâmica inferior (causando diabetes insípido nos indivíduos que sobrevivem), infarto da adeno-hipófise (levando a hipopituitarismo) e atrofia da neuro-hipófise. Infartos múltiplos parecem ser provocados por espasmos dos vasos locais ou da carótida interna, em seu trajeto intracraniano.

Alterações hipotalâmicas na hipofisectomia | Secção da haste hipofisária | Necrose hipofisária pós-parto

Alterações do hipotálamo na *hipofisectomia* e na *secção da haste hipofisária* resultam, sobretudo, da interrupção das fibras nervosas que se dirigem dos núcleos hipotalâmicos para a neuro-hipófise e para os vasos do sistema porta-hipofisário; com isso, ocorre atrofia retrógrada dos neurônios dos núcleos supraóptico e paraventricular. Duas semanas após a interrupção, já se veem lesões degenerativas graves dos neurônios, que levam progressivamente a perda neuronal.

Vários anos após *necrose hipofisária pós-parto* (ver adiante), surgem alterações dos núcleos supraóptico, paraventricular e subventricular. Os núcleos supraóptico e paraventricular, especialmente o primeiro, sofrem perda neuronal proporcional ao grau de destruição da neuro-hipófise. Os neurônios do núcleo subventricular sofrem hipertrofia provavelmente pela perda do *feedback* inibitório dos esteroides ovarianos (após a menopausa, esses neurônios também se hipertrofiam).

Doenças vasculares e circulatórias

Aneurismas saculares do polígono de Willis com extensão suprasselar podem comprimir a parede do III ventrículo e causar necrose isquêmica hipotalâmica. Em 90% dos casos de hemorragia subaracnóidea por ruptura desses aneurismas, surgem lesões isquêmicas no hipotálamo, por espasmo arterial mediado por disfunção autonômica originada no próprio hipotálamo.

Doenças inflamatórias

Qualquer infecção do SNC pode comprometer o hipotálamo. No período pós-encefalítico da *encefalite letárgica*, pode ocorrer síndrome adiposogenital, exagero da atividade sexual e diabetes insípido. Comprometimento hipotalâmico na *neurotuberculose* é secundário a leptomeningite tuberculosa. Necrose isquêmica ocorre na superfície subpial do hipotálamo ou mais profundamente e resulta da arterite que acompanha a inflamação da pia-aracnoide. Encontram-se ainda áreas de necrose, granulomas e, às vezes, pequenos tuberculomas, que podem se calcificar. Em alguns casos, surgem várias síndromes: diabetes insípido, obesidade, puberdade precoce, síndrome de Fröhlich e deficiência de gonadotrofina e do hormônio somatotrófico. Na *doença de Whipple* (ver Capítulo 22), pode haver envolvimento hipotalâmico resultando em hipersonia, hiperfagia e alterações endócrinas. Em 50% dos casos de *neurossarcoidose*, a inflamação estende-se à leptomeninge da base encefálica, ao assoalho do III ventrículo, nervo e quiasma ópticos, infundíbulo, haste e lobo posterior da hipófise, que, muitas vezes, é destruído. Disso resultam hipofunção da adeno-hipófise (p. ex., hipogonadismo), diabetes insípido, exagero do apetite, sonolência, hipotermia e hiperprolactinemia (por compressão da haste hipofisária).

Doenças nutricionais

A mais importante é a *encefalopatia de Wernicke* (EW), por deficiência de tiamina. Em 75% dos casos de EW, encontram-se hipotrofia e coloração acastanhada dos corpos mamilares, muito características da fase crônica da doença (Figuras 29.3 e 26.96). Na fase aguda, existem petéquias em torno do III ventrículo, do aqueduto cerebral e do assoalho do IV ventrículo.

Doenças degenerativas

Na *doença de Alzheimer*, placas senis e emaranhados neurofibrilares são encontrados frequentemente no hipotálamo, sendo que a deposição de β-amiloide nessa estrutura e demais componentes do diencéfalo caracteriza a fase de Thal 3 (ver Capítulo 26). As estruturas mais envolvidas são os corpos mamilares e os núcleos tuberal, posterior e supraquiasmático. Na *doença de Parkinson*, podem ser encontrados corpúsculos de Lewy e perda neuronal nos núcleos hipotalâmicos, mais intensanos núcleos tuberomamilar, lateral e posterior em quase todos os casos, os quais podem estar relacionados com distúrbio do sono e alterações autonômicas envolvendo o controle da temperatura corporal. Perda neuronal no núcleo supraóptico pode estar relacionada com distúrbio no controle circadiano da excreção renal de água e da pressão arterial.

Figura 29.3 Encefalopatia de Wernicke crônica. Hipotrofia e coloração acastanhada dos corpos mamilares.

Neoplasias

Ao lado da encefalopatia de Wernicke, as neoplasias constituem a doença hipotalâmica mais frequente e grave. Além disso, o hipotálamo pode sofrer compressão direta ou indireta por tumores de estruturas vizinhas.

Entre os *gliomas*, o mais encontrado é o *astrocitoma pilocítico*, que acomete o hipotálamo (Figura 29.4) e, em geral, o quiasma, nervos e tratos ópticos de crianças e adolescentes. O tumor causa diabetes insípido, síndrome de Fröhlich, obesidade, caquexia, hipotermia e distúrbios da visão. Hiperfagia, obesidade, hipotermia, inversão do padrão vigília-sono e transtornos comportamentais aparecem no astrocitoma limitado a alguns núcleos hipotalâmicos. *Astrocitomas difusos* dos núcleos da base ou do tálamo podem comprometer o hipotálamo. *Teratoma* e *germinoma suprasselares* são encontrados em crianças e adolescentes, especialmente no gênero masculino; o quadro clínico consiste em diabetes insípido, insuficiência da adeno-hipófise (p. ex., hipogonadismo), obesidade, sonolência e transtornos psíquicos. Na *histiocitose de células de Langerhans*, que afeta mais crianças e adolescentes, ocorre envolvimento do SNC em cerca de 25% dos pacientes, quase sempre associado a lesões ósseas múltiplas. O hipotálamo, o infundíbulo, a haste hipofisária e a neuro-hipófise são quase sempre acometidos, com lesões infiltrativas que expandem as estruturas atingidas. Microscopicamente, encontram-se histiócitos de Langerhans contendo núcleos ovoides ou reniformes com pregas ou dobras, macrófagos espumosos, células de Touton, linfócitos, plasmócitos e eosinófilos. Os histiócitos de Langerhans são imunorreativos para proteína S-100, vimentina, HLA-DR e CD1a (ver Figura 27.29). Os pacientes apresentam diabetes insípido (25% dos casos), obesidade, hipogonadismo, retardo do crescimento e manifestações neurológicas. Diabetes insípido é causado por acometimento do hipotálamo ou da hipófise ou por compressão ou extensão de lesões ósseas adjacentes à haste hipofisária e à neuro-hipófise.

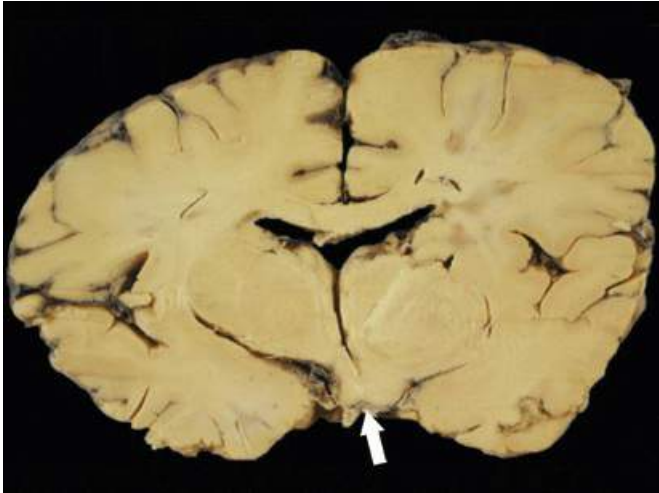



Figura 29.4 Astrocitoma pilocítico da região hipotalâmica (*seta*).

Neoplasias raras são lipomas, cisto epidermoide e cisto dermoide; linfomas primários da região tuberal, a maioria linfomas difusos de grandes células B, podem estender-se à haste hipofisária e à neuro-hipófise, causando diabetes insípido, hipogonadismo, hipopituitarismo, obesidade, sonolência e transtornos psíquicos.

Metástases no hipotálamo são raras, em geral originadas de carcinomas broncopulmonar e da mama; além do hipotálamo, podem acometer a haste hipofisária, a neuro-hipófise e a adeno-hipófise. Leucemias provocam dois tipos de lesão do sistema supraóptico-paraventricular-hipofisário: infiltrados leucêmicos e trombose de pequenos vasos dos núcleos hipotalâmicos e do lobo posterior da hipófise. Clinicamente, surgem obesidade e diabetes insípido.

O hipotálamo pode também ser comprimido ou invadido por neoplasias de estruturas adjacentes, como *craniofaringioma* (Figura 29.5). Tumores volumosos podem destruir a haste hipofisária e causar atrofia da adeno-hipófise. Aparecem distúrbios visuais, disfunção hipotalâmica (síndrome de Fröhlich), nanismo ou hipogonadismo, diabetes insípido, obesidade, sonolência e, raramente, puberdade precoce. Os *meningiomas* que crescem próximo à sela túrcica comprimem o hipotálamo, a haste hipofisária e a hipófise. Em geral, precedendo os sintomas endócrinos (diabetes insípido, hipogonadismo) surge hemianopsia bitemporal. Pode haver também hiperprolactinemia por compressão da haste hipofisária, suprimindo a inibição hipotalâmica da secreção de prolactina pela adeno-hipófise. Quando comprimem o hipotálamo, *ependimomas* do III ventrículo provocam diabetes insípido, obesidade e hipogonadismo. *Adenomas da hipófise* volumosos rompem o diafragma da sela e comprimem o hipotálamo, fazendo saliência no III ventrículo. Aparecem sonolência, exagero do apetite, anorexia, hipotermia e, menos frequentemente, diabetes insípido e hidrocefalia interna. O *cordoma* do *clivus* pode ocasionalmente crescer no sentido anterossuperior, destruir a sela túrcica e comprimir o hipotálamo e a hipófise. Amenorreia, perda da libido e impotência são encontradas frequentemente.

Lesões expansivas adjacentes também causam alterações hipotalâmicas. *Hérnia do giro para-hipocampal* pode causar deslocamento caudal e dorsal do hipotálamo, especialmente dos corpos mamilares, resultando em infarto focal dos corpos mamilares e da adeno-hipófise. Na *hidrocefalia interna* grave e de longa duração, a extremidade anterior do III ventrículo dilata-se e seu assoalho adelgaça-se, resultando em compressão hipotalâmica e disfunções frequentes, como infantilismo, obesidade, diabetes insípido, puberdade precoce e hipogonadismo.

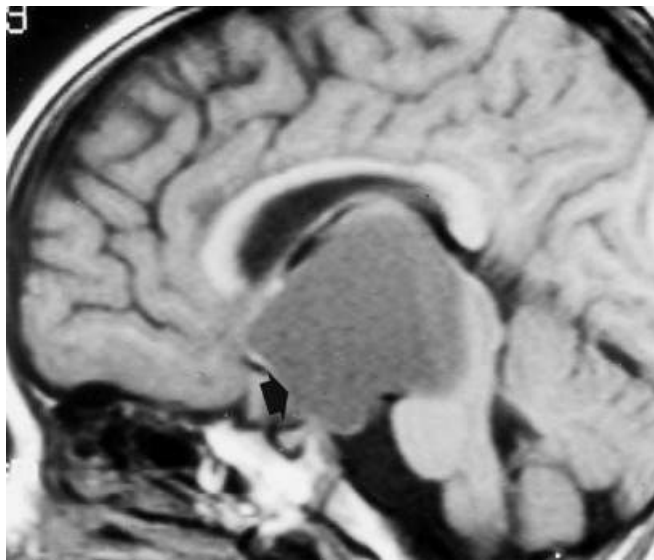



Figura 29.5 Ressonância magnética em corte sagital mostrando craniofaringioma volumoso (*seta*) que ocupa a região hipotalâmica e o III ventrículo. (Cortesia do Dr. Mário Coutinho, Porto Alegre, RS.)

Consequências das lesões hipotalâmicas

As lesões hipotalâmicas causam diferentes síndromes clínicas associadas a: (a) lesões das estruturas hipotalâmicas (Quadro 29.1); (b) disfunções hipofisárias; (c) comprometimento de estruturas nervosas adjacentes. As síndromes clínicas dos dois primeiros grupos ocorrem por hiperfunção ou hipofunção dos núcleos hipotalâmicos (Quadro 29.2).

Síndromes de hiperfunção

▸ **Puberdade precoce.** Caracteriza-se por início do desenvolvimento dos caracteres sexuais secundários antes de oito anos em meninas e antes de nove anos em meninos, associado a um perfil hormonal pós-puberal, com aumento dos níveis séricos de GnRH, FSH, LH e esteroides sexuais. A entidade pode ser classificada em: (1) puberdade precoce dependente de gonadotrofina ou central (PPC), causada por maturação precoce do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal. Nela ocorrem maturação das mamas e aparecimento dos pelos pubianos nas meninas e aumento dos testículos e aparecimento dos pelos pubianos nos meninos. A PPC pode ser idiopática ou neurogênica, esta podendo estar associada a hamartoma neuronal hipotalâmico, tumores de células germinativas, gliomas, hidrocefalia interna, neurotuberculose, sequela de traumatismos cranioencefálicos e radiação do sistema nervoso central; (2) puberdade precoce independente de gonadotrofina ou periférica, causada por excesso de hormônios sexuais (estrógenos e andrógenos) produzidos pelas gônadas ou pelas suprarrenais, pelo uso de medicamentos (esteroides sexuais) ou por síntese ectópica de gonadotrofina por outros tumores, caracterizada por virilização nas meninas e feminilização nos meninos; (3) puberdade precoce incompleta, em que há maturação isolada das mamas em meninas (telarca prematura) e alterações mediadas por hormônios sexuais em meninos, como pelos pubianos ou axilares e acne.

Quadro 29.1 Funções autonômicas e modulatórias do comportamento emocional dos núcleos hipotalâmicos e consequências de sua lesão

Função		Localização	Disfunção
Comer	Fome	Núcleo lateral	Lesão do hipotálamo lateral: inanição e caquexia
	Saciedade	Núcleo ventromedial	Lesão do núcleo ventromedial: hiperfagia e obesidade
Beber	Sede	Núcleos lateral e dorsomedial	Sede após lesão dos núcleos supraóptico e paraventricular, mais por perda de líquidos pela urina
Temperatura	Conservação/ perda de calor	Núcleos anterior e posterior	Distúrbio na termorregulação
Emoções	Raiva	Núcleos ventromedial e dorsomedial	Estimulação forte produz raiva
	Passividade	Núcleos ventromedial e dorsolateral	Estimulação fraca produz passividade

Adaptado de Horvath, Scheithauer, Kovacs & Lloyd, 2002.

Quadro 29.2 Alterações funcionais do hipotálamo
Hiperfunção
Puberdade precoce
Produção ectópica de hormônios hipotalâmicos
Síndrome da secreção inapropriada do hormônio antidiurético
Hipofunção
Nanismo hipotalâmico
Síndrome diencefálica
Obesidade
Hipogonadismo hipogonadotrófico
Amenorreia
Diabetes insípido
Hipopituitarismo
Outras alterações funcionais
Anorexia nervosa
Adipsia
Distúrbios da termorregulação
Modificações no padrão da vigília e do sono
Distúrbios do comportamento
Síndrome amnésica

▸ **Produção ectópica de hormônios hipotalâmicos.** Ocorre em várias neoplasias neuroendócrinas, como tumores das ilhotas pancreáticas e tumor carcinoide brônquico. Os produtos mais comuns são o hormônio antidiurético (HAD), o hormônio liberador do hormônio do crescimento (GHRH) e o hormônio liberador de corticotrofina (CRH).

▸ **Secreção inapropriada do hormônio antidiurético (HAD) ou vasopressina.** Resulta da secreção elevada do HAD, o que leva a hiponatremia, osmolaridade plasmática baixa, osmolaridade urinária elevada e perda urinária de sódio. As causas principais são: (1) secreção ectópica de HAD, em geral por neoplasias, como carcinoma broncopulmonar de pequenas células e tumores hematopoéticos (manifestação paraneoplásica); (2) alterações na secreção e/ou no metabolismo do HAD, como ocorre em muitas doenças do SNC, em distúrbios endócrinos e em algumas outras condições, como tumores intracranianos, traumatismos cranioencefálicos, meningites, encefalites, acidente vascular cerebral, hipopituitarismo, insuficiência suprarrenal, ICC, cirrose hepática e tuberculose pulmonar; (3) medicamentos, como clorpropamida, tegretol, fenotiazina e barbitúricos, que têm ação central ou que potenciam a ação do hormônio no rim.

Síndromes de hipofunção

▸ **Nanismo hipotalâmico.** É causado por: (1) tumores, como craniofaringioma, teratoma, histiocitose de células de Langerhans, malformações e hamartoma neuronal hipotalâmico; (2) inflamações, sobretudo neurotuberculose, poliomielite e encefalite letárgica. Mesmo quando há exagero inicial do crescimento, como acontece em indivíduos com puberdade precoce, o paciente permanece com estatura menor do que adulto normal. A baixa estatura é explicada pela fusão precoce das cartilagens epifisárias.

▸ **Síndrome diencefálica.** Constitui síndrome de emaciação em bebês caracterizada por perda de peso acentuada (apesar do crescimento linear normal), anormalidades oftalmológicas (p. ex., atrofia óptica tardia) e sinais de disfunção hipotalâmica, que incluem euforia, hipercinesia, hipertensão arterial e hipoglicemia. A síndrome é causada principalmente por astrocitoma pilocítico do hipotálamo anterossuperior, craniofaringioma e tumor de células germinativas; embora a perda de peso seja rápida e a emaciação, grave, o apetite é preservado.

▸ **Obesidade.** Aparece após lesão dos núcleos ventromediais do hipotálamo. Quando existe hipogonadismo, fala-se em

síndrome de Fröhlich. Se há também retinose pigmentar, retardo mental, poli ou sindactilia, constitui a *síndrome de Laurence-Moon-Bardet-Biedl*, de herança autossômica recessiva; neste caso, não se encontram lesões morfológicas na hipófise, no hipotálamo ou em outras partes do cérebro. Erroneamente, muitas crianças, particularmente do gênero masculino, com obesidade, retardo da puberdade e sem outras disfunções hipotalâmico-hipofisárias, são consideradas portadoras da síndrome de Fröhlich. Nesses casos, porém, não existem lesões anatômicas no hipotálamo; trata-se, possivelmente, de distúrbios funcionais temporários.

As causas de obesidade por disfunção hipotalâmica são: (1) neoplasias, sobretudo craniofaringioma, além de adenomas hipofisários, gliomas, cisto epidermoide, hamartomas, meningioma e leucemias; (2) inflamações do hipotálamo, como sarcoidose, tuberculose e encefalite viral; (3) traumatismos cranioencefálicos.

▸ **Hipogonadismo hipogonadotrófico.** Ocorre por diminuição da secreção de GnRH ou por secreção não pulsátil desse hormônio, que se deve a destruição das áreas de síntese e/ou de modulação do GnRH, em geral por tumores, como astrocitoma pilocítico, craniofaringioma, teratoma e meningioma; menos comumente, por traumatismo cranioencefálico, sarcoidose e histiocitose de células de Langerhans. Hipogonadismo associa-se muitas vezes a obesidade e a diabetes insípido. Em crianças, impede a puberdade; em adultos, causa hipotrofia das gônadas e perda da libido. Deficiência isolada de GnRH caracteriza um dos principais tipos de *hipogonadismo hipogonadotrófico congênito*, associado em cerca de 60% dos casos com a *síndrome de Kallmann* (hipogonadismo hipogonadotrófico com anosmia/hiposmia). Nos restantes, a causa é desconhecida, embora tenham sido descritas mutações em genes que codificam o GnRH ou que regulam sua secreção ou ação.

▸ **Amenorreia.** Amenorreia hipotalâmica funcional deve-se a deficiência na secreção pulsátil de GnRH não associada a lesões anatômicas do eixo hipotálamo-hipófise-ovário-endométrio, estando relacionada com estresse psicológico, perda de peso ou atividade física excessiva. Há evidências de que fatores que modulam a secreção do hormônio, como neuropeptídeos, neurotransmissores e neuroesteroides, podem estar envolvidos no quadro.

▸ **Diabetes insípido.** O controle do equilíbrio hídrico depende, entre outros, do funcionamento dos osmorreceptores hipotalâmicos, da capacidade do hipotálamo de produzir HAD, da integridade funcional e estrutural da haste hipofisária e da neuro-hipófise, de receptores renais para o HAD e de resposta normal à sede. Diabetes insípido (DI) manifesta-se por poliúria e polidipsia, pois o rim torna-se incapaz de reter água e concentrar a urina, que é abundante, atingindo mais de três litros em 24 h, clara e de baixa densidade. A polidipsia tenta compensar a perda de água; não havendo ingestão adequada desta, instala-se rapidamente desidratação.

DI resulta de: (1) produção insuficiente do hormônio antidiurético (*DI central* ou *neurogênico*); (2) incapacidade do epitélio dos túbulos coletores renais de responder ao hormônio (*DI nefrogênico*), ambos podendo ser primários ou secundários a uma variedade de causas (Quadro 29.3). As principais causas de *DI central secundário* são traumatismo neurocirúrgico, traumatismo cranioencefálico, neoplasias, metástases hipofisárias, histiocitose de células de Langerhans, sarcoidose, tuberculose e toxoplasmose. *DI central primário* é menos frequente e associa-se a: (1) mutações no gene *AVP*, localizado no cromossomo 20p13, que codifica o HAD e seu transportador (carreador) neurofisina II, de herança autossômica dominante (mais comum) ou recessiva, resultando no acúmulo da proteína mutada e degeneração neuronal nos núcleos supraóptico e paraventricular; (2) *síndrome de Wolfram*, doença autossômica recessiva caracterizada por DI central, diabetes melito, atrofia óptica e surdez, associada a mutações no gene *WFS1*, localizado no cromossomo 4p16.1, que codifica a wolframina, uma endoglicosidase do retículo endoplasmático; (3) mutações em genes que codificam fatores de transcrição hipotalâmico-hipofisários, associadas a hipopituitarismo e malformações cerebrais. As causas mais comuns de *DI nefrogênico secundário* são doenças renais agudas ou crônicas com insuficiência renal, distúrbios hidroeletrolíticos acompanhados de hipercalcemia e hipopotassemia e iatrogenia, pelo uso de alguns medicamentos. O *DI nefrogênico primário* é causado por: (1) mutações no gene *AVPR2*, mapeado na região Xq8, que codifica o receptor V2 do HAD nos túbulos coletores, de herança ligada ao cromossomo X (cerca de 90% dos casos de DI nefrogênico primário); (2) mutações no gene *AQP2,* localizado no cromossomo 12q13, que codifica a aquaporina-2, uma das proteínas responsáveis pelo transporte de água (canal de água) no epitélio dos túbulos coletores, sensível à ação do HAD sobre o receptor V2, de herança autossômica dominante ou recessiva. A maioria das mutações do gene *AVPR2* produz um receptor que fica sequestrado no interior da célula, incapaz de atingir a membrana plasmática. Em alguns casos, o receptor mutado atinge a superfície celular, mas não consegue se ligar à VP ou desencadear a resposta intracelular via aumento do AMP cíclico.

Quadro 29.3 Tipos e causas de diabetes insípido (DI)

DI central ou neurogênico	
Primário	**Secundário**
	Traumatismo neurocirúrgico, traumatismo cranioencefálico
Doença hereditária autossômica dominante (mais comum) ou recessiva causada por	Neoplasias primárias ou

mutações no gene *AVP*, que codifica o HAD Doença hereditária autossômica recessiva causada por mutações no gene *WFS1* (síndrome de Wolfram), que codifica a wolframina, uma endoglicosidase do retículo endoplasmático Mutações em genes que codificam fatores de transcrição hipotalâmico-hipofisários	metastáticas da região hipotalâmica/hipofisária Doenças sistêmicas (sarcoidose, histiocitose de células de Langerhans) Infecções (tuberculose, toxoplasmose)

DI nefrogênico

Primário	**Secundário**
Doença hereditária ligada ao cromossomo X por mutações no gene *AVPR2*, que codifica o receptor V2 do HAD Doença hereditária autossômica dominante ou recessiva causada por mutações no gene *AQP2*, que codifica a aquaporina-2 (canal de água sensível à ação do HAD sobre o receptor V2)	Doenças renais agudas e crônicas Distúrbios hidroeletrolíticos (↑Ca^{++} e ↓K^{+}) Medicamentos

HAD = hormônio antidiurético (vasopressina). Adaptado de Bichet, 2012; Leroy C *et al.*, 2013; Kortenoeven & Fenton, 2014.

Devido à variedade de causas de DI, o prognóstico varia consideravelmente. Diabetes insípido pode ser transitório ou permanente, dependendo do nível da lesão e do grau de destruição tecidual. Lesões do infundíbulo e da eminência mediana, por exemplo, resultam em DI permanente, enquanto lesões baixas na haste hipofisária e na neuro-hipófise produzem DI transitório. Este é explicado pela preservação de axônios do núcleo supraóptico que se destinam à eminência mediana ou pela regeneração axonal que ocorre após lesão da haste.

▸ **Hipopituitarismo.** Resulta de lesão primária da hipófise ou de doenças do hipotálamo com perda dos fatores de liberação de hormônios. As duas condições podem coexistir, uma vez que tumores hipofisários podem se estender ao hipotálamo e neoplasias hipotalâmicas podem comprimir a hipófise. A coexistência de diabetes insípido indica, em geral, origem hipotalâmica.

Outras alterações funcionais

▸ **Alterações do apetite e da sede.** *Anorexia nervosa* (ver também Capítulo 13) consiste na perda do apetite por transtorno psíquico semelhante ao que provoca amenorreia e polidipsia psicogênicas; nesses pacientes, há disfunção do eixo hipotálamo-hipófise. *Adipsia*, que significa ausência de sensação de sede, é consequência rara de lesão hipotalâmica, como complicação de cirurgia, hemorragia subaracnóidea ou tumor hipotalâmico.

▸ **Distúrbios da termorregulação.** *Hipotermia* aparece em muitas lesões do hipotálamo, como tumores (p. ex., astrocitoma pilocítico, adenomas da hipófise), encefalopatia de Wernicke, sarcoidose e hemorragia subaracnóidea. *Hipertermia* também tem muitas causas: tumores, encefalites e traumatismos (inclusive cirúrgicos). Em outras lesões, perde-se o controle da temperatura, como em malformações congênitas envolvendo o hipotálamo ou suas conexões.

▸ **Modificações no padrão da vigília e do sono.** Sonolência é o distúrbio mais comum, especialmente em tumores como craniofaringioma, adenomas da hipófise e teratomas de volume considerável que, além do hipotálamo, comprimem a formação reticular do tálamo. Sonolência pode surgir também após traumatismos cranioencefálicos, possivelmente por lesão do núcleo tuberomamilar.

▸ **Distúrbios do comportamento | Síndrome amnésica.** Transtornos do comportamento aparecem na raiva (hidrofobia) e em tumores. Déficit de memória surge na encefalopatia de Wernicke ou em tumores do III ventrículo, como craniofaringioma. Alterações de funções cognitivas, como atenção, memória, aprendizado e comportamento, associadas a modificações no padrão vigília-sono e no controle da temperatura, aparecem por lesão hipotalâmica na região supraquiasmática como sequela de cirurgia de craniofaringioma suprasselar. Tais alterações parecem dever-se a disfunção do controle de ritmos biológicos pelo núcleo supraquiasmático; admite-se que a organização circadiana desses ritmos seja necessária para a função cognitiva normal.

▸ **Distúrbios neurológicos por comprometimento de estruturas adjacentes ao hipotálamo.** Lesões expansivas da parte inferior do hipotálamo podem comprimir o quiasma óptico, os nervos oculomotor e abducente e a haste hipofisária, causando hemianopsia homônima bitemporal, papiledema, atrofia do nervo óptico, reações pupilares anormais, paralisia dos músculos extraoculares e disfunções endócrinas. Lesões que se expandem lateralmente comprimem os tratos ópticos e levam a

hemianopsia homônima bitemporal. Quando a lesão se estende lateral e superiormente, há compressão da cápsula interna, com aparecimento de sinais piramidais contralateralmente à lesão, como espasticidade, hiper-reflexia e reflexos anormais. Nas lesões hipotalâmicas posteriores, com expansão na cisterna interpeduncular, pode haver compressão dos tratos cerebelares, com incoordenação de movimentos e ataxia.

Hipófise

José Eymard Homem Pittella ▸ Francine Hehn de Oliveira ▸ Arlete Hilbig ▸ Lígia Maria Barbosa Coutinho

A hipófise é constituída por dois tecidos de diferentes origens embrionárias. As partes distal (lobo anterior), intermediária e tuberal constituem a *adeno-hipófise*, que compreende cerca de 80% da glândula; o infundíbulo, a haste hipofisária e o lobo posterior constituem a sua parte neural, a *neuro-hipófise*.

A hipófise anterior forma-se a partir da bolsa de Rathke, que se origina de invaginação do ectoderma da boca primitiva. Durante seu desenvolvimento, a hipófise anterior perde a sua ligação com a faringe, migra através do tecido que mais tarde forma o osso esfenoide e alcança a sela túrcica. Em muitos indivíduos, parênquima hipofisário pode ser encontrado no corpo do osso esfenoide ou na mucosa faríngea (*hipófise faríngea*). A neuro-hipófise origina-se de uma extensão caudal do diencéfalo.

As células secretoras de hormônios da adeno-hipófise originam-se de células-tronco da bolsa de Rathke, que originam as diversas células secretoras. Células produtoras do hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) aparecem entre a quinta e a oitava semanas de vida embrionária; as secretoras do hormônio do crescimento (GH) são identificadas na oitava semana; as produtoras dos demais hormônios – hormônio foliculoestimulante (FSH), hormônio luteinizante (LH), hormônio tireotrófico (TSH) e prolactina (PRL) – são vistas a partir da 12ª semana. A existência de receptores para estrógenos permite a síntese de GH e PRL em uma mesma população de células, denominadas mamossomatotróficas, que produzem GH e PRL e podem diferenciar-se umas nas outras, reversivelmente.

Macroscopicamente, a hipófise de um adulto pesa cerca de 600 mg e mede 13 × 10 × 6 mm. Histologicamente, a *adeno-hipófise* é formada por ninhos e colunas de células envolvidas por lâmina basal, fibras reticulares e rica rede de capilares. A síntese e a secreção dos hormônios hipofisários são reguladas pelos hormônios hipotalâmicos estimuladores e inibidores (Figura 29.6 e Quadro 29.4). As células produtoras do GH representam 40 a 50% das células e localizam-se predominantemente nas porções laterais da glândula; as produtoras de PRL perfazem 10 a 30% das células e localizam-se igualmente nas porções laterais; as que produzem ACTH correspondem a 10 a 20% das células e situam-se na porção central; as células produtoras de LH e FSH constituem 10% das células e distribuem-se aleatoriamente por toda a adeno-hipófise; as células que sintetizam TSH constituem 5% e dispõem-se predominantemente na borda anteromedial da glândula. A *neuro-hipófise* é constituída em sua maior parte por axônios dos neurônios dos núcleos supraóptico e paraventricular, os quais formam a parte principal do trato hipotalâmico-hipofisário. Função e disfunção de cada um desses hormônios estão resumidas no Quadro 29.5.

O diagnóstico das doenças hipofisárias requer estreita correlação de dados clínicos e de neuroimagem com a análise morfológica. A avaliação pré-cirúrgica deve ser completa, incluindo dosagens hormonais. Estudos de neuroimagem abrangem tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) do encéfalo, com ênfase na região da sela túrcica. O estudo morfológico inclui cortes histológicos corados por colorações de rotina (hematoxilina-eosina e PAS) e para fibras reticulares. Rotineiramente, deve-se realizar imuno-histoquímica para: (a) hormônios hipofisários, nos adenomas da hipófise, bem como para a subunidade alfa das gonadotrofinas e β-endorfina; (b) marcadores para fatores de transcrição (Tpit, NeuroD1, Pit-1 SF-1, GATA-2, TEF, receptor de estrógeno), responsáveis pela diferenciação dos tipos celulares, que podem ajudar na classificação dos adenomas (p. ex., Pit-1, em célulastronco somatotróficas e adenomas secretores de GH; Pit-1 e receptor de estrógeno em células mamossomatotróficas e adenomas secretores de GH e PRL; Tpit e NeuroD1 em adenomas secretores de ACTH; SF-1, GATA-2 e receptor de estrógeno em adenomas secretores de FSH e LH; TEF e GATA-2 em adenomas secretores de TSH); (c) ceratinas 7 e 8 (utilizando-se o anticorpo CAM 5.2), encontradas em forma de corpos ou inclusões intracitoplasmáticas em adenomas secretores de GH, PRL e GH e ACTH; (d) marcadores de diferenciação neuroendócrina, como sinaptofisina e cromogranina. Algumas vezes, é necessário estudo à microscopia eletrônica para o diagnóstico da neoplasia, que contribui para definir a diferenciação celular e a correlação estrutura-função. O índice proliferativo de alguns adenomas invasivos tem importância prognóstica e pode ser avaliado pela imuno-histoquímica com o anticorpo monoclonal MIB-1/Ki-67. Expressão de alguns genes associados a neoplasias pode ser avaliada por imuno-histoquímica (p. ex., gene *TP53*). Técnicas de biologia molecular (PCR, sequenciamento) podem identificar mutações gênicas. Hibridação *in situ* permite o estudo do mRNA de cada hormônio, especialmente nos adenomas tratados clinicamente ou para avaliar a produção de dois hormônios por uma mesma célula.

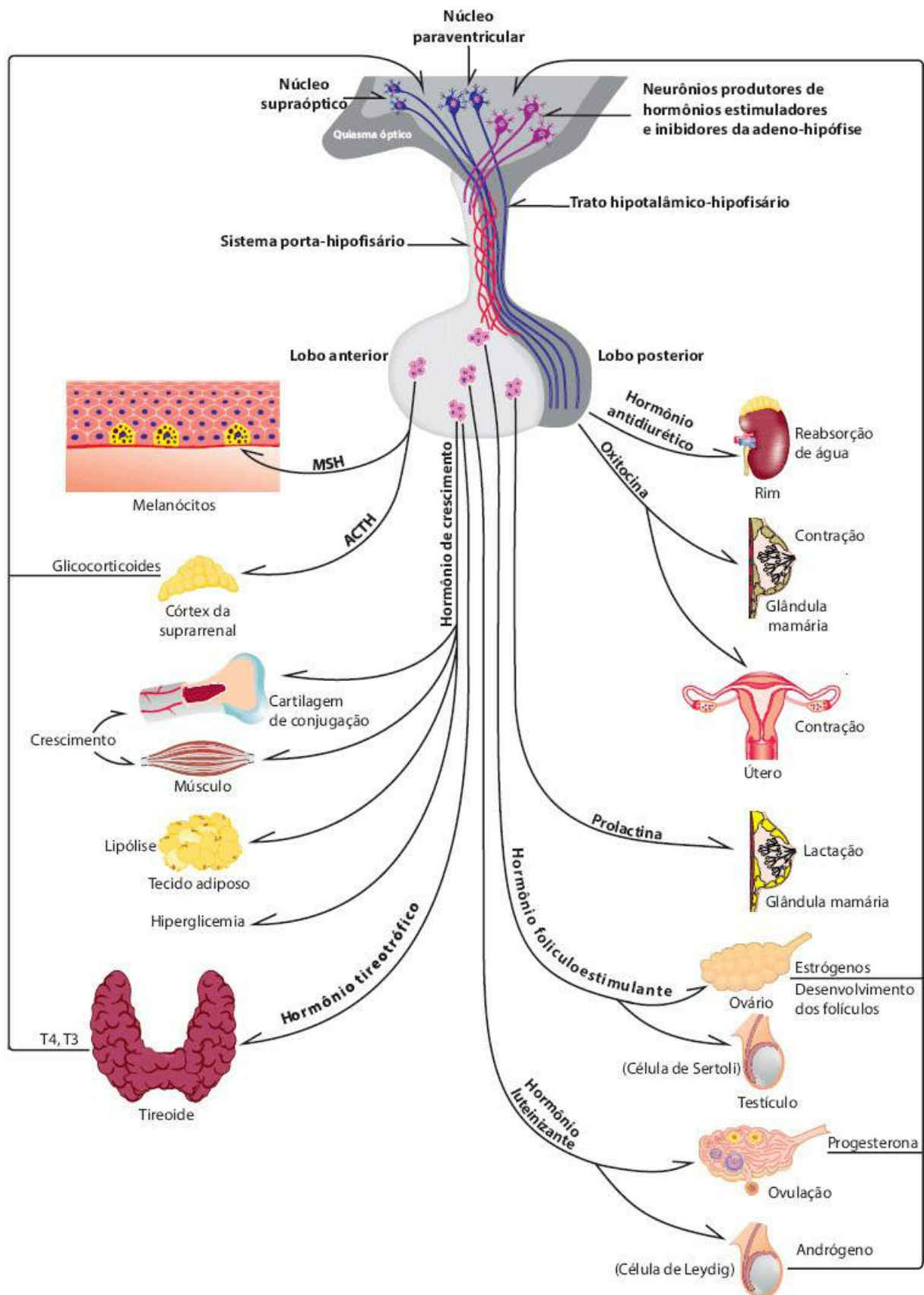



Figura 29.6 Representação esquemática da relação do hipotálamo com a adeno-hipófise e a neuro-hipófise por meio do sistema porta-hipofisário, do trato hipotalâmico-hipofisário e dos hormônios produzidos pela hipófise e sua ação nos órgãos-alvo, com seus respectivos hormônios (glândulas endócrinas), além da regulação da secreção hormonal por *feedback*.

Quadro 29.4 Hormônios hipotalâmicos que regulam a hipófise anterior

Hormônio	Ação
CRH	Estimula secreção de ACTH
GnRH	Estimula secreção de LH/FSH

GHRH	Estimula secreção de GH
TRH	Estimula secreção de TSH
SRIF	Inibe secreção de GH
VIP, galanina, TRH e estrógeno	Estimulam secreção de PRL
Dopamina	Inibe secreção de PRL

ACTH = hormônio adrenocorticotrófico; CRH = hormônio liberador da corticotrofina; FSH = hormônio foliculoestimulante; GH = hormônio do crescimento; GHRH = hormônio liberador do hormônio do crescimento; GnRH = hormônio liberador de gonadotrofinas; LH = hormônio luteinizante; PRL = prolactina; SRIF = somatostatina; TSH = tireotrofina; TRH = hormônio liberador da tireotrofina; VIP = polipeptídeo intestinal vasoativo.

Anomalias congênitas

Agenesia ou *hipoplasia da adeno-hipófise* pode ser isolada ou associada a anencefalia, holoprosencefalia, hidranencefalia, agenesia ou distopia do lobo posterior ou displasia da sela túrcica. Em anencéfalos em que a adeno-hipófise não é identificada macroscopicamente, o exame microscópico mostra estruturas do lobo anterior em posição mais cefálica, com células cromófobas, acidófilas e poucas basófilas; a microscopia eletrônica identifica células tireo, somato, gonado e lactotróficas, com redução do número de células e dos grânulos de secreção das somatotróficas, concordando com o crescimento uterino retardado e o menor peso e a baixa estatura dos anencefálicos. Na anencefalia, agenesia da neuro-hipófise é constante.

Na *distopia do lobo posterior*, este fica localizado no túber cinéreo, sobre o diafragma da sela túrcica ou entre ambos. Na agenesia hipofisária, pode existir parênquima da hipófise posterior, indicando que esta pode desenvolver-se independentemente da hipófise anterior. Em geral, a distopia não se acompanha de distúrbios endócrinos; ocasionalmente, há nanismo e hipogonadismo.

Sela túrcica displásica consiste em depressão superficial contendo adeno-hipófise hipoplásica, com ou sem distopia do lobo posterior. Em alguns casos, coexistem distúrbios endócrinos, como nanismo, hipogonadismo, obesidade e glicosúria. Redução volumétrica primária da sela túrcica pode impedir o desenvolvimento da circulação e o crescimento da adeno-hipófise durante a gestação, representando um fator predisponente da *necrose pós-parto* da glândula (ver adiante).

Quadro 29.5 Função dos hormônios da hipófise e quadros de insuficiência e hiperfunção hipofisária

Hormônio	Função	Deficiência	Hipersecreção
ACTH	Estímula o córtex suprarrenal a produzir glicocorticoides	Hipoadrenocorticismo	Hiperadrenocorticismo (doença de Cushing)
MSH	Estimula a melanogênese		Hiperpigmentação cutânea
GH	Promove o balanço positivo do nitrogênio nos tecidos ósseo e muscular e nos órgãos viscerais, levando a aumento volumétrico e ponderal dessas estruturas; causa resistência à ação da insulina e hiperglicemia; aumenta a lipólise	Nanismo	Gigantismo; acromegalia
PRL	Inicia e mantém a lactação	Falha na lactação no período pós-parto	Hiperprolactinemia; amenorreia; galactorreia
TSH	Estimula a tireoide a produzir os hormônios tireoidianos T3 e T4, com aumento do peso da glândula e diminuição do coloide	Hipotireoidismo	Hipertireoidismo
FSH	Estimula a espermatogênese através da produção pelas células de Sertoli de diversas substâncias essenciais à mesma; estimula as células da granulosa a produzir estrógenos	Hipogonadismo	
	Estimula a produção de testosterona pelas		

LH	células de Leydig; produz ruptura de folículos na ovulação e luteinização do corpo lúteo	Hipogonadismo	
HAD	Regula a osmolaridade e o volume plasmáticos	Diabetes insípido	Síndrome da secreção inapropriada do HAD com hiponatremia
Oxitocina	Estimula a contração uterina durante o parto e a contração das células mioepiteliais dos ductos mamários com ejeção do leite	Falta de contratilidade uterina e diminuição da lactação	

MSH = hormônio estimulante do melanócito; HAD = hormônio antidiurético. As demais siglas estão indicadas no rodapé do Quadro 29.4.

Hipófise faríngea consiste em remanescente da adeno-hipófise na mucosa da nasofaringe que reveste o esfenoide. Por ser muito pequena (0,2 × 0,6 mm), é difícil sua identificação macroscópica, mas pode ser vista microscopicamente quando procurada. Com o avançar da idade, a hipófise faríngea pode sofrer metaplasia epidermoide; raramente, pode originar adenoma.

Cisto da bolsa de Rathke origina-se de restos da bolsa de Rathke e se apresenta como fenda contendo material gelatinoso ou como vesículas cheias de coloide; estas são revestidas por epitélio cuboide ou colunar simples ou pseudoestratificado ciliado e com células caliciformes, às vezes com metaplasia escamosa, localizadas entre os lobos anterior e posterior. Tais cistos são achados comuns de necrópsia (20 a 50% das hipófises examinadas) e assintomáticos. Raramente, o cisto atinge 1,0 cm de diâmetro ou mais e faz saliência abaixo do quiasma óptico, produzindo cefaleia, distúrbios visuais, hipopituitarismo e hiperprolactinemia. *Cistos aracnoidais intrasselares* são raros, medem 3 a 10 mm e contêm líquido incolor. Metade dos pacientes é assintomática. *Ninhos de epitélio escamoso*, provavelmente de origem metaplásica, são vistos principalmente na parte inferior da haste hipofisária em até 25% das hipófises de adultos. *Ninhos de glândulas salivares* podem ser encontrados na hipófise, refletindo a origem comum a partir do estomodeu.

Síndrome da sela vazia

Sela vazia caracteriza-se por penetração da aracnoide no interior da sela túrcica. Com isso, a pressão no espaço subaracnóideo é transmitida para o interior da sela, comprimindo e deformando a hipófise, que se torna achatada, dando aspecto aparentemente vazio à sela (Figuras 29.7 e 29.8). Nesse processo, atuam dois fatores: tipo de diafragma selar e aumento da pressão do liquor. O diafragma selar pode estar normal (entrada da haste hipofisária), maior que 5 mm ou ausente. Mais de 50% de necrópsias de adultos revelam orifício diafragmático maior que 5 mm. Aumento da pressão pulsátil do liquor ocorre, entre outros fatores, por elevação da pressão arterial; hipertensão intracraniana não é causa da lesão.

Esse tipo de sela vazia (5% das necrópsias de adultos) é primária. A forma secundária deve-se a redução volumétrica da hipófise por irradiação de tumores da região selar, pós-operatório de tumores da hipófise, fibrose após necrose hipofisária pós-parto ou involução de tumores que sofreram infarto hemorrágico. A sela vazia primária é mais encontrada em mulheres adultas, obesas e multíparas e, menos comumente, com hipertensão arterial. Na maioria dos casos, a função hipofisária é normal, mas pode haver hipopituitarismo (30% dos casos).

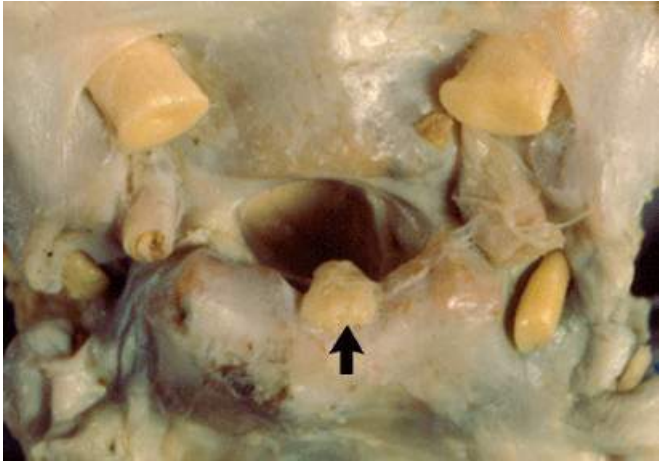



Figura 29.7 Síndrome da sela vazia. Dilatação e aspecto aparentemente vazio da sela túrcica. A seta aponta a haste hipofisária.

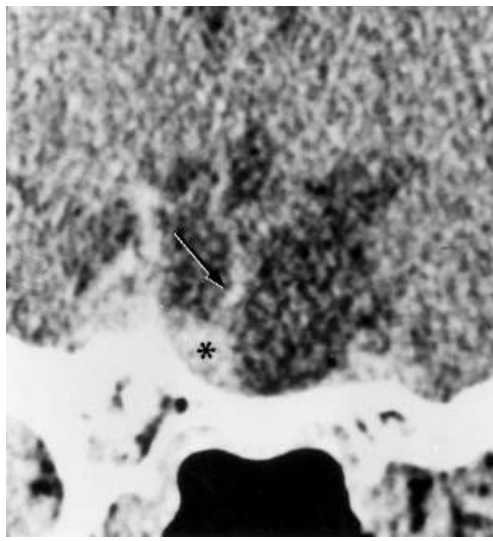



Figura 29.8 Síndrome da sela vazia. Tomografia computadorizada da sela túrcica. A hipófise encontra-se achatada contra o assoalho da sela (*asterisco*). A seta mostra a haste hipofisária. (Cortesia do Dr. Sérgio Raupp, Porto Alegre-RS.)

Necrose

Necrose focal ocorre em várias condições, como diabetes melito, septicemia, leptomeningites, hipertensão intracraniana, arterite temporal, trombose do seio cavernoso, traumatismo cranioencefálico, choque hipovolêmico e em pacientes mantidos em respirador. A lesão é causada por compressão das artérias na haste hipofisária (na hipertensão intracraniana), por lesão da parede arterial (diabetes melito, arterite temporal) ou por trombose de veias portais ou dos sinusoides do lobo anterior. Necrose focal não dá sintomas, porque na maioria dos casos a destruição atinge menos de 50% das células; insuficiência hipofisária grave só acontece com perda de mais de 90% das células.

Necrose maciça ocorre nas mesmas circunstâncias da necrose focal, além de acidente vascular cerebral e choque após queimaduras extensas ou complicações obstétricas; hemorragia uterina pós-parto é a causa principal de necrose maciça da adeno-hipófise (*necrose hipofisária pós-parto*). Nesses casos, pode ocorrer óbito imediato ou sobrevida por muitos anos. A insuficiência hipofisária resultante constitui a *síndrome de Sheehan* (ver adiante). Nos casos que sobrevivem, a região necrosada é substituída por tecido cicatricial, que se retrai, esvaziando a sela túrcica. Como a vascularização da hipófise posterior independe da que nutre a adeno-hipófise, a neuro-hipófise pode ficar intacta ou sofrer trombose e pequenos focos de hemorragia. A longo prazo, surgem atrofia e fibrose.

Necrose hipofisária pós-parto representa um infarto maciço da adeno-hipófise, cuja patogênese envolve: (1) diminuição súbita da pressão de perfusão consequente a hipotensão arterial sistêmica; (2) maior suscetibilidade da adeno-hipófise a isquemia durante a gravidez, por causa do seu aumento (20 a 100%) por hiperplasia difusa das células secretoras de prolactina, o que exige maior aporte sanguíneo. Quando pequena, a sela túrcica pode contribuir para o aparecimento da necrose. Na coagulação intravascular disseminada, formam-se trombos de fibrina e plaquetas nos vasos portais e nos sinusoides do lobo anterior, contribuindo também para a necrose. Com a ampliação da assistência pré-natal e a melhoria no atendimento obstétrico, atualmente a necrose hipofisária pós-parto é muito menos frequente.

Apoplexia

Apoplexia é o infarto hemorrágico maciço que ocorre em 15% dose adenomas hipofisários, especialmente nos tumores volumosos (Figura 29.9). As manifestações mais comuns são cefaleia súbita e perda progressiva da consciência. Dependendo do volume do tumor e da sua localização, pode haver perda súbita da visão, distúrbios da termorregulação, confusão mental, edema palpebral, oftalmoplegia e sinais de meningismo, mimetizando hemorragia subaracnóidea por ruptura de aneurisma do polígono de Willis. Em menos da metade dos casos, não há manifestações clínicas da hemorragia. Raramente, a apoplexia hipofisária representa a primeira manifestação de um adenoma assintomático.

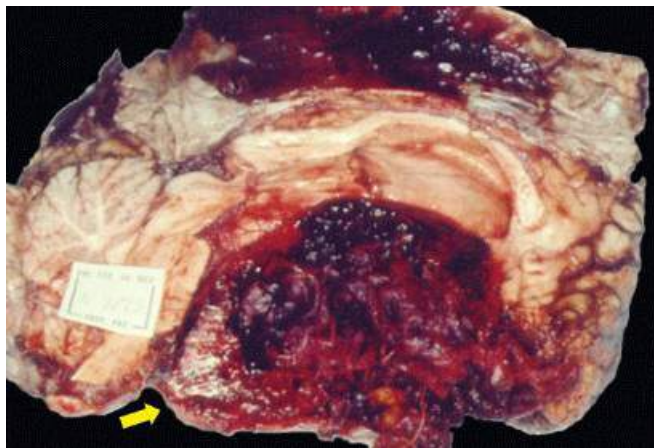



Figura 29.9 Infarto hemorrágico maciço de adenoma hipofisário em corte sagital do encéfalo. A seta mostra a porção posterior da neoplasia, onde resta parte do tumor.

Traumatismos cranioencefálicos | Traumatismos neurocirúrgicos

Traumatismos na hipófise causam muitas vezes hemorragia no lobo posterior e necrose no lobo anterior, que são favorecidas pela localização dos vasos portais longos na haste, que é a parte mais vulnerável. A haste pode ser comprimida por hemorragia subaracnóidea ou edema, ou pode ser lesada em consequência de tração, estiramento ou compressão contra a incisura do diafragma. Quanto maior a gravidade do traumatismo cranioencefálico, maior a frequência de hipopituitarismo. Secção da haste em níveis mais baixos, em casos de fratura da base do crânio, causa necrose maciça do lobo anterior e pan-hipopituitarismo. Apesar dos poucos estudos disponíveis, hipopituitarismo pode ser provocado também por traumatismo em alguns esportes, como boxe, artes marciais e futebol. Ressecção cirúrgica transesfenoidal de adenomas hipofisários, embora preserve a haste hipofisária e a hipófise não tumoral, resulta em diabetes insípido (20% dos casos) ou hipopituitarismo (20%). Diabetes insípido deve-se a manipulação e lesão da haste hipofisária, enquanto hipopituitarismo surge após a remoção de tumores volumosos, com algum grau de hipofunção prévia da glândula. Hipopituitarismo pode aparecer também após cirurgias intracranianas para lesões localizadas fora da sela túrcica, atribuído a traumatismo direto ou a hipoperfusão da hipófise, havendo, contudo, evidência de hipopituitarismo pré-cirúrgico em muitos casos.

Inflamações

Hipofisites podem ser primárias ou secundárias. Apesar de raras, podem formar lesões expansivas que simulam adenomas, tanto do ponto de vista clínico quanto na neuroimagem.

Hipofisites secundárias podem ser causadas por bactérias (hipofisite purulenta), fungos (p. ex., *Aspergillus* e *Mucor*) ou vírus (na AIDS). Cisticercose intrasselar, sede rara desta doença, produz manifestações visuais e endócrinas. Hipofisite secundária pode associar-se também a craniofaringioma, cisto da bolsa de Rathke, histiocitose de células de Langerhans e não Langerhans e sarcoidose.

Hipofisites primárias são doenças autoimunes. Embora inicialmente descritas quase exclusivamente em mulheres adultas, em geral no último trimestre da gravidez, no puerpério e, menos comumente, no primeiro ano pós-parto, sabe-se hoje que hipofisites primárias podem afetar também mulheres não grávidas e homens, em cerca de 25 a 30% dos casos associadas a outras doenças autoimunes, principalmente da tireoide. A hipófise mostra-se aumentada de volume, frequentemente com extensão suprasselar, tem cor branco-amarelada e consistência firme e se adere às estruturas adjacentes (Figura 29.10). Microscopicamente, há três tipos: linfocítica, granulomatosa e xantomatosa. Na linfocítica, a mais frequente, há infiltrado linfocitário difuso, com predomínio de linfócitos T CD3+, além de linfócitos B CD20+, linfócitos T CD4+ e T CD8+, às vezes com folículos linfoides e centros germinativos. Na granulomatosa, encontram-se granulomas com células gigantes multinucleadas, células epitelioides, linfócitos e plasmócitos, sem necrose caseosa (Figura 29.11), parecidos aos da sarcoidose, que deve ser considerada no diagnóstico diferencial. Na xantomatosa, predominam macrófagos espumosos. Os tipos xantomatoso e xantogranulomatoso (segundo alguns, são a mesma entidade) aparecem mais em adultos jovens e adolescentes e associam-se, em alguns casos, a ruptura de cisto da bolsa de Rathke (o que caracterizaria uma hipofisite secundária). Por causa da lesão expansiva e da destruição das células secretoras, os pacientes apresentam aumento da sela túrcica, cefaleia, distúrbios visuais, hiperprolactinemia, hipopituitarismo e diabetes insípido, podendo simular clínica e radiologicamente adenoma hipofisário.

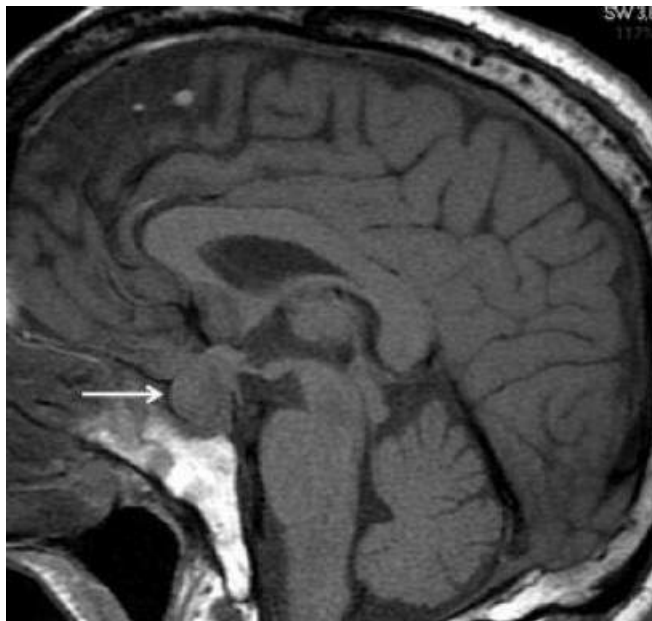



Figura 29.10 Hipofisite linfocítica. Ressonância magnética em corte sagital, sem contraste, mostrando lesão intra e suprasselar (*seta*).

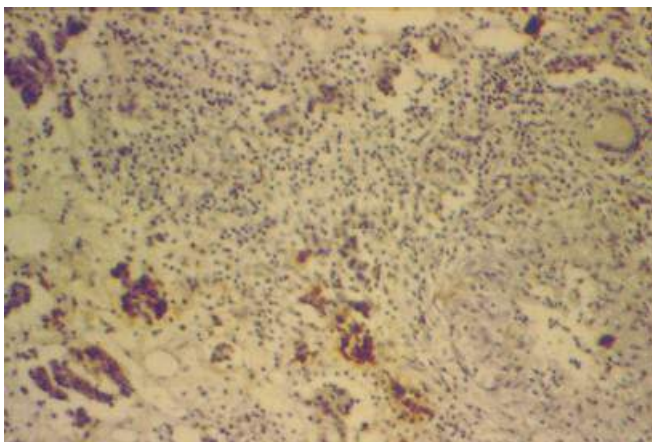



Figura 29.11 Hipofisite granulomatosa de células gigantes. Granuloma com células mononucleadas e célula gigante multinucleada. Notar ainda agrupamentos de células epiteliais secretoras de ACTH (imuno-histoquímica), na parte inferior da figura.

Outras hipofisites foram recentemente identificadas: (1) relacionada a IgG_4, caracterizada por níveis elevados de IgG_4 no plasma e infiltrado inflamatório de plasmócitos IgG_{4+}, que aparece em indivíduos com inflamação em vários órgãos (p. ex., pancreatite e colangite esclerosante) ou estruturas (fibrose retroperitonial, pseudutomor da órbita, paquimeningite hipertrófica); (2) relacionada com o uso de anticorpos monoclonais imunomoduladores antiantígeno 4 de linfócitos T citotóxicos, como o ipilimumab, usado no tratamento de melanoma metastático e outras neoplasias malignas.

Hiperplasia da adeno-hipófise

Proliferação de células da adeno-hipófise ocorre em situações fisiológicas, como na gravidez. Hiperplasia patológica é alteração incomum e de difícil diagnóstico, especialmente em biópsias, pois pode se apresentar como massa intrasselar e ser diagnosticada, erroneamente, como adenoma hipofisário. A hiperplasia patológica pode ser primária ou secundária. A *hiperplasia primária* consiste em proliferação de um ou mais de um tipo celular, de forma difusa ou nodular. Na hiperplasia difusa, há proliferação das células e alargamento da rede de fibras reticulares em toda a glândula; na hiperplasia nodular, a proliferação é multifocal, formando ninhos e cordões celulares mais espessos, com alargamento da rede de fibras reticulares. A *hiperplasia secundária* é causada por: (1) hamartomas hipotalâmicos e neoplasias neuroendócrinas e malignas produtores de hormônios liberadores hipotalâmicos (secreção ectópica); (2) compressão da haste hipofisária por lesões neoplásicas e não neoplásicas diversas que bloqueiam a inibição dopaminérgica da produção de prolactina, levando a hiperplasia das células secretoras de prolactina e hiperprolactinemia; (3) insuficiência grave do órgão-alvo, com supressão do mecanismo de *feedback*, como ocorre no hipotireoidismo primário ou na doença de Addison e, raramente, no hipogonadismo primário de longa duração, como na síndrome de Klinefelter. Nesses casos, ocorre hiperplasia das células hipofisárias correspondentes ao órgão-alvo insuficiente.

A distinção histológica entre hiperplasia e adenoma nem sempre é fácil. Na hiperplasia, o padrão alveolar mantém-se preservado, embora alargado; em adenomas, há perda do padrão alveolar, por fragmentação e rarefação das fibras reticulares; além disso, o parênquima hipofisário normal fica comprimido pela neoplasia. A imuno-histoquímica permite a identificação

de diversos hormônios produzidos pelos diferentes tipos celulares na hiperplasia (proliferação policlonal), enquanto no adenoma (proliferação monoclonal) a produção hormonal se limita em geral a um único hormônio.

▸ Neoplasias

Adenomas da adeno-hipófise são frequentes e representam cerca de 15% das neoplasias intracranianas. Em séries de necrópsias, podem ser encontrados em cerca de 10% dos idosos (usualmente microadenomas), quase a metade constituída de prolactinomas, que poucas vezes têm importância clínica. A maior incidência dos adenomas hipofisários é na terceira à sexta décadas de vida, mas podem ser encontrados desde os dois anos de idade até a nona década. Adenomas ocorrem igualmente em ambos os gêneros, sendo, entretanto, mais comuns em mulheres jovens. Em sua grande maioria, são esporádicos, embora possam associar-se a hiperplasia/adenoma de outras glândulas endócrinas, fazendo parte da *neoplasia endócrina múltipla tipo I* (ver esta).

Os adenomas da hipófise podem ser classificados segundo diferentes critérios: (1) *tamanho* – microadenomas (até 10 mm de diâmetro, Figura 29.12) e macroadenomas (> 10 mm de diâmetro, Figuras 29.13, 29.14 e 29.15); (2) *quadro clínico* – tumores ativos, quando há manifestação de secreção hormonal, e tumores "silenciosos", sem evidência clínica de secreção hormonal; (3) *aspecto radiológico* – dividido em cinco estágios: estágio I, quando o microadenoma está inteiramente no interior da sela túrcica intacta; estágio II, quando a lesão mede mais que 10 mm e há aumento da sela, mas sem alterar o seu assoalho; estágio III, quando o tumor perfura focalmente a dura-máter e estende-se ao seio e osso esfenoidais; estágio IV, quando se infiltra difusamente na dura-máter; estágio V, quando determina metástase pelo liquor; (4) *aspecto cirúrgico* – estágio 0, quando não possui expansão suprasselar; estágio A, quando ocupa a cisterna suprasselar mas não deforma o III ventrículo; estágio B, quando, além de ocupar a cisterna suprasselar, a neoplasia oblitera somente o recesso anterior do III ventrículo; estágio C, quando, além de obliterar o recesso anterior do III ventrículo, deforma e desloca superiormente o III ventrículo; estágio D, quando se estende para as fossas anterior, média e posterior; estágio E, quando a neoplasia invade as estruturas laterais, comprometendo o seio cavernoso.

Figura 29.12 Ressonância magnética do encéfalo, em corte sagital, após in-jeção de contraste, mostrando microadenoma da hipófise (*seta*). A lesão capta menos contraste do que o restante da glândula.

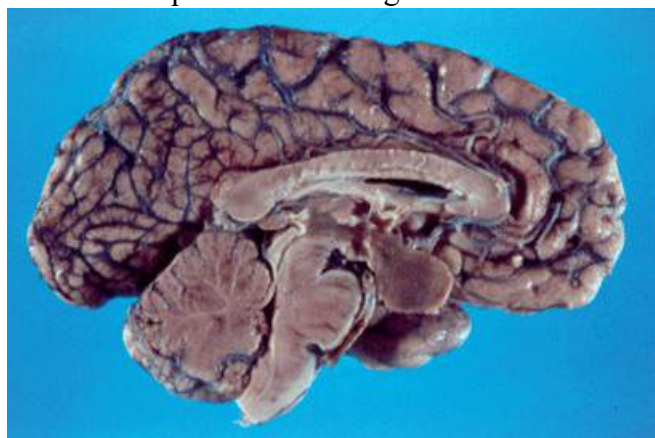



Figura 29.13 Macroadenoma hipofisário em corte sagital do encéfalo, ocupando a região intrasselar.

Clinicamente, os tumores podem dar manifestações associadas à elevação dos níveis circulantes de hormônios hipofisários ou de hormônios secretados pelos órgãos-alvo. Os macroadenomas hipofisários podem também exercer efeito de massa, por compressão ou invasão da hipófise e estruturas adjacentes, sendo denominados, no último caso, *adenomas*

invasivos (ver adiante). Compressão ou invasão de estruturas vizinhas pode provocar sintomas locais, como alterações visuais (compressão do quiasma óptico) e, por aumento da pressão intracraniana, cefaleia, náuseas e vômitos. Além disso, um tumor da hipófise pode causar hipopituitarismo por causa da compressão do parênquima hipofisário não neoplásico.

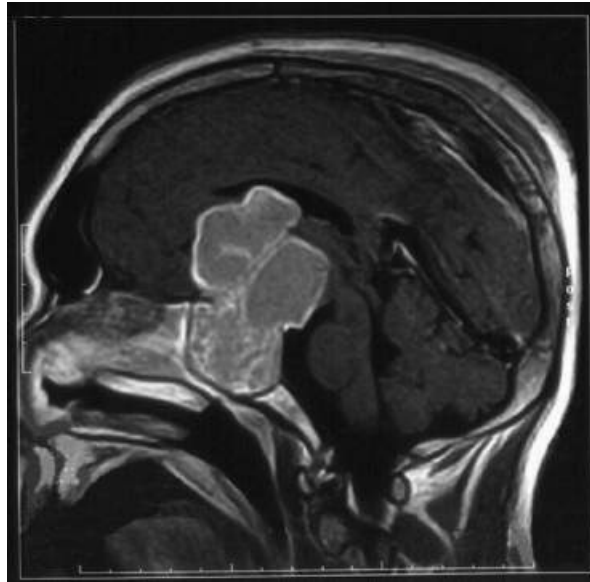



Figura 29.14 Ressonância magnética do crânio mostrando macroadenoma da hipófise, bilobulado, ocupando as re giões intra e suprasselar.

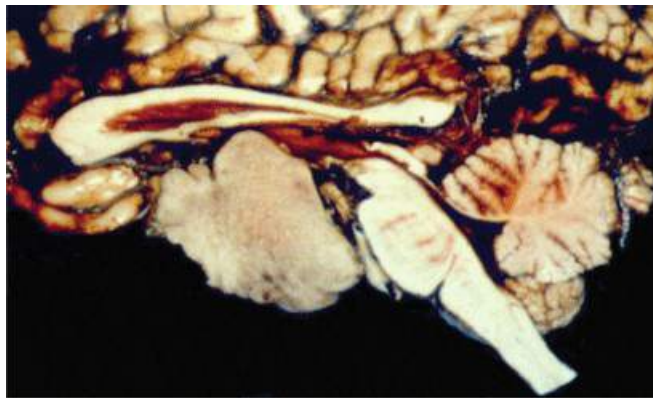



Figura 29.15 Corte sagital do encéfalo mostrando macroadenoma da hipófise que ocupa toda a região suprasselar e desloca o III ventrículo para trás e para cima.

Histologicamente, os adenomas hipofisários são constituídos por células uniformes, arredondadas, ovaladas ou poligonais, com citoplasma acidófilo, basófilo ou cromófobo e núcleos arredondados, sem atipias, contendo cromatina finamente granular e pequenos nucléolos (Figura 29.16). As células arranjam-se geralmente em torno de capilares, formando bainhas separadas por septos fibrovasculares delicados ou por vezes lembrando formações papilíferas (Figura 29.17). Pleomorfismo e hipercromasia nucleares e figuras de mitose podem ser encontrados, mas nem sempre indicam comportamento biológico agressivo. A coloração para fibras reticulares mostra perda do padrão alveolar normal da adeno-hipófise, por fragmentação e rarefação das mesmas (Figura 29.18).

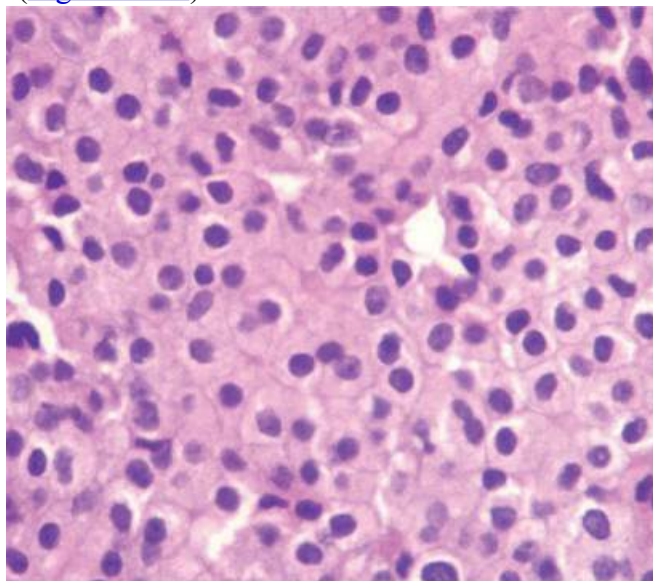



Figura 29.16 Adenoma hipofisário. Células de padrão uniforme, citoplasma acidófilo e núcleos arredondados, sem atipias.

A Organização Mundial da Saúde classifica os adenomas da hipófise em: (1) *adenomas típicos*, que correspondem à maioria dos tumores e apresentam histologia uniforme, raras figuras de mitose e índice de proliferação celular avaliado pelo MIB-1/Ki-67 menor ou igual a 3%; (2) *adenomas atípicos*, que correspondem de 2,7 a 15% dos adenomas e apresentam aspectos indicativos de possível comportamento mais agressivo: crescimento invasivo, figuras de mitose, índice proliferativo maior do que 3% avaliado pelo MIB-1/Ki-67 e expressão nuclear aumentada de p53.

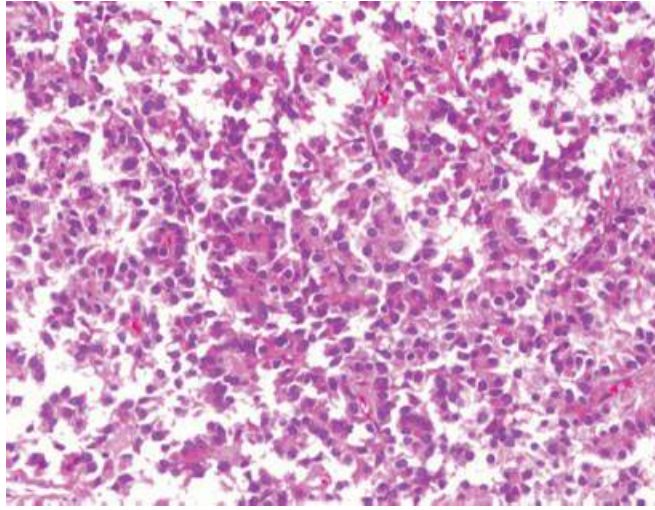



Figura 29.17 Adenoma hipofisário. Células em arranjo perivascular, lembrando formações papilíferas.

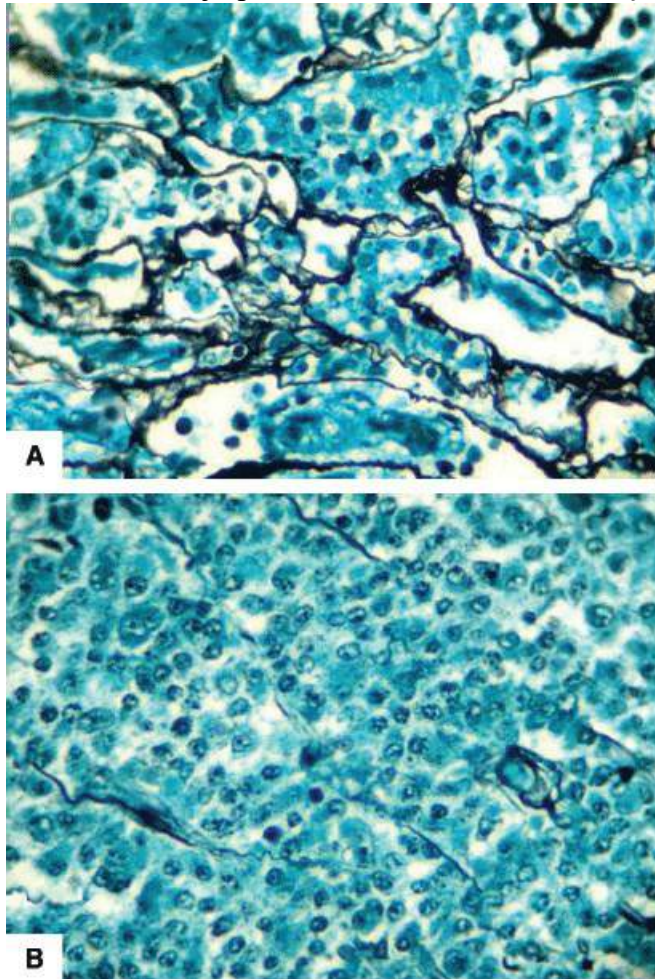



Figura 29.18 **A.** Hipófise normal. **B.** Adenoma hipofisário. Coloração para fibras reticulares.

Aspectos de biologia molecular de adenomas esporádicos

Adenomas hipofisários esporádicos são monoclonais e se originam por modificações epigenéticas em genes envolvidos com neoplasias, mas sem alterar a sequência de bases do DNA (ou seja, sem mutações). Alterações epigenéticas foram descritas em pelo menos 24 genes, nos seguintes grupos: (1) 16 genes supressores de tumor silenciados via metilação do DNA; (2) três genes impressos com silenciamento alélico seletivo (usualmente por metilação); (3) dois oncogenes hiperexpressos por acetilação de histonas e hipometilação; (4) modificador do epigenoma (p. ex., DNA metiltransferase), que induz atividade genômica anormal; (5) dois reguladores da transcrição, que modificam indiretamente a expressão gênica. Dos 24 genes envolvidos, cinco (*CDKN2A, GADD45γ, FGFR2*, caspase-8 e *PTAG*) apresentam grande suscetibilidade para

modificação epigenética, com metilação anormal do DNA em mais de 50% dos adenomas hipofisários. Diversos genes mostram correlação entre modificação epigenética e parâmetros clínicos, como invasão tumoral (*CDKN2A*, *DAPK*, *RB*), gênero (*MAGE-A3*), tamanho do tumor (*CDKN2A*) e subtipo histológico (*CDKN2A*, *MEG3*, *p27*, *RASSF1A*, *RB; RB* e *RASSF1A* são expressos preferencialmente em adenomas funcionantes, enquanto *p27* é metilado predominantemente em adenomas não funcionantes).

Mutação no gene *GNAS*, que codifica a proteína estimuladora ligante do nucleotídeo guanina, é a única mutação confirmada nos adenomas hipofisários (presente em cerca de 40% dos adenomas secretores de GH). Participação dos oncogenes *GSP*, *CREB1*, *CCND1* e *PTTG1* (*pituitary tumor transforming gene*) foi identificada em grande número de tumores, cujos produtos parecem iniciar a formação de adenomas ou potencializar a ação de outros oncogenes. O oncogene *CCND1* aumenta a expressão da ciclina D1, uma das proteínas que regulam o ciclo celular (ver Capítulo 8). A tendência invasora de alguns “adenomas” e a gênese do raro carcinoma hipofisário parecem ter também base genética. Amplificação dos oncogenes *H-RAS* e *MYC* e mutações nos genes supressores de tumores *TP53*, *MEN1* e *RB* são encontrados em proporção maior nos tumores invasivos e, no caso do *RB*, em carcinomas hipofisários.

■ Adenomas

São numerosos os tipos de adenoma hipofisário, os quais estão descritos a seguir. A frequência dos diferentes tipos está mostrada no Quadro 29.6.

Adenoma secretor de prolactina (adenoma de células lactotróficas, prolactinoma)

Prolactinoma, mais comum em mulheres (2 a 4:1), é o adenoma hipofisário mais frequente (20 a 27%). Embora se manifeste geralmente na quinta e sexta décadas, pode aparecer em mulheres na terceira década de vida, em geral sob a forma de microadenoma. Os prolactinomas podem ser densamente (dg) ou esparsamente granulados (eg). Os *prolactinomas dg* são raros e suas células apresentam estrutura semelhante à das células normais produtoras de PRL, as quais são alongadas ou ovaladas e apresentam numerosos grânulos eosinofílicos no citoplasma. A imuno-histoquímica demonstra grânulos positivos para PRL distribuídos difusamente no citoplasma das células neoplásicas (Figura 29.19). Os *prolactinomas eg*, os mais frequentes, são constituídos por células cromófobas, com estroma fibrovascular distribuído irregularmente. São comuns focos de hemorragia, microcalcificações (15 a 20% dos casos) e deposição de amiloide (6%). Os grânulos de PRL aparecem ao redor do núcleo. À microscopia eletrônica, as células apresentam retículo endoplasmático rugoso abundante, complexo de Golgi bem desenvolvido e grânulos de secreção esféricos (Figura 29.20).

Quadro 29.6 Tipos e frequência de adenomas da hipófise em três grandes séries cirúrgicas

Tipo do adenoma	Série 1 (%)	Série 2 (%)	Série 3 (%)	Marcadores imuno-histoquímicos
PRL eg	27,0	26,7	20,3	PRL
PRL dg	0,4	0,6	8,9	PRL
GH eg	6,2	7,3	4,8	GH
GH dg	7,1	6,7	8,4	GH
Misto GH-PRL	3,5	4,8	6,6	GH/PRL
Mamossomatotrófico	1,2	1,5	4,8	GH/PRL
Acidófilo de células-tronco	1,6	2,2	6,0	GH/PRL
ACTH	9,6	8,0	3,6	ACTH
TSH	1,1	1,0	0,6	TSH
GnH (FSH/LH)	9,8	6,4	–	FSH/LH
Bi-hormonais	–	–	9,0	ACTH/GH, ACTH/PRL, TSH/PRL
Multi-hormonais	–	3,7	7,2	ACTH/GH/PRL TSH/FSH/GH
ACTH silencioso subtipo 1	1,5	5,9	1,2	ACTH
ACTH silencioso				

subtipo 2	2,0	–	–	ACTH, β-endorfina
Silencioso subtipo 3	1,4	–	–	Escassa reatividade para qualquer hormônio hipofisário
Adenoma de células nulas	12,4	16,3	18,5	Negativa ou escassa reatividade para α-subunidade/β-subunidade, (FSH, LH, TSH)
Oncocitoma	13,4	9,0	–	Negativa ou escassa reatividade para α-subunidade/β-subunidade (FSH, LH, TSH)
Adenomas não classificados	1,8	–	–	Ausente

eg = esparsamente granulado; dg = densamente granulado. As demais siglas estão indicadas no rodapé do Quadro 29.4. Série 1 = Horvath *et al*., 1997; série 2 = Stefaneanu & Kovacs, 1993; série 3 = Barbosa-Coutinho *et al*., 1989.

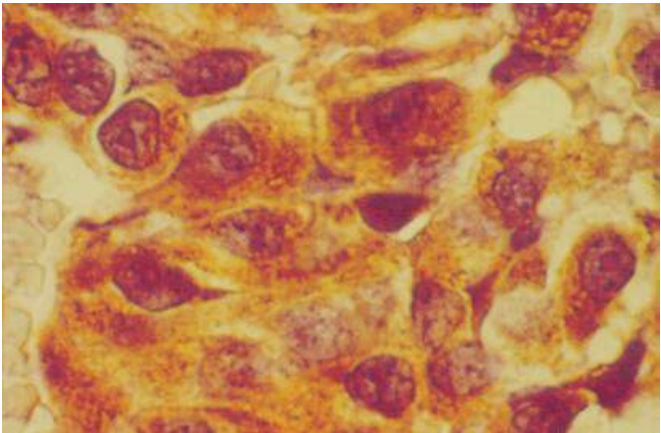



Figura 29.19 Adenoma secretor de prolactina densamente granulado. Imuno-histoquímica.

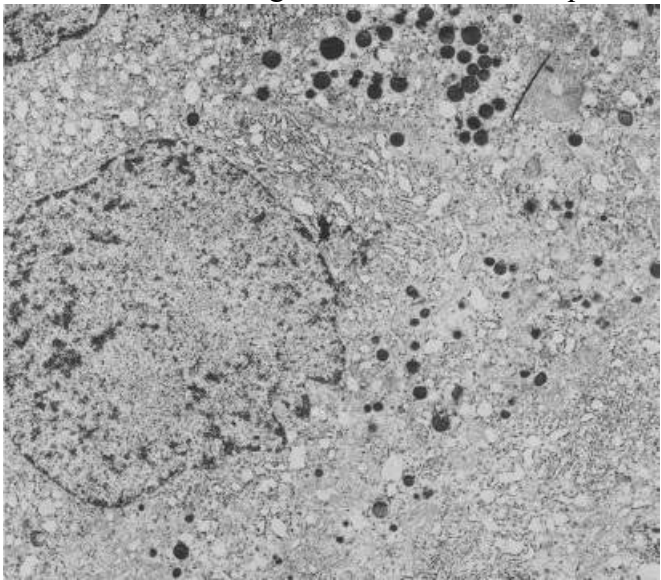



Figura 29.20 Microscopia eletrônica de adenoma secretor de prolactina mostrando grânulos de secreção. Retículo endoplasmático rugoso e Golgi bem desenvolvidos.

Os prolactinomas são uma das causas principais de hiperprolactinemia, que resulta na síndrome de amenorreia-galactorreia (síndrome de Forbes-Albright) ou em infertilidade em mulheres na idade reprodutiva. Tais manifestações são causadas por aumento da PRL sérica, que inibe a produção hipotalâmica do hormônio liberador de gonadotrofinas; com isso, diminui a síntese, pela adeno-hipófise, dos hormônios gonadotróficos (FSH e LH), resultando em ciclos anovulatórios, oligo ou amenorreia e infertilidade. Em homens, redução de FSH e LH causa diminuição da testosterona, com oligo ou azoospermia. Essas mesmas manifestações ocorrem por macroadenoma que, destruindo as células produtoras de FSH e LH, resulta em secreção insuficiente desses hormônios e infertilidade. Ocorrem ainda perda da libido e impotência, que na maioria dos casos não são valorizadas, passando o tumor despercebido até que cause compressão ou invasão de estruturas vizinhas.

Hiperprolactinemia pode ser provocada por secreção aumentada de PRL pelas células tumorais ou por perda da inibição hipotalâmica por causa da desconexão hipotalâmico-hipofisária. Assim, a neoplasia pode aumentar a PRL sérica mesmo nos casos em que o tumor não seja secretor de PRL. Parece que, nesses casos, os níveis séricos de PRL não são superiores a 100 ng/mL (normal = 4 a 20 ng/mL), enquanto o encontro de níveis acima de 150 a 200 ng/mL é altamente sugestivo de

prolactinoma.

Adenoma secretor de hormônio do crescimento (adenoma de células somatotróficas)

Acromegalia foi descrita em 1886, quando Pierre Marie descreveu um paciente com aumento dos pés, mãos, prognatismo, macroglossia, espessamento da pele, cefaleia, alterações articulares e letargia. No entanto, foi somente em 1928 que Bailey e Cushing correlacionaram essa síndrome com a adenoma hipofisário. Adenomas exclusivamente produtores de GH correspondem a 13% dos adenomas hipofisários; não há diferença entre os gêneros, sendo a idade média dos pacientes 40 anos. Adenoma secretor de GH causa *gigantismo* antes da puberdade, o que é raramente observado, e *acromegalia* após a puberdade. Além disso, o tumor produz alterações na sela túrcica, hipertensão intracraniana e compressão do quiasma óptico. Dependendo do estádio da doença e do tamanho do tumor, predominam efeitos periféricos ou locais.

Existem dois tipos de adenomas produtores de GH, com frequência aproximadamente igual: um densamente granulado (dg), acidófilo, e outro esparsamente granulado (eg), cromófobo. As células dos *adenomas dg* são monomórficas e apresentam pouco pleomorfismo nuclear, ausência de mitoses e grânulos de secreção de GH dispersos em todo o citoplasma, assemelhando-se às células acidófilas normais (Figura 29.21). A imuno-histoquímica para ceratina mostra imunorreatividade perinuclear. As células dos *adenomas eg* mostram quantidade variável de inclusões conspícuas (corpos fibrosos) imunorreativas para ceratina e têm grande variabilidade na forma nuclear; às vezes são multinucleadas, gigantes ou bizarras. Polimorfismo nuclear indica mais expressão de atividade secretora aumentada do que sinal de malignidade. Algumas vezes, adenoma secretor de GH associa-se a um componente neuronal, condição chamada *coristoma neuronal-adenoma da hipófise* ou *tumor misto adenoma-gangliocitoma*.

Adenoma secretor de ACTH (adenoma de células corticotróficas)

Adenoma secretor de ACTH, em geral situado na linha média da hipófise, predomina em mulheres, com idade média de 30 anos. Como em geral o tumor mede poucos milímetros (microadenoma), muitas vezes é identificado apenas pelo exame microscópico da adeno-hipófise. Em 10 a 25% dos casos, a lesão cresce até causar alterações radiológicas nítidas na sela túrcica. O tumor tem padrão basófilo monomórfico, cujas células são PAS-positivas e têm forma alongada, com cromatina frouxa e nucléolo evidente; à microscópica eletrônica, o citoplasma mostra numerosos grânulos de secreção. A lesão produz não só ACTH como também peptídeos derivados do precursor pró-opiomelanocortina (POMC), como β-LPH e β-endorfina. As células produtoras de ACTH situadas na parte não neoplásica da glândula apresentam a *degeneração hialina de Crooke*, que se caracteriza por material hialino perinuclear formado por acúmulo de filamentos de ceratina e vacúolos no citoplasma. A degeneração resulta da supressão das células secretoras de ACTH por aumento dos níveis plasmáticos de cortisol. Produção excessiva de ACTH resulta na síndrome de Cushing ou na síndrome de Nelson, esta última caracterizada por melanose progressiva e adenoma da hipófise secundário a remoção cirúrgica das suprarrenais, em geral por hiperplasia destas.

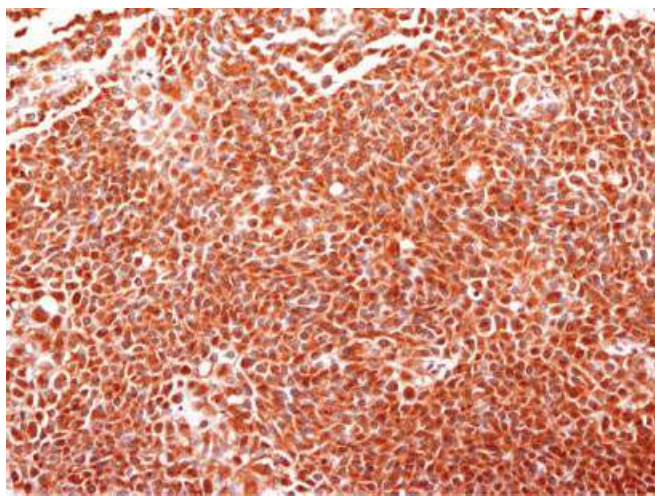



Figura 29.21 Adenoma secretor de GH. Imuno-histoquímica.

Adenoma secretor de hormônio tireotrófico (adenoma de células tireotróficas)

Os adenomas produtores de TSH são raros (1 a 2% dos adenomas) e aparecem em duas situações: (1) secundariamente a hipotireoidismo primário, o que leva a aumento compensatório da hipófise, resultando em hiperplasia e, depois, em adenoma; (2) adenoma *de novo*, sem relação com outros distúrbios endócrinos, produzindo quadro clínico de hipertireoidismo. Em alguns casos, mesmo com aumento da secreção de TSH, pode não haver hipertireoidismo; nesses casos, parece que a neoplasia produz uma forma inativa do TSH. As células do tumor são monomórficas e densamente agrupadas e possuem citoplasma cromófobo ou basófilo contendo grânulos de secreção imunorreativos para TSH.

Adenoma secretor de gonadotrofinas (adenoma de células gonadotróficas)

O diagnóstico de adenoma produtor de gonadotrofinas tem aumentado com o uso da imuno-histoquímica, representando hoje cerca de 10% dos adenomas hipofisários. Clinicamente, esses tumores podem não dar manifestações inerentes à secreção

hormonal, provavelmente por síntese da forma inativa do hormônio. Morfologicamente, os tumores são constituídos por bainhas, ninhos, pseudopapilas e pseudorrosetas perivasculares de células cromófobas ou basófilas e possuem grânulos citoplasmáticos que se coram para FSH e LH. Em geral, formam grandes massas que causam compressão das estruturas adjacentes.

Adenoma secretor de GH e PRL/Adenoma mamossomatotrófico/Adenoma acidófilo de células-tronco

Este adenoma corresponde a 4 a 34% dos tumores da hipófise, constituindo a associação hormonal mais comum. Os pacientes apresentam acromegalia ou gigantismo e graus variáveis de hiperprolactinemia. Na maioria dos casos, encontram-se dois tipos celulares misturados, um cromófobo e outro acidófilo, representando, respectivamente, positividade para PRL e GH; tais casos são classificados como *tumores mistos GH/PRL*. Em outros tumores, uma mesma célula é capaz de produzir os dois hormônios (PRL e GH), constituindo o grupo dos *adenomas mamossomatotróficos*, nos quais a produção de GH é maior do que a de PRL. Clinicamente, os pacientes apresentam acromegalia ou gigantismo e hiperprolactinemia, geralmente discreta. Outro grupo de tumores é o dos *adenomas acidófilos de células-tronco*, infrequentes e mais invasivos, que são formados por células que apresentam diferenciação simultânea para células produtoras de PRL e GH; na maioria dos casos, a produção de PRL é maior do que a de GH. Clinicamente, são frequentes manifestações de hiperprolactinemia; acromegalia é incomum.

Adenoma pluri-hormonal

Adenomas produtores de mais de dois hormônios são raros; entretanto, após o advento da imuno-histoquímica têm sido encontrados com maior frequência. Qualquer associação de secreção hormonal pode ser encontrada. Secreção múltipla deve-se a: (1) adenomas constituídos por uma única célula capaz de produzir vários hormônios; (2) adenomas mistos, formados por duas ou mais células, com capacidade de secreção múltipla.

Adenoma silencioso

Adenoma silencioso é o tumor basófilo secretor de ACTH (subtipo 1), cromófobo, secretor de ACTH e β-endorfina (subtipo 2) ou com imunorreatividade escassa ou ausente para os hormônios hipofisários (subtipo 3), mas *sem evidência clínica ou laboratorial de hipersecreção endócrina*. O subtipo 1 é indistinguível, dos pontos de vista imuno-histoquímico e ultraestrutural, do adenoma secretor de ACTH. Admite-se que os adenomas silenciosos secretores de ACTH tenham origem em células incapazes de processar POMC (precursor do ACTH) na forma biologicamente ativa do ACTH.

Adenoma de células "nulas"

Apesar de a imuno-histoquímica ter representado um grande avanço no estudo dos adenomas da hipófise, algumas poucas neoplasias são formadas por células contendo grânulos de secreção esparsos e diminutos, mas sem ou com escassa imunorreatividade aos anticorpos disponíveis, usualmente a α-subunidade ou a β-subunidade dos hormônios formados por glicoproteínas (FSH, LH, TSH), ou, com frequência menor, ambas as subunidades. Tais tumores são denominados *adenomas de células "nulas"*, em razão da falta de elementos morfológicos indicativos da célula de origem ou de diferenciação para algum tipo celular. Um grupo de tumores similares imuno-histoquimicamente ao adenoma de células "nulas" é o *oncocitoma*, formado por células maiores contendo grânulos acidófilos no citoplasma, que correspondem a acúmulo de mitocôndrias. Clinicamente, esses tumores manifestam-se por sinais e sintomas de compressão de estruturas adjacentes.

Adenoma invasivo | Adenoma atípico

Os adenomas da hipófise são lesões benignas, porém diversos estudos mostram que 25 a 50% dos casos são considerados *invasivos*, alguns com comportamento clínico agressivo. Os adenomas invasivos apresentam infiltração da hipófise e de estruturas adjacentes, crescimento rápido, grande volume, tendência a recorrer precocemente e refratariedade aos tratamentos convencionais, incluindo radioterapia. A extensão às estruturas adjacentes, identificada pela neurorradiologia ou pelo neurocirurgião durante o ato operatório, pode ocorrer nas várias direções (superior, inferior ou lateral – Figura 29.22). Todos os adenomas hipofisários podem apresentar características invasivas. Histologicamente, não se pode prever o comportamento da neoplasia, como acontece também com outros tumores endócrinos.

■ Carcinoma

Carcinomas na hipófise são muito raros, constituindo < 1% dos tumores da glândula. A existência de metástases distingue o carcinoma do adenoma atípico. As metástases podem ser liquóricas (para medula espinhal e encéfalo) ou hematogênicas (para fora da cavidade craniana, como linfonodos, ossos, pulmões e fígado).

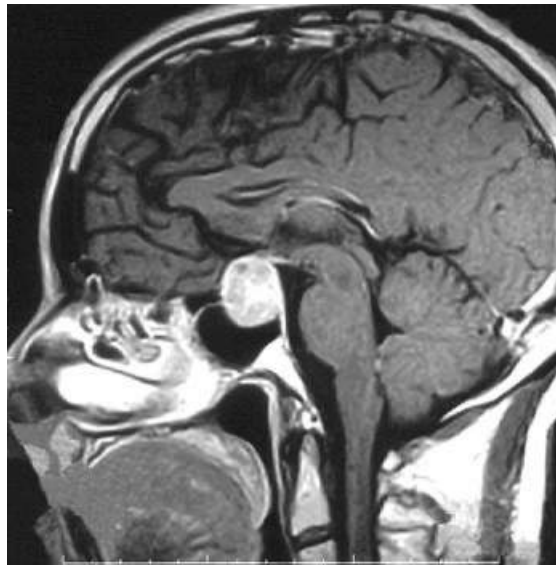



Figura 29.22 Ressonância magnética do crânio (corte sagital) evidenciando adenoma hipofisário invasivo que se infiltra no seio esfenoidal.

A maioria dos carcinomas da hipófise (75%) produz hormônios com repercussão clínica, em geral ACTH ou PRL. Não há método seguro que permita predizer se um adenoma vai recorrer, invadir ou metastatizar. Estudos comparativos mostram que adenomas, adenomas invasivos e carcinomas hipofisários apresentam índice médio de proliferação celular de 1, 4,5 e 12%, respectivamente, embora haja sobreposição desses valores (Figura 29.23). Imunorreatividade para p53 não é observada em adenomas, sendo encontrada em 15% dos adenomas invasivos e em quase 100% dos carcinomas hipofisários; há raros carcinomas p53 negativos.

■ Neoplasias metastáticas

Metástases na hipófise não são raras, com prevalência de 3 a 5%. Carcinomas da mama e broncopulmonar são os tumores primários que mais dão metástases hipofisárias. As metástases localizam-se em geral na hipófise posterior, devido ao maior aporte sanguíneo dessa região. Manifestações clínicas ocorrem em aproximadamente 7% dos casos, caracterizados por diabetes insípido e, menos frequentemente, distúrbios visuais, oftalmoplegia, ptose e dor retro-orbitária; raramente, há hipofunção da adeno-hipófise.

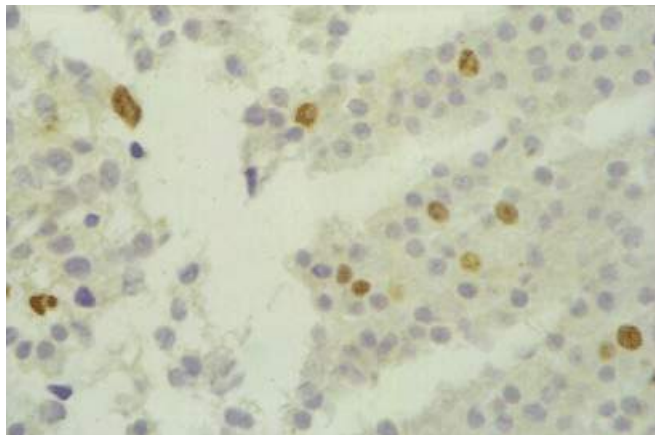



Figura 29.23 Adenoma secretor de ACTH com alto índice proliferativo, que sofreu recidiva precoce. Os núcleos corados em marrom são positivos para MIB-1 (Ki-67). Imuno-histoquímica.

Consequências das lesões hipofisárias

Hipopituitarismo

Insuficiência hipofisária pode ser parcial ou seletiva (de uma ou mais funções) ou total. Destruição de mais de 90% da adeno-hipófise parece necessária para ocorrer sua insuficiência. As principais síndromes clínicas estão descritas a seguir.

▶ **Síndrome de Sheehan.** É o hipopituitarismo secundário a necrose hipofisária pós-parto, cujo primeiro sinal é a interrupção da lactação, seguida de amenorreia; progressivamente, instala-se o quadro completo de insuficiência pluri-hormonal. A perda da função hipofisária pode demorar vários anos para se manifestar, explicando-se o aparecimento tardio pela persistência de células remanescentes marginais aprisionadas pela fibrose cicatricial, que só desaparecem gradualmente. A pele torna-se seca, os pelos caem, a face adquire aspecto mixedematoso, surgem sonolência, intolerância ao frio, voz rouquenha, hipotensão arterial, intolerância ao jejum e hipersensibilidade à insulina. Ocasionalmente, a insuficiência é parcial, permanecendo intactas algumas funções da hipófise.

▶ **Síndrome de Simmonds.** Também conhecida como *doença* ou *caquexia de Simmonds*, ou *caquexia hipofisária*,

corresponde a pan-hipopituitarismo de qualquer causa, incluindo também a necrose pós-parto. Surge em ambos os gêneros e em qualquer idade, mas é mais comum em mulheres na idade fértil. O quadro clínico caracteriza-se por sinais de insuficiência pluri-hormonal (da própria adeno-hipófise, da tireoide, das suprarrenais, das gônadas), palidez, mixedema, secura da pele, hipoidrose, voz rouca, queda de pelos e cabelos, hipotrofia das mamas, impotência, diminuição da libido, amenorreia, hipotensão arterial, crises hipoglicêmicas, astenia, intolerância ao frio e, nos casos graves, caquexia.

▸ **Nanismo hipofisário.** Manifesta-se quando o pan-hipopituitarismo ocorre na infância. Em geral, a insuficiência é global, com nanismo e sinais de hipofunção de todas as glândulas endócrinas. As causas mais comuns são craniofaringioma e lesões do hipotálamo de natureza variada. Clinicamente, destacam-se nanismo, fácies gerodérmica, hipoplasia dos órgãos genitais, ausência de caracteres sexuais secundários, atraso da maturação óssea, hipersensibilidade ao frio e suscetibilidade à hipoglicemia. As proporções segmentares do corpo são harmônicas, e o desenvolvimento intelectual é normal.

▸ **Hipogonadismo hipogonadotrófico.** Trata-se de hipogonadismo hipofisário seletivo por queda na secreção isolada de FSH e LH. O quadro, que pode ser familial, caracteriza-se por desenvolvimento deficiente da genitália e dos caracteres sexuais secundários (voz aguda, sistema piloso pouco desenvolvido etc.), com medidas eunucoides. Em certos casos, há deficiência apenas de LH, com níveis normais de FSH. Em consequência, há características eunucoides e hipogonadismo, com ausência ou escassez de células de Leydig, mas com espermatogênese; fala-se em *eunucoidismo fértil*.

▸ **Hipotireoidismo hipofisário seletivo.** Hipotireoidismo de causa hipofisária pode ocorrer por insuficiência de TRH ou de TSH.

▸ **Hipopituitarismo congênito.** Menos comum do que o adquirido, caracteriza-se por deficiência isolada (p. ex., GH) ou combinada de vários hormônios, usualmente causada por mutações em genes codificadores de fatores de transcrição que atuam durante o desenvolvimento da hipófise (*HESX1*, *LHX3*, *LHX4*, *SOX2*, *SOX3*, *OTX2*, *GLI2*, *PROP1*, *POU1F1*). São conhecidos apenas 15% dos defeitos que levam a hipopituitarismo congênito.

Hiperpituitarismo

▸ **Gigantismo | Acromegalia.** Excesso de GH produzido por adenoma secretor provoca crescimento exagerado do esqueleto, de vísceras e de tecidos moles. Se ocorre antes do fechamento das cartilagens de conjugação, tem-se o *gigantismo*; se após a puberdade, a *acromegalia*.

No gigantismo (ver Capítulo 27), os ossos alongam-se e tornam-se mais espessos, em virtude da proliferação dos condrócitos da cartilagem de conjugação, do pericôndrio e do periósteo. O crescimento do esqueleto é harmônico e acompanha-se de aumento do volume e do peso das vísceras. A estatura fica acima de 2,10 m, chegando, em alguns casos, a atingir 2,80 m. Se a disfunção continua durante a vida adulta, obtém-se o *gigantismo acromegálico*.

Na acromegalia, o crescimento ósseo (ver Capítulo 27) faz-se a partir de restos de cartilagem da placa epifisária, das cartilagens articulares e do periósteo; são essas porções acrais do esqueleto as que mais se desenvolvem. O indivíduo apresenta características faciais grosseiras, com protrusão da mandíbula, lábios grossos, macroglossia, nariz largo, bordas orbitárias salientes (Figura 29.24), pés e mãos grandes; há, também, visceromegalia. A acromegalia inicia-se insidiosamente, de preferência entre a terceira e a quarta décadas de vida, atingindo igualmente os dois gêneros e acompanhando-se, precoce ou tardiamente, de complicações que se combinam de modo variável: osteoporose, elevação do fósforo plasmático, calculose renal, amenorreia, aumento ou diminuição da libido, galactorreia, pele espessa e com poros dilatados, hiper-hidrose, hipertricose ou queda dos pelos, diabetes melito, glicosúria, fraqueza muscular, alterações na sela túrcica e sinais e sintomas relacionados com o SNC (cefaleia, hemianópsia etc.).

Figura 29.24 Fácies acromegálica.

▸ **Doença de Cushing.** A doença descrita por Cushing em 1932 é uma das causas da chamada síndrome de Cushing, que se manifesta por hipercorticalismo persistente. Na doença de Cushing (ver Cortical da suprarrenal), o hipercorticalismo deve-se a hipersecreção de ACTH por adenoma ou hiperplasia da hipófise que leva a hiperplasia difusa da cortical da suprarrenal. Cerca de 70% dos pacientes com síndrome de Cushing têm como causa a doença de Cushing, 20 a 30% têm sua origem em tumores do córtex suprarrenal e 10% resultam da produção ectópica de ACTH por tumores extra-hipofisários (síndrome paraneoplásica), principalmente carcinoma broncopulmonar de pequenas células, timoma e carcinoma medular da tireoide. Clinicamente, os pacientes apresentam obesidade toracoabdominal, diabetes melito, osteoporose, hipertensão arterial, hirsutismo, amenorreia, acne, cálculos renais, fraqueza e labilidade emocional.

▸ **Síndrome da galactorreia-amenorreia.** Resulta de hiperprolactinemia provocada sobretudo por prolactinoma. Outras causas de hiperprolactinemia são lesões hipotalâmicas, hipotireoidismo primário e uso de estrógenos, de anticoncepcionais orais ou de outras substâncias como fenotiazinas, butirofenonas, reserpina e alfametildopa. Hiperprolactinemia aparece raramente em homens, causando galactorreia, ginecomastia, impotência, perda da libido, oligospermia e infertilidade.

▸ **Hipertireoidismo.** Muito raramente, o hipertireoidismo pode ser causado por adenoma secretor de TSH. Além dos sinais e sintomas de hiperfunção da tireoide, há alteração radiográfica da sela túrcica.

Tireoide

Carlos Alberto Basilio-de-Oliveira ■ Rodrigo Panno Basilio-de-Oliveira

A tireoide é uma glândula endócrina ímpar e simétrica, situada na linha média do pescoço, acessível à palpação, sobretudo quando sofre hiperplasia ou contém nódulos. Desde a antiguidade, a glândula desperta interesse por sua função, elevada prevalência de nódulos e quadros clínicos. As lesões e as doenças da glândula constituem permanente desafio ao médico clínico frente a sua semiologia, ao endocrinologista diante da interpretação de exames hormonais, ao cirurgião a propósito da extensão da ressecção cirúrgica a ser realizada e ao patologista pela importância e dificuldade dos diagnósticos morfológicos. Como em outros setores do organismo, a interação de profissionais das várias especialidades (clínica médica, endocrinologia, imagenolgia, cirúrgica e patologia) é essencial para o fim de se alcançarem diagnósticos mais precisos e condutas mais eficazes.

A semiologia das doenças da tireoide envolve uma sistemática que inclui história clínica, exame físico com inspeção, palpação e ausculta e exames complementares, incluindo dosagens bioquímicas e hormonais, estudos por imagens e avaliação morfológica (cito e histopatológica).

Os hormônios tireoidianos são a tiroxina (T_4) e a tri-iodotironina (T_3), ambos muito ativos na homeostase e envolvidos em numerosos processos metabólicos, como crescimento e maturação de tecidos, respiração celular e consumo de energia. T_3 e T_4 são peptídeos formados a partir do aminoácido tirosina e contêm moléculas de iodo: três na de T_3 e quatro na de T_4. Cerca de 80% da quantidade de T_3 circulante resulta da degradação periférica da T_4 nos tecidos-alvo. Grande número de células possuem receptores para T_3 e T_4.

A regulação da síntese de T_3 e T_4 envolve dois mecanismos. Em um, atua o clássico sistema de retroalimentação, por meio do TSH (hormônio estimulante da tireoide, tireotrofina), secretado pela adeno-hipófise (Figura 29.6). O TSH promove hipertrofia e hiperplasia da tireoide e estimula a síntese de seus hormônios. O hormônio de liberação da tireotrofina (TRH),

hipotalâmico, regula a síntese e a liberação do TSH; o T_3 e o T_4, por sua vez, inibem a secreção e antagonizam a ação do TSH. Portanto, o controle homeostático da secreção do TSH é feito por retroalimentação negativa pelos hormônios da tireoide, sendo o limiar para a inibição ajustado pelo TRH (Figura 29.25). O segundo mecanismo é de autorregulação e depende da reserva de iodo orgânico na própria tireoide. O processo depende de retroalimentação negativa entre a concentração da reserva de iodo orgânico, a atividade de transporte de iodo e a sensibilidade da glândula ao TSH. À medida que a quantidade intracelular de iodo aumenta, a célula folicular torna-se menos sensível aos efeitos estimulatórios da tireotrofina. Portanto, a autorregulação serve como primeira linha de defesa contra as flutuações no suprimento de iodo.

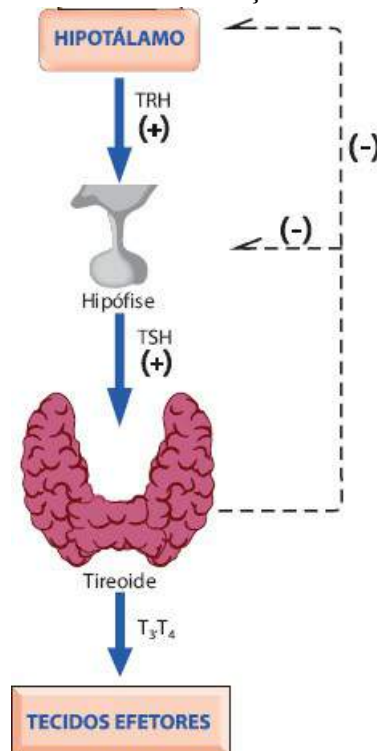



Figura 29.25 Mecanismo de retroalimentação na síntese dos hormônios tireoidianos.

A secreção dos hormônios tireoidianos depende do iodo circulante sob a forma de iodeto, o qual é captado no polo basal dos tireócitos, que fica em contato com os capilares. O iodo penetra nas células junto com o sódio (bomba de sódio) graças ao simportador *NIS* (transporte ativo), dirige-se ao polo apical do tireócito e atravessa a membrana celular em direção à luz do folículo mediante ação de um outro transportador, a *pendrina*. Na luz folicular, o iodo é incorporado à tireoglobulina, também secretada pelos tireócitos, que forma o coloide. A incorporação do iodeto é feita por duas enzimas: tireoperoxidase (TPO), alvo de anticorpos ATPO, e oxidase tireóidea (THOX). Gotículas de coloide fazem percurso inverso: são internalizadas nas células e caminham para o polo basal, onde sofrem ação enzimática que resulta na liberação dos hormônios tireoidianos nos capilares; apenas pequena fração da tireoglobulina é liberada no sangue. Uma vez na corrente sanguínea, os hormônios são ligados a proteínas de transporte (TBG, de *thyroxine-binding globulin*); 0,02% de T_4 circula na forma livre.

O TSH atua na tireoide por três mecanismos: (a) estimula a proliferação de tireócitos; (b) ativa a biossíntese dos hormônios tireoidianos; (c) favorece a liberação destes. Nas células foliculares, o TSH liga-se a um receptor de membrana associado a uma proteína G. Anticorpo contra esse receptor (anti-TSHR) ativa a secreção tireoidiana, como acontece na doença de Basedow-Graves (ver adiante). A síntese hipofisária de TSH fica sob controle negativo dos hormônios tireoidianos (retrocontrole) e positivo de TRH de origem hipotalâmica. A produção de TSH depende também de retrocontrole negativo dos hormônios tireoidianos e de vários neurotransmissores. Além disso, a função tireoidiana pode ser modulada por diversos neurotransmissores (adrenalina, VIP), fatores de crescimento (TGF, insulina) e citocinas.

Carência ou ingestão excessiva de iodo causa múltiplas tireopatias, sobretudo o bócio, ainda frequente em pessoas que vivem em áreas com carência de iodo na alimentação. Ao contrário, populações que ingerem quantidade maior de iodo desenvolvem nódulos tireoidianos de modo mais frequente.

A secreção da calcitonina (feita pelas células C) independe de fatores de regulação. Sua síntese está ligada ao metabolismo ósseo, ao paratormônio produzido pelas paratireoides e à homeostasia do cálcio. Níveis séricos elevados de calcitonina constituem-se em marcador diagnóstico e prognóstico no carcinoma medular da tireoide (ver adiante).

Diagnóstico das tireoidopatias

O diagnóstico das doenças tireoidianas baseia-se no estudo clínico e em exames complementares. Entre estes, destacam-se a ultrassonografia e a cintigrafia; o iodo radioativo é útil não só no diagnóstico como também no tratamento de lesões tireoidianas, pelo fato de o radioisótopo ser captado por células neoplásicas, sobretudo em metástases pulmonares ou no esqueleto, principalmente nos casos de carcinomas foliculares diferenciados.

Grandes avanços no diagnóstico de lesões tireoidianas ocorreram inicialmente com exames de imagens, principalmente

com a aplicação de radioisótopos na cintigrafia, antecedida, em 1940, pelo estudo do metabolismo do iodo^{131}. Outro avanço ocorreu com a gamacâmera e o uso do tecnécio 99 (^{99}Tc), que resultou na classificação dos nódulos da tireoide em quentes ou frios, conforme a capacidade de fixar ou não o isótopo nas células. Com o desenvolvimento de sondas de alta frequência no último quarto do século 20, houve novo ganho resolutivo com o ultrassom digital de varredura. No início da década de 1980, a ultrassonografia digital passou a ser largamente aplicada no tratamento de pessoas expostas a radiação quando da explosão da central nuclear de Chernobyl. Avaliação anatômica dinâmica da região cervical anterior e pré-vertebral com tomografia computadorizada, ressonância magnética e, especialmente, ultrassonografia trouxe grande poder propedêutico e enorme contribuição médico-cirúrgica.

Nódulos tireoidianos podem apresentar-se em quase todas as doenças da tireoide. Como a ultrassonografia permite a identificação de lesões da ordem de milímetro, criou-se nova classificação para os nódulos, que podem ser únicos ou múltiplos, em três grupos: (a) sólidos; (b) císticos; (c) mistos (sólidos/císticos). Orientada pela ultrassonografia, a punção de nódulos tireoidianos é hoje procedimento menos arriscado e com maior sensibilidade, perdendo seu caráter cego. O estudo do parênquima não tumoral tornou-se acurado graças à capacidade da ultrassonografia de alta resolução de reconhecer lesões pequenas, de visualizar calcificações e de detectar modificações na ecogenicidade, para mais ou para menos. Esse desempenho ficou ainda melhor com a introdução do Doppler-tríplex, no início dos anos 1990, que identifica a vascularização da glândula e o seu meio, principalmente a rede vascular dos nódulos tireoidianos.

A dosagem de hormônios (T_4 total sérico; T_4 livre; T_3 e TSH), de anticorpos contra antígenos tireoidianos (antitireoglobulina, antimicrossomal e antitireoperoxidase), de anticorpos dirigidos ao receptor do TSH (anticorpos antirreceptor de TSH) e de anticorpos antitireoglobulina possibilitou um conjunto de informações muito valiosas. Anticorpos antirreceptor de TSH influenciam a função e o crescimento glandulares, tendo importante papel na patogênese das doenças tireoidianas autoimunes. Tais anticorpos podem atuar em diferentes situações, como estimuladores ou como bloqueadores da síntese dos hormônios tireoidianos, levando a hipertireoidismo ou a hipotireoidismo, respectivamente. Em pacientes com hipertireoidismo, tais anticorpos são específicos da doença de Basedow-Graves, indicando doença ativa. A dosagem da tireoglobulina presta-se ao acompanhamento de carcinomas bem diferenciados, quando dosada após tireoidectomia total, sendo o elemento de maior sensibilidade clínica na detecção de recidivas e de metástases.

Os exames morfológicos também ocupam lugar de destaque. Além do exame citopatológico a partir de material obtido por punção com agulha fina, que permite o diagnóstico de muitas lesões tireoidianas, amostras teciduais são analisadas pelas técnicas convencionais de histopatologia, complementadas muitas vezes por imuno-histoquímica, microscopia eletrônica e biologia molecular. Outro recurso é o exame peroperatório (corte por congelação), indicado sobretudo nos casos de resultado citopatológico de lesão de padrão folicular, ou de outras neoplasias mais agressivas, e na definição diagnóstica que orienta a conduta cirúrgica, que vai desde lobectomia e istmectomia até tireoidectomia total, com ou sem esvaziamento linfonodal.

Anomalias congênitas

Agenesia parcial ou total e hipoplasia acentuada da tireoide são responsáveis por cretinismo. Persistência do ducto ou canal tireoglosso leva à formação de cistos ou ao desenvolvimento de parênquima tireoidiano ectópico. Tireoide ectópica ou aberrante pode ser encontrada em qualquer altura ao longo do trajeto de descida da glândula durante a vida embrionária: na base da língua (tireoide lingual), na laringe, na traqueia, pericárdio, hilo hepático, canal inguinal, vagina ou escroto. Tireoide retroesternal mergulhante situa-se no mediastino anterior.

Quando parte do canal tireoglosso se oblitera, forma-se o *cisto tireoglosso*, que se situa na linha média do pescoço, sendo encontrado em qualquer altura ao longo do trajeto de migração da tireoide. Quando na porção alta do pescoço, o cisto é revestido por epitélio pavimentoso estratificado; nos cistos situados na região inferior, o revestimento assemelha-se ao do epitélio folicular tireoidiano, abaixo do qual existe infiltrado linfocitário. O cisto fica preenchido por material mucinoso. Às vezes, o cisto comunica-se com o exterior por meio de uma fístula. Na região lateral do pescoço, pode se formar *cisto branquial*, que possui rico infiltrado linfoide na parede e abundante conteúdo líquido, leitoso e espesso. A punção aspirativa com agulha fina é capaz de separar essas duas lesões císticas cervicais. Pode haver ainda ectopia intratireoidiana de outros tecidos, como paratireoide, cartilagem, parênquima tímico vestigial e, não raramente, tecido adiposo. Paratireoide e parênquima tímico intratireoidianos podem explicar o aparecimento de neoplasias da paratireoide, geralmente adenomas, e de timoma intratireóideo, na vida adulta. Por último, existe o cisto do corpo último branquial, que é revestido por epitélio respiratório mucinoso; suas células são tireoglobulina negativas, mas positivas para antígeno carcinoembrionico.

Hipertireoidismo

Hipertireoidismo, mais amplamente denominado tireotoxicose, é a síndrome clínica resultante do excesso de tiroxina, tri-iodotironina ou ambas. Embora hipertireoidismo e tireotoxicose sejam usados correntemente como sinônimos, a rigor *tireotoxicose* corresponde às manifestações clínicas associadas ao aumento dos hormônios tireoidianos circulantes; na maioria dos casos, a tireotoxicose é decorrente da hiperatividade da tireoide, ou seja, ao hipertireoidismo. No entanto, ocasionalmente tireotoxicose pode ser provocada pela administração excessiva de hormônios tireoidianos ou produção dos mesmos por parênquima tireoidiano ectópico. Por tudo isso, *hipertireioidismo* é o termo que define hiperfunção da tireoide; *tireotoxicose* refere-se a sinais e sintomas resultantes da elevação de hormônios tireoidianos séricos circulantes. Alguns

pacientes apresentam tireotoxicose sem hipertireoidismo, como acontece com o uso de hormônios tireoidianos exógenos; em outros, como nas doenças de Graves e de Plummer, ocorre tireotoxicose com hipertireoidismo. As principais causas de hipertireoidismo estão listadas no Quadro 29.7.

Hipertireoidismo é mais frequente em mulheres, em geral adultas jovens. A prevalência da doença de Basedow-Graves (ver adiante), que é sua principal causa e responsável por mais de 80% dos casos de hipertireoidismo nos EUA, varia de 0,02 a 1% da população norte-americana. Outras causas incluem bócio multinodular tóxico, bócio uninodular tóxico (adenoma tóxico, adenoma funcionante, doença de Plummer), algumas tireoidites e outras condições mais raras. Manifestações clínicas de tireotoxicose podem surgir também em pacientes em tratamento com hormônios tireoidianos ou com bócio tóxico que recebem iodo ou contraste radiográfico, o que constitui o fenômeno de Jod-Basedow.

O diagnóstico de hipertireoidismo é confirmado quando existe elevação de T_4 livre e supressão de TSH. A captação de iodo radioativo (RAIU) mostra o grau de funcionamento da glândula, uma vez que avalia a quantidade de iodo que a tireoide capta. Em indivíduos normais, a taxa é de 5 a 25% após 24 h de administração oral de iodo. Pacientes com hipertireoidismo apresentam níveis mais elevados, pois a glândula hiperfuncionante capta mais iodo. O teste é também útil para distinguir pacientes com tireotoxicose mas sem hipertireoidismo, uma vez que apresentam hipocaptação (< 5%), como ocorre em algumas tireoidites e em pacientes com síntese extratireoidiana de hormônios, como ocorre em teratomas ovariano – *struma ovarii* – e neoplasia trofoblástica; as células trofoblásticas produzem gonadotrofina coriônica (hCG), cuja subunidade alfa é idêntica à do TSH.

Quadro 29.7 Principais causas de hipertireoidismo
Dependente de produção aumentada de hormônios tireoidianos (captação do iodo elevada – hipertireoidismo)
Estimulação anormal da tireoide por TSH
Doença de Graves, tireoidite de Hashimoto
Estimulação anormal da tireoide pela gonadotrofina coriônica (hCG)
Mola hidatiforme, coriocarcinoma
Produção excessiva de TSH
Tumor hipofisário produtor de TSH, resistência hipofisária ao T_3 e T_4
Produção autônoma excessiva de T_3 e T_4 (independente do TSH): doença nodular tóxica, adenoma tóxico (doença de Plummer), carcinoma folicular, efeito Jod- Basedow
Independente de produção aumentada de hormônios tireoidianos (captação do iodo baixa ou normal)
Liberação aumentada de T_3 e T_4
Tireoidite subaguda granulomatosa
Tireoidite subaguda linfocítica
Tireoidite pós-parto
Fonte extratireoidiana de T_3 e T_4
Tireotoxicose factícia
Produção ectópica de T_3 e T_4: teratoma ovariano, metástase funcionante de carcinoma folicular
Condições ginecológicas
Tireotoxicose gestacional transitória
Hipertireoidismo familial
Outras causas
Hipertireoidismo neonatal

A hCG possui atividade TSH-símile: 1,0 UI de hCG equivale a 0,27 μUI de TSH. Em altas concentrações, a hCG pode induzir tireotoxicose clínica, o que ocorre transitoriamente em cerca de 2 a 3% das gestações; tal quadro ocorre no primeiro trimestre de gestação, mais precisamente entre a 8ª a 14ª semanas, correspondendo ao período de pico de hCG (níveis entre 75.000 e 100.000 U/L). Cerca de metade desses casos cursa com manifestações típicas de hipertireoidismo; no entanto, ao

contrário do que ocorre na doença de Graves, essas pacientes não apresentam oftalmopatia, mixedema pré-tibial ou anticorpos antitireoidianos. O quadro é autolimitado, desaparecendo espontaneamente quando começam a cair os níveis de hCG. Células de mola hidatiforme produzem uma substância tireoestimulante diferente do TSH e da hCG que pode provocar hipertireoidismo. A retirada cirúrgica da lesão trofoblástica leva ao desaparecimento dos sintomas. Pacientes com coriocarcinoma raramente apresentam quadro clínico semelhante.

A *doença de Basedow-Graves* (hiperplasia difusa ou bócio difuso tóxico) é de natureza autoimune e deve-se à formação de autoanticorpos antirreceptor de TSH, sendo o mais importante deles o TSI (imunoglobulina estimuladora da tireoide). Após se ligarem ao receptor do TSH, tais autoanticorpos ativam a adenilato ciclase, que induz a síntese dos hormônios tireoidianos. Imunoglobulinas dirigidas ao receptor do TSH são capazes também de estimular a proliferação do epitélio folicular. Não se conhecem os fatores que desencadeiam a síntese desses autoanticorpos. Autoimunidade parece atuar também na gênese da exoftalmia que surge na doença, por reação cruzada com antígenos presentes nos tecidos periorbitários, o que resulta em infiltração de linfócitos, edema, acúmulo de glicosaminoglicanos e aumento de adipócitos na região periorbitária.

Qualquer que seja sua causa, o hipertireoidismo acompanha-se de alterações funcionais em vários setores do organismo, ligadas em sua maior parte ao estado hipermetabólico gerado pelo excesso de hormônios tireoidianos (Quadro 29.8).

No *sistema circulatório*, o hipertireoidismo causa taquicardia (sinusal, em repouso), aumento da contratilidade das fibras cardíacas, dilatação das arteríolas miocárdicas, maior fluxo coronariano, arritmias cardíacas e aumento do volume sistólico, do débito cardíaco, do trabalho miocárdico e do consumo de oxigênio. As lesões miocárdicas atribuíveis à tireotoxicose são discretas e inconstantes, não existindo quadro morfológico específico de hipertireoidismo. Encontram-se depleção glicogênica e esteatose das miocélulas, alterações de mitocôndrias, necrose focal de miocélulas, discreto infiltrado linfocitário e eosinofílico predominantemente intrafascicular, ao lado de áreas de fibrose intrafascicular, discreta hipertrofia das fibras musculares e pequena dilatação dos ventrículos. Tais alterações são encontradas em indivíduos com ou sem insuficiência cardíaca congestiva. Na maioria dos pacientes, existe deficiência de tiamina. Há, ainda, dilatação das arteríolas cutâneas, aumento da circulação sanguínea na pele e redução da resistência periférica (*shunt* arteriovenular funcional).

A *pele* adquire textura firme, é estirada e sem pregas, às vezes eritematosa, quente e úmida, como resultado do aumento do fluxo sanguíneo; às vezes, aparecem telangiectasias capilares. É comum a perda de cabelos e pelos, pelas modificações na síntese proteica nos folículos pilosos. Pode aparecer ainda hiperpigmentação difusa ou focal ou, menos comumente, vitiligo. Em cerca de 5% dos casos, encontram-se edema pré-tibial por acúmulo, na derme profunda, de substância mucoide basófila, edema e infiltrado perivascular de linfócitos, macrófagos e mastócitos; as fibras colágenas tornam-se tumefeitas e basófilas. Raramente, o edema pré-tibial associa-se a acropatia tireoidiana causada por edema dos tecidos moles e neoformação óssea periosteal nas falanges dos dedos das mãos e dos pés.

Exoftalmia (Figura 29.26) acompanha com frequência, porém nem sempre, o hipertireoidismo de média e de alta intensidades. Dos pacientes com doença de Basedow-Graves, 40% apresentam oftalmopatia evidente, às vezes acentuada. Fatores de risco são gênero masculino, tabagismo, idade avançada e tratamento com iodo. Cerca de 1 a 2% dos pacientes com oftalmopatia são eutireóideos, embora apresentem marcadores de autoimunidade. Os pacientes que não evidenciam oftalmopatia a desenvolvem em 10% dos casos durante o tratamento com medicamentos antitireoidianos. Na exoftalmia, os globos oculares sofrem protrusão, a fenda palpebral torna-se ampla e a pálpebra superior não cobre toda a esclerótica, de modo que um arco desta permanece descoberto. Os movimentos oculares são mais lentos e o olhar parece fixo e brilhante. Oftalmopatia grave com proptose acentuada, ulceração da córnea, neuropatia óptica, alteração campimétrica e redução da acuidade visual, chamada *exoftalmo maligno*, merece tratamento especial, com corticoterapia, irradiação ou descompressão.

Nas formas discretas e nos estágios iniciais das formas graves, as lesões dos tecidos orbitários consistem em edema mucoide por aumento dos glicosaminoglicanos da substância fundamental. Em consequência, os tecidos fibroso e adiposo orbitários e a musculatura extrínseca do globo ocular aumentam de volume (ver Figura 31.29). Depois desse estágio (fase de edema), surgem infiltração linfoplasmocitária e de macrófagos, neoformação fibroblástica e hipertrofia dos músculos. A longo prazo, em decorrência da fibrose e da contratura da musculatura extrínseca do globo ocular, surgem dificuldade e limitação dos movimentos do olho. Admite-se que a oftalmopatia tenha base imunoinflamatória, pelas seguintes razões: (a) infiltrado inflamatório mononuclear presente nos tecidos extraoculares com grande número de linfócitos T CD4+ e T CD8+; (b) autoanticorpo circulante contra antígeno solúvel da musculatura ocular que possivelmente leva a reação cruzada com a fração microssomal do epitélio folicular da tireoide; (c) o aparecimento da oftalmopatia é virtualmente limitado à doença de Basedow-Graves, que tem base autoimune, não ocorrendo em outras condições acompanhadas de hipertireoidismo. Em resumo, nessa entidade existem alterações da imunidade celular e humoral contra antígenos comuns entre as células foliculares, os fibroblastos retro-orbitários e as células musculares extraoculares, levando à produção de substância mucinosa, retenção de líquidos e infiltrado inflamatório. Há forte correlação entre oftalmopatia e presença de TRAb (*TSH receptor antibody*).

Quadro 29.8 Principais sinais e sintomas de hipertireoidismo
Gerais: emagrecimento com hiperexia, fadiga, astenia, hipertermia, intolerância ao calor

Cutâneos e anexiais: pele quente, úmida, eritema palmar, dermatografismo, prurido, urticária, cabelo quebradiço e úmido, alopecia discreta, unhas quebradiças, onicólise (unhas de Plummer)
Cardiovasculares: taquicardia, palpitação, insuficiência cardíaca congestiva, hipertensão arterial divergente, precipitação de angina do peito, arritmias atriais (fibrilação atrial), [*flutter*], extrassístoles atriais). Sinais de hipercinesia cardíaca (sopro holossistólico na borda external esquerda, B1 hipofonética, quarta bulha acessória
Respiratórios: taquidispneia, dispneia
Gastrointestinais: aumento do número de evacuações, elevação de enzimas hepáticas
Neurológicos: insônia, irritabilidade, agitação psicomotora, taquilalia, diminuição da capacidade de concentração, tremor fino de extremidades, clônus, hiper-reflexia (principalmente do Aquileu), quadriparesia flácida arrefléxica
Musculares: fraqueza muscular proximal, paralisia periódica hipocalêmica
Esqueléticos: redução da massa óssea: osteopenia e osteoporose
Hematopoéticos: leucopenia discreta, com relativa linfocitose, anemia normocítica
Metabólicos: diminuição de colesterol, colesterol LDL e triglicerídeos
Ginecológicos: oligomenorreia, amenorreia, anovulação (infertilidade, aumento da síntese hepática da proteína carreadora de hormônios sexuais

Figura 29.26 Hipertireoidismo. Doença de Basedow-Graves. Paciente com exoftalmia acentuada, queda do cabelo e bócio discreto.

No *trato gastrointestinal*, a alteração mais importante é a hipermotilidade, com aumento da velocidade do esvaziamento gástrico e do trânsito intestinal. No fígado, são comuns depleção de glicogênio nos hepatócitos e esteatose moderada. Podem aparecer ainda pequenos focos de necrose hepatocitária, infiltrado inflamatório mononuclear e discreta fibrose portal. Na tireotoxicose grave, e especialmente nas crises tireotóxicas, formam-se subitamente áreas extensas de necrose hepatocitária.

Como *encefalopatia tireotóxica* são incluídas diversas alterações no SNC; as mais graves estão ligadas ao quadro da crise tireotóxica (delírio, convulsões, torpor e coma).

Ainda não existe consenso sobre o tratamento efetivo para o hipertireoidismo. Inicialmente, o tratamento visa reverter o quadro tóxico, que, uma vez controlado por meio de substâncias antitireoidianas, pode ter indicação cirúrgica. Nos EUA, ao contrário do Brasil, iodo radioativo é o tratamento de escolha para a maioria dos adultos com hipertireoidismo. Hoje, sabe que nem o hipertireoidismo nem o tratamento com iodo radioativo (^{131}I) resultam em aumento do risco de mortalidade total por câncer.

Hipotireoidismo

Hipotireoidismo é a condição patológica causada por deficiência dos hormônios da tireoide ou, muito raramente, por incapacidade dos tecidos de responder aos estímulos hormonais. Como o T_4 e o T_3 são responsáveis, entre outros, pela

regulação da proliferação e diferenciação celulares, mediante o controle da produção de energia e da interação com o hormônio do crescimento, fica evidente que os efeitos da sua falta manifestam-se sobre todos os tecidos, órgãos e sistemas. Na idade adulta, hipotireoidismo está presente em 2% das mulheres (0,2% dos homens); em idosos, sua prevalência sobe para 6%. Hipotireoidismo subclínico, que atinge 5% das mulheres adultas, caracteriza-se por TSH elevado com níveis normais de T_4 livre; sua prevalência também aumenta com a idade. Aproximadamente 95% dos casos de hipotireoidismo são primários, ou seja, de origem tireóidea. A causa mais comum de hipotireoidismo é a tireoidite de Hashimoto. Diminuição de T_3 e T_4 diminui a taxa metabólica basal, além de provocar deposição de glicosaminoglicanos. Como esse distúrbio afeta as células em geral, os aspectos clínicos são sistêmicos (Quadro 29.9).

A carência de hormônios tireoidianos provoca lesões morfológicas mais graves: (1) nos tecidos conjuntivos, porque a síntese de glicosaminoglicanos é regulada em parte pelo TSH, cuja produção depende da atividade tireoidiana; (2) no sistema esquelético, cujos crescimento e remodelagem dependem, entre outros fatores, da síntese de matriz óssea e da interação dos hormônios tireoidianos com o hormônio do crescimento e os hormônios sexuais, bem como de suas ações sobre a cartilagem epifisária, núcleos de ossificação etc.; (3) no sistema nervoso, porque o crescimento e a diferenciação de neurônios e a mielinização dependem, também, de hormônios da tireoide. As manifestações mais exuberantes desses transtornos são mixedema, cretinismo, retardamento mental e desarmonia do crescimento esquelético.

Quadro 29.9 Principais sinais de sintomas de hipotireoidismo
Gerais: intolerância ao frio, hipotermia, astenia, edema duro, retenção hídrica, ganho de peso, fácies mixedematosa
Cutâneos e anexiais: pele seca, áspera, amarelada, fria; queda de cabelo; unhas frágeis e quebradiças; diminuição da transpiração
Cardiovasculares: hipertensão arterial convergente, insuficiência cardíaca congestiva, braquicardia, derrame pericárdico, congestão e edema pulmonares, dispneia
Gastrointestinais: constipação, diminuição do peristaltismo intestinal, redução do apetite
Neurológicos: depressão, fadiga, letargia, dificuldade de concentração, lentificação do raciocínio, problemas de memória, demência, hiporreflexia (lentificação do reflexo do Aquileu)
Musculares: fraqueza muscular, parestesia, artralgia
Hematopoéticos: anemia macrocítica
Metabólicos/endócrinos: hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia, hiponatremia, bócio, galactorreia, baixa estatura em crianças
Ginecológicos: distúrbios menstruais, anovulação, infertilidade

Mixedema, ou edema mucoide, consiste no acúmulo, na derme e nos demais tecidos conjuntivos, de glicosaminoglicanos hidrofílicos, especialmente ácido hialurônico. Com isso, as fibras e os feixes colágenos ficam afastados uns dos outros e, muitas vezes, intumescidos e fragmentados. Na derme, ocasionalmente a população de mastócitos está aumentada. Os anexos cutâneos tornam-se hipotróficos. Com frequência, o mixedema acompanha-se de derrames nas cavidades serosas. A pele mostra-se espessada (pseudoedematosa), seca, pálida, fria, especialmente na face, no pescoço, na região supraclavicular, no dorso das mãos e nos pés. Mixedema da língua e das pregas vocais provoca seu aumento volumétrico; a língua pode fazer protrusão na boca e a voz enrouquece. O mixedema compromete em especial o coração, intestinos, músculos esqueléticos, vias respiratórias superiores e nervos periféricos.

Alterações da ossificação, especialmente da encondral, levam ao nanismo tireoidiano (ver Capítulo 27) e à disgenesia epifisária, em que os centros epifisários mostram-se fragmentados. Tais alterações no esqueleto surgem quando o hipotireoidismo já existe no período pré-natal ou antes da puberdade. Por esse motivo, acompanha-se de hipodesenvolvimento sexual.

As *lesões do sistema nervoso* no cretinismo (ver adiante) variam segundo a época de manifestação do hipotireoidismo. Quando este ocorre durante a fase de organogênese, surgem alterações graves no encéfalo, especialmente em neurônios das áreas sensorimotoras e das vias de condução, como surdo-mudez, retardamento mental e lesões neuromusculares variadas (retardo do crescimento, baixa estatura). Se a carência ocorre em fase mais tardia, as lesões são menos graves. O tratamento instituído precocemente, após o nascimento, pode permitir o desenvolvimento adequado das funções corticais. Nesse sentido, a triagem neonatal do hipotireoidismo congênito tem enorme importância, pois faz o diagnóstico precoce do distúrbio e orienta o tratamento da deficiência hormonal, reduzindo suas sequelas.

No hipotireoidismo alteram-se, também, todas as demais atividades que dependem dos hormônios tireoidianos, sobretudo as *funções metabólicas* (redução do metabolismo basal e da temperatura etc.), cardiovasculares (bradicardia),

gastrointestinais (retardamento do trânsito e constipação intestinal) etc.

As causas de hipotireoidismo são numerosas, conforme mostra o Quadro 29.10. Hipotireoidismo pode ser congênito ou adquirido.

Quadro 29.10 Principais causas de hipotireoidismo
Hipotireoidismo primário
Tireoidite de Hashimoto
Tireoidites subagudas (granulomatosa e linfocítica)
Tireoidite pós-parto
Doenças infiltrativas (sarcoidose, amiloidose, hemocromatose)
Deficiência de iodo
Hipotireoidismo congênito (agenesia da tireoide, deficiência na síntese hormonal, atireose, ectopia da glândula)
Disfunção tireoidiana (radioterapia ou iodoterapia com iodo radioativo)
Retirada cirúrgica da tireoide (tireoidectomia total)
Medicamentos (substâncias antitireoidianas, amiodarona, lítio)
Hipotireoidismo secundário (hipofisário)
Neoplasias da hipófise
Déficit hipofisário (cirurgia, radioterapia)
Doenças infiltrativas (sarcoidose, amiloidose, hemocromatose)
Doenças vasculares (síndrome de Sheehan, apoplexia hipofisária)
Infecções (tuberculose, sífilis, toxoplasmose e, principalmente, AIDS)
Hipotireoidismo terciário (hipotalâmico)
Neoplasias hipotalâmicas
Déficit hipotalâmico (cirurgia, radioterapia)
Traumatismo cranioencefálico
Resistência aos hormônios tireoidianos (refratariedade de tecidos e órgãos à ação da tiroxina)

Hipotireoidismo congênito

Hipotireoidismo congênito resulta da deficiência dos hormônios tireoidianos antes do nascimento ou desde o início da vida, o que provoca comprometimento grave do desenvolvimento físico-mental (cretinismo). Cretinismo pode ser endêmico ou esporádico.

Cretinismo endêmico é a forma mais comum de cretinismo congênito e a manifestação mais grave da deficiência de iodo. Acomete 1 a 5% das crianças de áreas endêmicas de hipotireoidismo que nascem de mães hipotireóideas. Manifesta-se de duas formas, com tipos intermediários ou mistos. O *cretinismo nervoso* inclui os casos com deficiência mental grave, surdo-mudez, alterações neuromusculares (paresias ou paralisias do tipo piramidal, principalmente dos membros inferiores, hipo ou hipertonia, espasticidade, ataxia etc.), mas sem outros sinais clínicos de insuficiência tireoidiana; coexiste, em geral, bócio atóxico. Essa forma resulta de carência de iodo materno durante os três primeiros meses de gestação, quando a tireoide fetal ainda não se desenvolveu. No *cretinismo mixedematoso*, o déficit mental é menor, mas o hipotireoidismo é grave, e o desenvolvimento ósseo, deficiente (nanismo, disgenesia epifisária); ocorrem ainda hipodesenvolvimento sexual e mixedema. A tireoide é hipoplásica ou atrófica (a atrofia deriva da insuficiência hipofisária ou de exaustão da glândula), e o T_4 é baixo, com TSH elevado.

Cretinismo esporádico é menos comum e aparece em qualquer população. Na maioria dos casos, resulta de defeitos congênitos, como desenvolvimento incompleto (disgenesia), agenesia (atireose, cretinismo atireótico), hipoplasia ou ectopia da tireoide, encontrando-se esta na base da língua, na altura do osso hioide ou abaixo deste. Nesses casos, embora exista com grande frequência parênquima tireoidiano, este é funcionalmente insuficiente.

Em casos raros, hipotireoidismo congênito é causado por defeitos genéticos da síntese hormonal, apesar de a glândula ter

se desenvolvido. Os defeitos conhecidos são: (1) incapacidade da tireoide de concentrar iodeto. O mesmo defeito ocorre nas glândulas salivares e na mucosa gástrica; (2) incapacidade de oxidação do iodeto. Quando coexiste surdez, fala-se em *doença de Pendred*; (3) bloqueio da conjugação de tirosinas para síntese de T_3 e T_4; (4) incapacidade do organismo de desalogenar as iodotirosinas; (5) defeito na síntese da tireoglobulina; (6) síntese de iodoproteínas anormais ou conjugação anormal de iodotirosinas. Outras causas raras de hipotireoidismo congênito esporádico são ingestão de substâncias bocigênicas pela mãe (tiouracila, tiocinatos, fenilbutazona, ácido paraminobenzoico etc.) e destruição da tireoide do feto por ^{131}I ingerido pela mãe entre o terceiro e o quinto meses de gestação.

Hipotireoidismo adquirido

Hipotireoidismo adquirido pode ser primário ou secundário, conforme a causa esteja na tireoide ou em lesão hipofisária/hipotalâmica. Algumas vezes, a causa do hipotireoidismo não é conhecida. Hipotireoidismo primário é mais comum em mulheres, na proporção de 4:1, e manifesta-se geralmente entre 30 e 40 anos. Sua causa principal é a tireoidite de Hashimoto. Sua intensidade varia desde casos oligossintomáticos e de diagnóstico difícil, que apresentam sintomas incaracterísticos como fadiga, fraqueza, nervosismo, pele seca, intolerância ao frio, constipação intestinal e perturbações intestinais, até formas mais acentuadas, acompanhadas de distúrbios psíquicos, caquexia, mixedema, anemia, fenômenos tromboembólicos e insuficiência cardíaca. No hipotireoidismo primário, há redução de T_3, T_4 e da captação de ^{131}I, com aumento do TSH. No hipotireoidismo secundário (hipoptuitarismo, lesão hipotalâmica), a taxa de TSH e de TRH encontra-se reduzida.

Nódulo tireoidiano

Nódulo na tireoide é condição frequente na prática médica: 4% da população em geral e aproximadamente 50% dos habitantes de áreas em que há carência de iodo na dieta possuem nódulos tireoidianos evidenciados clinicamente, ou seja, nódulos visíveis, palpáveis ou sintomáticos. Empregando-se meios propedêuticos mais sensíveis, o número de nódulos assintomáticos é ainda maior. Por ultrassonografia, por exemplo, consegue-se detectar nódulo em cerca de 30% dos indivíduos sem qualquer queixa de doença tireoidiana. Em um estudo morfológico de tireoides removidas em necropsias, encontraram-se nódulos em 32% na população com cerca de 40 anos de idade, cifra que sobe para 37% quando se refere apenas a mulheres e atinge 40% dos indivíduos acima de 75 anos de idade. Em pacientes com AIDS, a frequência de nódulos chega a 80% em indivíduos com 25 a 35 anos de idade, incluindo-se nódulos coloides e adenomatosos pequenos, às vezes com cerca de 1 cm de diâmetro, frequentemente subcapsulares, portanto clinicamente palpáveis. Até 40 anos de idade, nódulos tireoidianos são duas vezes mais comuns em pessoas imunodeficientes. Nódulos malignos (geralmente microcarcinomas papilíferos) são também mais frequentes em indivíduos com imunossupressão. Os nódulos tireoidianos podem ser constituídos por cistos, bócios, tireoidites, adenomas ou carcinomas.

Nódulos benignos na tireoide geralmente passam por uma sequência capaz de caminhar no sentido de nódulo coloide, cisto coloide, cisto hemático e cisto seroso. Essas lesões correspondem, muitas vezes, a achados incidentais de nódulos únicos encontrados ao exame clínico em adultos, geralmente do gênero feminino. À palpação, é fácil perceber nódulo único, geralmente de 1 a 2 cm de diâmetro, de consistência amolecida e limites definidos. Nesses casos, a punção aspirativa com agulha fina tem grande confiabilidade diagnóstica. Por sua posição geralmente superficial e na região anterior, nódulo tireoidiano é de fácil percepção ao exame físico. Todavia, um terço dos nódulos não são palpáveis por estarem na posição posterior ou serem intraglandulares. O tratamento de nódulo na tireoide é cirúrgico; iodo radiativo pode ser utilizado em nódulos hiperfuncionantes. Outra possibilidade é a injeção percutânea de etanol, com orientação por ultrassom com Doppler colorido, procedimento realizado em ambiente ambulatorial.

Nódulo coloide é constituído por folículos distendidos, com diâmetros variáveis, repletos de substância amorfa e eosinófila, revestidas por células foliculares cúbicas ou achatadas, com núcleos redondos, cromatina uniforme e citoplasma escasso. A lesão pode mostrar proliferação das células foliculares, passando a conter áreas de aspecto sólido. Durante sua evolução, podem surgir alterações regressivas, como transformação cística e focos de hemorragia recente, associados a macrófagos com intensa fagocitose de hemossiderina, lesão essa denominada *cisto coloide*.

Quando desaparecem as estruturas foliculares por vascularização insuficiente e a substância coloide mistura-se a hemácias e a hemossiderina, forma-se o *cisto hemático*, cuja parede é constituída por tecido fibroso, ao lado de macrófagos, coágulos sanguíneos recentes e intensa fagocitose de pigmento férrico. Fibrose da parede, diminuição progressiva da hemorragia, queda na formação de pigmento, redução da fagocitose pelos macrófagos e falta de revestimento epitelial fazem com que a cavidade passe a conter não o conteúdo hemorrágico ou achocolatado dos cistos hemáticos, mas um líquido límpido e acelular, de tonalidade amarelo-citrina, constituindo o *cisto seroso*, formado por parede fibrosa, sem componente epitelial. Todas essas lesões podem representar entidades próprias ou fazer parte de bócios nodulares atóxicos.

Além dessas lesões, pode-se encontrar *cisto de paratireoide* intratireoidiano, o qual contém coleção líquida clara e límpida. A dosagem de paratormônio nesse líquido é elevada, apesar da ausência de hiperparatireoidismo (o PTH fica contido no líquido do cisto de parede fibrosa e não ganha a circulação); nos adenomas da paratireoide, com ou sem transformação cística, o PTH atinge a circulação e provoca sintomatologia, por causa da elevação do paratormônio circulante.

Durante procedimentos propedêuticos variados (tomografia da coluna cervical, ultrassonografia de carótidas etc.), são

encontrados incidentalmente nódulos na tireoide, em geral com até 1 cm de diâmetro. *Incidentaloma* é o termo aplicado a qualquer nódulo da tireoide (com 1 cm ou menos de diâmetro) descoberto incidentalmente. Por causa da baixa incidência de malignidade nessas pequenas lesões, os clínicos têm certa resistência em indicar punção com agulha fina nesses nódulos, em particular quando são encontrados em glândula multinodular em pacientes sem outras indicações. Ao contrário, torna-se obrigatória a investigação quando existem condições clínicas de risco, que levantam suspeitas de malignidade: pacientes do gênero masculino; idade inferior a 20 anos ou superior a 70 anos; história de radiação no pescoço; história familial de doença da tireoide, em especial carcinoma papilífero ou medular, ou antecedentes de síndrome de neoplasia endócrina múltipla do tipo 2; crescimento rápido de massa cervical; rouquidão, disfonia ou disfagia persistentes; consistência endurecida do nódulo; linfonodomegalia cervical e/ou nódulo em crescimento, geralmente fixo aos tecidos adjacentes.

■ Bócio

Em sentido amplo, bócio significa aumento volumétrico da tireoide (incluindo-se tireoidites e neoplasias). Em sentido estrito, o termo corresponde a aumento da glândula causado por hiperplasia do parênquima, que pode ser seguida de alterações regressivas. Os bócios podem ser classificados de várias maneiras: (1) quanto à distribuição no parênquima, podem ser difusos ou nodulares, e estes em uni ou multinodulares; (2) de acordo com a produção de hormônios tireoidianos, podem ser hiperfuncionantes (tóxicos) ou não hiperfuncionantes (atóxicos); (3) segundo a prevalência na população, podem ser endêmicos ou esporádicos.

Considera-se endêmico o bócio que acomete mais de 10% da população de determinada área geográfica. Nas regiões fortemente endêmicas, a doença aparece precocemente, atingindo frequência máxima na puberdade; nessas áreas, também é elevado (5 a 10% da população) o índice de cretinismo endêmico. As regiões endêmicas correspondem, de preferência, a locais montanhosos, de forma marcada junto aos Alpes, Pireneus, Andes, Himalaia e Montanhas Rochosas, em que o solo e a água são pobres em iodo, resultando em ingestão insuficiente. A doença pode ser encontrada também em baixas altitudes (Finlândia, certas áreas costeiras da Grécia, Japão, Países Baixos etc.). Quando a carência de iodo é corrigida pela administração de sal iodado ou nas regiões em que sua ingestão é adequada, a frequência de bócio é muito reduzida. A profilaxia do bócio no Brasil é determinada por legislação federal de 1956, quando se criou a suplementação dietética de iodo no sal de cozinha, beneficiando populações interioranas. Apesar disso, deficiência do micronutriente ainda existe nas regiões Centro-Oeste (principalmente Goiás e Mato Grosso do Sul), oeste da Bahia, nordeste de Minas Gerais, interior do Maranhão e Tocantins.

Carência de iodo pode ocorrer em outras condições, em especial quando a função da tireoide é mais solicitada, como puberdade, gestação ou situações de estresse. Substâncias da categoria da tiuracila impedem a síntese dos hormônios tireoidianos, possivelmente por bloqueio da ação das enzimas envolvidas. Algumas dessas substâncias são contidas no nabo, na couve-flor, no repolho, na semente de nabiça etc. Quando em excesso na dieta, alógenos (fluoretos, cloretos) são capazes de deslocar o iodo. Ingestão exagerada de cálcio tem ação bocigênica comprovada experimentalmente, mas de mecanismo obscuro. Em certos casos, o bócio relaciona-se com defeitos hereditários na síntese e/ou no transporte dos hormônios tireoidianos, conforme comentado a propósito do hipotireoidismo.

Bócio esporádico aparece em qualquer região do globo, em forma uni ou multinodular, sendo causado por inúmeros agentes que interferem na síntese hormonal, inclusive fatores ambientais, imunitários e genéticos. A tireoide pode também ter crescimento anormal em consequência de estimulação por fatores de crescimento, imunoglobulinas, prostaglandinas, hormônio do crescimento, gonadotrofinas coriônicas e interleucina 1.

Os bócios mais frequentes são o difuso tóxico (bócio hiperplásico difuso) e o nodular atóxico (não hiperplásico nodular), também denominado bócio coloide ou bócio multinodular. Bócio coloide pode crescer por trás do esterno, tornando-se *mergulhante*, ou ter localização mediastinal, denominado *bócio intratorácico*.

Bócio difuso tóxico | Hiperplasia difusa da tireoide | Doença de Basedow-Graves

Bócio difuso tóxico acompanha a doença de Basedow-Graves e, portanto, a tireoide é hiperfuncionante. A glândula encontra-se difusamente aumentada de volume, pesa entre 50 e 80 gramas, tem consistência firme e é bem vascularizada (Figura 29.27). O tecido conjuntivo periglandular também mostra edema pelo acúmulo de mucopolissacarídeos ácidos; infiltração mucinosa da cápsula e do tecido fibrogorduroso adjacente, que sofre colagenização, forma aderências entre a glândula e os tecidos vizinhos. Na superfície de corte, a glândula tem aspecto carnoso e vasos congestos e apresenta tonalidade castanho-avermelhada, com variações do amarelo ao acinzentado. Vesículas coloides bem distendidas são evidentes, sobretudo em jovens, nos quais o bócio ainda reproduz o estádio coloide recente; em lesões antigas, a superfície de corte fica mais densa, compacta, de cor castanho-amarelada. Infiltração linfoide, muito frequente na tireotoxicose, apresenta-se como nódulos irregulares, brancacentos e milimétricos.

Microscopicamente, o achado dominante é intensa hiperplasia do epitélio folicular, que passa a ser cilíndrico, alto, e forma papilas simples, não ramificadas, que se projetam na luz dos folículos (Figura 29.28). As células mostram núcleos alongados, com discreta hipercromasia e citoplasma eosinofílico. O diâmetro dos folículos varia bastante, e a quantidade do coloide se reduz quanto maiores forem a duração e a gravidade da doença, chegando, na hiperplasia acentuada, a quase não mais ser encontrado. Achado frequente é vacuolização periférica do coloide, sinal morfológico de sua digestão proteolítica

parcial, precedendo sua reabsorção acelerada. O estroma é bem desenvolvido e ricamente vascularizado e contém infiltração linfocitária abundante, formando nódulos ou folículos linfoides espalhados por todo o parênquima. O infiltrado linfoide está presente também na cápsula, no tecido fibroso adjacente e na musculatura regional. Tal hiperplasia linfoide faz parte de um quadro hiperplásico sistêmico do tecido linfoide, com ênfase especial no timo, linfonodos e baço.

Figura 29.27 Bócio difuso tóxico (hiperplasia difusa da tireoide; doença de Graves). Tireoide difusamente aumentada, homogênea, de aspecto carnoso.

O tratamento clínico do hipertireoidismo provoca modificações acentuadas no quadro morfológico do bócio. O tratamento inclui a administração de: (a) iodetos, que inibem a liberação dos hormônios tireoidianos; (b) tionamidas, que bloqueiam a síntese desses hormônios; (c) betabloqueadores. O efeito agudo e transitório do *iodo* na inibição da organificação do hormônio tireoidiano depende mais da sua concentração intratireoidiana do que da taxa plasmática; tal fato aumenta seu efeito no hipertireoidismo, quando a entrada de iodo nas células está acelerada. O efeito mais importante do iodo no tratamento, contudo, é a sua capacidade de inibir prontamente a liberação do hormônio tireoidiano, especialmente na glândula hiperfuncionante. Embora os iodetos diminuam a liberação dos hormônios tireoidianos, a síntese hormonal pode continuar acelerada, devido ao fenômeno de escape do bloqueio da organificação, resultando em retenção de hormônios na glândula. Assim, quando o iodeto é retirado, a tireotoxicose torna-se mais grave devido à rápida liberação dos hormônios armazenados. Portanto, os iodetos não devem ser usados isoladamente e sim antecedidos sempre que possível pelo emprego de uma tionamida para bloquear a síntese hormonal. Nos pacientes em tratamento com iodo, a glândula é menos friável e o edema subcapsular, menos acentuado. Nesses casos, ao microscópio encontra-se material coloide, homogêneo e de tonalidade mais uniforme ocupando quase todo o folículo, com redução das vesículas periféricas e diminuição da atividade proliferativa do epitélio. O aumento do coloide, o aspecto cuboide das células foliculares e a disposição mais regular dos folículos indicam aumento da concentração de iodo na glândula. Com esse clássico procedimento terapêutico, a maioria dos pacientes apresenta melhora clínica temporária, com queda dos hormônios tireoidianos circulantes.

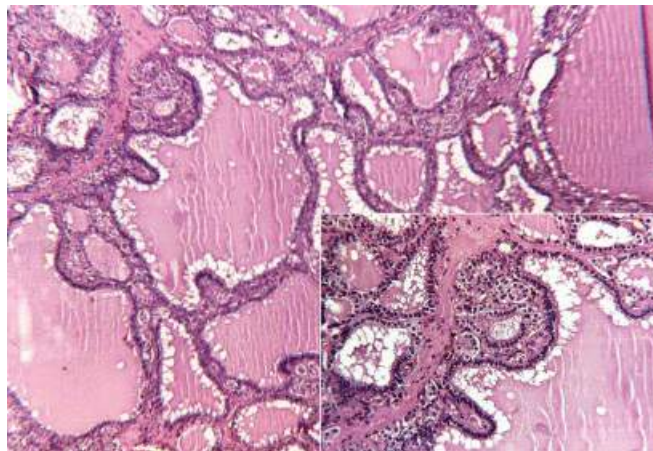



Figura 29.28 Bócio difuso tóxico (hiperplasia difusa da tireoide, doença de Graves). Folículos hiperplásicos de contornos pregueados contendo coloide eosinofílico. Notar vacuolização periférica do coloide, sobretudo no detalhe.

As substâncias antitireoidianas do grupo das *tionamidas* (p. ex., propiltiuracil e metimazol) atuam por inibirem a oxidação inicial do iodeto por bloqueio da peroxidase, impedindo a organificação e a incorporação do iodo nas moléculas de mono e di-iodotirosinas (MIT e DIT), assim como o acoplamento de MIT e DIT para formar tiroxina e tri-iodotironina (T_4 e T_3). Admite-se que a propiltiuracil em altas doses (> 600 mg/dia) tem capacidade de também inibir a conversão de T_4 em T_3 na periferia, tendo, dessa forma, ação farmacológica mais ampla, diferente daquela do metimazol. Além de inibirem a síntese de

hormônios tireoidianos, esses fármacos parecem diminuir os níveis de imunoglobulinas estimuladoras da tireoide, reduzindo a síntese de anticorpos (ação imunossupressora) e a consequente infiltração linfoide na tireoide. Nos pacientes tratados com propiltiuracil, a tireoide é bem vascularizada, o que de certo modo justifica as hemorragias frequentes. Microscopicamente, encontra-se acentuada hiperplasia glandular, redução do diâmetro dos ácinos e gradual diminuição do material coloide, que às vezes desaparece por completo não só pela queda de produção como também pela marcada proliferação das células foliculares que, aumentadas de volume, ocupam quase todo o folículo. Em outras áreas, os folículos tornam-se distendidos, o revestimento epitelial é mais baixo e existe maior quantidade de coloide.

Na prática clínica, nos casos mais graves, é comum a associação de tionamida com iodo. Nesses casos, encontram-se modificações produzidas por ambos os fármacos. A tireoide apresenta-se pouco aumentada de volume e menos hemorrágica. Ao microscópio, notam-se as alterações próprias da propiltiuracil, ao lado de coloide homogêneo que se acumula nos ácinos distendidos, com redução da altura das células foliculares, do número e do tamanho das projeções epiteliais.

Os *betabloqueadores* (p. ex., propranolol) inibem os receptores adrenérgicos e, com isso, bloqueiam a ação das catecolaminas, impedindo-as de potencializar os efeitos dos hormônios tireoidianos; ao lado disso, atuam sobre o metabolismo periférico da tiroxina por inibirem a transformação do T_4 em T_3. O propranolol reduz em 13% os níveis de T_3, ficando a biodisponibilidade da tiroxina também reduzida. Nos pacientes tratados, seguidos de regressão dos sintomas em menos de 15 dias, encontra-se edema intersticial na tireoide. Nos casos em que o esquema terapêutico dura mais de 30 dias, surgem proliferação conjuntiva perivascular que se insinua pelo parênquima, além de edema e congestão vascular que alargam mais o interstício; somam-se extensas áreas de degeneração e necrose dos folículos tireoidianos, com colapso da trama reticulínica.

Bócio difuso atóxico | Bócio nodular atóxico

Quando a tireoide fica submetida por longo tempo a baixa disponibilidade de iodo e passa a sintetizar hormônios em quantidade inferior às exigências do organismo, entra em funcionamento um importante mecanismo adaptativo. No caso, as células foliculares passam a receber estímulo do TSH maior do que o habitual, estabelecendo-se resposta inicialmente hipertrófica e, depois, hiperplásica, na tentativa de fornecer ao organismo a quantidade necessária de hormônios para suas necessidades metabólicas. A longo prazo, as células foliculares não respondem mais aos estímulos hormonais e não mais sintetizam T_3 e T_4, ao passo que continuam a produzir tireoglobulina, a qual se acumula nos folículos e causa dilatação destes. Desse modo, a glândula torna-se total ou parcialmente hipofuncionante e aumenta de volume (bócio).

O bócio desenvolve-se em três etapas. A primeira é a de *hiperplasia difusa* ou estágio hiperplásico. A tireoide aumenta uniformemente de volume e fica mais vascularizada, tentando captar maior quantidade de iodo; o epitélio folicular torna-se alto e os folículos são numerosos, mas em geral pequenos, com coloide escasso, pouco acidófilo, por vezes vacuolizado. Em geral, a alteração coincide com a puberdade, quando, de modo quase explosivo, o organismo necessita de maior quantidade de hormônios tireoidianos (chama-se bócio juvenil, habitualmente encontrado em adolescentes do gênero feminino).

O segundo estágio é o de *acúmulo de coloide nos folículos*, os quais se distendem e aumentam de volume, às vezes atingindo grandes dimensões. O epitélio folicular diminui de altura, torna-se cúbico e, depois, achata-se. O coloide é muito abundante, intensamente eosinófilo, denso, vítreo e, com frequência, com fendas. Em conjunto, a glândula apresenta escassos sinais de atividade, limitada a pequenas áreas em que ainda persiste a hiperplasia. A maioria dos folículos distendidos não capta iodo radioativo e não sintetiza hormônios. Ao exame macroscópico, a tireoide aparece aumentada uniformemente de volume, com a superfície seca pela diminuição da vascularização, sendo brilhante e translúcida pela abundância de coloide espesso. Fazendo-se leve compressão da glândula, consegue-se às vezes a retirada do coloide de alguns dos folículos maiores. Nessa fase, indicada como verdadeiro bócio coloide, não se formam nódulos bem definidos.

Se a causa persiste por longo tempo, na terceira fase da doença surgem os *nódulos* (Figura 29.29), que são formados por grupos de folículos hiperdistendidos (Figura 29.30), desprovidos de função, podendo cada folículo alcançar o diâmetro de centenas de micrômetros ou de quase 1 cm; os nódulos podem ter vários centímetros de diâmetro e são alternados com outros ou com partes do parênquima menos involuídas, ou com áreas microfoliculares, ou ainda com discreta hiperplasia folicular. Em consequência da distensão dos folículos, os vasos ficam comprimidos, resultando em áreas de infarto ou de hemorragia, onde podem se formar pseudocistos, fibrose, hialinização, depósitos de hemossiderina e calcificação. A tireoide torna-se bastante aumentada de volume, bem mais pesada, podendo chegar a 2.000 g ou mais, embora habitualmente fique entre 200 e 600 g. A glândula apresenta consistência dura, estrutura assimétrica e superfície bocelada. Aos cortes, evidenciam-se ora zonas translúcidas, ora compactas, ao lado de cistos de conteúdo coloide ou sanguíneo, envolvidos por traves fibrosas, de diâmetros variáveis, e focos de calcificação ou de ossificação.

Figura 29.29 Bócio nodular atóxico (hiperplasia nodular não funcionante da tireoide). Vários nódulos não encapsulados mas delimitados por tecido conjuntivo. Existem ainda áreas de hemorragia e pequenos cistos coloides.

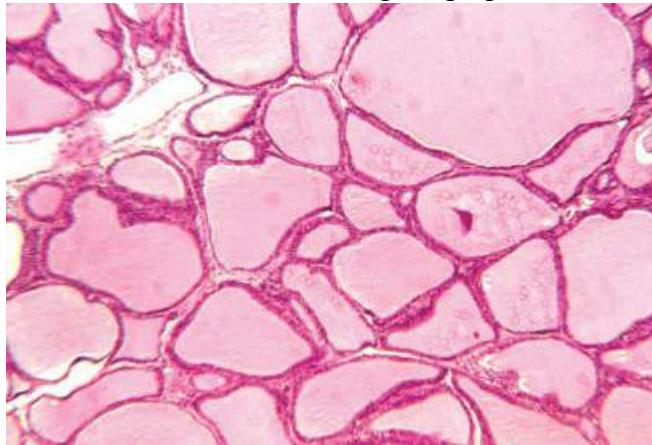



Figura 29.30 Bócio nodular atóxico (hiperplasia nodular não funcionante da tireoide). Folículos de vários tamanhos, alguns volumosos, revestidos por epitélio cúbico ou achatado; coloide eosinofílico, homogêneo sem vacuolização marginal.

Clinicamente, o bócio manifesta-se por aumento lento do volume da tireoide. A glândula atinge grande volume (Figura 29.31), deforma-se e pode crescer para o tórax (bócio mergulhante) e comprimir as vias respiratórias superiores. A função tireoidiana pode manter-se suficiente durante certo tempo, às vezes longo, para suprir as exigências do organismo; depois disso, aparece hipotireoidismo. Raramente, surge hipertireoidismo discreto, contínuo ou temporário.

Um tipo raro é o *bócio disormonogenético*, cuja patogênese está ligada a defeito genético envolvido na síntese dos hormônios tireoidianos. Clinicamente, os pacientes podem manifestar hipotireoidismo congênito ou adquirido. A glândula está sempre aumentada de volume e com nódulos, podendo atingir mais de 500 g. Os nódulos têm tamanhos variados e celularidade aumentada, sendo formados por microfolículos, trabéculas ou áreas sólidas. Atipias nucleares, hipercromasia e anisocariose são comuns, e às vezes formam-se espaços vesiculares no interior dos núcleos bizarros. Os agrupamentos celulares ficam envolvidos por faixas de fibrose. Os folículos menores não contêm coloide. Embora algumas áreas possam sugerir lesão com potencial maligno, não existe transformação cancerosa nem há invasão vascular.

■ Inflamações

Tireoidites podem ser agudas, subagudas ou crônicas; podem ter origem infecciosa, autoimune ou etiologia incerta (Quadro 29.11). Tireoidites infecciosas são pouco frequentes; o alto teor de iodo concentrado na glândula deve contribuir para reduzir o risco de infecções na glândula.

Figura 29.31 Bócio nodular atóxico (hiperplasia nodular não funcionante da tireoide). Volumosa massa na região anterior do pescoço.

Quadro 29.11 Classificação das tireoidites
Aguda
Supurativa
Não supurativa
Subaguda
Granulomatosa subaguda (de De Quervain, viral de células gigantes)
Linfocítica subaguda
Pós-parto (autoimune)
Crônica
Inespecífica
Específicas (tuberculose, sífilis, fúngicas e outras)
Autoimune
Tireoidite de Hashimoto com bócio
Variante hipercelular (clássica)
Variante fibrosa (com altos índices de anticorpos circulantes)
Tireoidite de Hashimoto sem bócio
Com atrofia discreta
Com atrofia acentuada
Tireoidite de Riedel (idiopática)
Outras
Tireoidite de palpação, tireoidite granulomatosa multifocal
Tireoidite por radiação
Tireoidite medicamentosa

Tireoidite aguda

Tireoidite aguda é causada por bactérias piogênicas. Os microrganismos chegam à glândula pelas vias hematogênica ou linfática ou como complicação de infecção vizinha. Os agentes causais são, principalmente, o *Staphylococcus aureus* e o *Streptococcus pyogenes*. Em pacientes com AIDS, principalmente naqueles com endocardite infecciosa, são comuns tireoidite aguda com microabscessos.

Clinicamente, os pacientes apresentam febre (que pode atingir 39° ou 40°C), calafrios, mal-estar, astenia e taquicardia. A inflamação acomete de preferência mulheres entre 20 e 40 anos. O sintoma local mais marcante é dor intensa, que obriga o paciente a permanecer com a cabeça em flexão, pois toda e qualquer movimentação desta provoca seu agravamento. A dor pode ser refletida nos ouvidos, na mandíbula ou na nuca. Há também disfagia e odinofagia. A tireoide aumenta de volume e, às vezes, apresenta rubor e calor local. Os linfonodos cervicais estão aumentados, o que ajuda no diagnóstico diferencial com outras tireoidites, nas quais este sinal não aparece. A função tireoidiana permanece normal, embora possa haver aumento transitório de T_3 e T_4 em razão da grande quantidade de parênquima tireoidiano destruído pela infecção. A captação do ^{131}I é normal, aparecendo na cintigrafia áreas com baixa captação que correspondem às regiões mais afetadas pela doença. Anticorpos antitireoidianos estão ausentes.

Macroscopicamente, a tireoide apresenta-se tumefeita, irregular e de consistência amolecida. Ao microscópio, encontra-se acentuado infiltrado de neutrófilos e raros macrófagos, podendo mais tarde formar abscessos. Com a cura do processo, as áreas mais atingidas mostram proliferação fibroblástica, tornando-se hialinizadas. A glândula reduz-se de tamanho, adquire consistência firme e fica aderida às estruturas vizinhas. Em pacientes com adenoma folicular e se existe septicemia, pode haver colonização do tumor por microrganismos piogênicos facilitada pela rica rede vascular desenvolvida na cápsula da lesão, resultando em abscessos.

Tireoidites subagudas

Na **tireoidite de De Quervain**, a inflamação é causada provavelmente por vírus ou surge após infecção viral, sobretudo das vias respiratórias superiores. Os vírus mais implicados são adenovírus, vírus da caxumba, Coxsackie e influenza. Parece que antígenos virais estimulam a formação de linfócitos T citotóxicos que lesam as células foliculares. Acredita-se, portanto, que a inflamação seja desencadeada por uma reação autoimune de duração limitada iniciada por uma infecção viral.

Esta tireoidite é mais comum em mulheres jovens. O início pode ser agudo ou insidioso; ocasionalmente, é assintomático. As manifestações locais incluem aumento de volume da tireoide e dor intensa na região cervical, que se irradia para o ângulo da mandíbula e a região auricular, que se pode exacerbar com a movimentação da cabeça, a deglutição ou a tosse. São comuns dor faríngea e odinofagia. Manifestações sistêmicas são febre, às vezes elevada, mal-estar, cansaço e mialgias. Em cerca de metade dos casos, surgem sinais de hipertireoidismo (nervosismo, insônia, sudorese, palpitações, tremores). Em geral, há recuperação funcional completa, mas em cerca de 25% dos pacientes aparece hipotireoidismo (sonolência, instabilidade emocional e intolerância ao frio).

A inflamação atinge toda a glândula, só um lobo ou parte dele. O parênquima torna-se endurecido e simula nódulo isolado à palpação. Com frequência, formam-se aderências com estruturas adjacentes (Figura 29.32). A superfície de corte mostra-se brancacenta e geralmente firme, por proliferação fibrosa. Microscopicamente, no início encontra-se infiltrado de polimorfonucleares que envolve os folículos e lesa o epitélio. Com a ruptura da membrana basal dos folículos, o material coloide é liberado no interstício e desencadeia uma reação inflamatória com macrófagos, plasmócitos e numerosas células gigantes que fagocitam o coloide (Figura 29.33). Mais tarde, surgem infiltração de linfócitos e fibrose nas regiões comprometidas. Em uma mesma glândula, podem ser encontrados vários estádios dessas fases da inflamação.

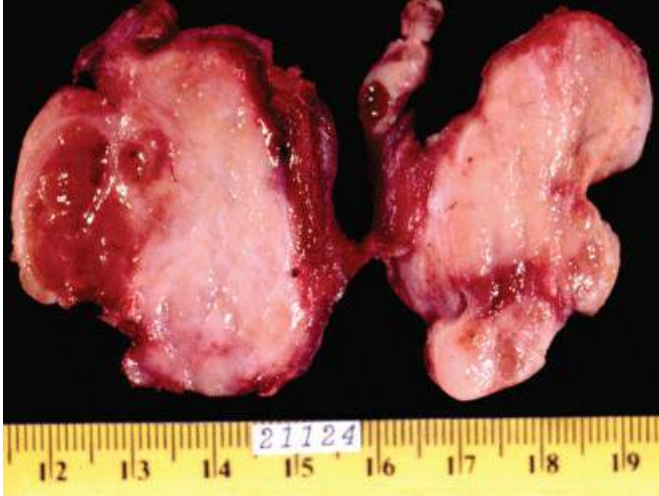



Figura 29.32 Tireoidite granulomatosa subaguda (tireoidite de De Quervain). Substituição do parênquima por tecido fibroso, simulando nódulo. Aderência da tireoide aos músculos adjacentes.

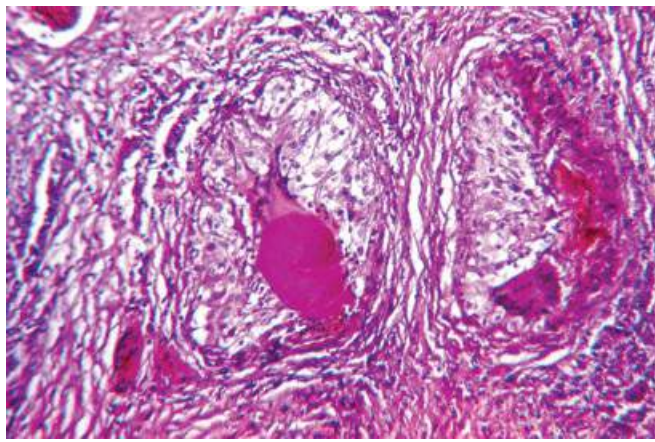



Figura 29.33 Tireoidite granulomatosa subaguda (tireoidite de De Quervain). Granuloma constituído por células gigantes do tipo corpo estranho em torno da substância coloide. Infiltrado linfocitário no interstício.

A **tireoidite linfocítica subaguda** assemelha-se clinicamente à tireoidite de Hashimoto (ver adiante). Uma das características principais é sua maior tendência a comprometer crianças e adolescentes. A tireoidite linfocítica com resolução espontânea (tireoidite silenciosa) tem aspecto histopatológico semelhante ao da tireoidite de Hashimoto, porém quadro clínico de hipertireoidismo, que habitualmente desaparece espontaneamente após alguns meses. A **tireoidite pós-parto** caracteriza-se por quadro clínico transitório associado a infiltrado linfocítico na glândula. Tanto a tireoidite linfocítica subaguda quanto a tireoidite pós-parto têm caráter autoimune, com discreto aumento da glândula, captação ao iodo radioativo (^{131}I) diminuída e TRAb (antirreceptor de TSH) ausente.

Tireoidites crônicas

As tireoidites crônicas podem ser específicas ou inespecíficas. As inespecíficas são formas evolutivas das agudas, supurativas ou não, que cursam com maior ou menor grau de fibrose, infiltrado inflamatório linfoplasmocitário intersticial e atrofia parenquimatosa. Antes do uso de antibióticos, infecções e processos supurativos por actinomicetos, principalmente em lesões cervicofaciais, evoluíam com envolvimento agudo da tireoide e posterior fibrose. Inflamação crônica específica ocorre na *tuberculose* (forma miliar), na *sarcoidose*, na *sífilis* e em algumas *micoses*. Na AIDS, a tireoide pode ser sede de inflamação causada por diversos microrganismos oportunistas, especialmente pelo bacilo de Koch (ver Capítulo 33), além da tireoidite focal de histiócitos claros (tireoidite do HIV/AIDS) em pacientes com AIDS ou em indivíduos infectados pelo HIV. Com isso, a tireoide é a única glândula endócrina com lesão morfológica associada à infecção pelo HIV.

Tireoidite de Hashimoto

Tireoidite de Hashimoto é a causa mais comum de hipotireoidismo primário nas regiões em que os níveis de iodo na dieta são adequados. A doença é mais comum em mulheres (10:1), entre 45 e 65 anos. Clinicamente, manifesta-se por falência gradual da função tireoidiana por destruição autoimunitária da glândula, acompanhada de infiltrado linfoide e atrofia do parênquima. A evolução natural é perda progressiva da função tireoidiana, embora possa haver inicialmente hipertireoidismo transitório. Outras doenças autoimunes (p. ex., lúpus eritematoso) são mais comuns nesses pacienes do que na população em geral.

A tireoidite de Hashimoto resulta de resposta autoimunitária humoral e celular. Não se sabe o que desencadeia tal resposta, sendo importantes tanto fatores ambientais como genéticos (p. ex., associação com HLA-DR8 e HLA-BW35). Como em outras doenças autoimunes, acredita-se que a autoimunidade seja iniciada por defeitos em linfócitos T reguladores (Treg), além do aparecimento de linfócitos T auxiliares (CD4+) associados a antígenos tireoidianos. Função inadequada de linfócitos T reguladores permite o surgimento de linfócitos T citotóxicos contra células foliculares, além de estimular a síntese de anticorpos antitireoide. Na doença formam-se anticorpos antitireoglobulina, antiperoxidase tireoidiana, antitransportador de iodetos e antirreceptor de TSH. Anticorpos antirreceptor de TSH bloqueiam a ação do TSH no parênquima, resultando em hipotireoidismo (na doença de Basedow-Graves, ao contrário, o anticorpo antirreceptor de TSH comporta-se como agonista, o que resulta em hiperfunção tireoidiana). Anticorpos antitransportadores de iodeto impedem a progressão do iodo para o interior do folículo, também contribuindo para síntese deficiente dos hormônios. A destruição progressiva do parênquima ocorre por: (1) linfócitos citotóxicos (LT CD8+); (2) macrófagos estimulados pelo IFN-γ liberado por linfócitos T auxiliares (CD4+); (3) citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC), mediada por células NK e anticorpos.

Tireoidite de Hashimoto é doença comum na população em geral. Alguns grupos têm incidência especialmente elevada, como pacientes com neoplasia endócrina múltipla tipo I (70%), síndrome de POEMS (50%), doença de Addison (20%) e doença de Alzheimer familiar (20%). A tireoidite associa-se também a outras doenças endócrinas (diabetes melito, hipogonadismo, hipoparatireoidismo e anemia perniciosa, fazendo parte da *síndrome de falência pluriglandular*). Associa-se ainda a doenças de outros órgãos, muitas delas de natureza autoimune: artrite reumatoide, lúpus eritematoso, fibromialgia e síndrome de Sjögren. Encontram-se, ainda, casos de associação com vitiligo, alopecia e urticária.

Macroscopicamente, a tireoide encontra-se simetricamente aumentada de volume, tem aspecto lobulado e consistência firme-elástica e pode estar aderida às estruturas vizinhas. Na superfície de corte, encontram-se lóbulos e coloração variada: áreas brancacentas, amareladas e avermelhadas (Figura 29.34). Microscopicamente, o aspecto dominante é o extenso e intenso infiltrado linfoide que forma nódulos ou folículos com centros germinativos exuberantes (Figura 29.35). As células foliculares sofrem modificações e algumas tornam-se volumosas, com citoplasma acidófilo ou granular e núcleos redondos e pleomórficos – são as *células Askanazy* ou *células de Hürthle*; estas revestem folículos pequenos ou formam aglomerados. Pode haver também áreas de metaplasia escamosa. Coexiste grau variado de fibrose (variante hipercelular). Pode haver aumento volumétrico gradual da glândula por intensa proliferação de feixes fibrosos hialinizados, infiltrado linfoide e aglomerados de células oxifílicas, o que confere a denominação de variante fibrosa da tireoidite de Hashimoto, que tem quadro clínico de bócio nodular. Na fase avançada, a tireoide pode apresentar hipotrofia acentuada (chega a pesar cerca de 5 g ou menos), ficando constituída por raros folículos, tecido fibroso e infiltrado de mononucleares.

Figura 29.34 Tireoidite de Hashimoto. Superfície de corte da tireoide mostrando aspecto lobulado e cor brancacenta. A lesão tem distribuição difusa na glândula, comprometendo inclusive o lobo piramidal.

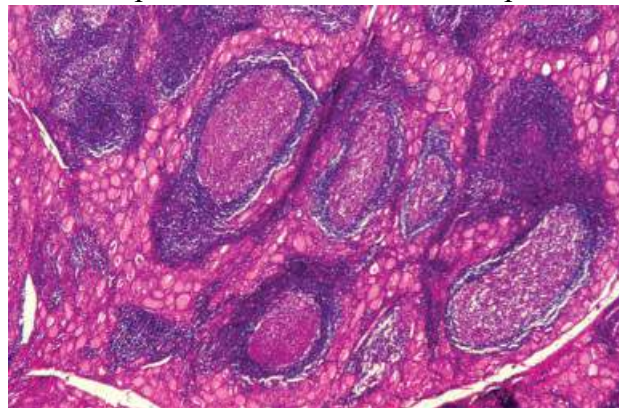



Figura 29.35 Tireoidite de Hashimoto. Intenso infiltrado linfocitário e folículos linfoides com centros germinativos bem desenvolvidos. Hipotrofia dos folículos tireoidianos e proliferação fibrosa.

Clinicamente, a doença manifesta-se por aumento de volume da tireoide, que apresenta consistência firme, superfície geralmente lobulada e menor mobilidade. Às vezes, são palpados nódulos. Ocasionalmente, os pacientes se queixam de "sensação de bolo na garganta", disfagia ou sufocação. No início da doença, a função tireoidiana pode permanecer normal, mas em geral surge hipotireoidismo progressivo. Em alguns pacientes, ocorre quadro transitório de hipertireoidismo por destruição dos folículos e liberação de quantidade considerável de hormônios na circulação. Por causa da intensidade e da persistência do infiltrado linfoide durante a longa evolução de doenças, os pacientes com tireoidite de Hashimoto têm risco aumentado de desenvolver linfomas.

Tireoidite de Riedel

Tireoidite de Riedel é rara, também predomina em mulheres e tem etiologia desconhecida. A inflamação é localizada, resultando em comprometimento assimétrico da glândula. As regiões atingidas adquirem consistência muito firme, às vezes pétrea. A cápsula torna-se espessada e adere fortemente às estruturas adjacentes, dificultando intervenções cirúrgicas. A superfície de corte mostra-se homogênea, muito consistente e de coloração branco-acinzentada. Microscopicamente, encontra-se infiltrado de mononucleares e extensa substituição do parênquima por tecido fibroso e hialinizado. Em alguns indivíduos, reação fibrosante característica dessa inflamação ocorre também em outros locais (retroperitoneal, mediastinal e retro-orbital), sugerindo distúrbio sistêmico.

Clinicamente, a substituição do parênquima tireoidiano por tecido fibroso causa aumento volumétrico da tireoide, a qual

não é dolorosa e torna-se firme. A consistência firme e a fixação da glândula às estruturas vizinhas podem simular neoplasia. Por compressão do esôfago ou da traqueia, podem surgir disfagia ou dispneia.

Outras tireoidites

Tireoidite traumática (de palpação) resulta de ação física sobre a glândula, principalmente quando é feita forte pressão durante repetidas palpações da região cervical anterior. Ao microscópio, encontram-se infiltrado de mononucleares e numerosas células gigantes do tipo corpo estranho; quando há ruptura de folículos tireoidianos, formam-se granulomas.

Tireoidite por radiação ocorre após irradiação interna com iodo ^{131}I ou externa da região cervical. A longo prazo, pode surgir hipotireoidismo, o qual parece relacionado com a dose do radioisótopo. As células foliculares mostram acentuadas modificações nucleares, cujos núcleos adquirem formas e tamanhos variáveis; ocorrem ainda infiltração linfocitária, fibrose difusa, espessamento intimal das arteríolas e hialinização da parede vascular.

Entre as *tireoidites medicamentosas*, destacam-se as provocadas pelo lítio e pela amiodarona. O lítio, prescrito no tratamento e na profilaxia de transtorno bipolar, além de ser considerado agente de segunda linha no tratamento clínico da doença de Basedow-Graves, pode associar-se a bócio e hipotireoidismo. A amiodarona, substância antiarrítmica usada no tratamento de arritmias cardíacas refratárias, tem similaridade molecular com T_3 e T_4, em especial no anel di-iodofenil interno, o provável domínio de ligação de T_3 ao seu receptor. A ingestão de um comprimido de 200 mg do fármaco contendo 74,4 mg de iodo resulta na exposição a 7,4 mg de iodo livre, cerca de 50 vezes a necessidade diária normal de 150 µg, representando grande sobrecarga de iodo para o organismo, o que justifica as alterações da função da glândula descritas em quase todos os pacientes em uso de amiodarona.

■ Neoplasias

As neoplasias da tireoide compreendem lesões benignas e malignas de grande interesse prático pelos problemas de diagnóstico clínico diferencial que apresentam, em especial pela relação com outras afecções capazes de influir na forma, no tamanho e na função da tireoide (tireoidites, bócios). Durante certo tempo na sua evolução, esse conjunto de doenças pode ter quadro clínico semelhante, só diferente pelos aspectos morfológicos. Alguns elementos sugerem natureza neoplásica de uma lesão tireoidiana: (1) nódulo solitário; (2) nódulo em indivíduo jovem: (3) gênero masculino. História de irradiação na região cervical aumenta o risco de a lesão ser maligna.

De acordo com o grau de diferenciação, as neoplasias malignas da tireoide incluem um vasto espectro fenotípico, podendo ser bem diferenciadas (folicular ou papilífera), pouco diferenciadas ou indiferenciadas/anaplásicas. Do ponto de vista evolutivo, são agrupadas como tumores de baixa, média ou alta malignidade. A maioria dos cânceres da tireoide encontra-se entre os de baixa malignidade, que são tumores capazes de captar iodo radioativo e de sofrer influência de estímulos hormonais: correspondem principalmente a carcinomas foliculares ou papilíferos. Tumores indiferenciados ou anaplásicos encontram-se no extremo oposto, constituindo os de alta malignidade: não captam iodo e tampouco respondem a qualquer estímulo hormonal. Entre esses dois extremos estão os carcinomas pouco diferenciados. O carcinoma medular, de origem neuroendócrina e associado algumas vezes a síndromes endócrinas complexas, completa o espectro de cânceres da tireoide.

A proliferação e o comportamento das células foliculares da tireoide são influenciados por diversos fatores de crescimento e citocinas, além de fatores ambientais, como quantidade de iodo na dieta. Tais condições podem resultar em perda de função ou proliferação desordenada das células tireoidianas, esta capaz de resultar em expansão clonal.

Adenomas

Mais comuns no gênero feminino (6 a 10:1), a maioria dos adenomas manifesta-se entre 20 e 60 anos, com pico entre a 3ª e a 5ª décadas de vida. O diagnóstico clínico diferencial com outras lesões nodulares ou deformantes da tireoide, inclusive com o câncer, não é fácil e, com frequência, impossível. Em geral, o exame histopatológico é que define o diagnóstico. Vários padrões histopatológicos são encontrados nos adenomas, tendo em comum a origem nas células foliculares; na quase totalidade dos casos, os tumores formam folículos, daí a designação *adenoma folicular*. Este reproduz, com maior ou menor grau de diferenciação, a estrutura histológica da tireoide. O diagnóstico diferencial entre bócio nodular e adenoma na maioria dos casos não é difícil; as características histológicas de maior importância entre essas duas lesões estão resumidas no Quadro 29.12.

Macroscopicamente, o adenoma da tireoide apresenta-se como nódulo em geral solitário, firme, elástico, encapsulado (Figura 29.36 A e B), mais ou menos translúcido conforme o conteúdo de coloide, em geral com até 7,0 cm de diâmetro. Em certos casos, existem focos de hemorragia, fibrose ou calcificação, às vezes formando pseudocistos.

Microscopicamente, a lesão tem o padrão geral de neoplasia folicular, e suas células formam folículos tireoidianos contendo coloide (Figura 29.36 C). Na periferia da lesão, os folículos são mais escassos, menores e com menos coloide, podendo aparecer agrupamentos ou nódulos compactos de células sem espaços glandulares e sem sinais de secreção. As células tumorais têm aspectos variados: cúbicas, poliédricas baixas ou altas, pouco ou muito oxifílicas, com núcleos com graus diversos de hipercromasia. O estroma é formado por tecido conjuntivo ora mucoide ou gelatinoso, ora hialino. Ao redor das áreas de hemorragia, são encontrados macrófagos com citoplasma xantomizado. São reconhecidos alguns subtipos de

adenoma tireoidiano.

Quadro 29.12 Diferenças morfológicas entre bócio não hiperplásico nodular e adenoma

Bócio não hiperplásico nodular	**Adenoma**
Nódulos em geral múltiplos	Nódulo em geral solitário
Nódulos mal encapsulados	Nódulo completamente encapsulado
Estrutura microscópica variável	Estrutura microscópica uniforme
Crescimento semelhante ao do tecido tireoidiano vizinho	Padrão de crescimento diferente do tecido tireoidiano vizinho
Não comprime o tecido glandular adjacente	Comprime o tecido glandular adjacente

A variante *microfolicular* do adenoma folicular é formada por folículos com forma e diâmetro semelhantes aos dos folículos habituais da glândula, o que contrasta com a variante macrofolicular, também denominada coloide, em que os folículos são bem maiores, desiguais entre si e cheios de coloide, com revestimento epitelial levemente achatado.

O *adenoma trabecular* (embrionário) é formado por células cuboides, do tipo embrionário, dispostas em trabéculas, traves ou cordões separados por sinusoides e tecido conjuntivo. Às vezes, as células formam miniaturas de folículos: ora pequenos, alguns com escasso coloide (adenoma fetal, microfolicular), ora, mais raramente, com folículos maiores e coloide mais abundante (adenoma macrofolicular). O estroma é edemaciado, mucoide ou gelatinoso.

No *adenoma trabecular hialinizante*, destaca-se o componente hialino, tanto extracelular, por depósito de colágeno perivascular, quanto intracelular, em decorrência do acúmulo de filamentos intermediários. As células dispõem-se em trabéculas e possuem núcleo redondo, ovoide ou alongado, não raramente com fendas, pseudoinclusões e vacúolos perinucleares. O citoplasma pode ser acidófilo, anfófilo ou claro, com bordas celulares bem marcadas. Mitoses são raras ou ausentes. É descrita uma variante maligna: carcinoma trabecular hialinizante, com invasão vascular e/ou capsular. As células tumorais mostram imunorreatividade para tireoglobulina.

O *adenoma de células de Hürthle* (adenoma oncocítico, adenoma oxifílico) apresenta-se como nódulo compacto, elástico e pardo-amarelado. As células de Hürthle são volumosas e têm citoplasma acidófilo e granular, núcleo vesicular, às vezes hipercromático; dispõem-se em trabéculas, folículos abortivos, alvéolos ou pseudopapilas. Oncócitos isolados ou em pequeno número são encontrados não raramente também em outros subtipos de adenoma. Não se deve esquecer a existência de oncócitos em outros tumores da região cervical, como paratireoides e glândulas salivares.

O *adenoma atípico* (2 a 5% dos adenomas da tireoide) tem estrutura microscópica ricamente celular, mas é desprovido de caráter invasor. Na maioria dos casos, suas células são alongadas ou fusiformes e reúnem-se em feixes separados por tecido conjuntivo; raramente formam folículos rudimentares. Às vezes, trata-se de células claras, semelhantes às da paratireoide. Os núcleos são frequentemente pleomórficos, ou mesmo bizarros. Mitoses são raras. Macroscopicamente, o nódulo apresenta-se mais compacto do que os demais adenomas, róseo-pardo e opaco. Apesar dessas características, não há invasão da cápsula.

O *adenoma de células C* (adenoma de células parafoliculares) é raro e constituído por células grandes, redondas ou poliédricas, com citoplasma levemente eosinófilo ou claro, membrana citoplasmática nítida, núcleos arredondados e nucléolos evidentes. Não há depósito de material amiloide nem atividade funcional.

O *adenoma tóxico* (adenoma funcionante, doença de Plummer, adenoma tóxico de Plummer) tem função autônoma e provoca quadro clínico de hipertireoidismo. O tumor é capaz de sintetizar os hormônios tireoidianos independentemente do controle pelo TSH, o que acarreta hipertireoidismo e supressão do TSH. Tal distúrbio parece ter origem em mutação em genes de proteínas G ou do receptor do TSH. Os pacientes apresentam quadro clínico mais insidioso e menos exuberante do que na doença de Graves, com predomínio de manifestações cardiovasculares mas sem oftalmopatia. Microscopicamente, encontram-se sinais de hiperfunção folicular.

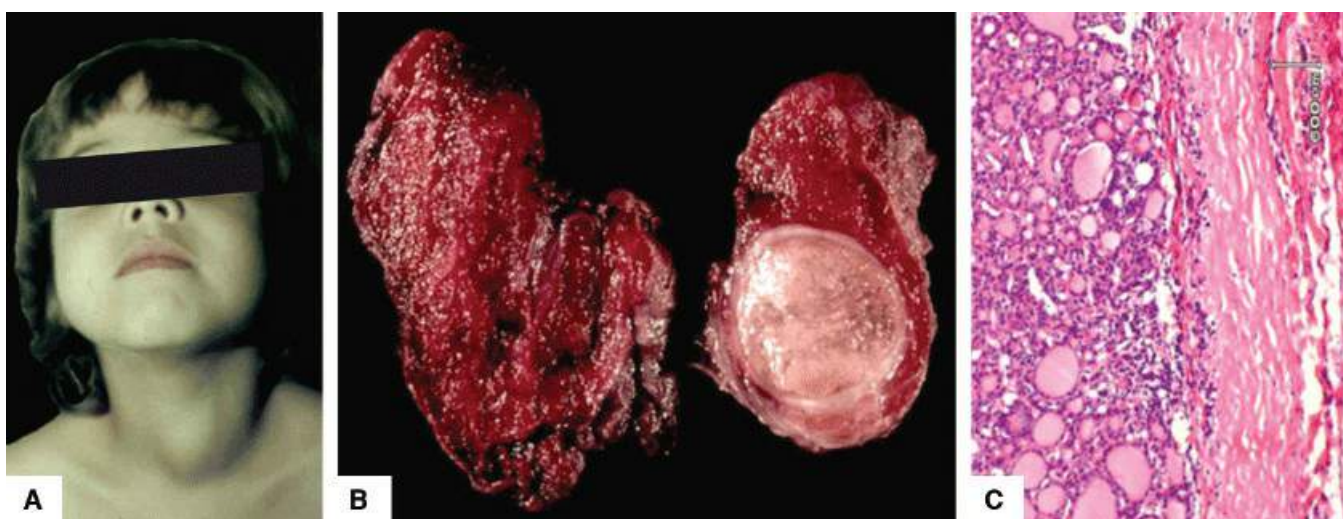



Figura 29.36 Adenoma da tireoide. **A.** Aspecto clínico. **B.** Nódulo único, compacto e encapsulado. **C.** Neoplasia formada por folículos pequenos, alguns com coloide evidente, envolvida por cápsula de tecido conjuntivo (*à direita*).

São descritos, ainda, adenoma de células claras, de células fusiformes, de células em anel de sinete e mucinoso. O primeiro justifica-se pelas células de citoplasma claro devido à balonização das mitocôndrias por acúmulo de lipídeos ou glicogênio ou, ainda, por deposição de tireoglobulina intracelular. Na variante em anel de sinete, há deslocamento dos núcleos para um dos lados da célula, com aparecimento de vacúolos claros. No tipo mucinoso, encontra-se maior concentração de mucina nas células e no espaço extracelular. O adenoma de células fusiformes merece diagnóstico diferencial, de modo particular com neoplasia neuroendócrina da própria glândula, que tem marcador histogenético bem definido (ver adiante).

A variante *adenoma folicular com hiperplasia pseudopapilar*, lesão encapsulada e parcialmente cística, deve entrar no diagnóstico diferencial com carcinoma papilífero intracístico; este possui eixo conjuntivo vascularizado e revestimento epitelial com núcleos de cromatina despolida, o que caracteriza papila verdadeira, a qual falta no adenoma com hiperplasia pseudopapilar.

Carcinomas

O carcinoma da tireoide é a neoplasia maligna endócrina mais comum. Nos EUA, o câncer da tireoide tem incidência de 25 a 37/1.000.000 de habitantes/ano; constitui 1,2% de todas as lesões malignas, mas representa cerca de apenas 0,4% das mortes por câncer. O câncer tireoidiano é uma das neoplasias que menos levam os pacientes ao óbito: somente 6 em 1 milhão de pessoas morrem em decorrência da neoplasia. Ao lado disso, poucos nódulos tireoidianos clinicamente palpáveis, da ordem de 1 a 2/1.000, são cânceres. Dados provenientes de serviços cirúrgicos, ao contrário, apontam incidência muito mais alta de câncer em tireoides com nódulos, com grandes oscilações, alcançando até 30%, o que reflete seleção de casos. No mundo todo, existe tendência a aumento na prevalência do carcinoma da tireoide. No entanto, no Brasil e em outros países a taxa de mortalidade por câncer tireoidiano vem caindo. O acesso à ultrassonografia e à punção aspirativa com agulha fina para estudo citopatológico seguramente tem contribuído para diagnóstico mais precoce e, consequentemente, para melhor prognóstico.

Etiopatogênese

O principal fator é *irradiação de estruturas da cabeça ou do pescoço*, como ocorria no passado, especialmente na infância, no tratamento de hiperplasia ou tumoração de amígdalas e adenoides, de hipertrofia tímica ou de afecções cutâneas como acne. Cerca de 80% das crianças que receberam radiação terapêutica desenvolveram câncer da tireoide décadas depois, especialmente carcinoma papilífero. Outra evidência está na frequência muito mais elevada desses tumores em pessoas expostas a acidentes nucleares, como aconteceu em Chernobil, em 1986.

O *excesso de TSH* como indutor de tumores tireoidianos parece dever-se a estimulação prolongada da atividade mitogênica das células foliculares. Quando em baixas doses, radiações ionizantes causam disfunção tireoidiana, elevando a taxa de TSH no soro. Níveis altos de TSH associados a alterações celulares promovidas por radioisótopos aumentam a incidência de neoplasias da tireoide.

Estudos de biologia molecular revelam inúmeras alterações genômicas nas neoplasias tireoidianas, principalmente nos tumores bem diferenciados. Anormalidades em oncogenes e genes supressores de tumor conferem às células vantagens de proliferação e sobrevivência. Os genes que controlam o tempo de vida e a morte celular, como genes de apoptose, telomerasee e reparo do DNA, também intervêm diretamente no processo de tumorigênese. Na progressão de uma neoplasia participam produtos de vários outros genes, como os genes envolvidos na angiogênese e em metástases. Outro fenômeno importante é a instabilidade genômica.

Os oncogenes mais envolvidos na tumorigênese tireoidiana são *RAS, RET*, *BRAF* e *PAX8-PPAR-*γ. Mutações em *RET/PTC, RAS* ou *BRAF* são encontradas em cerca de dois terços dos carcinomas papilíferos. A mutação mais frequente no carcinoma papilífero ocorre no gene *BRAF*, que codifica proteínas da família das RAF serina/treonina cinases, cuja ativação é

desencadeada pela ligação com proteínas RAS. Tal mutação ocorre somente nos carcinomas papilíferos e em alguns anaplásicos, provavelmente derivados de papilíferos. A mutação consiste em transversão de timina em adenina na posição 799 (T799A) do gene, causando substituição do aminoácido valina por glutamato na posição 600 da proteína BRAF (V600E), a qual ativa constitutivamente a BRAF cinase. Uma vez ativada, a proteína RAF fosforila e ativa MEK que, por sua vez, ativa ERK e os efetores subsequentes da cascata da MAPK (ver Figura 5.5). A proteína BRAF é a mais ativa entre as proteínas RAF e a que mais fosforila MEK quando ativada pela proteína RAS. Mutação em *BRAF* associa-se a subtipos de carcinomas papilíferos mais agressivos, como a variante de células altas e ocorre de modo mutuamente excludente em relação às outras mutações mais comuns no carcinoma papilífero, como mutações nos genes *RAS* e *RET*, cujos produtos atuam na mesma via da MAPK. Neoplasias da tireoide resultantes de exposição a radiação ionizante têm predomínio da forma RET/PTC3, enquanto os tumores esporádicos apresentam, principalmente, rearranjos da forma RET/PTC1. Rearranjo RET/PTC é um evento provavelmente precoce em células papilíferas, porque também aparece em áreas perineoplásicas. Número elevado de carcinomas papilíferos ocultos, também denominados microcarcinomas, apresenta imunorreatividade para RET ou mRNA de RET/PTC. Existe correlação entre o tipo de rearranjo ocorrido no gene *RET* (do gene que se funde ao *RET*) e o desenvolvimento mais precoce e com maior agressividade do tumor (RET/PTC3) ou menor agressividade e crescimento mais lento (RET/PTC1). Há também relação entre o tipo de rearranjo e a variante histológica do carcinoma papilífero.

Ao contrário do que ocorre no carcinoma papilífero, a etiopatogênese do carcinoma folicular não é tão clara. O impacto de rearranjos gênicos no carcinoma folicular é menos evidente do que o rearranjo *RET/PTC* e das mutações em *BRAF* e *RAS* no carcinoma papilífero. Um rearranjo recentemente descrito é a translocação que envolve PAX-S, um importante fator de transcrição tireoidiano, e o PPAR-γ, um receptor nuclear. O rearranjo causado pela fusão desses dois genes parece ter papel oncogênico no carcinoma folicular. A translocação *PAX8-PPAR-γ* aparece em 33 e 56% dos casos, respectivamente, típicos e mais agressivos de carcinoma folicular, podendo ser encontrada também em adenomas foliculares. Assim, esse rearranjo não serve como marcador de malignidade, nem pode ser aplicado no diagnóstico diferencial entre adenoma e carcinoma folicular.

Entre os genes supressores de tumor, alterações no gene *TP53* aparecem nos tumores menos diferenciados e mais agressivos da tireoide. Perda de genes supressores de tumor é mais elevada no carcinoma folicular do que no papilífero; tumores papilíferos também apresentam menos instabilidade genômica (apresentam menos perda de heterozigosidase), mostrando que são mais estáveis geneticamente e, portanto, com menor chance de prosseguir na cadeia de eventos que tornam a neoplasia mais agressiva e menos diferenciada.

Quanto aos produtos envolvidos na progressão e na metastatização, a quantificação da tireoglobulina (Tg) por imunoensaio ou a expressão do seu gene por RT-PCR em tireócitos circulantes é o método de escolha para a identificação precoce de recidivas e/ou metástases em carcinoma diferenciado após o tratamento cirúrgico.

No carcinoma medular, ocorrem mutações no oncogene *RET*. Na forma esporádica, a mutação é encontrada apenas nas células malignas; a prevalência da mutação varia de 23 a 70% dos casos, sendo a maioria na posição 918. Nas formas hereditárias do carcinoma medular (neoplasias endócrinas múltiplas [NEM], ver adiante), mutações no *RET* estão presentes nas células germinativas do paciente. Na forma familial do carcinoma medular, podem estar afetados os códons 609, 611, 618, 620, 634, 768 e 804 do gene *RET*; quando o tumor está associado a outras neoplasias endócrinas, as mutações acometem os códons 609, 611, 618, 620, 634 (NEM IIA) e 918 (NEM IIB).

Além de possibilitar melhor compreensão dos fenômenos que levam ao surgimento das neoplasias, os conhecimentos genético-moleculares desses tumores poderão contribuir também para o diagnóstico cada vez mais precoce e para a introdução de novas modalidades terapêuticas.

Como existe estreita correlação entre os achados microscópicos e o prognóstico do tumor, torna-se essencial a caracterização dos tipos histológicos, conforme a classificação indicada no Quadro 29.13.

Carcinoma papilífero

O carcinoma papilífero é a neoplasia maligna mais comum da tireoide, correspondendo a mais de 60% dos carcinomas tireoidianos; entre os cânceres relacionados com radiação, chega a 90% dos casos. Em poucas áreas geográficas com acentuada prevalência de bócios, todavia, os carcinomas foliculares e anaplásicos são mais prevalentes. Com a introdução da profilaxia dos bócios, principalmente na Europa, por meio da aplicação de sal iodado, os carcinomas folicular e anaplásico tenderam a diminuir, enquanto o papilífero passou a aumentar. A incidência do tumor quase triplicou nos últimos 30 anos. No Brasil, em 2012 foram diagnosticados cerca de 10.500 novos casos de câncer da tireoide em mulheres, sendo o quarto tumor maligno mais comum no gênero feminino. O tumor manifesta-se em qualquer idade, com predominância entre a terceira e a quarta décadas, quando é três vezes mais frequente em mulheres do que em homens. Em crianças, não há preferência por gênero.

Na maioria dos pacientes, o carcinoma papilífero é biologicamente indolente, com prognóstico muito bom. Invasão de vasos linfáticos é a regra, daí o caráter "multifocal" das lesões, às vezes seguida de metástases em linfonodos cervicais, fenômeno que não modifica o prognóstico; metástases linfonodais podem ser observadas vários anos após tratamento cirúrgico da lesão primitiva.

Metástases em linfonodos são comuns: encontram-se em 50% dos casos no momento da cirurgia, sobretudo nos cervicais

profundos, ao longo das veias jugulares. Às vezes, as metástases são o primeiro sinal de um carcinoma papilífero oculto e, em casos raros, permanecem durante anos como a única manifestação desse câncer. Metástases viscerais, hematogênicas, são infrequentes.

Quadro 29.13 Classificação dos tumores da tireoide segundo a OMS (modificada)
Tumores derivados de células foliculares ou de outras origens
Adenoma folicular (convencional e suas variantes, inclusive o adenoma de células de Hürthle)
Carcinoma folicular (inclusive o carcinoma oncocítico/células de Hürthle)
Minimamente invasivo
Francamente invasivo
Carcinoma papilífero (convencional e suas variantes)
Carcinoma pouco diferenciado (inclusive o carcinoma insular)
Carcinoma anaplásico (carcinoma indiferenciado)
Carcinoma de células escamosas
Carcinoma mucoepidermoide
Carcinoma mucoepidermoide esclerosante com eosinofilia
Carcinoma mucinoso
Tumores derivados de células C
Adenoma de células C
Carcinoma medular
Tumores com diferenciação de células C e foliculares
Tumor de colisão: carcinoma medular e folicular ou papilífero
Carcinoma parafolicular-folicular misto (carcinoma tipo intermediário)
Tumores com diferenciação tímica ou do arco branquial
Timoma ectópico
Tumor epitelial fusocelular com diferenciação tímica-símile (SETTLE)
Carcinoma com elemento tímico-símile (CASTLE) ou carcinoma tímico intratireóideo
Tumores de células linfoides
Linfoma não Hodgkin
Mieloma
Tumores de paratireoide intratireoidiana
Adenoma de paratireoide
Carcinoma de paratireoide
Tumores mesenquimais e outros tipos raros
Tumores mesenquimais benignos e malignos: tumor fibroso solitário, tumores de músculo liso, tumores da bainha de nervo periférico, paraganglioma, teratoma, angiossarcoma, sarcoma de Kaposi
Outras lesões
Doença de Rosai e Dorfman
Histiocitose de células de Langerhans

Tumores metastáticos

Em muitos casos, o único aspecto clínico é a presença de nódulo tireoidiano, em geral circunscrito. Outras manifestações decorrem da pressão do tumor sobre estruturas adjacentes (disfagia, tosse, rouquidão e dor). Em geral, o carcinoma papilífero tem evolução lenta e prognóstico favorável; este piora com a idade e a extensão local da neoplasia.

O carcinoma papilífero pode ser oculto ou manifesto. Segundo a OMS, carcinoma oculto é o que mede até 1,0 cm na maior dimensão (Figura 29.37). Pode ser único ou múltiplo, com ou sem cápsula; muitas vezes, é encontrado por acaso em tireoides removidas cirurgicamente por outras doenças ou à necrópsia. Macroscopicamente, o tumor aparece como lesão brancacenta, compacta, às vezes com aspecto estrelar e de limites imprecisos. Histologicamente, pode ser papilífero ou folicular. A variante folicular é mais rara e mostra comportamento biológico mais agressivo, capaz de originar metástases a distância, como no esqueleto, sobretudo em costelas e no crânio.

O carcinoma manifesto apresenta-se como: (1) lesão encapsulada (neoplasia de baixo grau de malignidade); (2) forma invasiva, situada em um lobo; (3) forma difusa, que se estende habitualmente aos dois lobos e ao istmo, em geral com metástases linfonodais, bilateralmente (Figura 29.38). Aos cortes, a lesão tem forma irregular, aspecto fosco, coloração acinzentada ou brancacenta, às vezes com hemorragia ou necrose. O tumor pode ser sólido ou cístico.

Tanto no carcinoma oculto como no manifesto, a lesão é formada por papilas revestidas por camada única de células cúbicas, em paliçada, sustentadas por eixo conjuntivo vascularizado, as quais projetam-se em espaços císticos (Figura 29.39). O diagnóstico de carcinoma papilífero baseia-se apenas nas características nucleares. Os núcleos são redondos, em geral maiores do que os das células foliculares, tendo cromatina dispersa em grãos finos, levando ao aspecto de vidro moído; apresentam-se vazios ou claros, ao lado de fendas ou ranhuras e pseudoinclusões intranucleares (olho da órfã Annie). Mitoses são raras. Achado frequente e importante são os corpos psamomatosos, que são basófilos, não refringentes e medem entre 5 e 100 µm de diâmetro. É frequente o achado de psamomas nas metástases linfonodais.

Figura 29.37 Carcinoma papilífero oculto, não esclerosante.

O carcinoma papilífero apresenta diversas variantes, sendo as mais comuns: (a) folicular; (b) células altas; (c) células colunares; (d) esclerosante difusa; (e) células claras; (f) células oncocíticas; (g) macrofolicular; (h) encapsulada. As quatro primeiras, sobretudo pelo comportamento mais infiltrativo e maior potencial de disseminação, passaram a merecer conduta terapêutica também mais agressiva. Outra variante pouco frequente e de difícil diagnóstico pela acentuada reação estromal é o carcinoma papilífero com exuberante estroma, fasciite-nodular símile, que pode quase apagar o componente epitelial. Há ainda a variante Warthin-símile, devido ao rico infiltrado linfoide no estroma das papilas e ao revestimento tipo oncocítico, semelhante ao tumor de Warthin das glândulas salivares. A variante folicular do carcinoma papilífero tem maior risco de disseminação vascular.

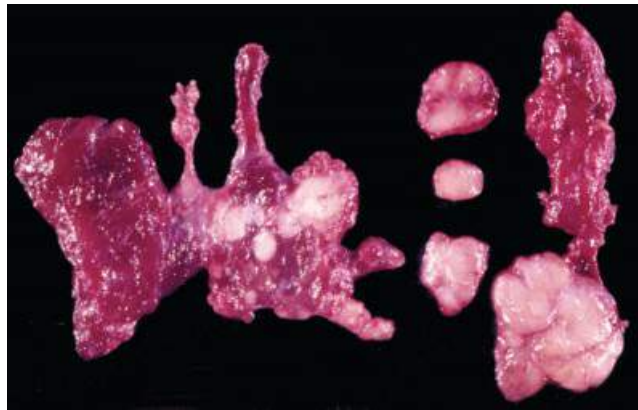



Figura 29.38 Carcinoma papilífero. A lesão tem caráter multicêntrico e apresenta metástases nos linfonodos cervicais.

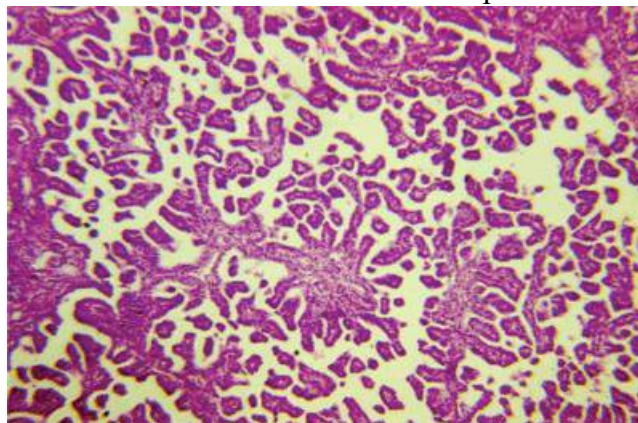



Figura 29.39 Carcinoma papilífero. A lesão é formada por papilas típicas, constituídas por eixo conjuntivovascular e revestidas por células cilíndricas.

Carcinoma folicular

O carcinoma folicular representa 20 a 25% dos cânceres tireoidianos, manifestando-se, na maioria dos casos, após 40 anos de idade. O tumor predomina no gênero feminino, na proporção de 3 a 4:1. Apresenta-se macroscopicamente em duas formas: (1) nodular, circunscrita e menos maligna; (2) difusa ou invasiva, que leva a aumento volumétrico irregular da tireoide.

As metástases em linfonodos regionais são menos comuns do que no carcinoma papilífero, enquanto as hematogênicas são mais frequentes; ossos e pulmões são as sedes preferenciais. As metástases em linfonodos podem aparecer em qualquer idade, mas as viscerais e as ósseas desenvolvem-se, em geral, em pacientes com mais de 40 anos. A evolução das metástases é lenta, havendo casos com sobrevida de mais de 15 anos. Existem também carcinomas foliculares ocultos, que obedecem à mesma definição dos carcinomas papilíferos ocultos, porém com comportamento biológico mais agressivo. O carcinoma folicular oculto pode ser diagnosticado por suas metástases a distância, por via hematogênica, mais frequentes no esqueleto (costela, coluna vertebral e calota craniana). Tratamento quimioterápico e aplicação de iodo radioativo têm bons resultados.

O prognóstico do carcinoma folicular é melhor na forma nodular, quando o único sinal histológico de malignidade é a invasão focal, microscópica, da cápsula ou de vasos sanguíneos; a taxa de sobrevida de 10 anos é praticamente igual à dos tumores sem essa invasão, sendo a cura alcançada em 90% dos casos. Na forma difusa, sobrevida média de 10 anos ocorre em apenas 30 a 40% dos casos.

O *carcinoma de células oncocíticas* ou *de células de Hürthle* constitui variante dos carcinomas folicular ou papilífero. A variante oncocítica do carcinoma folicular tem crescimento rápido, grande potencial de invasão vascular e ampla disseminação hematogênica, levando a frequentes metástases pulmonares e pleurais, além de comprometimento dos linfonodos regionais e dos feixes musculares próximos das cadeias linfonodais da região tireoidiana. A variante oncocítica do carcinoma papilífero possui comprometimento biológico e prognóstico semelhante ao do carcinoma papilífero clássico.

Macroscopicamente, a forma nodular do carcinoma folicular é semelhante ao adenoma (nódulo bem delimitado e encapsulado). A forma invasiva tem limites indistintos, sem cápsula; infiltra-se no parênquima e atinge os tecidos vizinhos, os feixes muscula res adjacentes e, em estádios avançados, também estruturas extraglandulares, como a traqueia (Figura 29.40).

Microscopicamente, a lesão é constituída por folículos e quantidade variável de coloide. Em alguns casos, os folículos são bem diferenciados e lembram os da glândula normal ou, mais raramente, os do bócio tóxico. As células

neoplásicas apresentam pleomorfismo discreto e raras mitoses. O núcleo tem cromatina em grumos grosseiros, especialmente próximo da membrana nuclear. O nucleoplasma é intensamente basófilo. Em certos casos, variam a forma e o arranjo das células. Raramente, as células tornam-se oxifílicas, ou claras, vacuoladas, podendo formar estruturas em trabéculas e poucos folículos, pequenos e rudimentares. O estroma é delicado e pouco desenvolvido. A vascularização, principalmente de sinusoides, é abundante. A diferença entre carcinoma e adenoma é invasão capsular e/ou dos vasos sanguíneos no carcinoma. A invasão vascular pode ser mínima ou maciça, esta de prognóstico mais reservado, pelo maior potencial de disseminação (Figura 29.41).

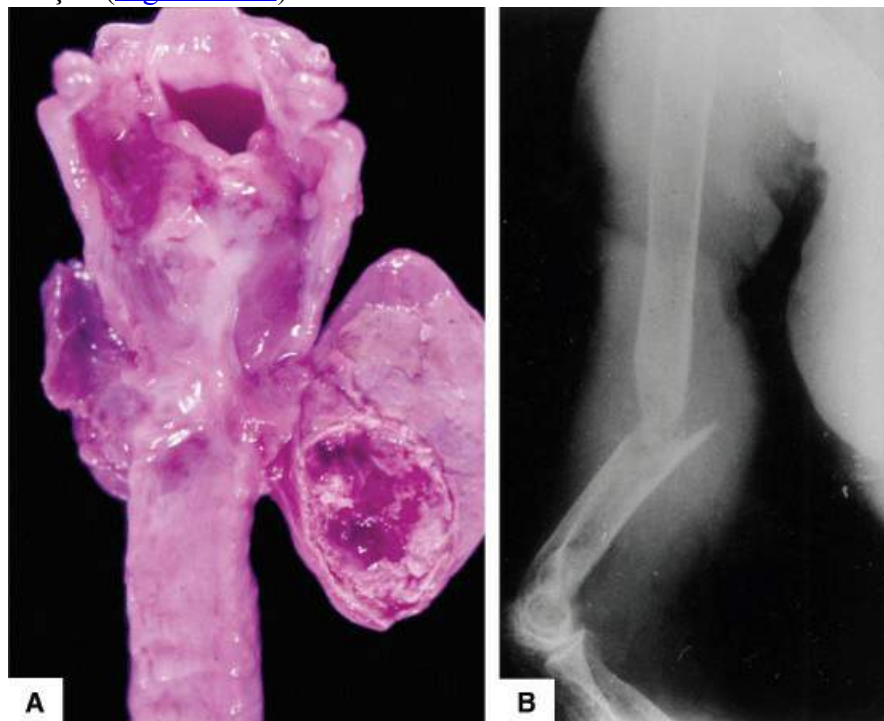



Figura 29.40 Carcinoma folicular. **A.** Lesão invasiva com áreas de necrose e hemorragia que ocupa quase todo o lobo. **B.** Metástases no úmero direito com fratura patológica.

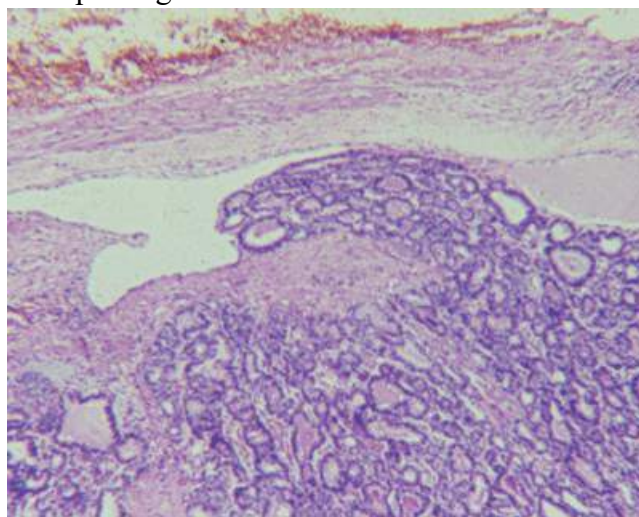



Figura 29.41 Carcinoma folicular. Neoplasia de padrão microfolicular, com invasão vascular.

Carcinoma pouco diferenciado

Quanto ao comportamento, os carcinomas de células foliculares são agrupados em: (a) carcinomas bem diferenciados (papilíferos e foliculares), de melhor prognóstico; (b) carcinomas indiferenciados ou anaplásicos, de elevada agressividade; (c) carcinomas pouco diferenciados, de comportamento biológico intermediário. Carcinoma pouco diferenciado é mais comum no gênero feminino (2:1), geralmente após 55 anos de idade. O tumor costuma ser grande, sólido, cinza-esbranquiçado, com frequentes áreas de necrose. Microscopicamente, existem três tipos: trabecular, insular (ilhotas de microfolículos com pouco coloide) e sólido (Figura 29.42). O índice mitótico é elevado. Devido ao padrão insular, o tumor distingue-se do carcinoma medular pela positividade para tireoglobulina e negatividade para calcitonina e outros marcadores neuroendócrinos.

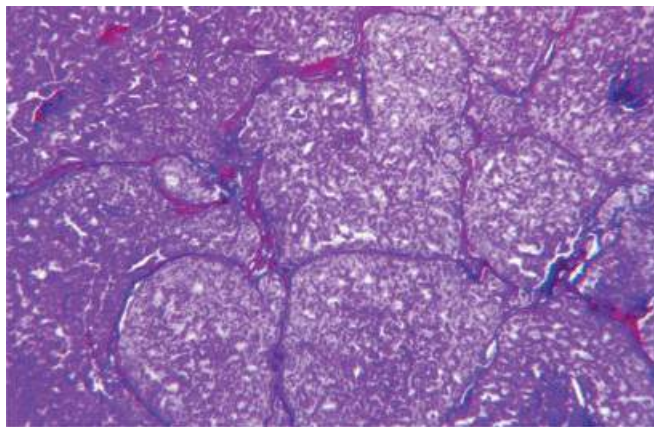



Figura 29.42 Carcinoma pouco diferenciado (carcinoma insular). Ilhotas de células neoplásicas bem definidas, constituídas por microfolículos com coloide escasso.

Carcinoma indiferenciado (anaplásico)

Carcinoma anaplásico é a neoplasia tireoidiana mais agressiva, mas também a menos comum (menos de 5% dos cânceres da tireoide). O tumor aparece em geral em indivíduos com mais de 60 anos de idade, com discreta preferência pelo gênero feminino.

O carcinoma anaplásico não depende do TSH, não capta iodo radioativo e geralmente é negativo para tireoglobulina. A neoplasia tem evolução rápida, crescimento invasivo para a tireoide e estruturas vizinhas e capacidade de metastatizar pelas vias linfática e hematogênica. O prognóstico é sombrio. Para o carcinoma de pequenas células, sobrevida de 5 anos ocorre em apenas 20 a 25% dos casos. No carcinoma de células gigantes (e/ou fusiformes), a sobrevida média é muito baixa: o óbito ocorre, em geral, poucos meses, no máximo 1 ano após o diagnóstico, mais frequentemente por invasão local do que pelas metástases.

O carcinoma anaplásico raramente forma nódulos delimitados; em geral, é evidente a invasão do parênquima tireoidiano adjacente, do qual se distingue pelo aspecto compacto. Com certa frequência, na época do diagnóstico o tumor já invadiu o lobo oposto de onde se originou e, às vezes, também as estruturas vizinhas (tecidos moles, traqueia, esôfago).

Microscopicamente, existem dois ou três tipos histológicos (Figura 29.43): (1) células pequenas, tendendo para a forma esferoidal, com volume e morfologia bastante uniformes, mitoses numerosas, formando massas compactas. Há casos em que o caráter epitelial das células é pouco nítido, sendo confundíveis com linfomas. Várias neoplasias de células pequenas são, na verdade, linfomas malignos, quando analisadas por técnicas de biologia molecular; (2) células muito pleomórficas, às vezes gigantescas, multinucleadas, com numerosas mitoses atípicas; (3) células fusiformes, com frequência associadas às pleomórficas. Alguns autores incluem o terceiro tipo no segundo, falando apenas em carcinoma indiferenciado de pequenas células e em carcinoma indiferenciado de células gigantes. Em algumas poucas áreas, podem-se encontrar estruturas foliculares e papilares sugestivas de que o carcinoma indiferenciado se originou de formas neoplásicas mais diferenciadas, como acontece também com os carcinomas pouco diferenciados.

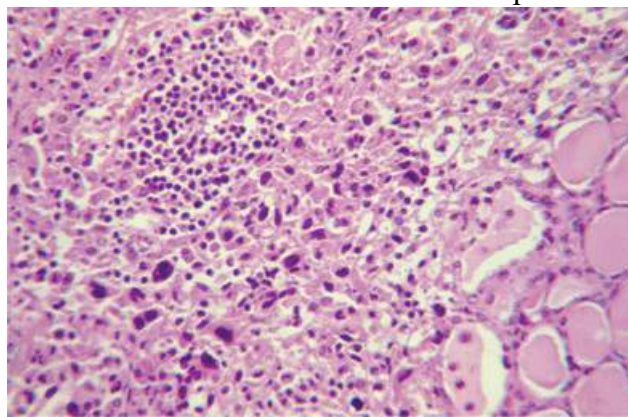



Figura 29.43 Neoplasia indiferenciada, constituída por células de diferentes tamanhos, desde muito pequenas até células volumosas com núcleos bizarros (carcinoma anaplásico ou indiferenciado).

Carcinoma medular

O carcinoma medular origina-se das células C (ou parafoliculares), produtoras de calcitonina, fazendo parte, portanto, dos tumores neuroendócrinos (apudomas). Na maioria das vezes, o tumor é esporádico. Em cerca de 10% dos casos é

familial, de herança autossômica dominante; muitas vezes, associa-se a feocromocitoma ou a hiperplasia ou adenoma da paratireoide, ou a feocromocitoma e neuromas múltiplos de mucosas, constituindo, respectivamente, a neoplasia endócrina múltipla (NEM, ver adiante) tipos IIA e IIB. A forma esporádica é geralmente unilateral, enquanto a familial é frequentemente bilateral e multicêntrica, muitas vezes acompanhada de hiperplasia nodular de células C, a qual precede o aparecimento do câncer. O carcinoma medular representa 5 a 10% das neoplasias da tireoide. É pouco mais frequente em mulheres (1,5:1) e mais comum na quinta e sexta décadas de vida; a forma familial afeta indivíduos mais jovens.

O carcinoma medular é de malignidade intermediária. Em geral, evolui de modo lento e permite sobrevida longa; em alguns casos, porém, esta é de meses. As neoplasias com células fusiformes e aquelas com muitas mitoses e numerosas áreas de necrose têm alta malignidade, sendo denominadas variante anaplásica; ao contrário, as de células poliédricas, com calcificação e amiloide, têm prognóstico mais favorável. As metástases ocorrem nos linfonodos cervicais; em aproximadamente 50% dos pacientes, quando a neoplasia é diagnosticada já existem metástases. Outras vezes, surgem algum tempo depois: 1 ou 2 anos após a primeira cirurgia. Metástases hematogênicas são mais tardias e menos frequentes, atingindo pulmões, fígado e ossos.

O carcinoma medular provoca aumento volumétrico da tireoide. O tumor secreta calcitonina e, às vezes, outras substâncias, como prostaglandinas, ACTH, VIP e serotonina, responsáveis por alterações clínicas, como diarreia (em cerca de 30% dos pacientes, induzida por calcitonina e/ou prostaglandinas), síndrome de Cushing (ocasionalmente, pela presença de ACTH) e síndrome carcinoide (pouco frequente, causada pela serotonina). A dosagem de calcitonina é importante no diagnóstico da neoplasia, para orientação quanto à existência de metástases e, principalmente, na avaliação do risco em familiares.

No conceito de tumores mistos da tireoide, incluem-se as neoplasias com dois padrões morfológicos distintos, que podem ser do tipo tumor de colisão ou tumor misto. *Tumor de colisão* consiste em carcinoma medular associado a carcinoma folicular ou carcinoma medular e carcinoma papilífero. Tais tumores formam massa única com acentuado potencial de metástases. Os dois componentes podem estar interligados, contíguos ou mesmo separados, constituindo dois carcinomas distintos, presentes na mesma glândula. O *tumor misto* é formado pela mistura de células tanto foliculares como parafoliculares, que são identificadas pela produção de tireoglobulina, de calcitonina ou de outro tipo de hormônio (p. ex., somatostatina, neurotensina); menos frequentemente, ambos os produtos hormonais podem ser produzidos pela mesma célula.

O carcinoma medular forma massa única, firme, branco-acinzentada, às vezes acastanhada, de poucos milímetros a vários centímetros. A lesão é circunscrita, mas não encapsulada; em metade dos casos, contém áreas de calcificação e, ocasionalmente, zonas hemorrágicas ou de fibrose, estas sem a cicatrização central típica dos demais carcinomas da tireoide. Na maioria dos casos, o tumor é solitário e ocupa um lobo; quando familial, desde o início pode ser múltiplo e comprometer ambos os lobos. Existe também o carcinoma medular oculto (microcarcinoma medular), capaz de dar metástases linfonodais, inclusive com produção de amiloide.

Microscopicamente, o tumor é constituído por células esferoidais ou poliédricas, menos comumente fusiformes, com citoplasma relativamente escasso, acidófilo e granular. Os núcleos são pequenos, redondos, hipercromáticos e uniformes. Poucas células são binucleadas. Mitoses são raras. As células formam massas, ilhotas, lâminas ou trabéculas circundadas irregularmente por estroma fibroso denso, às vezes hialino, contendo com frequência corpos calcários (podem simular corpos psamomatosos) e, de modo bem característico, massas de substância amiloide granular ou homogênea (Figura 29.44). O material amiloide é encontrado também no interior das células tumorais, no interstício entre estas e ao redor dos vasos. Em certas áreas, as células tumorais formam arranjos que simulam folículos tireoidianos. Admite-se que a substância amiloide contenha calcitonina em forma de pró-hormônio. A identificação da célula C é feita por vários achados: (a) falsa metacromasia e argirofilia de intensidade variável; (b) grânulos de secreção de densidade eletrônica diversa; (c) imuno-histoquímica positiva para calcitonina, antígeno carcinoembrionário, somatostatina, ACTH, 5-HT, sinaptofisina e cromogranina.

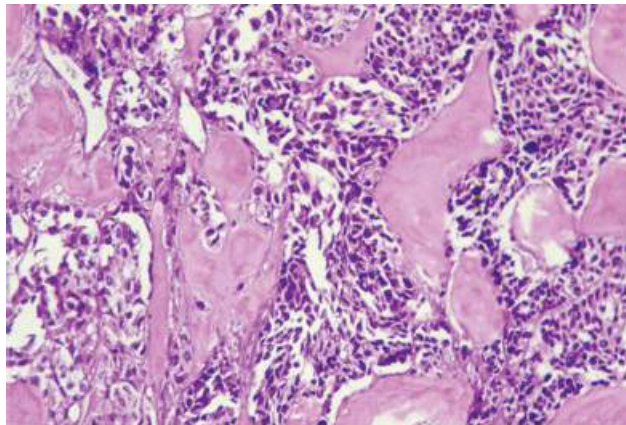



Figura 29.44 Carcinoma medular. Grupos de células de tamanhos variados, redondas, poliédricas ou fusiformes, com núcleos hipercromáticos e citoplasma eosinófilo, entremeadas por substância amiloide.

Outros carcinomas

Um grupo pouco frequente de neoplasias da tireoide tem aspecto escamoso ou produz mucina, ou ambos. Tais casos constituem os carcinomas escamoso, mucinoso e mucoepidermoide. O primeiro deve ser distinguido de metástases de cânceres da laringe, faringe, esôfago e pulmão. O carcinoma mucoepidermoide apresenta áreas sólidas de proliferação escamosa ou escamoide, que se relacionam com células epiteliais produtoras de mucina. O tumor em geral não mostra imunorreatividade para tireoglobulina. É descrito ainda um tipo de carcinoma mucoepidermoide esclerosante com eosinofilia, rico em eosinófilos e com frequente associação com tireoidite de Hashimoto. A neoplasia mais rara deste grupo é o carcinoma mucinoso, que se mostra histologicamente idêntico ao carcinoma coloide de outros sítios, exceto pelo fato de a tireoglobulina ser em geral positiva.

Tumores com diferenciação tímica ou do arco branquial

Trata-se de tumores raros que incluem timoma ectópico, o SETTLE e o CASTLE, que se originam de tecido tímico sequestrado ou mesmo de restos vestigiais de arcos branquiais intratireoidianos. Timoma ectópico é histologicamente idêntico ao timoma mediastinal e acomete preferencialmente mulheres. O tumor é geralmente solitário, encapsulado e constituído por mistura de células epiteliais poligonais com citoplasma claro ou fusiformes de permeio a numerosos linfócitos. O diagnóstico diferencial deve ser feito com carcinoma anaplásico ou linfoma. Positividade para ceratinas indica carcinoma.

O tumor epitelial fusocelular com diferenciação tímica-símile (SETTLE) consiste no tumor mais comum em crianças e adultos jovens, com discreto predomínio no gênero masculino (4:3). A lesão é geralmente pequena (média de 3 cm), circunscrita ou infiltrativa, com esclerose. A neoplasia é altamente celular e tem padrão bifásico, com células epitelioides e fusiformes: as primeiras formam cordões, túbulos ou papilas revestidas por epitélio do tipo respiratório ou mucinoso; as células fusiformes possuem núcleos ovalados ou fusiformes, com cromatina delicada e citoplasma eosinofílico. As células tumorais são imunorreativas para ceratinas.

O carcinoma com elemento tímico-símile (CASTLE) aparece em idade mais elevada do que a do timoma (cerca de 50 anos de idade). O tumor forma massa infiltrativa, firme, lobulada e com tonalidade cinza-esbranquiçada que invade os tecidos extratireoidianos. A lesão é formada por lóbulos ou cordões de células delimitados por traves fibrosas; as células são grandes, poligonais, de limites imprecisos, núcleos vesiculares e nucléolos evidentes. Os grupos celulares e as traves conjuntivas apresentam-se permeados por linfócitos e plasmócitos. As células tumorais poligonais são positivas para ceratinas e negativas para tireoglobulina e calcitonina. Metástases e recorrências são frequentes.

Linfomas

Além do envolvimento por linfomas disseminados, a tireoide pode ser sede de linfomas primários, que correspondem a cerca de 3% das neoplasias malignas da glândula. Mais comuns em mulheres entre 60 e 70 anos, linfomas tireoidianos são quase sempre linfomas difusos de grandes células B, de alto grau de malignidade (grandes células não clivadas). A glândula fica infiltrada difusamente pelas células neoplásicas, deixando de permeio apenas alguns folículos tireoidianos residuais.

Estudos recentes mostram expressiva frequência de linfomas MALT (tecido linfoide associado a mucosa), linfomas de células B e da zona marginal extranodal associados a doenças autoimunes da tireoide, sobretudo tireoidite de Hashimoto. Tais linfomas têm comportamento menos agressivo e apresentam lesão linfoepitelial. Essas neoplasias não raramente apresentam transformação para linfoma de alto grau, que pode ocorrer inclusive focalmente, sendo representado por agrupamentos de centroblastos ou imunoblastos.

Tumores da paratireoide intratireoidiana

Devido à proximidade das paratireoides e a possibilidade de haver paratireoide intratireoidiana, não é surpresa a ocorrência de tumores da paratireoide dentro da tireoide. São relatados adenomas, hiperplasias ou carcinomas da paratireoide intratireoidianos. Alguns achados sugerem origem na paratireoide: (a) mistura de células claras, oxifílicas e basófilas; (b) células claras com membrana citoplasmática bem definida; (c) vascularização bem desenvolvida e delicada; (d) células com

núcleos em paliçada ao longo das traves conjuntivovasculares; (e) raras mitoses. O diagnóstico pode ser confirmado por imuno-histoquímica para paratormônio.

Outros tumores e lesões

Hemangiomas, lipomas, teratomas e sarcomas podem originar-se na tireoide. Outras lesões são tumor fibroso solitário (marcação imuno-histoquímica para CD34), angiossarcoma (imunorreatividade para o fator VIII e CD31), paraganglioma (positividade para proteína S-100 nas células sustentaculares, em arranjo organoide), doença de Rosai e Dorfman (emperipolese e histiócitos que expressam fortemente a proteína S-100), histiocitose de células de Langerhans (grânulos de Birbeck à microscopia eletrônica e expressão de CD1a). No período pré-HAART da AIDS (ver Capítulo 33), sarcoma de Kaposi (SK) era encontrado em cerca de 2% dos pacientes com a síndrome.

Neoplasias metastáticas

Em estudos de necrópsias, em cerca de 9% dos pacientes que falecem por câncer disseminado existem metástases na tireoide, embora muitas vezes sem comprometer a função tireoidiana ou levar a manifestações clínicas. Metástases na tireoide de carcinoma de células claras do rim, que se apresenta como massa volumosa, pode ser o primeiro sinal clínico desse tumor, como também pode manifestar-se vários anos depois da nefrectomia total. Na fase clínica de disseminação hematogênica de melanomas, quase sempre existe comprometimento da tireoide, que pode também ser afetada por linfomas e por infiltração leucêmica.

Metástases na tireoide ocorrem por: (1) invasão direta a partir de tumores da região cervical; (2) via sanguínea; (3) disseminação linfática. Os tumores da faringe, laringe e esôfago são os que mais invadem a tireoide. Outros carcinomas da cabeça e pescoço também podem atingir a tireoide (até 25% desses tumores).

Aplicações citopatológicas

No mundo todo, a punção aspirativa com agulha fina (PAAF) vem sendo utilizada amplamente na propedêutica de lesões tireoidianas. Com amostras adequadamente obtidas e examinadas por profissionais competentes, a PAAF é capaz de diagnosticar grande número de lesões tireoidianas antes da cirurgia, o que traz evidentes benefícios; hoje, o número de cirurgias para a retirada de nódulos na tireoide caiu bastante. No entanto, é importante lembrar que, como outros exames complementares, a PAAF é um recurso diagnóstico auxiliar que deve ser considerado no contexto clínico do paciente e em conjunto com os resultados de outros exames laboratoriais. Ao lado disso, é imprescindível que todo caso seja avaliado juntamente com informações clínicas completas, de modo a tornar o exame mais eficaz (a informação de punção prévia na tireoide, por exemplo, possibilita a interpretação correta de certos achados e evita supervalorização de algumas alterações celulares).

A fim de uniformizar os resultados de exames citopatológicos em geral, para tornar a nomenclatura comum em diferentes países e para permitir a comparação de dados obtidos em regiões geográficas distintas, o *National Cancer Institute* dos EUA (NIH) estabeleceram, em conferência multidisciplinar, regras gerais para emissão de resultados de exames citopatológicos, com o objetivo de traduzir, de modo sucinto e claro, a impressão diagnóstica do citopatologista. A classificação proposta, conhecida como *Sistema Bethesda* (2009), recomenda o emprego de termos ou categorias diagnósticas para lesões de diferentes órgãos ou estruturas. Na tireoide, tal recomendação está resumida no Quadro 29.14.

Algumas recomendações e condutas podem ser feitas a partir do diagnóstico citopatológico. Quando o resultado do exame citopatológico é suspeito para malignidade (categoria V) ou maligno (categoria VI), a cirurgia está indicada. Se o resultado mostra lesão folicular ou atipia de significado indeterminado (categoria III), recomenda-se repetir a PAAF após 3 a 6 meses. Se esse resultado persiste, a cirurgia passa a ser indicada em pacientes com alta suspeita clínica ou ultrassonográfica de malignidade em nódulo > 2 cm; pacientes com nódulo < 2 cm e baixa suspeita clínica e ultrassonográfica para câncer devem ser acompanhados. No caso de amostra inadequada para avaliação citopatológica (categoria I), recomenda-se repetir a PAAF em intervalo de três a seis meses, guiada por ultrassom. Se o resultado persiste, a cirurgia está indicada nos pacientes com alta suspeita clínica ou ultrassonográfica de malignidade ou nódulo > 2 cm.

Quadro 29.14 Sistema Bethesda para laudos citopatológicos da tireoide

Categoria diagnóstica	Significado
I	Amostra não diagnóstica ou insatisfatória
II	Padrão benigno
III	Lesão folicular de significado incerto ou atipia de significado indeterminado
IV	Hiperplasia folicular ou suspeito para neoplasia folicular
V	Suspeito para malignidade
VI	Maligno (carcinoma, linfoma e outros)

Contribuição da imuno-histoquímica nas neoplasias da tireoide

Assim como em neoplasias de outros órgãos, também nos tumores da tireoide a imuno-histoquímica tem papel importante no diagnóstico e no prognóstico. Os principais marcadores são a tireoglobulina, o fator de transcrição da tireoide (TTF-1) e a calcitonina (células neuroendócrinas). Outra importante contribuição é no diagnóstico diferencial entre tumores da tireoide e neoplasias da paratireoide, por meio da detecção do paratormônio. No entanto, até o momento não existe marcador imuno-histoquímico capaz de diferenciar adenoma de carcinoma folicular; o critério decisivo nesse diagnóstico continua sendo a invasão da cápsula ou a de vasos sanguíneos.

No carcinoma papilífero, pode-se usar o painel de marcadores CK-19, galectina-3 e HBME-1. Para definir a linhagem de célula folicular, a tireoglobulina é o marcador mais específico, a qual mostra marcação citoplasmática, de forma bem evidente nas neoplasias diferenciadas e focal e fraca em algumas variantes das neoplasias. O *thyroid transcriptor factor* 1 (TTF1) é fator de transcrição nuclear que identifica as células foliculares tireoidianas, porém não de forma específica, sendo positivo também em neoplasias pulmonares e renais e no carcinoma hepatocelular. Sua pesquisa é indicada sobretudo para identificar a linhagem tireoidiana de tumores que perdem a expressão da tireoglobulina. *Thyroid transcriptor factor 2* (TTF2) e o *paired box gene 8* (PAX8) são usados com menos frequência, mas ao lado da panceratina (AE1/AE2), da ceratina 7 (CK7), do CAM e da vimentina contribuem na composição de painéis imuno-histoquímicos. As formas clássicas e bem diferenciadas dos carcinoma papilífero e folicular não apresentam dificuldades diagnósticas, não havendo indicação para avaliação imuno-histoquímica. A variante de células altas do carcinoma papilífero tem expressão imuno-histoquíma de p53, que é negativa em outras variantes mais raras. Metástases de carcinomas papilíferos são positivos para galectina-3 e HBME-1 (anticorpo marcador de mesotelioma 1).

No carcinoma pouco diferenciado, a imuno-histoquímica está indicada para estabelecer a linhagem folicular da neoplasia. As células apresentam expressão citoplasmática focal e fraca para tireoglobulina e positividade difusa nuclear para TTF1, TTF2 e PAX8. As ceratinas CK7, CAM 5.2 e panceratina costumam ser difusamente expressas.

Nos carcinomas bem diferenciados de células foliculares (carcinomas papílifero e folicular), o marcador de proliferação celular Ki-67 geralmente apresenta marcação nuclear inferior a 5% das células neoplásicas, o que caracteriza baixo índice de proliferação. No carcinoma pouco diferenciado, o índice de proliferação celular avaliado pela expressão do Ki-67 é um pouco mais alto do que nas formas bem diferenciadas, com positividade que varia entre 10 e 30% das células neoplásicas.

No carcinoma anaplásico, a imuno-histoquímica pode confirmar a linhagem epitelial da neoplasia, principalmente na variante de células fusiformes. A tireoglobulina mostra marcação fraca e focal com interpretação duvidosa na maioria dos casos. O TTF1 e o TTF2 apresentam marcação fraca e focal, em alguns casos. Entre os marcadores de diferenciação tireoidiana, o mais preservado é o PAX8, presente em cerca de 75% dos casos. A positividade para as ceratinas CK7, CAM 5.2 e panceratina é geralmente fraca e focal, sendo encontrada em 45% e 91% dos casos. O índice de proliferação celular pode chegar a 50% das células neoplásicas.

Suprarrenais

▸ Cortical

Maria Cláudia Nogueira Zerbini

As suprarrenais (ou adrenais) são glândulas pares constituídas por duas partes distintas (cortical e medular) localizadas sobre o polo superior dos rins. Sua forma é piramidal à direita e alongada e crescêntica a esquerda. As glândulas recebem o suprimento arterial da artéria frênica inferior, da aorta e da artéria renal; a drenagem venosa é feita pela veia adrenal, que à esquerda é mais longa e drena para a veia renal e à direita é mais curta e drena diretamente na veia cava inferior.

A *cortical* está dividida em três zonas: (1) glomerulosa, subcapsular, produtora de mineralocorticoides (aldosterona); (2) fasciculada, em posição intermediária, produtora de glicocorticoides (cortisol); (3) reticular, que ocupa posição perimedular, produtora de esteroides sexuais (estrógenos e andrógenos) (Figura 29.45). Em indivíduos normais, esses hormônios modulam o balanço de água e eletrólitos (mineralocorticoides), o metabolismo proteico, lipídico e de hidratos de carbono (cortisol) e as características sexuais secundárias (esteroides sexuais), além de participarem nos estados de estresse e em reações imunitárias.

A *medular* é constituída por células cromafins, derivadas do sistema nervoso autônomo simpático paravertebral, que secretam catecolaminas, principalmente adrenalina, com importante papel na reposta adaptativa rápida ao estresse e modificações do meio ambiente.

Em recém-nascidos, as suprarrenais pesam 2 a 4 g cada e são constituídas predominantemente pelo córtex fetal (cerca de 80% da espessura do córtex) e no restante pelo córtex definitivo ou adulto, na região subcapsular (Figura 29.46). Funcionalmente, as células do córtex adulto produzem principalmente cortisol, importante na maturação de diferentes sistemas enzimáticos essenciais para o desenvolvimento de pulmões, cérebro, retina, pâncreas, trato gastrointestinal e depósito de glicogênio no fígado, além de facilitar a síntese de adrenalina pelas células cromafins da medular. O principal corticosteroide produzido pelo córtex fetal é a sulfato de-hidroepiandrosterona (DHAS), que é metabolizada no fígado fetal até 16 hidroxi-DHAS, que a seguir é metabolizado na placenta e dá origem a estrona, estradiol e estriol, este último o principal estrógeno da

mãe durante a gestação. Tudo isso reforça a importância do conjunto feto-placenta-mãe. Logo após o nascimento e nas primeiras semanas de vida, o córtex fetal sofre acentuada regressão (caracterizada histologicamente por picnose nuclear, necrose de coagulação e calcificação distrófica), responsável pela intensa redução do peso das glândulas (5 g em conjunto a 2 semanas de vida); em paralelo, o córtex adulto se desenvolve, diferenciando-se nas três zonas funcionalmente ativas.

Em adultos, o peso médio de cada glândula é de 4,0 g em peças cirúrgicas e 6,0 g em amostras de necrópsia, o que reflete a hipertrofia/hiperplasia induzida pelo hormônio adrenocorticotrófico (ACTH) associado ao estresse da doença terminal. Entre 16 e 70 anos de idade, o peso das glândulas é 0,17 a 0,22 g/kg do peso corporal. A análise do peso tem importância na interpretação de hiperplasias, hipoplasias, hipotrofias e estresse crônico. Para melhor compreensão das doenças da cortical da suprarrenal e das alterações hormonais delas decorrentes, é necessário o conhecimento da esteroidogênese adrenal, a partir do colesterol, conforme ilustra a Figura 29.47.

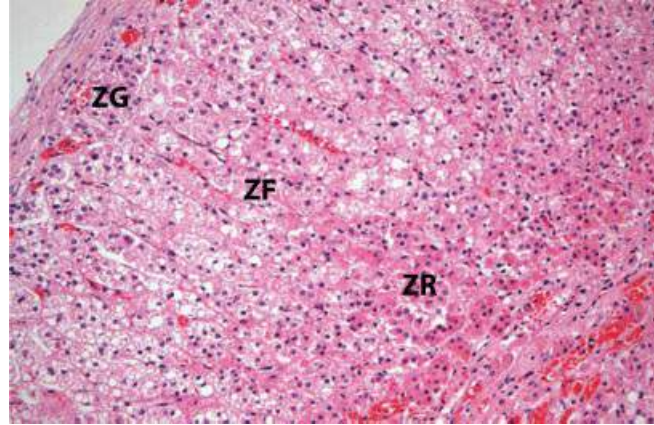



Figura 29.45 Cortical da suprarrenal: zona glomerulosa (ZG), subcapsular, delgada, com células pequenas, núcleos hipercromáticos, em arranjo alveolar; zona fasciculada (ZF), mais espessa, constituída por colunas de células com citoplasma amplo, em geral vacuolizado, rico em lipídeos; zona reticular (ZR), mais interna, formada por células com citoplasma compacto e acidófilo, as quais podem conter pigmento de lipofuscina, granuloso e acidófilo, no citoplasma.

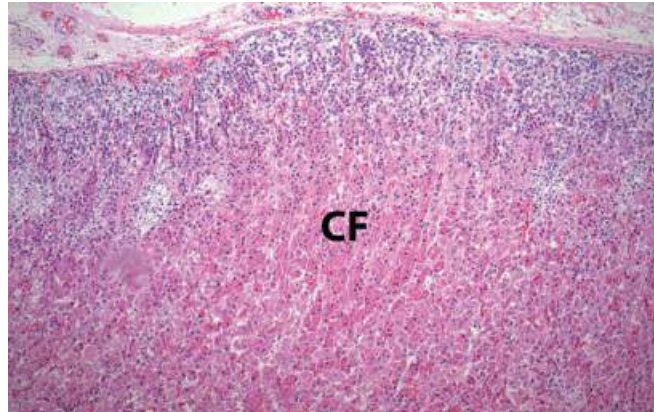



Figura 29.46 Cortical da suprarrenal fetal. Córtex definitivo adulto constituído por delgada camada de células pequenas, com relação núcleo/citoplasma elevada e núcleos hipercromáticos. Abaixo do córtex, existe zona fetal espessa, formada por células poliédricas com citoplasma acidófilo abundante (CF).

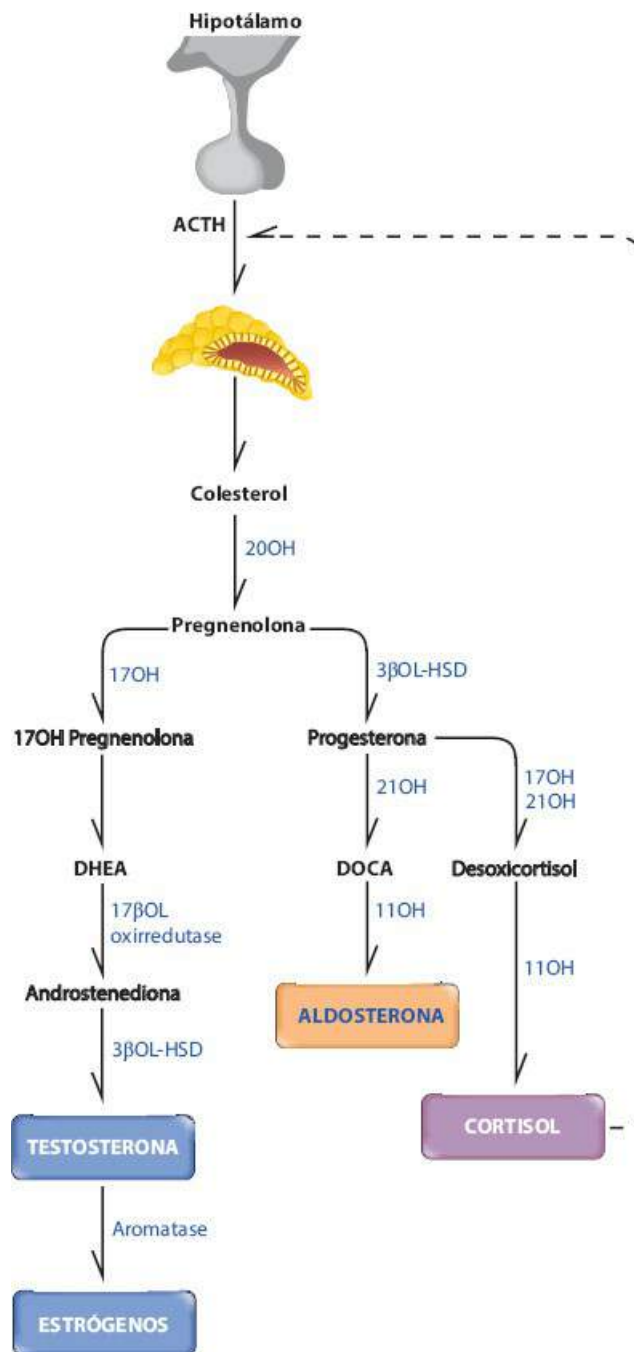



Figura 29.47 Esteroidogênese adrenal. Resumo da biossíntese dos mineralocorticoides, glicocorticoides e esteroides sexuais, com suas respectivas enzimas. A *linha tracejada* indica inibição. 17OH = 17-hidroxilase; DHEA = de-hidroepiandrosterona; 20OH = 20 hidroxilase (colesterol desmolase); 21OH = 21-hidroxilase; 11OH = 11-hidroxilase; DOCA = desoxicorticosterona; 3βOL-HSD = 3βOL hidroxiesteroide desidrogenase.

Agenesia | Hipoplasia

Agenesia das suprarrenais (em monstros complexos, acárdicos, acéfalos etc.) não está comprovada com segurança. Parece tratar-se de hipoplasia acentuada, em que a identificação de parênquima glandular é difícil, mesmo após cortes seriados de estruturas na posição topográfica da glândula. Hipoplasia acentuada é vista especialmente em malformações encefálicas graves e em geral incompatíveis com a vida; de modo especial, na anencefalia e em algumas formas de hidrocefalia congênita as suprarrenais são minúsculas (0,3 a 1,2 g, peso das duas). Hipoplasia isolada das suprarrenais (peso de ambas inferior a 2,0 g) é rara. Em alguns casos, a hipófise é normal, mas as suprarrenais não respondem ao ACTH, provavelmente devido a mutações nos genes dos receptores do ACTH.

Na hipoplasia, a cortical é muito reduzida e formada por células do tipo fetal ou por estas e por células do tipo adulto. Nos indivíduos que sobrevivem, há hiperpigmentação cutânea relacionada com hiperprodução de ACTH ou de hormônio semelhante ao MSH (hormônio estimulante de melanócitos). Na *hipoplasia citomegálica*, a cortical das duas glândulas, cujo peso em conjunto não alcança 1,0 g, é formada por células volumosas, com citoplasma compacto e acidófilo, semelhante às grandes células da zona fetal. As hipoplasias isolada e citomegálica têm base genética, com herança autossômica recessiva ou ligada ao cromossomo X.

Hipoplasia da suprarrenal é distúrbio ligado ao cromossomo X, por mutação no gene *DAX-1*, que codifica um receptor nuclear no desenvolvimento do córtex adrenal, ou ao eixo hipotálamo-hipófise-adrenal; neste caso, existe deficiência dos três

esteroides adrenais e de gonadotrofinas, justificando raros casos de hipogonadismo hipogonadotrófico em jovens do gênero masculino.

Ectopia

Resquícios de parênquima adrenal podem ser encontrados em qualquer sítio da cavidade peritoneal, desde o diafragma até a região pélvica: no ligamento largo, próximo ou na intimidade dos testículos, plexo celíaco, ovários e abaixo da cápsula renal ou hepática. Sinéquias adrenorrenais e adreno-hepáticas têm sido descritas, porém sem significado funcional. Os nódulos ectópicos medem 1 a 7 mm e são representados apenas por parênquima cortical, exceção feita às localizações peritronco celíaco, onde parênquima medular também está presente. Esses nódulos raramente são sede de neoplasias funcionantes, mas, por vezes, sofrem hiperplasia, quando a massa adrenal tópica é hipofuncionante, podendo, inclusive, manter níveis hormonais normais.

Outras anomalias incluem desenvolvimento de uma única glândula, fusão delas ou duplicação bilateral. Em levantamento feito em 131.466 necrópsias consecutivas, foram identificados apenas um caso de fusão e um de adrenal única à direita.

Hipotrofia

Hipotrofia da cortical da suprarrenal é encontrada com certa frequência. Na senilidade, as suprarrenais diminuem de volume e peso, e a cortical se adelgaça e contém menos lipídeos, conservando, porém, a arquitetura normal. Hipotrofia ocorre também em tumores funcionantes da suprarrenal que secretam grande quantidade de corticosteroides; suprimida pelo excesso de cortisol, a hipófise deixa de estimular as suprarrenais, que se hipotrofiam. Outra causa de hipotrofia da cortical é representada por doenças que provocam pan-hipopituitarismo.

Depleção lipídica da cortical aparece nos estados de choque de qualquer natureza e em grande número de doenças crônicas caquetizantes (infecciosas, neoplásicas etc.) ou em doenças agudas graves (estados toxi-infecciosos etc.), especialmente se acompanhadas de desidratação (gastroenterite, vômito persistente etc.). Nesses casos, especialmente nos agudos, podem surgir também microfocos de necrose.

Hipotrofia iatrogênica ou esteroide é a que ocorre em pacientes tratados durante longo tempo com doses elevadas de corticosteroides. As suprarrenais tornam-se pequenas, achatadas e retraídas, com superfície rugosa. Há hipotrofia intensa das três camadas corticais, especialmente da glomerular e da reticular; a fasciculada contém poucos lipídeos. Após a interrupção do tratamento com corticosteroides, quando a taxa plasmática do cortisol cai, a produção de ACTH é liberada, o que estimula a síntese e a liberação de cortisol pela cortical da suprarrenal, normalizando-se, assim, lentamente, a função da glândula. É por essa razão que se deve diminuir gradativa e cuidadosamente a dose de corticosteroides empregados terapeuticamente, para permitir a recuperação morfofuncional das suprarrenais e evitar sua insuficiência. Às vezes, falha a recuperação do mecanismo regulador hipotálamo-hipófise-suprarrenal; nesse caso, a suprarrenal torna-se insuficiente, podendo ocorrer colapso circulatório, hipoglicemia e morte.

Hipotrofia idiopática

Conhecida também como atrofia citotóxica, primária ou autoimune, a hipotrofia idiopática é atualmente a causa mais comum de insuficiência crônica da cortical da suprarrenal e, de modo especial, da forma mais típica de hipocorticalismo: a doença de Addison (ver adiante). Hipotrofia idiopática aparece em qualquer idade, com frequência igual em ambos os gêneros. Todavia, incide de preferência na segunda década de vida; em homens, é excepcional após os 30 anos.

A causa da afecção não está esclarecida. Tende-se a admitir que seja causada por reação autoimunitária, possivelmente semelhante àquela responsável pela tireoidite de Hashimoto. Em cerca de dois terços dos casos, encontram-se anticorpos circulantes antissuprarrenais bem antes do aparecimento dos sintomas. Em pacientes com doença de Addison, autoanticorpos contra componentes de outros órgãos (tireoide, paratireoide, células parietais da mucosa gástrica etc.) são detectados mais comumente do que na população em geral; também é mais frequente a associação com outras doenças autoimunes. Associação de hipotrofia suprarrenal autoimune com tireoidite de Hashimoto é chamada *síndrome de Schmidt*.

As glândulas diminuem consideravelmente de volume (1 a 3 g, peso total), a ponto de tornar-se difícil, às vezes, sua identificação. A cortical fica reduzida a alguns grupos de células, raramente da zona fasciculada, que possuem citoplasma compacto, acidófilo, com poucos lipídeos e núcleo grande, hipercromático, de forma irregular, às vezes contendo inclusões oxifílicas. Há fibrose por colapso da cortical e da cápsula. Habitualmente, encontra-se infiltrado linfoplasmocitário focal ou difuso (Figura 29.48), ora discreto, ora abundante, às vezes formando folículos com centro germinativo. Esporadicamente, acham-se na cortical pequenos acúmulos ou nódulos celulares, interpretados como expressão de hiperplasia compensadora. Esta não se forma, porém, nos nódulos aberrantes porventura existentes. A medular, em geral, está preservada; em certos casos, contudo, mostra graus variáveis de hipotrofia, ou desaparece.

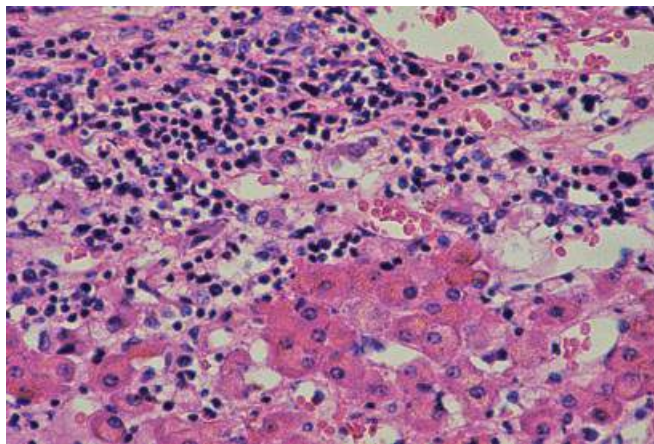



Figura 29.48 Hipotrofia autoimune da suprarrenal. Ilhota de células compactas em meio a infiltrado linfocitário.

Necrose

Focos de necrose na cortical são encontrados em muitas circunstâncias, minúsculos ou mais extensos: em infecções virais e bacterianas (associadas ou não a hemorragia), coagulação intravascular disseminada, gestação, púrpura trombocitopênica trombótica, traumatismo e afecções encefálicas, por ação de carcinógenos químicos (dimetilbenzantraceno) e de inseticidas. Admite-se também que hiperestimulação contínua da cortical possa provocar necrose de suas células; em ratos, ocorre necrose após administração prolongada de corticotrofina. Em geral, necrose se associa a hemorragias.

Amiloidose

Raramente a suprarrenal é atingida na amiloidose secundária, que pode ser causa da doença de Addison. Os depósitos de amiloide no interstício provocam hipotrofia e, finalmente, destruição do parênquima; a glândula como um todo, no entanto, aumenta de volume. O amiloide depositado geralmente é do tipo AA e se forma em inflamações crônicas como tuberculose e artrite reumatoide, por degradação incompleta do amiloide SAA sintetizado no fígado.

Calcificação

Calcificação é encontrada na doença de Wolman, afecção de herança autossômica recessiva que se caracteriza por depósitos de ésteres do colesterol e triglicerídeos nos macrófagos do baço, linfonodos, medula óssea, fígado e lâmina própria do intestino, por deficiência da lipase ácida lisossomial. As suprarrenais são quase sempre repletas de lipídeos, volumosas e calcificadas (Figura 29.49). Diarreia e hepatosplenomegalia associadas a calcificações das suprarrenais levam à suspeita da doença, que deve ser confirmada por biópsia hepática.

Cistos

Cistos adrenais são raros e surgem em qualquer idade, porém predominam na quinta e sexta décadas de vida; são geralmente unilaterais e mais frequentes em mulheres. Sinais e sintomas, quando presentes, são vagos e inespecíficos. Os cistos são divididos em:

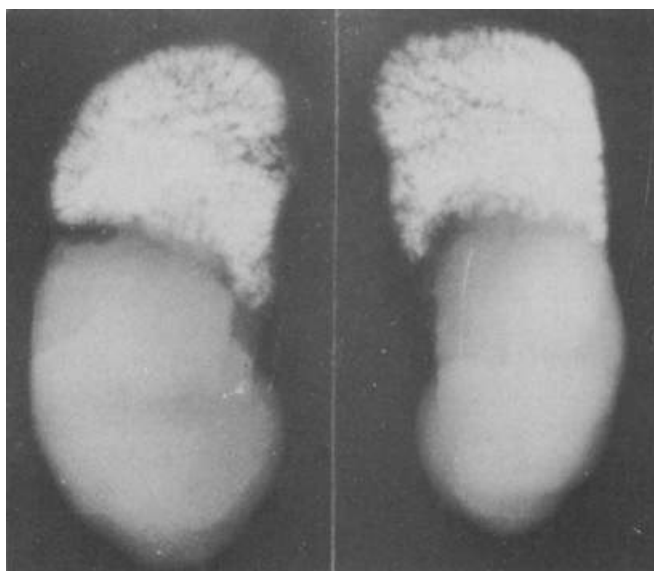



Figura 29.49 Calcificação das suprarrenais na doença de Wolman. Radiografia da peça anatômica. (Cortesia do Prof. Eduardo A. Bambirra, Belo Horizonte-MG.)

- Parasitários (7%), provocados principalmente por equinococos; pode tratar-se de cisto que acomete somente a suprarrenal ou, mais frequentemente, faz parte de doença hidática generalizada
- Epiteliais (9%), raros em humanos, são mais encontrados em outros animais. Duvida-se da sua existência pelo fato de as adrenais não formarem ácinos que, por distensão pelo produto de secreção, possam originar cistos

- Embrionários, revestidos por epitélio cilíndrico ou cilíndrico e ciliado, originados de malformações embrionárias
- Cistadenomas, tumores benignos que sofrem transformação cística
- Endoteliais, os mais frequentes (45%). São divididos em linfangio e angiomatosos
- Pseudocistos (39%). Ocorrem como resultado de hemorragia dentro das glândulas ou de tumor da suprarrenal.

Calcificações em cistos constituem sinal radiológico importante. Quando a calcificação é curvilínea e periférica (Figura 29.50), o diagnóstico de benignidade se impõe (pseudocisto).

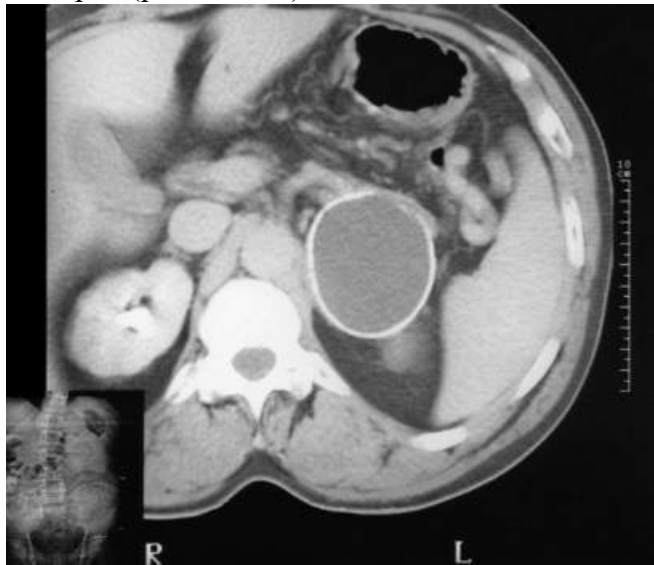



Figura 29.50 Cisto da suprarrenal com calcificação em toda a circunferência.

Alterações da circulação

A alteração circulatória mais comum nas suprarrenais é hemorragia, associada quase sempre a necrose. Hemorragia e/ou necrose isquêmica nas suprarrenais são frequentes (0,1 a 1,1% das necrópsias). As causas mais comuns são traumatismo durante o parto, fetos com apresentação pélvica, asfixia, infecções sistêmicas, doenças hemorrágicas, hipofibrinogenemia pós-parto, queimaduras extensas, endotoxinas de bactérias Gram-negativas, lesões vasculares e trombose venosa. Uso de anticoagulantes é hoje uma das causas mais frequentes de hemorragia nas adrenais. Meningococcemia, associada a coagulação intravascular disseminada, é a causa mais importante de necrose hemorrágica maciça bilateral das suprarrenais, conhecida como *síndrome de Waterhouse-Friderichsen* (Figura 29.51), que leva a insuficiência aguda da suprarrenal (ver adiante).

A extensão e as consequências da hemorragia e necrose variam de acordo com vários fatores, especialmente a idade do paciente e a causa do processo. A intensidade das lesões varia desde hemorragias minúsculas na cortical, sem sintomatologia, até lesão maciça que destrói a medular e a cortical e causa insuficiência suprarrenal aguda e fatal. São conhecidas as seguintes formas de necrose: (1) necrose focal, quando pequenas áreas da zona fasciculada estão comprometidas; (2) necrose segmentar, com formato em cunha, poupando a medular e a região subcapsular; (3) infarto hemorrágico (necrose hemorrágica), em que a quase totalidade da glândula se encontra necrótica, intensamente vermelha e com volume aumentado.

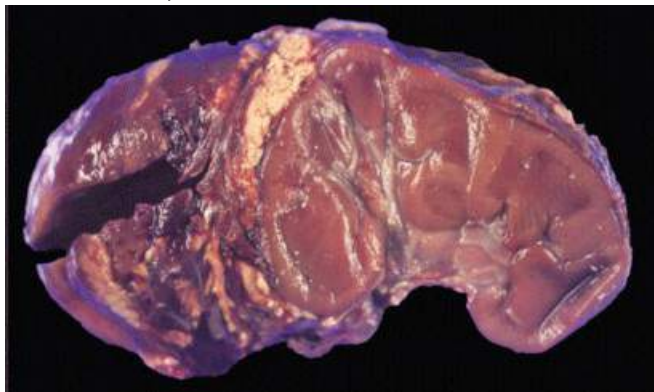



Figura 29.51 Síndrome de Waterhouse-Friderichsen. Necrose hemorrágica maciça da suprarrenal. Observar o tamanho desproporcional da glândula em relação ao rim.

Inflamações

Inflamações nas suprarrenais são pouco comuns. Com exceção da tuberculose e da paracoccidioidomicose (ver Capítulo 34), são raras as inflamações que causam destruição glandular a ponto de provocar hipocorticalismo; preservação de um décimo da glândula é suficiente para suprir as exigências do organismo. Antigamente, a tuberculose era a causa mais comum de insuficiência crônica da suprarrenal, mas hoje representa apenas 10 a 15% dos casos. A tuberculose adrenal apresenta-se em forma nodosa ou nódulo-caseosa, é secundária à tuberculose pulmonar e associa-se a outras localizações (urogenital, óssea etc.). Histoplasmose também pode provocar destruição extensa das suprarrenais.

Suprarrenais no estresse

Nos estados de estresse há, inicialmente, intensa depleção lipídica das células claras da zona fasciculada, que se transformam em campactas (Figura 29.52). A depleção não é uniforme, faltando em algumas áreas ou estendendo-se até a glomerulosa, cuja estrutura é mantida. Por vezes, ilhotas de células claras são circundadas por compactas, ou vice-versa. Essa adaptação corresponde às primeiras 8 a 24 h de estresse. Se o indivíduo falece, as suprarrenais têm tamanho próximo do normal, peso diminuído, com predomínio das células compactas, marginadas por sinusoides alargados e repletos de hemácias; se sobrevive e se o estresse persiste por duas ou três semanas, há reposição de lipídeos, seguida de hiperplasia difusa ou nodular compensatória até que uma segunda depleção lipídica ocorra no período de exaustão. Nessa fase, a glândula apresenta necrose focal, congestão e hemorragia. Depleção e reposição de lipídeos associados a hiperplasia dão à glândula aspectos macro e microscópico variegados, muito semelhantes ao das fases iniciais do estresse, diferindo pelo aumento de peso e, de regra, diminuição dos espaços sinusoidais. Tais alterações podem ser resumidas da seguinte forma: a LDL adrenal suprime a enzima HMGCoA redutase (com diminuição na síntese de colesterol, mas com aumento dos depósitos de ésteres de colesterol, tudo controlado pelo ACTH) e as enzimas colesterol-esterase e colesterol-sintase. Portanto, pode haver quadros anatômicos superponíveis, embora estejam em estados funcionais diferentes. Esses achados têm grande importância nas correlações anatomoclínicas. Em outros animais, há estudos que mostram hipertrofia da medular junto com hiperplasia da cortical.

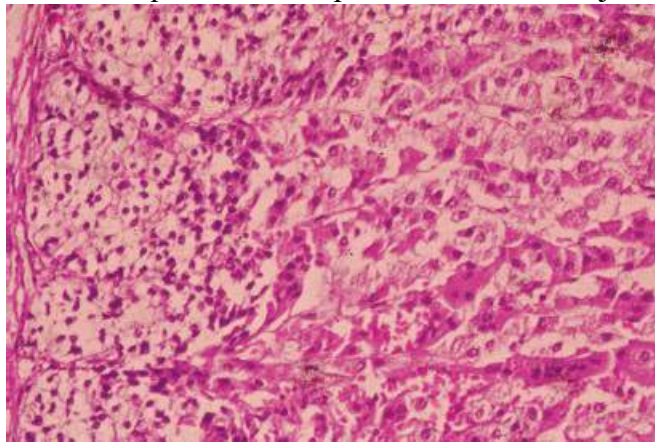



Figura 29.52 Cortical da suprarrenal no estresse. Predominam células com-pactas, por depleção lipídica.

Mielolipoma

Mielolipoma refere-se a uma lesão benigna pseudoneoplásica caracterizada pela formação de tecidos hematopoético e adiposo metaplásicos em resposta a necrose, infecção ou estresse. A lesão é em geral solitária, mede milímetros a 2 cm, tem consistência sólida e apresenta proporção variada de componentes hematopoético e adiposo. O volume da glândula pode aumentar se ocorrer hemorragia, originando manifestações clínicas (Figura 29.53).

Hiperplasias

Hiperplasia congênita

Em condições normais, as lipoproteínas circulantes, ricas em colesterol, ligam-se a receptores na membrana plasmática, penetrando nas células corticais por endocitose regulada pelo ACTH. No citoplasma, são esterificadas em ácidos graxos e utilizadas na esteroidogênese. Em uma primeira fase, os ésteres são hidrolisados a colesterol livre no citosol e na membrana interna das mitocôndrias, fenômeno também coordenado pelo ACTH.

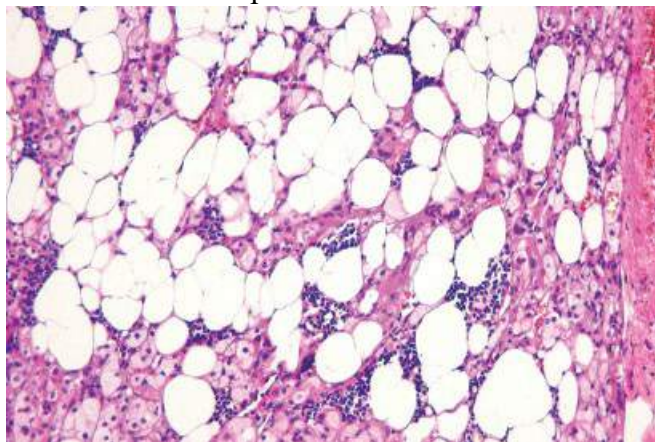



Figura 29.53 Mielolipoma da suprarrenal: tecidos hematopoético e adiposo na intimidade da cortical.

Colesterol e diversas enzimas da família das oxidases P450, sob estímulo do ACTH e do sistema renina-angiotensina, iniciam a esteroidogênese. Quando existem defeitos em genes que codificam enzimas envolvidas no processo, há redução na produção do cortisol, aumento compensatório do ACTH, hiperplasia difusa da cortical das suprarrenais e incremento na biossíntese de alguns esteroides, principalmente andrógenos, por estimulação de vias metabólicas não acometidas.

Hiperplasia congênita das suprarrenais é entidade pouco frequente e tem herança autossômica recessiva. As formas mais conhecidas são:

- *Deficiência de 20-hidroxilase (colesterol-desmolase)*. A falta da enzima impede a formação de todos os esteroides adrenais e gonadais. A anomalia foi descrita por Prader, que observou glândulas muito aumentadas de volume e carregadas de colesterol, constituindo a hiperplasia lipoide. Crianças com cariótipo 46XY e deficiência dessa enzima apresentam genitália externa feminina e ductos genitais masculinos, constituindo uma forma de pseudo-hermafroditismo masculino. A ambiguidade no gênero genético masculino sugere concomitância com deficiência testicular. Pacientes do gênero feminino apresentam desenvolvimento genital normal. Os pacientes têm 17KS e 17OH urinários baixos e não respondem a estímulo pelo ACTH. A sobrevivência curta dessas crianças não permitiu estudos bioquímicos mais detalhados. O tratamento consiste em reposição de glicocorticoides, mineralocorticoides e, se a sobrevida o permitir, estrógenos e progestágenos. O diagnóstico diferencial deve ser feito com hipoplasia adrenal congênita
- *Deficiência de 3β-hidroxiesteroide desidrogenase*. Caracteriza-se por deficiência de cortisol, aldosterona e esteroides sexuais, levando a pseudo-hermafroditismo masculino ou feminino, além de perda salina, que põe em risco a vida dos pacientes. No gênero feminino, promove discreta hipertrofia do clitóris e, no masculino, simula o feminino virilizado, fenômenos atribuíveis à hipersecreção de andrógenos adrenais fracos, como a de-hidroepiandrosterona (DHEA), que é incapaz de induzir o desenvolvimento completo da genitália masculina. A relação entre 17OH pregnenolona/cortisol basal e após estímulo é discriminadora dos portadores
- *Deficiência de 17β-hidroxilase*. Caracteriza-se por taxas plasmáticas baixas de glicocorticoides e de esteroides sexuais e níveis aumentados de ACTH, corticosterona e desoxicorticosterona (DOCA). Pacientes geneticamente masculinos apresentam genitália externa ambígua, enquanto no gênero feminino a genitália externa é normal, ocorrendo hipogonadismo por ocasião da puberdade. O aumento de DOCA leva a retenção de sódio, perda de potássio, alcalose hipopotassêmica, hipertensão arterial, diminuição da atividade de renina plasmática e de aldosterona
- *Deficiência de 21-hidroxilase*. É a forma mais comum, correspondendo a 90 a 95% das hiperplasias adrenais congênitas. Caracteriza-se por síntese diminuída de cortisol e de aldosterona e aumento dos níveis de DHEA e de 17β- hidroxiprogesterona, com consequente aumento dos 17KS e pregnanotriol urinários. Nas formas graves, existe virilização precoce, levando os fetos do gênero feminino à masculinização da genitália externa; há fusão parcial das dobras labioescrotais e hipertrofia acentuada do clitóris (Figura 29.54). Em 30% dos casos, existe acentuado bloqueio mineralocorticoide, com perda de sódio, desidratação grave, hipotensão e hiper-reninemia. No gênero masculino, além dos mesmos defeitos metabólicos, acrescenta-se macrogenitossomia. Este achado nem sempre é valorizado pelos pais, passando, às vezes, despercebido até ao próprio médico, sendo talvez um dos motivos para explicar a baixa incidência da doença, pois a ausência de ambiguidade genital dificulta o diagnóstico. O exame físico demonstra discrepância entre o tamanho e a consistência testiculares e o desenvolvimento das características sexuais secundárias (pênis e pelos pubianos)
- *Deficiência de 11β-hidroxilase*. Existe diminuição na síntese de cortisol e de aldosterona, redução na atividade da renina plasmática e aumento de 11-desoxicortisol, DOCA e ACTH. Assim se explicam hiperplasia das suprarrenais, virilismo e hipertensão arterial.

Quando há defeitos na síntese de seus hormônios, as suprarrenais tornam-se aumentadas de volume e peso, oscilando entre 40 e 50 g cada glândula; a cor é amarelada e a superfície externa é cerebriforme. Ao microscópio, a estratificação celular é normal qualquer que seja a enzima deficiente, havendo nítido predomínio de células compactas sobre as claras, que são ocasionais. Em crianças, o citoplasma não apresenta pigmentação, ao passo que em adultos é pigmentado e fucsinófilo. Infiltrado linfocitário está frequentemente presente. A camada glomerulosa é espessa e por vezes apresenta gigantócitos. A forma lipoide constitui exceção, pois é representada por células repletas de colesterol, com aspecto claro, de permeio com células compactas.

Figura 29.54 Hiperplasia congênita da suprarrenal. Hipertrofia do clitóris.

Hiperplasia adquirida

Na maioria dos casos, hiperplasia da suprarrenal é secundária a adenoma hipofisário produtor de ACTH; mais raramente, por outras neoplasias que sintetizam essa substância (secreção ectópica de ACTH) ou CRF (*corticothropin releasing factor*). Hiperplasia adquirida pode ser nodular, difusa ou maciça.

A *hiperplasia adquirida difusa* representa uma das causas mais comuns da síndrome de Cushing (ver adiante), sendo encontrada também em outras disfunções da cortical da suprarrenal. A avaliação macroscópica de hiperplasia difusa muitas vezes é imprecisa. Na doença de Cushing, por exemplo, a suprarrenal pode ter peso normal ou aumentado. Em neoplasias neuroendócrinas (como no carcinoma broncopulmonar de pequenas células, ver Capítulo 14), que produzem ACTH, o aumento volumétrico da suprarrenal costuma ser muito pronunciado, cada glândula chegando a pesar 12 a 20 g. Mais imprecisa ainda, e muitas vezes impossível, é a avaliação do estado funcional da glândula (hiperfunção) a partir apenas do quadro morfológico. Mesmo o exame microscópico nem sempre fornece indicações seguras. Por outro lado, mesmo na hiperplasia difusa com aumento volumétrico e ponderal, a glândula não apresenta os achados comuns de hiperplasia que aparecem em outros órgãos, inclusive endócrinos, (p. ex., tireoide e hipófise), como papilas, novos cordões ou massas celulares, como ocorre às vezes na hipófise; na hiperplasia adrenal, a arquitetura fica conservada. Dois elementos sugerem o diagnóstico histológico de estado hiperplásico e hiperfuncionante: aumento da espessura da cortical, especialmente da fasciculada e/ou da reticular, e, em certos casos, aumento numérico das células compactas, com diminuição do número das claras, da fascicular. A arquitetura das três zonas, no entanto, é conservada. Existem também casos de hipercorticalismo sem quadro histológico de hiperplasia, ocorrendo síntese e liberação rápidas de cortisol por causa de *turnover* aumentado.

Na suprarrenal hiperestimulada por ACTH, surgem células compactas, semelhantes ou iguais às da zona reticular, que se insinuam e ocupam parte da zona fasciculada, por vezes quase toda, permanecendo número escasso de células claras junto à glomerular (os achados histológicos na doença de Cushing e na síndrome adrenogenital serão descritos adiante). No hiperaldosteronismo, pode não existir hiperplasia; quando presente, é pouco pronunciada e atinge a camada glomerulosa. Sendo diminuta a quantidade de hormônios esteroides contidos na cortical (29 μg/g de parênquima), sua demonstração histoquímica não é possível, devendo o diagnóstico de hiperplasia basear-se nos elementos macro e microscópicos comentados anteriormente.

Hiperplasia adquirida nodular resulta em excesso de hormônios muito menos frequentemente do que a difusa, mas é responsável por 15% dos casos de síndrome de Cushing e de alguns casos de aldosteronismo primário (Figura 29.55). Além disso, nódulos hiperplásicos têm sido relacionados com o envelhecimento da glândula e com arteriosclerose.

Nódulos corticais são encontrados com grande frequência na população, sendo algumas vezes difícil ou impossível a distinção entre nódulo hiperplásico e nódulo adenomatoso (ver adiante). Mediante análise morfológica e funcional cuidadosa, os nódulos podem ser classificados como funcionantes e não funcionantes. *Nódulos não funcionantes* são geralmente microscópicos ou têm diâmetro máximo de 2 a 3 mm; situam-se na cortical, em geral na zona subcapsular. São constituídos exclusivamente por células da cortical, com predominância de células claras da fasciculada. Quase sempre múltiplos e geralmente bilaterais, seu achado à necrópsia é relativamente comum, mas a incidência varia em diversas estatísticas, dependendo do tamanho do nódulo, do fato de ter sido examinada toda a suprarrenal ou parte dela e da idade do paciente. Tais nódulos não se relacionam com hipercorticalismo e nem provocam aumento volumétrico apreciável da glândula. Embora indicados como hiperplásicos, é duvidoso se representam hiperplasia verdadeira e se têm atividade secretora.

Figura 29.55 Hiperplasia macronodular das suprarrenais. Síndrome de Cushing independente de ACTH.

Tais nódulos são capazes de produzir esteroides e de responder ao ACTH *in vitro*, mas não exercem ação expressiva e não respondem ao ACTH *in vivo*. É provável que apenas armazenem colesterol em suas células claras e que não tenham significado de hiperfunção. Há evidências de que a frequência desses nódulos aumenta com a idade, particularmente em indivíduos com hipertensão arterial e outras doenças cardiovasculares. Parece seguro que tais nódulos se associam ao processo de envelhecimento normal da glândula; mais precisamente, seriam consequência de alterações na irrigação da suprarrenal, provocadas por lesões de suas artérias, com isquemia e atrofia; não se sabe, porém, se representam hiperplasia compensadora a esses processos. Com o grande desenvolvimento dos meios de diagnóstico por imagem, é de fundamental importância que o clínico tenha conhecimento desses nódulos e explore alternativas clinicolaboratoriais antes de indicar procedimentos cirúrgicos desnecessários. Nódulos não funcionantes, causadores de aumento relativamente considerável da glândula, são encontrados às vezes em casos de hipercorticalismo; trata-se, todavia, de associação incidental.

Nódulos funcionantes constituem verdadeira hiperplasia nodular. Tal diagnóstico justifica-se quando existem um ou mais nódulos visíveis a olho nu, frequentemente com diâmetro de 2,0 a 2,5 cm. Os nódulos projetam-se nos polos da glândula ou alojam-se em sua intimidade. São geralmente bilaterais, compostos por células claras, dispostas em ácinos ou cordões. A cortical contígua mostra hiperplasia difusa, mas é normofuncionante nos nódulos não funcionantes e atrófica nos adenomas secretores de cortisol. Nos nódulos funcionantes, a microscopia eletrônica mostra aumento do tecido conjuntivo perivascular, com acúmulo de material semelhante a membrana basal entre o endotélio e as células do nódulo. Como se vê, o diagnóstico de nódulo funcionante depende de vários elementos: volume, aspecto da cortical adjacente, achados ultraestruturais e quadro clinicolaboratorial.

Segundo alguns, hiperplasia difusa e hiperplasia nodular são expressões morfológicas diversas de uma mesma condição. Outros consideram autônomos os nódulos funcionantes, com base na falta de supressão pela dexametasona e nos níveis plasmáticos normais ou baixos de ACTH. Contra essa interpretação depõem a hiperplasia da cortical restante e o achado de elevação plasmática de ACTH.

Na *hiperplasia adrenal macronodular primária maciça* ou *hiperplasia macronodular ACTH-independente*, as suprarrenais têm peso médio maior do que nas hiperplasias habituais, podendo exceder 60 g individualmente. A lesão é bilateral e não parece associada a estímulo de ACTH, hipofisário ou ectópico; os níveis séricos de ACTH são muito baixos ou indetectáveis.

Trata-se de doença incomum, responsável por < 2% dos casos de síndrome de Cushing. A doença apresenta-se sob duas formas: (a) esporádica; (b) familial, com herança autossômica dominante. A lesão é bilateral e, ao contrário das demais hiperplasias, não preserva a arquitetura da glândula normal, formando-se, em alguns casos, grande número de nódulos de tamanhos variados, desde microscópicos até com 3,5 cm de diâmetro. Entre os nódulos, o parênquima remanescente não é atrófico, havendo equilíbrio entre células claras e compactas. A patogênese é desconhecida. No entanto, como células produtoras de ACTH podem existir em suprarrenais normais, é possível que tais células exerçam efeito parácrino sobre as células adjacentes e que, quando proliferadas, promovam hiperplasia maciça da cortical. A Figura 29.56 ilustra um caso de hiperplasia de células secretoras de ACTH associada a hiperplasia macronodular e síndrome de Cushing em que se identificou mutação no gene *ARMC5*, provável gene supressor de tumor.

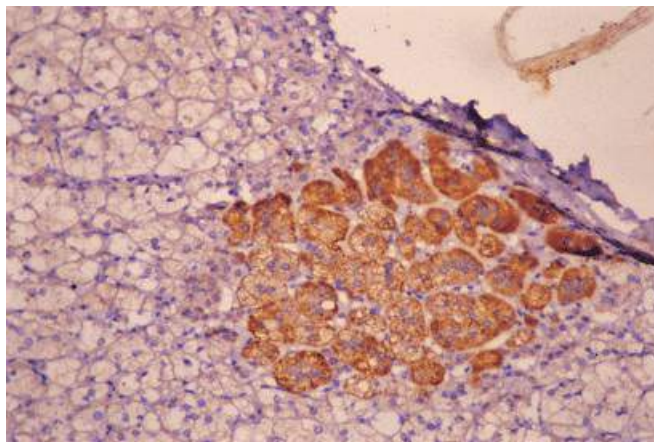



Figura 29.56 Hiperplasia da suprarrenal com ilhota de células produtoras de ACTH (imuno-histoquímica). (Cortesia da Dra. Maria Adelaide Pereira, São Paulo-SP.)

Doença adrenocortical nodular pigmentar

Trata-se de afecção rara (72 casos descritos desde 1949), podendo causar síndrome de Cushing. Alguns pacientes têm história familiar; outros apresentam o chamado complexo de Carney, que compreende várias anormalidades, entre elas: (a) lesões mixomatosas no coração, na pele e na mama; (b) manchas mucocutâneas pigmentadas, lentiginosas e nevos azuis; (c) neoplasias genitais, como tumor de células de Sertoli calcificante de células grandes, tumor de células de Leydig e de restos embrionários adrenocorticais no testículo; (d) tumores hipofisários produtores de hormônio de crescimento.

As suprarrenais têm tamanho normal ou discretamente diminuído, embora possa haver casos com volume bastante aumentado, chegando a 13 g. Macroscopicamente, encontram-se nódulos de coloração negro-amarelada na cortical e nos tecidos extracapsulares (Figura 29.57 A). Microscopicamente, os nódulos são separados por parênquima normal ou atrófico e são constituídos por células claras ou compactas, podendo ou não ter pigmento de lipofuscina em seu citoplasma (Figura 29.57 B). Os núcleos são grandes e apresentam nucléolos proeminentes. A estratificação das células é anárquica, tendo células claras na região perimedular e compactas na periferia, simulando distorção da estrutura cortical. Figuras de mitose são raras.

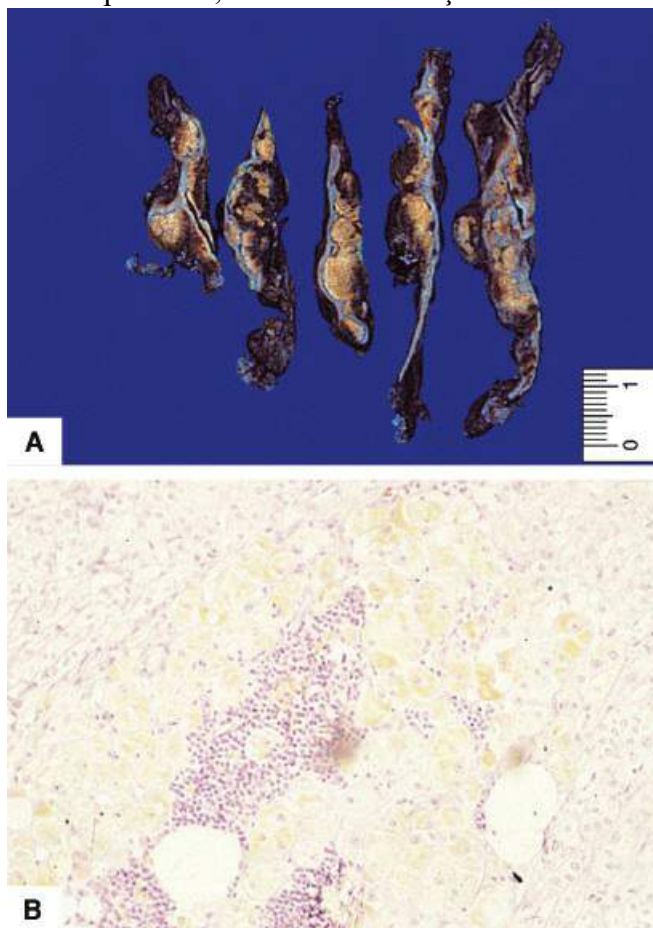



Figura 29.57 Doença nodular pigmentar. **A.** Aspecto macroscópico. Nódulos de tamanhos variados, negro-amarelados. **B.** Aspecto microscópico, mostrando células pigmentadas.

■ Neoplasias

As neoplasias adrenocorticais primárias originam-se de células epiteliais, constituindo adenomas e adenocarcinomas. Ambos podem ser funcionantes ou não funcionantes, os primeiros responsáveis por manifestações clínicas e/ou laboratoriais

relacionadas com o hormônio produzido. Embora pouco frequentes, a incidência dessas neoplasias é alta na região Sudeste do Brasil, onde se estima ser 10 a 15 vezes maior do que a incidência mundial. A distribuição etária é bimodal, com o primeiro pico antes dos 5 anos e o segundo entre a quarta e a quinta décadas. Mutação germinativa que resulta na substituição de arginina por histidina na posição 337 (Arg337His) no domínio de tetramerização da proteina p53 foi encontrada em 76% das crianças e em 14% dos adultos com tais neoplasias no Brasil. Tal mutação é herdada e aparentemente aumenta a predisposição desses tumores na infância, mas não é determinante do seu comportamento biológico.

O diagnóstico diferencial entre neoplasia cortical benigna (adenoma) e maligna (adenocarcinoma) nem sempre é fácil. Para a distinção entre elas, o *escore de Weiss* tem sido aplicado na rotina diagnóstica com bons resultados em lesões de adultos. O escore de Weiss avalia nove elementos histológicos, que recebem 1 ponto cada. São eles: (1) alto grau nuclear – graus 3 ou 4 segundo os critérios de Fuhrman para os carcinomas de células renais; (2) índice mitótico > 5/50 campos de grande aumento; (3) mitoses atípicas; (4) menos de 25% de células claras; (5) arquitetura difusa em mais de um terço do tumor; (6) necrose confluente; (7) invasão de estruturas venosas; (8) invasão de estruturas sinusoidais; (9) invasão capsular (Figura 29.58). Escore igual ou superior a 3 indica malignidade. Tendo-se em consideração como padrão-ouro a ocorrência de metástases, a sensibilidade e a especificidade desse escore são, respectivamente, 96% e 100%; a reprotutibilidade interobservador também é muito boa (r = 0,94). Ainda assim, casos limítrofes são problemáticos, justificando a procura de marcadores moleculares que identifiquem melhor esse grupo de pacientes, a fim de que seja definido o melhor esquema terapêutico para cada caso.

Em crianças, o diagnóstico diferencial entre adenoma e carcinoma é ainda mais difícil, não existindo nenhum marcador seguro que permita essa distinção, a não ser a presença de metástases em lesões malignas. Os seguintes achados ajudam nesse diagnóstico: (1) peso do tumor acima de 400 g; (2) tamanho maior que 10,5 cm; (3) extensão periadrenal e para órgãos adjacentes; (4) invasão da veia cava; (5) invasão de outras veias; (6) invasão capsular; (7) necrose; (8) > 15 mitoses por 20 campos de grande aumento; (9) mitoses atípicas. Quando até dois desses elementos estão presentes, sugere-se benignidade; três deles significam diagnóstico indeterminado; quatro ou mais sugerem malignidade.

Na distinção entre adenocarcinoma cortical e feocromocitoma (da medular), a imuno-histoquímica com marcadores neuroendócrinos (cromogranina), proteína S100 (células sustentaculares), ceratinas de baixo peso molecular, inibina, calretinina, melan A e fator esteroidogênico 1 (SF1) (os quatro últimos marcadores de neoplasias suprarrenais) é útil e definidora na grande maioria dos casos.

Adenoma

Os adenomas formam nódulos esferoidais bem circunscritos, às vezes encapsulados completa ou incompletamente, geralmente únicos, que se alojam na cortical e a comprimem (Figura 29.59 A). Os tumores têm volume e peso variáveis e, na maioria dos casos, apresentam diâmetro de 2 a 4 cm. Os adenomas associados a hiperaldosteronismo são, em geral, pequenos. O quadro histológico varia conforme se trate de adenoma funcionante ou não funcionante.

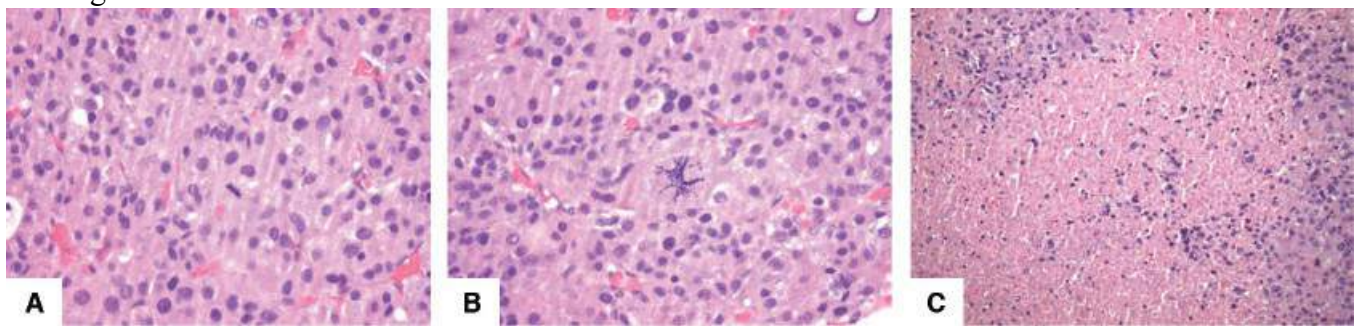



Figura 29.58 Características histológicas que favorecem comportamento maligno em neoplasias adrenocorticais em adultos. **A.** Atividade mitótica > 5/50 campos de grande aumento. **B.** Mitoses atípicas. **C.** Necrose confluente.

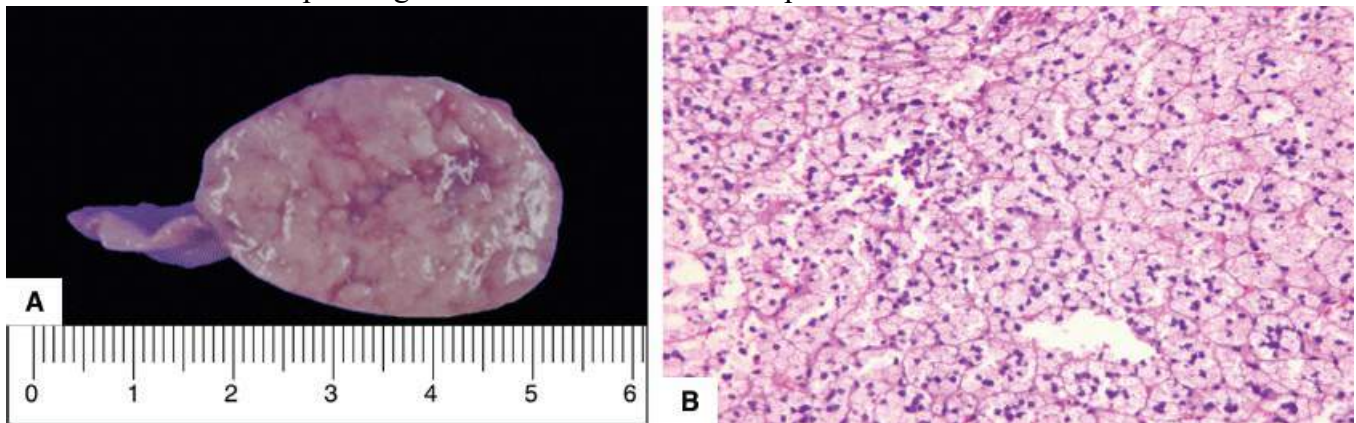



Figura 29.59 Adenoma da cortical da suprarrenal. **A.** Aspecto macroscópico, mostrando nódulo bem delimitado. **B.** Aspecto microscópico. Notar o predomínio de células claras.

Os *adenomas não funcionantes*, os mais comuns, são constituídos predominantemente por células claras, semelhantes às da zona fasciculada, cheias de lipídeos (colesterol) e desprovidas, pelo menos em grande parte, de atividade hormonal (Figura 29.59 B). Por causa de seu alto teor de colesterol e lipocromo, esses adenomas têm cor amarela, às vezes como enxofre. Adenomas com esse aspecto, porém, são encontrados em alguns casos de síndrome de Conn (aldosteronismo primário; ver adiante), o que parece indicar que possuem capacidade endócrina e que as características macro e microscópicas apontadas nem sempre são suficientes para se distinguir um adenoma não funcionante de outro funcionante.

Os *adenomas funcionantes* apresentam-se em geral como nódulos compactos, de cor variada, vermelho-acastanhada, e com zonas ou estrias amareladas; a consistência é firme, por vezes carnosa. Predominam as células compactas, como as encontradas após estimulação pelo ACTH ou no estresse; em algumas regiões, dispõem-se em arranjos alveolares, irregulares e pequenos. Com frequência, contêm grânulos de lipofuscina; quando estes são muito abundantes, conferem ao tumor cor castanho-escura (adenoma negro). Não faltam, porém, ninhos de células claras. Certos adenomas secretores de aldosterona são formados por células que lembram as da camada glomerular, com citoplasma escasso e poucos lipídeos. São comuns certo polimorfismo celular, células gigantes e núcleos bizarros, tornando difícil ou impossível o diagnóstico diferencial com adenocarcinoma. Nos tumores volumosos, algumas áreas tornam-se isquêmicas e surgem focos de necrose, hemorragia e pseudocistos.

Os adenomas funcionantes acompanham-se de hipotrofia da cortical restante da mesma glândula e da suprarrenal contralateral, por causa da supressão da liberação de ACTH pela hipersecreção autônoma (pelo adenoma) de cortisol. Aumento de cortisol e tipo de células que formam o tumor são elementos que diferenciam adenoma não funcionante (sem hipotrofia da cortical) de adenoma funcionante. Em certo número de casos de hiperaldosteronismo idiopático, contudo, além de adenoma funcionante encontra-se hiperplasia da cortical. Isso indica que os sinais histológicos para julgar a atividade do adenoma (e dos nódulos hiperplásicos) podem ser falhos. Segundo alguns, esse fato indica também que hiperplasia e adenoma não representam entidades diversas, mas graus diferentes do mesmo processo em resposta a determinado estímulo.

Adenocarcinoma

Adenocarcinoma da suprarrenal é lesão pouco frequente, podendo surgir em qualquer idade, desde a infância até a velhice. O tumor tem forma arredondada e mede 7 a 20 cm de diâmetro (Figura 29.60 A); às vezes, a forma é irregular, seguindo o trajeto da veia cava ou envolvendo o rim. Microscopicamente, o quadro é variado: em alguns casos, o tumor é muito semelhante ao adenoma. Em outro extremo, existe a forma anaplásica, cujas células mostram grande pleomorfismo, núcleos bizarros e mitoses atípicas (Figura 29.60 B).

O adenocarcinoma é classificado em quatro estádios. No estádio I, a neoplasias mede até 5 cm em seu maior eixo, ao passo que no II tem mais de 5 cm de diâmetro. Em ambos, linfonodos, estruturas adjacentes e órgãos a distância estão livres de metástases. Nos estádios III e IV, a neoplasia pode ter qualquer tamanho. No III, há invasão de linfonodos ou de estruturas adjacentes ou invasão da veia renal ou da veia cava inferior, mas sem metástases a distância; quando estas estão presentes, trata-se do estádio IV. As metástases são mais frequentes nos linfonodos regionais, no fígado e nos pulmões.

Oncocitoma

Oncocitoma é neoplasia rara na suprarrenal. Trata-se de tumor não funcionante e geralmente benigno. Macroscopicamente, a lesão é formada por nódulo arredondado com menos de 20 cm. Microscopicamente, o tumor é constituído por células oncocíticas com citoplasma eosinófilo, levemente granular pelo excesso de mitocôndrias; as células dispõem-se em arranjo alveolar, sólido ou trabecular. O oncocitoma pode ser benigno ou maligno. Este é diagnosticado quando existem mais de cinco mitoses por 50 campos de grande aumento, invasão venosa ou mitoses atípicas. Quando o tumor mede mais de 10 cm ou pesa mais de 200 g, apresenta invasão capsular ou sinusoidal e tem necrose, o diagnóstico de malignidade é provável. Quando nenhum desses elementos de malignidade está presente, trata-se de oncocitoma benigno.

Neoplasias metastáticas

Metástases nas suprarrenais, que não são raras, podem ocorrer tanto na cortical como na medular. Qualquer neoplasia maligna pode metastatizar nas suprarrenais, sendo o câncer broncopulmonar a principal origem. Seguem-se câncer da mama, melanomas cutâneo e do globo ocular, carcinomas gástrico e da tireoide. As metástases formam massas bilaterais, com diâmetro médio de 2,5 cm, situando-se inicialmente na medular. Raramente, as metástases chegam a produzir sinais de insuficiência suprarrenal, pois a evolução da neoplasia primária leva o paciente à morte antes que isso aconteça.

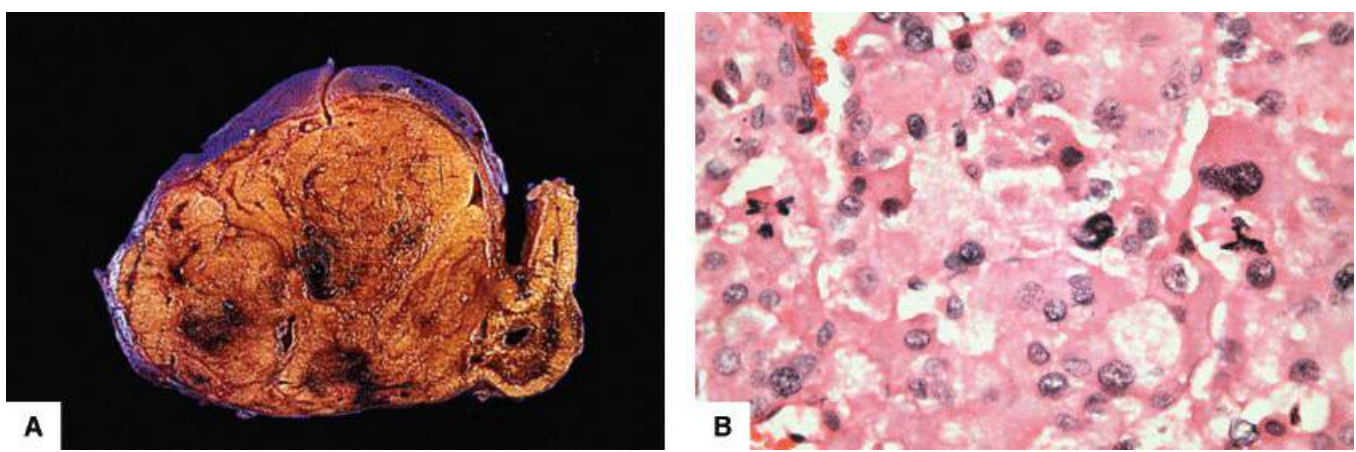



Figura 29.60 Adenocarcinoma da cortical da suprarrenal. **A.** Aspecto macroscópico. **B.** Quadro microscópico, mostrando atipias variadas e células multinucleadas.

■ Hipocorticalismo

Insuficiência da cortical da suprarrenal (hipocorticalismo) pode ser aguda ou crônica. Uma e outra podem ser primárias (doenças da própria suprarrenal) ou secundárias (resultantes de insuficiência do eixo hipotalâmico-hipofisário e consequente redução de ACTH). Na forma secundária, incluem-se: (a) hipotrofia iatrogênica da suprarrenal pelo uso prolongado de corticosteroides e, portanto, decorrrente da supressão do ACTH: (b) hipotrofia secundária a lesões hipofisárias (tumores, síndrome de Sheehan etc.), em que coexiste acometimento de outras glândulas endócrinas.

Insuficiência aguda

Insuficiência suprarrenal aguda ocorre após retirada cirúrgica das suprarrenais, no curso de doenças toxi-infecciosas agudas ou durante terapia com corticosteroides: indivíduos submetidos a tratamento prolongado com corticoides podem ser vítimas de crises agudas de hipocorticalismo, às vezes fatais. Insuficiência cortical pode surgir também em pacientes com hipocorticalismo crônico, quando existe algum fator que cause estresse ou aumento súbito da demanda de esteroides suprarrenais pelo organismo.

A causa mais comum de hipocorticalismo agudo é necrose/hemorragia maciça da suprarrenal, como na *síndrome de Waterhouse-Friderichsen*, associada classicamente a meningococcemia mas que pode ser causada também por outras infecções, como *Pseudomonas*, *Staphylococus aureus* e *Haemophilus influenza*. Os mecanismos envolvidos incluem coagulação intravascular disseminada resultante de infecção ou de agressão endotelial de pequenos vasos por produtos bacterianos ou inflamatórios. O quadro clínico instala-se subitamente, com febre seguida de hemorragias petequiais difusas (estado purpúrico), queda da pressão arterial, colapso circulatório e cianose intensa; a evolução é rápida, levando à morte em horas ou em 2 a 3 dias.

Além dessa síndrome, hemorragia da suprarrenal em recém-nascidos pode ser decorrente de tocotraumatismo, anóxia, asfixia e outras agressões perinatais, além de hiperplasia congênita das glândulas com bloqueio da síntese de cortisol. Em adultos, hemorragia adrenal deve-se sobretudo a tratamento com anticoagulantes, traumatismos e neoplasias. Nesses casos, surgem dor abdominal repentina, hipoglicemia e colapso circulatório; faltam, porém, a síndrome purpúrica e a cianose características da síndrome de Waterhouse-Friderichsen. Na insuficiência aguda da cortical, o paciente entra em choque, com hipovolemia, hipotensão, taquicardia, náuseas, vômitos, desidratação, fraqueza extrema, hipoglicemia, palidez ou cianose e, por vezes, dor abdominal.

Insuficiência crônica

O hipocorticalismo crônico pode ser primário (lesões destrutivas da cortical da suprarrenal) ou secundário a lesões da região hipotalâmico-hipofisária ou da hipófise (parte do quadro de hipopituitarismo). No hipocorticalismo primário, as suprarrenais não respondem mais à estimulação pelo ACTH, e a injeção desse hormônio não provoca aumento da taxa de cortisol no sangue, representando este teste prova segura do diagnóstico dessa condição.

Doença de Addison

A doença de Addison representa a forma típica, clássica, de hipocorticalismo primário, descrita por Addison em 1856. O quadro caracteriza-se por início insidioso e evolução lenta. Trata-se de condição rara que atinge igualmente os dois gêneros; predomina entre 30 e 55 anos de idade, sendo pouco frequente antes dos 15 anos e em pessoas idosas.

A doença de Addison é causada por todas as condições que levam a destruição lenta das suprarrenais, qualquer que seja a sua natureza. Para que a doença se manifeste, é necessária destruição de mais de 90% do parênquima glandular. No passado, a causa mais comum de destruição da suprarrenal era a tuberculose; atualmente, sua causa principal é atrofia idiopática da cortical, já descrita. No Brasil, outra causa é a paracoccidioidomicose (ver Capítulo 34). Causas raras são amiloidose, adrenoleucodistrofia (ver Capítulo 26), tumores metastáticos e histoplasmose.

A doença manifesta-se com astenia, perda de peso, hipoglicemia, hipotensão postural, distúrbios gastrointestinais,

alterações mentais, queda de pelos axilares e pubianos, fadiga e hiperpigmentação progressiva da pele e das mucosas. O último sinal constitui, por vezes, um dos aspectos mais característicos da doença, podendo ser precoce, antecipando-se aos demais sinais. Encontram-se níveis baixos de cortisol, de aldosterona e de andrógenos urinários e plasmáticos; encontram-se ainda ACTH elevado, hiponatremia, hipoglicemia, hipersensibilidade à insulina, anemia e incapacidade de eliminar a sobrecarga de água. A relação Na/K (cerca de 30/1) cai para próximo de 20/1, cifra considerada índice de gravidade da doença.

Hipocorticalismo em recém-nascidos

As causas desse tipo de insuficiência já foram comentadas (hemorragia por tocotraumatismo etc.). Formas especiais de insuficiência aparecem na hiperplasia congênita da cortical acompanhada de deficiência enzimática. As formas mais conhecidas são duas, ambas muito raras: (1) deficiência da 20-hidroxilase, que corresponde à chamada hiperplasia congênita lipoide da cortical. É forma grave de bloqueio da síntese de cortisol, andrógenos e aldosterona. A genitália, em ambos os gêneros, é do tipo feminino, sendo comum retardo do desenvolvimento corporal; no gênero masculino, há criptorquidia; (2) deficiência de 3-desidrogenase, em que fica comprometida toda a função cortical. A síndrome resultante (*síndrome de Bongiovanni*) caracteriza-se por genitália ambígua em ambos os gêneros. Na maioria dos casos, há perda salina intensa.

■ Hipercorticalismo

Em cada síndrome predominam os efeitos da alteração de um grupo de hormônios corticais, embora possam coexistir distúrbios de outro grupo de corticosteroides. Há também síndromes mistas, causadas por anormalidades de mais de um grupo de hormônios.

Síndrome de Cushing

Síndrome de Cushing corresponde a qualquer condição em que há aumento de glicocorticoides circulantes. Nesse contexto, existem duas situações: (1) aumento na síntese de glicocorticoides pelas suprarrenais; (2) administração exógena de glicocorticoides (iatrogênica), correspondendo esta à maioria dos casos da síndrome. Na primeira, existem duas possibilidades: (a) aumento de ACTH circulante provocado por: (i) lesões hipofisárias que produzem ACTH, principalmente adenomas secretores; (ii) outras neoplasias de órgãos não endócrinos que produzem ACTH (manifestação paraneoplásica). Excesso de ACTH leva a hiperplasia e hiperfunção das suprarrenais (dependente de ACTH); (b) hiperprodução de glicocorticoides por hiperplasia, adenoma ou adenocarcinoma da suprarrenal (independente de ACTH). Em sua descrição inicial, Cushing associou a síndrome a adenoma da hipófise. Em reconhecimento, quando a causa do hipercorticalismo suprarrenal está localizada na hipófise, fala-se em *doença de Cushing*. Esta acomete predominantemente mulheres na terceira e quarta décadas de vida, embora possa ocorrer também em crianças.

Numerosas são, portanto, as causas da síndrome de Cushing. Hiperplasia bilateral da cortical da suprarrenal secundária a adenoma ou microadenoma da adeno-hipófise é encontrada em 60 a 70% dos casos de doença de Cushing. Tumores de outros órgãos produtores de ACTH ou de produtos com ação semelhante à desse hormônio (sobretudo carcinoma de pequenas células do pulmão) respondem por outros 10 a 15% dos casos. Com elevação do ACTH, surge hiperplasia da suprarrenal, que se caracteriza por aumento da zona reticular, cujas células compactas se insinuam na zona fascicular; as células desta são mais volumosas do que as normais. Em outros pacientes com a síndrome, a lesão adrenal corresponde a adenoma (10% dos casos) ou adenocarcinoma (15%) da suprarrenal, sem hiperprodução de ACTH. Em crianças, a distribuição é diferente: adenocarcinoma da cortical é mais frequente (50%), seguindo-se hiperplasia (35%) e adenoma (15%).

Na sua forma pura, as manifestações da síndrome de Cushing resultam do excesso de mineralo e glicocorticoides; na forma mista, coexistem sinais de hiperandrogenismo. A síndrome caracteriza-se por: (1) obesidade de distribuição peculiar, predominando na face (face em lua cheia), no pescoço e no tronco, poupando os membros; (2) estrias purpúricas ou violáceas na pele do abdome (simulando estrias gravídicas), esquimoses e acne; (3) hirsutismo, hipogonadismo e distúrbios sexuais (amenorreia em mulheres, impotência em homens); (4) osteoporose generalizada, fraturas patológicas; (5) hipertensão arterial em 85% dos casos; (6) fraqueza e atrofia musculares; (7) redução da tolerância à glicose, com tendência a diabetes; (8) transtornos emocionais variados, inclusive quadros psicóticos.

Laboratorialmente, encontra-se elevação dos níveis séricos ou urinários de cortisol, não suprimíveis pela dexametasona. Nas fases iniciais da doença, às vezes pode ser demonstrada perda do ritmo normal de liberação de cortisol. Alterações nos níveis de eletrólitos são encontradas principalmente nos casos com tumor da cortical. O ACTH plasmático é normal ou pouco elevado nos pacientes com hiperplasia bilateral das suprarrenais, muito elevado naqueles com tumores APUD produtores de ACTH, suprimido no carcinoma da suprarrenal e indetectável na hiperplasia de células produtoras de ACTH existentes na própria cortical das suprarrenais. Em 12% dos pacientes, desenvolvem-se policitemia, discreta neutrofilia, linfo e eosinopenia.

Aldosteronismo primário

Aldosteronismo primário (síndrome de Conn) caracteriza-se por hipertensão arterial, polidipsia, poliúria, debilidade muscular, cãibras, paralisias, tetania, alcalose hipopotassêmica, níveis elevados de aldosterona e baixos de renina. A doença surge entre 30 e 50 anos de idade, com maior frequência em mulheres. Em 90% dos casos, o substrato anatômico é um

adenoma da cortical com menos de 6 g e menor que 4 cm. O padrão histológico mais frequente é o de células claras, com núcleos vesiculosos, podendo haver pleomorfismo; outras vezes, coexistem células claras e compactas, constituindo a modalidade híbrida. Em cultura, essas células apresentam capacidade de sintetizar aldosterona, cortisol e/ou corticosterona. Hiperaldosteronismo primário pode resultar também de hiperplasia nodular. Nesta, predominam células claras, com núcleos hipercromáticos. Adenocarcinoma da suprarrenal, com grande volume e peso (até 2.000 g), é também causa da síndrome.

Aldosteronismo secundário

Excesso de aldosterona é encontrado em muitas circunstâncias (edema nefrótico, cirrose hepática, eclâmpsia, estados de desidratação e insuficiência cardíaca congestiva) que têm em comum queda do fluxo sanguíneo renal. Em consequência, surge hiperprodução de aldosterona mediada pelo sistema renina-angiotensina. Fala-se então em aldosteronismo secundário, que é muito mais frequente do que o primário. Aumento na secreção de aldosterona é provocado também por estrógenos (gestação, uso de anticoncepcionais etc.), por mecanismo não esclarecido. Hiperaldosteronismo secundário com elevação de renina foi registrado também no raro adenocarcinoma renal de células do aparelho justaglomerular. Como pseudo-hiperaldosteronismo é indicada uma síndrome em crianças caracterizada por perda salina pela urina, mesmo com níveis elevados de aldosterona e de renina plasmática. Supõe-se que resulte de ausência de resposta do epitélio dos túbulos renais à aldosterona.

Síndrome genitossuprarrenal

Também conhecida como *síndrome adrenogenital*, esta afecção atinge igualmente os dois gêneros e é transmitida por herança autossômica recessiva. A síndrome resulta da produção excessiva de andrógenos pelas suprarrenais, sendo hiperplasia congênita da cortical, adenoma e adenocarcinoma as lesões responsáveis. Hiperplasia congênita da cortical é a causa mais frequente das síndromes que se manifestam na infância, embora possam se tornar evidentes somente na idade adulta. Adenoma e adenocarcinoma são causas raras, no adulto, de síndromes virilizantes não associadas à síndrome de Cushing.

Síndrome de Bartter

Rara, a síndrome de Bartter ocorre em crianças e raramente em adultos. Caracteriza-se por hiperplasia do aparelho justaglomerular, com aumento da secreção de renina e angiotensina. Com isso, há estimulação das suprarrenais, que aumentam a secreção de aldosterona. Em consequência, surge alcalose hipopotassêmica, sem hipertensão arterial, sugerindo menor resposta vascular a essas substâncias pressóricas. Ao que se admite, há um distúrbio na reabsorção tubular renal de cloro e sódio e, secundariamente, de potássio. Em consequência da hipovolemia, há aumento de renina, angiotensina e aldosterona, acentuando mais ainda a perda de potássio. Simultaneamente, ocorre aumento na síntese de prostaglandina E_2 pelos rins, a qual produz igualmente elevação da secreção de renina. A ausência de hipertensão arterial decorre da ação de prostaglandinas ou, talvez, do sistema calicreína-cinina sobre as arteríolas sistêmicas, reduzindo sua sensibilidade à angiotensina II. As suprarrenais apresentam espessamento da cortical e volume aumentado, podendo adquirir arranjo nodular.

Medular

José Eymard Homem Pittella

A medular da suprarrenal não é essencial para a vida, nem se conhecem síndromes clínicas causadas por sua insuficiência. Aliás, os limites da real importância funcional da medular são de determinação difícil, porque, embora ela sintetize e libere a quase totalidade da adrenalina do organismo, a produção e a liberação da noradrenalina ocorrem nas terminações sinápticas pós-ganglionares adrenérgicas e apenas em quantidade muito menor na medular da suprarrenal. Após suprarrenalectomia bilateral, a excreção urinária de adrenalina cai rapidamente, enquanto é pouco modificada a de noradrenalina e de seus metabólitos. De outro lado, a perda da medular das duas glândulas tem pouco efeito sobre o funcionamento do sistema nervoso autônomo simpático.

Inflamações

Na *doença de Addison*, causada por hipotrofia idiopática ou inflamações que destroem toda a glândula, a sintomatologia clínica deve-se quase exclusivamente à insuficiência da cortical. Talvez apenas a hiperpigmentação, por causa da produção de maior quantidade de melanina, possa ser relacionada com a queda da síntese de adrenalina. Como ambas as substâncias derivam da di-hidroxifenilalanina (DOPA), é possível que o excesso de pigmento se deva à parte da DOPA não utilizada na síntese da adrenalina, havendo, ao mesmo tempo, hiperestimulação dos melanócitos por aumento da secreção do ACTH-MSH. Na *doença de Chagas* crônica, é constante o acometimento da veia central da suprarrenal e muito frequente o da medular. Nas duas estruturas, há infiltrado inflamatório de mononucleares, de intensidade variável, respectivamente flebite da veia central da suprarrenal e medulite. Ninhos de amastigotas na parede da veia central são encontrados em até 45% dos chagásicos crônicos. Não são conhecidas as repercussões clínicas e laboratoriais dessas alterações. No *diabetes melito tipo I*, a medular da suprarrenal apresenta infiltrado linfocitário e fibrose de grau variado em 20 e 50% dos casos, respectivamente.

Hiperplasia

Hiperplasia da medular da suprarrenal é rara e pode ser: (a) esporádica; (b) parte da neoplasia endócrina múltipla II (ver adiante); (c) associada a mutação no gene *SDHB* (subunidade B da succinato desidrogenase). A primeira é usualmente

unilateral, enquanto as duas últimas são bilaterais. Nos casos esporádicos e familiais, a hiperplasia pode ser nodular ou difusa. O diagnóstico baseia-se nos seguintes critérios: (1) história clínica de episódios de hipertensão arterial associada a palpitações, cefaleia e sudorese; (2) elevação dos níveis plasmáticos e/ou aumento da excreção urinária de catecolaminas; (3) expansão difusa da medular em toda a extensão da suprarrenal, com ou sem formação de nódulos; (4) aumento da relação medular/cortical (normal é de 1/10); (5) aumento do peso da medular, determinado indiretamente por análise morfométrica; (6) achado de células poligonais grandes, maiores do que as da medular não hiperplásica, com ou sem pleomorfismo nuclear; (7) figuras de mitose. Admite-se que a hiperplasia da medular da suprarrenal seja lesão precursora do feocromocitoma em pacientes com neoplasia endócrina múltipla II.

▸ Neoplasias

Neoplasias são as lesões mais importantes da medular da suprarrenal, algumas das quais produzem catecolaminas responsáveis por síndrome clínica bem definida. Tais tumores são formados por células precursoras que migram da crista neural e se dirigem ao sistema nervoso simpático e à medular da suprarrenal, reproduzindo a estrutura: (1) de neurônios e seus precursores e de células de Schwann; (2) de feocromócitos. Pertencem à primeira categoria o *neuroblastoma*, o *ganglioneuroblastoma* e o *ganglioneuroma*, que formam tumores: (a) imaturos, constituídos quase exclusivamente de neuroblastos; (b) maduros, formados por neurônios bem diferenciados envolvidos por rico estroma de células de Schwann; (c) intermediários, com proporção variável dos dois componentes. No segundo grupo está o *feocromocitoma*.

A classificação dos tumores neuroblásticos e neuronais da medular da suprarrenal e do sistema nervoso simpático (Classificação Internacional da Patologia do Neuroblastoma, proposta pelo Comitê Internacional de Patologia do Neuroblastoma em 1999 e adotada na Classificação de Tumores da Organização Mundial da Saúde em 2000) tem como base a classificação inicialmente proposta por Shimada e cols. em 1984. Em 2003, fez-se revisão da Classificação Internacional para incluir os subtipos de ganglioneuroblastoma nodular de prognóstico favorável e desfavorável, conforme havia sido proposto por Umehara e cols. em 2000. A Classificação Internacional leva em conta o grau de diferenciação neuronal e a presença e o grau de desenvolvimento do estroma formado pelas células de Schwann (Quadro 29.15).

Quadro 29.15 Classificação dos tumores neuroblásticos e neuronais da medular da suprarrenal e do sistema nervoso simpático, segundo o Comitê Internacional de Patologia do Neuroblastoma (1999, 2003)

Tipo	Subtipo
Neuroblastoma	Indiferenciado
	Pouco diferenciado
	Em diferenciação
Ganglioneuroblastoma	Intermisto
	Nodular variante
	Nodular clássico
Ganglioneuroma	Em maturação
	Maduro

Neuroblastoma

O neuroblastoma é uma das neoplasias malignas mais frequentes na infância. Em cerca de 80% dos casos, aparece antes dos 4 anos de idade; pode também ser congênito, mas é raro no adulto. A medular da suprarrenal é a sua sede habitual (40% dos casos); o tumor pode surgir também em outros locais em que existam gânglios do sistema nervoso autônomo, como região retroperitoneal (25% dos casos) e mediastino posterior (15% dos casos). Os neuroblastomas podem estar associados a outras doenças derivadas de distúrbios de células da crista neural, como doença de Hirschsprung, neurofibromatose tipo 1 e síndrome de hipoventilação central congênita. Às vezes, os tumores congênitos acompanham-se de malformações congênitas. Casos familiais são muito raros (cerca de 1% dos casos); mutações no gene *PHOX2B* foram identificadas no neuroblastoma familial e ocasionalmente em tumores esporádicos.

O neuroblastoma é geralmente unilateral. O tumor varia de nódulos muito pequenos (quando congênito) a massas enormes, pesando vários quilos e ocupando grande parte da cavidade abdominal. A lesão é quase sempre bocelada ou lobulada, mole, aparentemente encapsulada (Figura 29.61). O parênquima tem aspecto de “carne de peixe” e contém áreas hemorrágicas e/ou de necrose, cistos pós-hemorrágicos e, ocasionalmente, zonas de calcificação. Ricamente

celular, o tumor é formado por células pequenas, do tamanho de linfócitos, com limites celulares indistintos, citoplasma escasso e pouco corado e núcleo hipercromático esferoidal, ovoide ou de contorno anguloso (neuroblastos), contendo nucléolo pouco evidente. Raramente, formam-se células gigantes pleomórficas, às vezes fusiformes. O número de mitoses é variável. As células formam lóbulos, ninhos e bainhas separados por delicado estroma fibrovascular com ou sem escassa diferenciação schwanniana.

O *subtipo indiferenciado* é constituído exclusivamente por neuroblastos, e seu diagnóstico deve ser confirmado por imuno-histoquímica, microscopia eletrônica e/ou citogenética. O *subtipo pouco diferenciado* contém quase exclusivamente neuroblastos e 5% ou menos de células têm diferenciação neuronal incipiente, identificando-se neurópilo. Este corresponde a axônios não mielinizados e é reconhecido como matriz fibrilar delicada e eosinófila. Em 30% dos casos, os neuroblastos dispõem-se em “rosetas”, que são pequenos grupos de células dispostas como pétalas de flor ao redor de uma zona central ocupada por neurópilo (Figura 29.62). Diferenciação neuronal incipiente é indicada por células com núcleo maior e vesicular, nucléolo volumoso, aumento da relação núcleo/citoplasma e citoplasma eosinófilo ou anfófilo. O *subtipo em diferenciação* caracteriza-se por mais de 5% das células com diferenciação neuronal incipiente, de permeio ao neurópilo. A presença de neurópilo e de células com diferenciação neuronal incipiente deve ocupar menos do que 50% do tumor para distingui-lo do ganglioneuroblastoma intermisto, no qual esses elementos representam mais de 50% (ver adiante). Enquanto a ultraestrutura das células indiferenciadas é simples, a das mais diferenciadas, que tendem para a morfologia de neurônio, é mais complexa. O número de organelas aumenta e aparecem filamentos intermediários, microtúbulos, vesículas sinápticas granulares (contendo, provavelmente, catecolaminas), prolongamentos citoplasmáticos e sinapses, além de células de Schwann. Imunorreatividade para enolase específica de neurônio, proteínas do neurofilamento, sinaptofisina e cromogranina A é identificada nas células neoplásicas, nos dois últimos casos habitualmente apenas nas áreas mais diferenciadas. Há aumento da excreção urinária de catecolaminas e de produtos da degradação da adrenalina e da noradrenalina. Em cultura, as células do neuroblastoma são capazes de sintetizar DOPA e dopamina e de inativar a última, formando ácido homovanílico.

Figura 29.61 Neuroblastoma da suprarrenal, com hemorragia extensa. Notar suprarrenal residual, à direita.

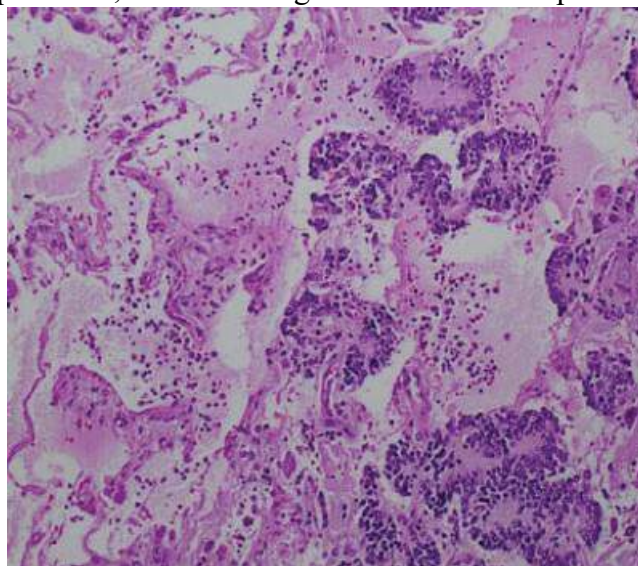



Figura 29.62 Neuroblastoma da suprarrenal, pouco diferenciado. Formação de rosetas neuroblásticas. (Cortesia do Dr. Diego Agra de Souza, São Luís, MA.)

A Classificação Internacional de Patologia do Neuroblastoma propôs, em 1999, um sistema de avaliação prognóstica que

leva em conta a idade do paciente, o grau de diferenciação celular, a presença de estroma schwanniano e o índice mitose/cariorrexe, que indica a relação entre a proliferação e a morte por apoptose das células neoplásicas. Há dois grupos prognósticos: *grupo de histologia favorável* e *grupo de histologia desfavorável*.

Grupo de histologia favorável

1) Idade < 1,5 ano: neuroblastoma do subtipo pouco diferenciado, com baixo índice mitose/cariorrexe (< 2% ou < 100/5.000 células) ou intermediário (2 a 4% ou 100 a 200/5.000 células)
2) Idade entre 1,5 e 5 anos: neuroblastoma do subtipo em diferenciação com baixo índice mitose/cariorrexe
3) Ganglioneuroblastoma intermisto, em geral em crianças de mais idade
4) Ganglioneuroma em maturação e maduro, em geral em crianças de mais idade.

Grupo de histologia desvaforável

1) Qualquer idade: neuroblastoma do subtipo indiferenciado
2) Idade entre 1,5 e 5 anos: neuroblastoma do subtipo pouco diferenciado
3) Qualquer idade: neuroblastoma com alto índice mitose/cariorrexe (> 4% ou > 200/5.000 células)
4) Idade entre 1,5 e 5 anos: neuroblastoma com índice mitose/cariorrexe intermediário
5) Idade > 5 anos: neuroblastoma de qualquer subtipo
6) Ganglioneuroblastoma nodular.

Evolução

Aproximadamente 50% dos pacientes apresentam doença localizada na época do diagnóstico. O neuroblastoma desloca e comprime os órgãos vizinhos, os quais pode invadir (p. ex., pâncreas, rins e, daí, a veia renal e a cava inferior). Metástases por disseminação linfática e hematogênica são comuns (65 a 75% dos casos), sendo sedes preferenciais os linfonodos regionais (para-aórticos), ossos (longos e do crânio) e fígado. Metástases em ossos longos podem ter distribuição simétrica e simular sarcoma de Ewing; nos ossos do crânio, formam, às vezes, massas extra e subdurais, causando hipertensão intracraniana, proptose etc.

O neuroblastoma possui duas características biológicas importantes: (1) diferenciação (maturação) espontânea ou induzida por tratamento; (2) é o tumor maligno humano com maior índice de regressão espontânea. Como o encontro de neuroblastoma microscópico ou com poucos milímetros de diâmetro (interpretado como neuroblastoma *in situ*) é relativamente frequente em crianças com até 3 meses de vida (0,4 a 2,5% dessa população), enquanto é raríssimo acima dessa idade, acredita-se que a diferença depende de regressão espontânea da maioria desses tumores *in situ*. Para alguns, no entanto, a presença constante de ninhos de células imaturas em fetos e ocasional em recém-nascidos representa apenas remanescentes da glândula fetal, sendo que somente nódulos neuroblásticos maiores do que 2 mm podem ser considerados neuroblastomas latentes.

Estadiamento

Para o *estadiamento clínico*, inicialmente utilizou-se o esquema proposto pelo Sistema Internacional de Estadiamento do Neuroblastoma, formulado em 1988 e revisto em 1993, com base na extensão da ressecção cirúrgica (completa, incompleta, inoperável) e na disseminação metastática para linfonodos e outros órgãos, comprovada por exame cito ou histopatológico. Em 2009, um Comitê Internacional de Especialistas elaborou novo sistema de estadiamento pré-tratamento, com base em critérios clínicos e fatores de risco definidos por imagem (tomografia e/ou ressonância magnética), denominado *Sistema de Estadiamento Internacional para o Grupo de Risco de Neuroblastoma*. Nesse sistema, o diagnóstico de neuroblastoma e a avaliação do envolvimento da medula óssea são estabelecidos por biópsia e, no caso da medula óssea, também por punção aspirativa, recomendando-se estudo imuno-histoquímico. Os estádios do tumor estão indicados a seguir.

Estádio

L1. Tumor localizado, não envolvendo estruturas vitais conforme indicado na lista de fatores de risco definidos por imagem (p. ex., não invade vasos, plexos nervosos e órgãos) e confinado a um compartimento corporal (p. ex., região cervical, tórax, abdome, pelve).

L2. Tumor locorregional com um ou mais fatores de risco definidos por imagem (p. ex., invade vasos ou órgãos ou invade dois compartimentos corporais adjacentes).

M. Doença metastática a distância, excetuando os casos enquadrados no estádio MS. Metástases em linfonodos regionais não são consideradas doença metastática distante (p. ex., tumor abdominal superior com linfonodomegalia mediastinal inferior ou tumor pélvico com linfonodomegalia inguinal).

MS. Doença metastática em crianças abaixo de 18 meses de idade, com metástases limitadas à pele, fígado e/ou medula óssea. O envolvimento da medula óssea deve ser mínimo, ou seja, menos de 10% das células identificadas como malignas na biópsia ou no aspirado de medula óssea. Envolvimento mais extenso da medula óssea deve ser considerado estádio M.

Prognóstico | Aspectos clínicos

O prognóstico do neuroblastoma depende da idade, da sede, do estadiamento clínico, dos aspectos histopatológicos e das alterações genéticas. Tumores abdominais (inclusive os da medular da suprarrenal) têm sobrevida menor do que os torácicos.

Tumores com cariótipo próximo a diploide, amplificação do oncogene *N-MYC*, ganho de partes do cromossomo 17q e deleção dos cromossomos 1p e 11q são mais agressivos e têm sobrevida mais curta. Tumores com amplificação do *N-MYC* não mostram diferenciação de neuroblastos, sendo neuroblastomas dos subtipos indiferenciado ou pouco diferenciado; além disso, esses tumores têm alto índice mitose/cariorrexe, razão do seu comportamento clínico agressivo. Nucléolos grandes (indicador de amplificação do *N-MYC*) em pelo menos 10% dos neuroblastos, encontrada somente no subtipo pouco diferenciado, é fator de pior prognóstico nos tumores do grupo histologia favorável. Tumores próximos a triploide e com expressão do receptor com atividade cinase em tirosina para o fator de crescimento neural (TRK-A) associam-se a comportamento favorável e maior sobrevida.

Com o novo sistema de estadiamento proposto em 2009 e a avaliação de diversas variáveis clínicas, histopatológicas e genético-moleculares, um Comitê Internacional de Especialistas propôs, também em 2009, um novo sistema de classificação do grupo de risco do neuroblastoma, com base em sete variáveis, resultando em quatro grupos de risco quanto à sobrevida livre de eventos relacionados com o tumor nos primeiros cinco anos após o diagnóstico (Quadro 29.16). Os grupos de risco muito baixo, baixo, intermediário e alto referem-se, respectivamente, à sobrevida: > 85% dos pacientes, > 75% e ≤ 85%, ≥ 50% e ≤ 75% e < 50% dos pacientes.

Quadro 29.16 Sistema de classificação pré-tratamento do consenso internacional do grupo de risco do neuroblastoma*

Estágio do grupo de risco	Idade (em meses)	Histologia do tumor	Diferenciação do tumor	Amplificação do gene *MYC*	Aberração de 11q	Ploidia do DNA	G ris tr
L1/L2		GN em maturação, GNB intermisto					M
L1		Qualquer tipo, exceto GN em maturação, GNB intermisto		Não			M
MS	< 18			Não	Não		M
L2	< 18	Qualquer tipo, exceto GN em maturação, GNB intermisto		Não	Não		Ba
L2	≥ 18	GNB nodular, NB	Em diferenciação	Não	Não		Ba
M	< 18			Não		Hiperdiploide	Ba
L2	< 18	Qualquer tipo, exceto GN em maturação, GNB intermisto		Não	Sim		Int
		GNB					

L2	≥ 18	nodular, NB	Em diferenciação	Não	Sim		Int
L2	≥ 18	GNB nodular, NB	Pouco diferenciado, indiferenciado	Não			Int
M	< 18			Não		Diploide	Int
L1		Qualquer tipo, exceto GN em maturação, GNB intermisto		Sim			Al
L2				Sim			Al
M	< 18			Sim			Al
M	≥ 18						Al
MS	< 18			Não	Sim		Al
MS	< 18			Sim			Al

Cohn *et al.,* 2009; ZAGE *et al*., 2012. GN = ganglioneuroma; GNB = ganglioneuroblastoma; NB = neuroblastoma. Os esp branco nas colunas referem-se a qualquer variável (idade, histologia ou diferenciação do tumor, ploidia do DNA) ou pres ausência da variável em questão (amplificação do gene *MYC*, aberração de 11q).

A sintomatologia clínica é variável. Pacientes com doença localizada podem ser assintomáticos ou exibir massa ou distensão abdominal e dor. Pode haver febre, dores articulares, irritabilidade, hepatomegalia (às vezes por metástases) e linfonodomegalia. A pressão arterial é quase sempre normal, não obstante o frequente aumento da taxa sanguínea de noradrenalina. Do mesmo modo, pouca ou nenhuma relação existe entre atividade secretora da neoplasia e diarreia crônica, enrubescimento cutâneo e, eventualmente, hipertensão arterial. Considera-se que tais manifestações dependem da ação de substâncias ativas (serotonina, histamina, cininas, peptídeo intestinal vasoativo ou outras) liberadas, direta ou indiretamente, pelas células tumorais. Para explicar a falta de relação entre níveis sanguíneos elevados de noradrenalina e pressão arterial, admite-se que a DOPA produzida pelo próprio tumor tem ação anti-hipertensiva.

Ganglioneuroblastoma

Pouco frequente e mais comum abaixo de 6 anos de idade, o ganglioneuroblastoma é constituído por neuroblastos em diferentes estágios de diferenciação permeados por estroma de células de Schwann abrangendo mais de 50% da área tumoral. Na maioria dos casos, a lesão é retroperitoneal ou reside no mediastino; poucas vezes, origina-se na medular da suprarrenal.

Como no neuroblastoma, o ganglioneuroblastoma nodular, com componente neuroblástico mais agressivo, tem prognóstico desfavorável quando comparado ao ganglioneuroblastoma intermisto. Na revisão da Classificação Internacional da Patologia do Neuroblastoma publicada em 2003, foram incluídos os subtipos ganglioneuroblastoma nodular de prognósticos favorável e desfavorável, cujos critérios são os mesmos para a definição dos grupos de histologia favorável e desfavorável do neuroblastoma, quais sejam: idade do paciente, grau de diferenciação celular e índice mitose/cariorrexe.

O *subtipo intermisto* pode ter o mesmo aspecto macroscópico do neuroblastoma ou do ganglioneuroma (ver adiante). Microscopicamente, o tumor é constituído por ninhos de neuroblastos em vários estágios de diferenciação, geralmente neuroblastos com diferenciação neuronal incipiente e neurônios em maturação separados por neurópilo, de permeio a estroma de células de Schwann abrangendo mais de 50% da área tumoral (Figura 29.63). O *subtipo nodular clássico* apresenta-se como nódulo neuroblástico macroscópico de consistência mole, geralmente hemorrágico (componente estroma schwanniano escasso) em meio a tecido castanho-amarelado, que corresponde a ganglioneuroblastoma intermisto ou ganglioneuroma em diferenciação ou maduro (componente estroma schwanniano rico/dominante). O *subtipo nodular variante* é formado por: (1) múltiplos nódulos neuroblásticos macroscópicos bem

delimitados, separados por componente ganglioneuromatoso (estroma schwanniano rico/dominante) macroscopicamente visível; (2) um ou mais nódulos neuroblásticos macroscópicos com evidência de componente ganglioneuromatoso apenas na borda do nódulo neuroblástico solitário ou no tecido internodular, identificado somente ao microscópio; (3) tumor primário com aspecto de ganglioneuroblastoma intermisto ou ganglioneuroma bem diferenciado ou maduro, enquanto a lesão metastática tem padrão de neuroblastoma.

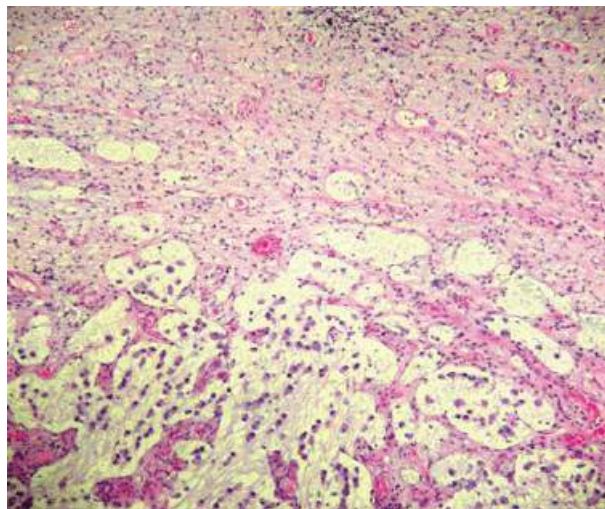



Figura 29.63 Ganglioneuroblastoma, subtipo intermisto. Neuroblastos com diferenciação neuronal incipiente e neurônios em maturação separados por neurópilo e, na parte superior da figura, estroma de células de Schwann.

Ganglioneuroblastoma com nódulos de histologia favorável

Idade < 1,5 ano: nódulo neuroblástico formado por subtipo pouco diferenciado ou em diferenciação e com baixo índice mitose/cariorrexe (< 2% ou < 100/5.000 células) ou intermediário (2 a 4% ou 100 a 200/5.000 células)

Idade entre 1,5 e 5 anos: nódulo neuroblástico formado por subtipo em diferenciação com baixo índice mitose/cariorrexe.

Ganglioneuroblastoma com nódulos de histologia desfavorável

Idade < 1,5 ano: nódulo neuroblástico indiferenciado; alto índice mitose/cariorrexe (> 4% ou > 200/5.000 células)

Idade entre 1,5 e 5 anos: nódulo neuroblástico indiferenciado ou pouco diferenciado; alto índice mitose/cariorrexe (> 4% ou > 200/5.000 células) ou intermediário (2 a 4% ou 100 a 200/5.000 células)

Idade > 5 anos: todo nódulo neuroblástico diagnosticado acima dessa faixa etária.

Após determinação da histologia do nódulo, o ganglioneuroblastoma é classificado como *subtipo favorável*, no caso de tumores contendo nódulos solitários ou múltiplos de histologia favorável, ou *subtipo desfavorável*, quando os tumores contêm nódulo solitário de histologia desfavorável ou múltiplos nódulos com pelo menos um de histologia desfavorável.

Pode haver maturação de ganglioneuroblastoma para ganglioneuroma. A sintomatologia clínica do ganglioneuroblastoma assemelha-se à do neuroblastoma.

Ganglioneuroma

Ganglioneuroma é ainda mais raro do que o ganglioneuroblastoma. Benigno, tem em geral crescimento lento e assintomático. Manifesta-se principalmente em crianças, mas aparece também em jovens e adultos. Quase 30% dos ganglioneuromas originam-se na medular da suprarrenal; outras sedes são mediastino posterior e região retroperitoneal.

Como os demais tumores derivados de células da crista neural (ver adiante, sistema APUD) e, portanto, também como os dois anteriores, o ganglioneuroma raramente causa manifestações clínicas, especialmente diarreia crônica (causada pela secreção do peptídeo intestinal vasoativo), hipopotassemia, hipertensão arterial, enrubescimento cutâneo e anormalidades no metabolismo de catecolaminas (aumento da secreção urinária de ácido vanilmandélico e noradrenalina).

Ao contrário dos ganglioneuromas de outras sedes, o ganglioneuroma da suprarrenal é em geral pequeno. O tumor é globoso e encapsulado e tem consistência firme, macia ou gelatinosa, superfície de corte branco-acinzentada ou castanho-amarelada e aspecto fasciculado, com áreas de calcificação. Histologicamente, o *subtipo em maturação* é formado predominantemente por estroma schwanniano permeado por neurônios maduros envolvidos por células satélites e neuroblastos isolados com maturação neuronal incipente e/ou neurônios em maturação. O estroma schwanniano mostra fascículos de fibras nervosas amielínicas e poucas mielínicas orientados em várias direções circundadas por células de Schwann, fibroblastos, fibras reticulares e células perineurais. O *subtipo maduro* é constituído por estroma schwanniano e neurônios maduros distribuídos isoladamente ou formando pequenos agrupamentos (Figura 29.64).

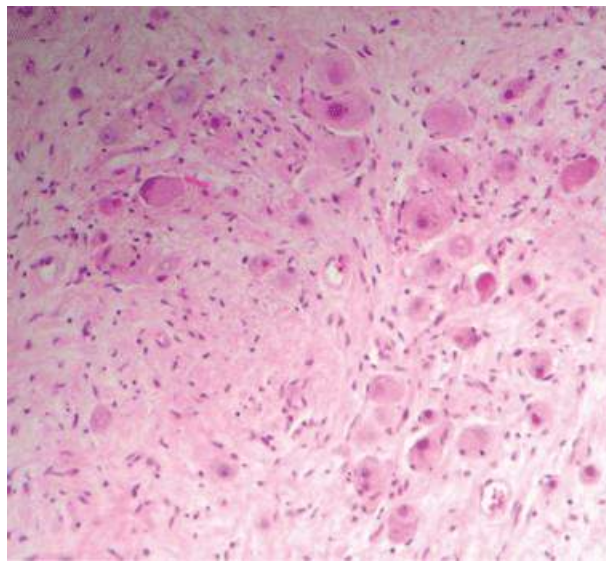



Figura 29.64 Ganglioneuroma maduro. Agrupamentos de neurônios maduros de permeio a estroma rico em células de Schwann.

Feocromocitoma

Neoplasia rara e formada por feocromócitos, o feocromocitoma manifesta-se em crianças e adultos de ambos os gêneros, especialmente na quarta e quinta décadas de vida. Em 35 a 40% dos casos, associa-se a mutações germinativas em pelo menos 13 genes: *VHL* (von Hippel-Lindau), *RET* (neoplasia endócrina múltipla tipo II), *NF-1* (neurofibromatose tipo1), mutações nas subunidades A, B, C e D da enzima mitocondrial succinato desidrogenase, *SDHAF2*, *TMEM127*, *MAX*, *PHD2*, *H-RAS* e *HIF2*α. De acordo com a anormalidade genômica, os genes afetados podem ser de dois grupos: (a) genes associados a resposta à hipóxia; (b) genes envolvidos na ativação de cinases e transcrição de proteínas. Nos casos com mutações germinativas, adultos jovens são mais afetados, os tumores são comumente bilaterais, e as lesões podem situar-se fora da suprarrenal; em geral, fazem parte de uma síndrome de tumores hereditários, sobretudo *neoplasia endócrina múltipla IIA* e *IIB, doença de von Hippel-Lindau* e *neurofibromatose tipo 1* (*doença de von Recklinghausen*). Mutações somáticas envolvendo os genes *RET*, *VHL*, *NF1*, *MAX, H-RAS* e *HIF2A* são encontradas em 25 a 30% dos tumores esporádicos.

O feocromocitoma é quase sempre benigno, embora sejam conhecidas formas malignas, com metástases (10 a 15% dos casos). Os feocromocitomas benignos e malignos têm aspecto histológico similar, não se podendo avaliar o comportamento biológico do tumor apenas pelos critérios microscópicos de malignidade. Sede extrassuprarrenal, grande tamanho do tumor, tumores com nodulação grosseira, fixação a estruturas adjacentes, focos de necrose confuentes ou não, invasão vascular, da cápsula da suprarrenal e do tecido adiposo periadrenal, padrão de crescimento em grandes ninhos ou fusiforme, celularidade aumentada, atipias nucleares, índice mitótico elevado (> 3 mitoses por 10 campos de grande aumento), índice de proliferação celular avaliado pelo MIB-1/Ki-67 maior do que 3% e ausência de glóbulos hialinos eosinófilos intracitoplasmáticos são mais comuns em tumores malignos. Metástases são o marcador seguro de malignidade. As metástases localizam-se nos linfonodos retroperitoneais e mediastinais, no fígado, nos pulmões e nos ossos.

O feocromocitoma é pequeno, encapsulado, geralmente com 3 a 5 cm de diâmetro, embora possa haver lesões volumosas, pesando 3 a 4 kg. Nos tumores menores, a suprarrenal pode ser vista como delgada faixa comprimida pela neoplasia (Figura 29.65). A superfície de corte tem cor cinza-escura ou castanho-amarelada e contém áreas de necrose e hemorragia ou císticas preenchidas por líquido acastanhado ou coágulos sanguíneos. Após exposição da superfície de corte ao ar, à luz ou a solução fixadora com sais de dicromato, o tumor adquire coloração marrom-escura (daí advindo a denominação feocromocitoma = tumor de cor escura), caracterizando a reação cromafim.

Figura 29.65 Feocromocitoma da medular da suprarrenal, a qual aparece como um apêndice do tumor, embaixo.

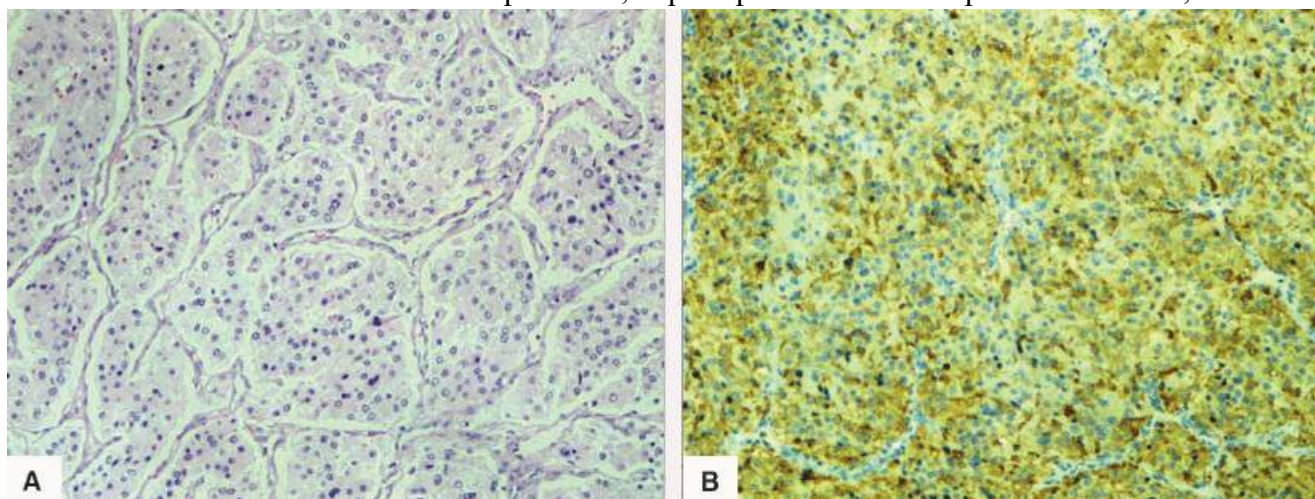



Figura 29.66 Feocromocitoma. **A.** Arranjo alveolar das células neoplásicas em meio a delicado estroma fibrovascular. **B.** As células neoplásicas são positivas para cromogranina A. Imuno-histoquímica.

O tumor é constituído por aglomerados de células com arranjo ora alveolar, ora em cordões sólidos, trabéculas ou estruturas pseudopapilares, separados por delicada rede de capilares (Figura 29.66 A). As células são grandes, poliédricas ou esferoidais, às vezes fusiformes, contendo no citoplasma granulações finas basófilas ou anfófilas, que dão a reação cromafim. Glóbulos hialinos eosinófilos e PAS-positivos intracitoplasmáticos são também comumente encontrados. Os núcleos são arredondados ou ovalados, com cromatina ora delicada, ora grosseira e nucléolo evidente. Pleomorfismo e hipercromasia nucleares podem ser evidentes em algumas células. Figuras de mitose são ocasionais. A ultraestrutura dos feocromócitos neoplásicos é semelhante à dos da medular da suprarrenal normal. As células são positivas para cromogranina A (Figura 29.66 B), enolase específica de neurônio, proteínas do neurofilamento, sinaptofisina e proteína S-100, esta restrita às células sustentaculares situadas isoladamente na periferia dos agrupamentos de feocromócitos neoplásicos. Raros casos são constituídos por feocromocitoma associado a focos de neuroblastoma, ganglioneuroblastoma, ganglioneuroma ou tumor da bainha do nervo periférico, sendo designado *feocromocitoma composto*.

O tumor sintetiza noradrenalina e adrenalina, responsáveis pela sintomatologia principal do tumor: hipertensão arterial, paroxística em mais de 50% dos pacientes e persistente nos restantes, embora represente menos de 1% das causas de hipertensão arterial. O diagnóstico do feocromocitoma é feito após dosagem das catecolaminas e de seus metabólitos, encontrando-se excreção urinária aumentada de adrenalina, noradrenalina, metanefrina e ácido vanilmandélico. Nos poucos casos em que a pressão sanguínea permanece normal, além da elevação da taxa de adrenalina e noradrenalina há aumento de DOPA e de dopamina, estas duas últimas com possível ação anti-hipertensiva. Tumores clinicamente silenciosos, não secretores e geralmente pequenos, representam 15% dos feocromocitomas.

Outras manifestações clínicas são: cefaleia, náuseas, vômitos, sudorese, palidez ou enrubescimento, palpitações, anorexia, perda de peso, transtornos psíquicos, elevação do metabolismo basal, hiperglicemia, glicosúria, poliúria, polidipsia, hipotensão postural, dispneia, dor torácica ou abdominal e constipação intestinal. Em alguns casos, surge *miocardiopatia* semelhante à causada experimentalmente pela administração de catecolaminas.

Paratireoides

Aloísio Felipe-Silva ■ *Leandro Aurélio Liporoni Martins*

Cerca de 90 a 95% dos indivíduos possuem quatro paratireoides, sendo duas inferiores e duas superiores, derivadas

respectivamente da terceira e da quarta bolsas branquiais. Cada glândula pesa de 30 a 40 mg e tem forma ovalada, medindo 4 a 6 mm de comprimento e, em média, 3 mm de largura e 1,5 mm de espessura. As paratireoides superiores estão quase sempre localizadas 1,0 cm acima da intersecção entre o nervo laríngeo recorrente e a artéria tireóidea inferior, em topografia correspondente ao terço médio/superior da borda posterolateral da tireoide. As inferiores, por terem trajetória de migração embrionária mais longa, têm localização mais variável, em geral em posição inferior, posterior ou lateral ao polo inferior da tireoide.

Alterações no número e na posição das paratireoides têm importância na prática clínica e cirúrgica. Enquanto as superiores podem estar localizadas na cápsula ou no parênquima da tireoide (Figura 29.67) e mais raramente nos espaços retrofaríngeo e retroesofágico, as inferiores podem estar localizadas no timo inferior, mediastino anterior e posterior, geralmente de forma simétrica. Paratireoides supranumerárias são encontradas em 2 a 6,5 % da população, geralmente na região do timo ou às vezes no nervo vago.

As paratireoides são compostas por células principais e células oxifílicas. As *células principais*, mais numerosas, produzem paratormônio (PTH) e têm núcleos arredondados, bem delimitados, centrais, e citoplasma anfofílico a levemente eosinofílico, vacuolizado, devido à presença de glicogênio e lipídeos citoplasmáticos; podem formar pequenos folículos ou cistos, especialmente após a puberdade. As células principais podem ser identificadas por imuno-histoquímica utilizando-se anticorpos para o PTH ou para marcadores de secreção neuroendócrina, como cromogranina A e sinaptofisina. As *células oxifílicas* (ou oncocíticas), maiores do que as células principais, podem ser vistas isoladamente ou em pequenos grupos; apresentam citoplasma eosinofílico e granular, densamente rico em mitocôndrias. Tais células começam a ser identificadas na puberdade e aumentam em número com a idade. As células oxifílicas transicionais são consideradas uma variante com tamanho menor e com características intermediárias entre as principais e as oxifílicas.

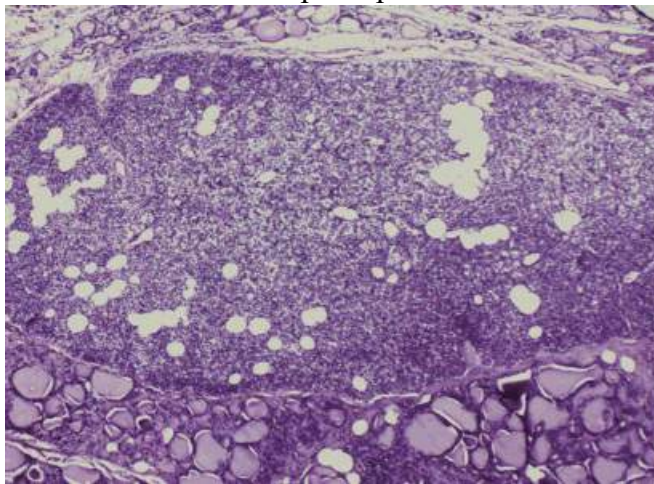



Figura 29.67 Paratireoide intratireoidiana.

O interstício da glândula é escasso na infância e, progressivamente, apresenta maior quantidade de tecido adiposo com a idade, atingindo cerca de 30% entre a terceira e a quinta décadas de vida (podendo chegar a 50% em alguns casos). Ausência de tecido adiposo ou predomínio isolado de um dos tipos celulares indica glândula ativa, hiperfuncionante.

A síntese e a secreção de PTH são estimuladas pela redução dos níveis séricos de cálcio livre (Ca^{++}). O PTH atua para elevar os níveis séricos de Ca^{++} por meio de aumento na absorção renal de cálcio, na ativação renal da vitamina D, na absorção gastrointestinal da vitamina D, na excreção renal de fosfatos com redução de seus níveis séricos e na mobilização de cálcio ósseo. A elevação do cálcio livre, por mecanismo de retroalimentação negativa, inibe a secreção de PTH.

As lesões e doenças das paratireoides têm duas repercussões clínicas principais: hiper e hipocalcemia.

Hipercalcemia

Elevação anormal dos níveis séricos de cálcio (hipercalcemia) pode manifestar-se clinicamente de várias formas, principalmente com alterações neurológicas (letargia, confusão, coma), gastrointestinais (constipação, anorexia, naúseas e vômitos), cardíacas (arritmias) e renais (insuficiência renal). Embora hipercalcemia seja manifestação importante de níveis elevados de PTH (hiperparatireoidismo), a principal causa de hipercalcemia sintomática são neoplasias malignas que levam a aumento da reabsorção óssea e consequente elevação dos níveis de cálcio sérico, por dois mecanismos principais: (1) metástases osteolíticas; (2) manifestação paraneoplásica, por secreção tumoral de proteína relacionada ao PTH (PTHrP). A PTHrP tem estrutura e ação semelhantes às do PTH, embora seja imunologicamente distinta, o que permite sua dosagem laboratorial. Ela promove a reabsorção óssea por meio da inibição da secreção de osteoprotegerina e aumento da expressão do fator de diferenciação osteoclástica RANK pelos osteoblastos, o que leva a maior diferenciação e ativação de osteoclastos. As principais neoplasias malignas que cursam com hipercalcemia são os cânceres de pulmão, mama, cabeça e pescoço, rim e mieloma múltiplo.

Hiperparatireoidismo

Hiperparatireoidismo caracteriza-se por aumento do nível sérico de PTH, resultando em desequilíbrio na homeostase

PTH-Ca^{++} sérico. Hiperparatireoidismo pode ser primário, secundário ou terciário.

Hiperparatireoidismo primário

Cerca de 30% dos casos de hiperparatireoidismo são do tipo primário, em que os níveis de Ca^{++} sérico são geralmente elevados devido à hiperprodução autônoma de PTH, geralmente relacionada a adenoma ou hiperplasia das paratireoides. Sua incidência aumenta com a idade, e é pelo menos duas vezes mais comum em mulheres, particularmente após a menopausa. Aparentemente, estrógenos têm ação antagônica à do PTH no tecido ósseo; com isso, na menopausa hiperparatireoidismo torna-se mais evidente. O hiperparatireoidismo primário pode ser sintomático ou assintomático. Na forma sintomática, os pacientes apresentam sinais e sintomas relacionados com a ação direta do PTH ou à hipercalcemia, como: (1) dores ósseas associadas a fraturas e osteoporose; (2) cálculos renais (nefrolitíase), que podem levar a insuficiência renal, poliúria e polidipsia secundárias, além de nefrocalcinose; (3) distúrbios gastrointestinais variados, como náuseas, vômitos, constipação, úlcera péptica, pancreatite e cálculos biliares; (4) alterações neuromusculares, como depressão, fraqueza, letargia, cefaleia e convulsões; (5) arritmias e calcificações cardíacas.

Devido à maior frequência de dosagens laboratoriais rotineiras de cálcio, as formas sintomáticas são hoje menos comuns, e muitos casos são diagnosticados precocemente como hiperparatireoidismo assintomático ou oculto. A causa mais comum de hipercalcemia assintomática é hiperparatireoidismo primário. Na investigação de pacientes com hipercalcemia, dosagem elevada do PTH indica provável hiperparatireoidismo primário, enquanto nível normal ou diminuído sugere outras doenças sistêmicas, como neoplasias (manifestação paraneoplásica) ou sarcoidose. Outros achados laboratoriais no diagnóstico de hiperparatireoidismo incluem hipofosfatemia, hipercalciúria, hiperfosfatúria, hipercloremia, aumento da fosfatase alcalina no sangue (por lesões ósseas), elevação de 1,25-di-hidroxivitamina D e excreção urinária aumentada de hidroxiprolina e de cAMP.

A hiperprodução autônoma de PTH no hiperparatireoidismo primário é causada por lesões estruturais das paratireoides, geralmente adenoma (80 a 95%) ou hiperplasia primária (5 a 15%) e, mais raramente, carcinoma (cerca de 1%).

A maioria dos casos de hiperparatireoidismo primário é esporádica e associada a adenoma de paratireoide. Em cerca de 5 a 10% dos casos, porém, trata-se de formas hereditárias isoladas ou associadas a outras anormalidades genéticas. O *hiperparatireoidismo primário familiar* agrupa um conjunto de doenças clínica e geneticamente distintas, como neoplasia endócrina múltipla tipos 1, 2A e 4 (NEM1, NEM2A e NEM4), hipercalcemia hipocalciúrica benigna familiar, hiperparatireoidismo neonatal grave, síndrome hiperparatireoidismo-tumor da mandíbula e hiperparatireoidismo primário familiar isolado. As mutações encontradas nos casos hereditários tendem a ser vistas também nos casos esporádicos de hiperparatireoidismo primário.

A NEM1 é a forma mais comum de hiperparatireoidismo hereditário, tem herança autossômica dominante, acomete indivíduos mais jovens e está associada à inativação do gene supressor de tumor *MEN*. Cerca de 20 a 30% dos casos esporádicos apresentam mutações inativadoras em ambos os alelos desse gene.

Hiperparatireoidismo secundário

No hiperparatireoidismo secundário, que é a forma mais comum de hiperparatireoidismo e que surge em todas as idades, existe aumento da massa (hiperplasia) das paratireoides como resultado de estímulo para hipersecreção do PTH. Vários são esses estímulos, que têm como denominador comum a hipocalcemia, sendo insuficiência renal crônica (IRC) o mais frequente. Outras causas de hiperparatireoidismo secundário são raquitismo e osteomalácia (por deficiência de vitamina D), desnutrição (por baixa ingestão de cálcio), síndrome de má absorção, neoplasias produtoras de calcitonina e pseudo-hipopatireoidismo (deficiência no mecanismo do receptor do PTH).

Hipocalcemia na IRC resulta de vários mecanismos, sobretudo menor excreção renal de fosfatos, com hiperfosfatemia, que diminui a concentração de Ca^{++} sérico (o produto $[Ca^{++}] \times [PO_4^-]$ é constante; quando um aumenta, o outro diminui). A perda de parênquima renal também reduz a disponibilidade da enzima α_1-hidroxilase, responsável pela conversão da vitamina D em sua forma ativa (1,25-di-hidroxicalciferol), o que leva a deficiência relativa de vitamina D. Tal deficiência relativa resulta em menor absorção intestinal de cálcio e contribui para o aumento e hipersecreção das paratireoides. Enquanto no hiperparatireodismo secundário a hiperplasia das paratireoides é em princípio reversível uma vez cessada a causa da hipocalcemia, no hiperparatireoidismo primário a proliferação glandular é autônoma.

Clinicamente, predominam alterações da doença de base (geralmente IRC), havendo também alterações ósseas (osteodistrofia renal), menos acentuadas do que no hiperparatireoidismo primário. Calcificação metastática pode ocorrer em órgãos, articulações e vasos, levando a isquemia e necrose em músculos, pele e subcutâneo (calcifilaxia).

Hiperparatireoidismo terciário

Em alguns casos de hiperparatireoidismo secundário, a hiperatividade reativa das paratireoides pode tornar-se autônoma, levando ao *hiperparatireoidismo terciário*. Tal quadro surge com alguma frequência após transplante renal (geralmente regride espontaneamente depois de algum tempo) e em indivíduos submetidos a diálise por período prolongado. As glândulas tendem a ser maiores, mais nodulares e mais oncocíticas do que no hiperparatireoidismo secundário, portanto com características intermediárias entre hiperplasia e adenoma (hiperplasia adenomatosa). Nesses casos, o diagnóstico anatomopatológico isolado é insuficiente, sendo necessária correlação com as características clínicas e laboratoriais.

Adenomas

Adenomas da pratireoide são neoplasias benignas mais comuns em mulheres (3:1), a partir da idade adulta, sendo incomuns em crianças. Na grande maioria dos casos, a lesão é única. Em 10% dos pacientes, a lesão tem sede ectópica, especialmente no mediastino, no espaço retroesofágico, na intimidade da tireoide ou em paratireoide supranumerária (pericárdio, nervo vago, mandíbula). Os adenomas são tumores arredondados, ovoides ou reniformes, achatados, às vezes bi ou multilobulados; tipicamente, apresentam cor acastanhada ou avermelhada, consistência macia, superfície lisa e homogênea, geralmente com cápsula fina. O peso varia de 0,1 a 300 g (em geral entre 1 e 5 g). Adenoma pequeno é difícil de ser identificado durante cirurgia, especialmente quando em sede ectópica. Às vezes o tumor é diagnosticado somente à microscopia (microadenoma). Lesões maiores podem apresentar hemorragia antiga, fibrose, degeneração cística e calcificação. O parênquima glandular adjacente e as demais glândulas são normais ou hipotróficos (Figura 29.68), ao contrário do que acontece nas hiperplasias.

Na maioria dos adenomas, predominam as células principais, que são em geral maiores do que as correspondentes no parênquima paratireoidiano adjacente ou normal. As células neoplásicas dispõem-se em arranjos variados (sólidos, nodulares, foliculares, trabeculares ou papilares); geralmente, encontram-se ninhos de células oxifílicas entremeadas, por vezes contendo material semelhante a coloide. Em 3 a 7% dos adenomas, a lesão é inteiramente composta por células oxifílicas (adenoma oncocítico), funcionante ou não. Encontram-se certo pleomorfismo celular, núcleos hipercromáticos e bizarros (atipia endócrina), mas não se veem mitoses. Entre osfolículos, existe substância amiloide, vista também na hiperplasia nodular e em paratireoides normais. Nos adenomas, o tecido adiposo é escasso.

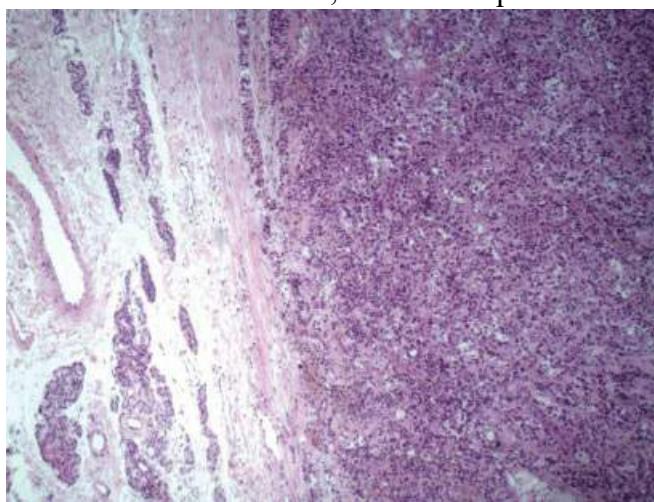



Figura 29.68 Adenoma da paratireoide com cápsula fina e faixa de tecido paratireoidiano hipoplásico na periferia.

Hiperplasia primária

Hiperplasia de células principais

Nos casos clássicos, todas as quatro glândulas estão aumentadas de volume, porém o peso total do conjunto fica abaixo de 1,0 g em mais da metade dos pacientes. No padrão pseudoadenomatoso, existe assimetria nas paratireoides (hiperplasia assimétrica), com preservação de uma ou duas glândulas (geralmente as inferiores). Em alguns casos, apenas uma das glândulas está aumentada e nodular, tornando difícil o diagnóstico diferencial com adenoma. Eventualmente, a alteração macroscópica é mínima, sendo a hiperplasia identificada somente à microscopia. À medida que aumentam de tamanho, as glândulas tornam-se irregulares, moles, amarelo-acastanhadas ou avermelhadas, às vezes mostrando pequenos cistos ou certa nodularidade. Microscopicamente, o padrão mais comum é de hiperplasia de células principais, caracterizado por aumento na proporção de células parenquimatosas em relação ao tecido adiposo estromal e redução da gordura intracelular, o que ajuda a diferenciar hiperplasia de paratireoide normal. O padrão arquitetural pode ser nodular ou difuso (Figura 29.69). O primeiro é mais comum e prevalece em idosos. Formam-se nódulos de tamanho variável, constituídos predominantemente por células dispostas em arranjos trabecular, folicular, sólido ou misto. Mitoses são raras. Na hiperplasia nodular, geralmente não há hipotrofia do tecido glandular vizinho nem das outras glândulas, o que ajuda no difícil diagnóstico diferencial com adenomas. O padrão difuso, que predomina em jovens, é menos frequente.

Hiperplasia de células claras

Trata-se de padrão raro de hiperplasia primária, que não tem caráter familial nem se associa a neoplasias endócrinas múltiplas. Manifesta-se geralmente em adultos, com incidência semelhante entre homens e mulheres. As glândulas estão intensa e assimetricamente aumentadas, sendo as superiores geralmente maiores do que as inferiores. As glândulas tornam-se irregulares e formam prolongamentos no tecido adiposo cervical. As células crescem geralmente em padrão difuso e apresentam núcleos excêntricos, às vezes múltiplos, e citoplasma opticamente claro, vacuolizado.

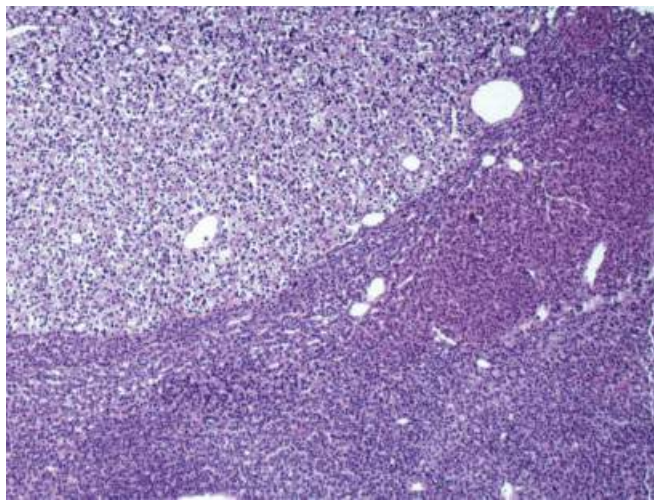



Figura 29.69 Hiperplasia de paratireoide (padrão difuso e nodular de células principais e células claras).

Hiperplasia secundária

A hiperplasia secundária é o substrato morfofuncional do hiperparatireoidismo secundário. O peso e o tamanho das glândulas variam com o estágio da doença. Nas fases iniciais, as glândulas aumentam uniformemente e têm cor amarelo-acastanhada. Nas fases mais avançadas, o tamanho é variável, inclusive com assimetria, podendo o peso total alcançar 6,0 g. Microscopicamente, encontra-se hiperplasia difusa das células principais, com redução do tecido adiposo estromal. O padrão de crescimento é variável, porém tende a ser mais nodular nas fases mais avançadas. Podem ser encontradas células claras, oxifílicas e transicionais.

Carcinomas

Carcinomas da paratireoide são neoplasias malignas muito raras e responsáveis por apenas 1% dos casos de hiperparatireoidismo primário. A lesão pode surgir em qualquer idade (em média aos 45 anos) e em qualquer local em que o parênquima paratireoidiano é encontrado; a distribuição entre os gêneros é semelhante. Em relação aos adenomas, os carcinomas tendem a apresentar sinais e sintomas de hiperparatireoidismo mais graves, além de níveis séricos de cálcio e PTH mais elevados e massa palpável em até 75% dos casos. A etiologia é incerta, porém alguns casos têm associação com predisposição hereditária, particularmente a síndrome hiperparatireoidismo-tumor da mandíbula; pode também associar-se a hiperplasia secundária da paratireoide e irradiação na região cervical. Recorrência local e metástases, particularmente em linfonodos e pulmões, ocorrem em cerca de um terço dos pacientes.

Embora os carcinomas possam ser macroscopicamente indistinguíveis dos adenomas, em geral tendem a ser lesões maiores (em média 3 cm), firmes e aderidas aos tecidos vizinhos (tireoide, vasos, partes moles, esôfago). O diagnóstico definitivo é baseado em invasão vascular (Figura 29.70), invasão local e metástases. A lesão é constituída geralmente por células bem diferenciadas, semelhantes às da paratireoide normal, porém com núcleos menores e mais uniformes, dispostas em trabéculas mais volumosas do que as do adenoma, em meio a bandas fibrosas espessas. Nucléolos aumentados, figuras de mitose e focos de necrose podem estar presentes.

Os *adenomas atípicos* merecem comentário particular. A lesão não mostra elementos definitivos de malignidade, mas apresenta alguns achados de carcinomas, como bandas de fibrose, cápsula espessa separando ninhos de células neoplásicas, áreas de necrose e mitoses. Podem infiltrar os tecidos vizinhos e, por isso, são considerados de potencial maligno incerto. Entretanto, a maioria dos pacientes evolui muito bem, bastando acompanhamento clínico e laboratorial.

Hipoparatireoidismo

Hipoparatireoidismo é a diminuição ou ausência de produção de PTH causada por doenças congênitas ou adquiridas das paratireoides. A condição caracteriza-se por hipocalcemia e hiperfostatemia, muitas vezes prolongadas ou permanentes. Clinicamente, dependendo do grau e da duração do distúrbio, hipoparatireoidismo leva a uma série de manifestações, sendo a tetania (irritabilidade neuromuscular) a mais característica. Tetania franca resulta em dormências, parestesias e convulsões; tetania latente pode ser demonstrada ao exame físico pelos sinais de Chvostek e de Trousseau. Podem ocorrer ainda alterações mentais (confusão, irritabilidade, ansiedade, depressão, psicose), neurológicas (calcificações nos núcleos da base, parkinsonismo), oculares (catarata, calcificação do cristalino), distúrbios na condução cardíaca e defeitos na dentição.

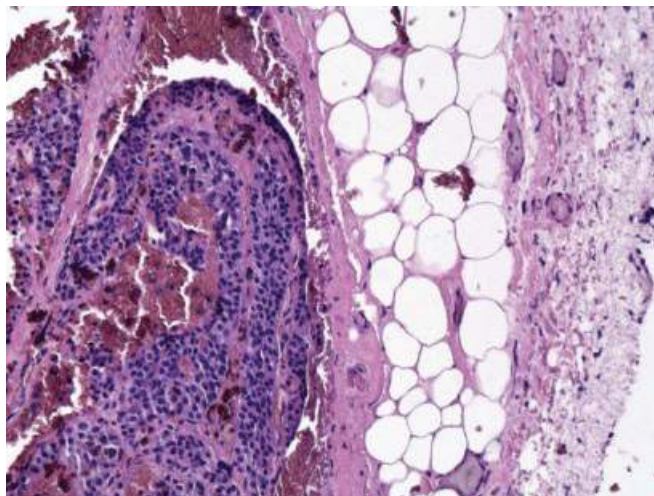



Figura 29.70 Carcinoma da paratireoide. Invasão vascular.

A causa mais comum de hipoparatireoidismo é a remoção cirúrgica acidental das paratireoides durante tireoidectomia total, dissecções radicais no pescoço para tratamento de neoplasias ou do próprio hiperparatireoidismo; pode ocorrer também como complicação de radioterapia na região cervical. O hipoparatireoidismo pós-cirúrgico pode ser transitório (relacionado com fenômenos vasculares ou inflamatórios nas paratireoides ou nos tecidos adjacentes) ou definitivo (em 1 a 4% das tireoidectomias). Outras causas de hipoparatireoidismo são raras e incluem formas congênitas, genéticas e inflamatórias.

No hipoparatireoidismo congênito, as paratireoides em geral são hipoplásicas ou ausentes e podem acompanhar outras malformações cardíacas e tímicas relacionadas com defeitos no desenvolvimento da terceira e quarta bolsas branquiais (*síndrome de DiGeorge*).

A síndrome poliglandular autoimune é doença genética autossômica recessiva em que duas ou mais glândulas endócrinas são afetadas por insuficiência de causa autoimune. O tipo I é mais frequentemente associado ao hipoparatireoidismo, geralmente acompanhado de candidíase mucocutânea na infância e insuficiência adrenal na adolescência. O tipo II, menos associado a hipoparatireoidismo, manifesta-se mais em adultos e associa-se a anticorpos circulantes contra a paratireoide.

Mais raramente, pode ocorrer destruição das paratireoides por sobrecarga de cobre (doença de Wilson) ou ferro, infiltração tumoral ou doenças granulomatosas (sarcoidose, tuberculose).

O pseudo-hipoparatireoidismo é caracterizado por resistência dos órgãos-alvo ao PTH, geralmente por defeito genético, hereditário, tanto no receptor quanto em elementos da cascata de sinalização intracelular. Nesses casos, os níveis de PTH são normais ou elevados.

Pâncreas endócrino

Luiz Otávio Savassi Rocha

O pâncreas endócrino é constituído por aglomerados microscópicos de células pertencentes ao sistema APUD (sistema neuroendócrino, ver adiante). Tais células estão presentes sobretudo nas ilhotas de Langerhans, mas também, embora em menor número, na porção exócrina do órgão. Existem aproximadamente um milhão de ilhotas, de diferentes tamanhos (entre 50 μm e 250 μm), que pesam, em conjunto, cerca de 1,5 g e representam entre 1 e 2% do volume do pâncreas. Após fixação pelo Zenker-formol e coloração pelo método de Mallory-Azan, identificam-se, nas ilhotas pancreáticas, três tipos celulares principais:

- Células alfa (α), de localização periférica; representam 15 a 20% das células das ilhotas e sintetizam glucagon, que estimula a glicogenólise hepática e promove hiperglicemia
- Células beta (β), encontradas somente nas ilhotas; representam 60 a 70% de suas células e sintetizam insulina, peptídeo C e amilina
- Células delta (δ), encontradas não somente nas ilhotas, onde representam 5 a 10% de suas células, como também em outros sítios do trato digestivo; produzem somatostatina, hormônio que inibe a secreção tanto de insulina quanto de glucagon.

Além desses três tipos celulares principais, identificam-se nas ilhotas, com o auxílio da imuno-histoquímica e da microscopia eletrônica de transmissão, outros tipos celulares, que constituem cerca de 5% de sua população:

- Células F ou PP, produtoras do peptídeo pancreático, hormônio que estimula as células principais gástricas e inibe a motilidade intestinal; são encontradas não somente nas ilhotas, mas também esparsas no parênquima pancreático exócrino e no trato gastrointestinal
- Células épsilon (∈) constituem menos de 1% das células das ilhotas e produzem grelina (“hormônio da fome”), peptídeo que estimula o apetite em resposta ao jejum e que é produzido também pelas células epiteliais gástricas.

As doenças do pâncreas endócrino resultam de alterações nessas células. A insuficiência do pâncreas endócrino é representada exclusivamente pelo diabetes melito; por outro lado, são conhecidas diversas síndromes de hiperfunção das

células endócrinas pancreáticas, quase todas decorrentes de neoplasias. Como a maioria das células APUD encontra-se dispersa em vários órgãos, uma mesma síndrome pode ser causada por tumores originários de sedes diferentes. A seguir, será discutido o diabetes melito; as neoplasias de células endócrinas do pâncreas serão comentadas no tópico seguinte (sistema neuroendócrino ou APUD).

▸ Diabetes melito

O termo diabetes deriva do verbo grego *diabaínō* (atravessar, passar pelas pernas), formado de *diá* (através) mais *báinō* (passar), em alusão à poliúria que caracteriza a doença descompensada; a palavra melito deriva do latim *mellītus, a, um* (de mel, adoçado com mel), em referência ao caráter adocicado da urina eliminada pelos doentes.

O diabetes melito (DM) engloba um grupo heterogêneo de afecções que têm em comum a *hiperglicemia*, que resulta de defeitos na secreção ou na ação da insulina. Em 2013, a International Diabetes Federation estimou em 382 milhões o número de diabéticos em todo o mundo, valor equivalente a 8,3% da população mundial. Para 2035, prevê-se um incremento de 55% no número de pessoas acometidas, que deverá atingir a impressionante cifra de 592 milhões. De acordo com a mesma fonte, 175 milhões de pacientes, representados, em sua grande maioria, por pessoas de média ou baixa renda, não têm conhecimento do diagnóstico. No Brasil, o número de diabéticos é da ordem de 12 milhões, registrando-se, nos últimos anos, expressivo aumento da prevalência da afecção, inclusive entre os jovens. Entre os fatores responsáveis por esse aumento, destacam-se os desvios alimentares e a opção por estilo de vida mais sedentário.

De acordo com a American Diabetes Association (2010), o diagnóstico de DM baseia-se nos seguintes critérios:

- Valor aleatório da glicemia igual ou superior a 200 mg/dL, associado a manifestações clínicas
- Glicemia de jejum igual ou superior a 126 mg/dL, em mais de uma dosagem
- Glicemia superior a 200 mg/dL 2 horas após a administração, por via oral, de solução padrão de carboidrato (75 g de glicose anidra, equivalente a 82,5 g de dextrosol)
- Nível sérico de glico-hemoglobina (HbA_{1c}) igual ou superior a 6,5%.

Para os pacientes com glicemia de jejum de 100 mg/dL a 125 mg/dL e glicemia pós-prandial de 140 mg/dL a 199 mg/dL, criaram-se as expressões *glicemia de jejum alterada* e *tolerância à glicose diminuída*, respectivamente. Ambas as condições são referidas como *pré-diabetes*, termo que, mais recentemente, passou a englobar também os casos com níveis de HbA_{1c} de 5,7 a 6,4%. Além da maior propensão para se tornarem diabéticos com o passar do tempo, os pré-diabéticos são mais sujeitos a complicações cardiovasculares, para o que contribui a coexistência de outros fatores de risco, como hipertensão arterial, hipertrigliceridemia e baixos níveis séricos de colesterol HDL.

Classificação

A maioria dos casos de DM é representada pelo DM tipo 1e pelo DM tipo 2. O DM tipo 1 constitui, em mais de 90% dos casos, doença autoimune caracterizada por deficiência absoluta de insulina por destruição das células β das ilhotas pancreáticas; corresponde a 5 a 10% dos casos de DM e é o subtipo mais comum abaixo dos 20 anos. O DM tipo 2 resulta da combinação de resistência periférica à insulina com resposta secretória inadequada das células β; representa a maioria (cerca de 90%) dos casos de DM e incide, sobretudo, empessoas com sobrepeso. Embora o DM tipo 2 tenha sido referido no passado como *DM do adulto*, sua prevalência em crianças e adolescentes tem aumentado de forma alarmante nos últimos anos. As complicações tardias da doença, que afetam rins, olhos, nervos, coração e vasos sanguíneos, aparecem tanto no DM tipo 1 como no DM tipo 2.

Embora o DM tipo 1 e o DM tipo 2 respondam pela grande maioria dos casos, reconhecem-se inúmeras outras causas de DM, razão pela qual pode-se afirmar que, do ponto de vista de sua etiologia, a afecção é bastante heterogênea. O Quadro 29.17 reúne as causas da doença e ilustra essa heterogeneidade.

Quadro 29.17 Classificação do diabetes melito (DM)
DM tipo 1
Autoimune, idiopático
DM tipo 2
Formas monogênicas de DM
Defeitos genéticos da função da célula β: diabetes juvenil de início tardio (MODY 1-6), diabetes neonatal, diabetes por mutações no DNA mitocondrial, defeitos na conversão da pró-insulina, mutações no gene da insulina
Defeitos genéticos na ação da insulina: resistência à insulina tipo A, síndrome de Donohue (leprechaunismo), síndrome de Rabson-Mendenhall, diabetes lipoatrófico
Afecções do pâncreas exócrino
Pancreatite crônica, pancreatectomia, traumatismo, neoplasias, fibrose cística, hemocromatose (“diabetes pigmentado”)

Endocrinopatias
Acromegalia, síndrome de Cushing, hipertireoidismo, feocromocitoma, glucagonoma, somatostatinoma
Infecções
Citomegalovírus, vírus coxsackie B, rubéola congênita
Formas incomuns de DM mediadas por fatores imunitários
Síndrome do homem rígido (*stiff-man syndrome*), anticorpos antirreceptor da insulina
DM induzido por medicamentos ou agentes químicos
Pentamidina, glicocorticoides, interferon-α, inibidores de proteases, agonistas β-adrenérgicos, diuréticos tiazídicos, ácido nicotínico, diazóxido, difenil-hidantoína, toxinas (aloxana)
Outras síndromes genéticas associadas ao DM
Síndrome de Down, síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner, síndrome de Wolfram, síndrome de Prader-Willi, ataxia de Friedreich, síndrome de Laurence-Moon-Biedl, coreia de Huntington, distrofia miotônica
DM gestacional

Aspectos fisiológicos

A homeostase da glicose é regulada por três processos inter-relacionados: (a) produção de glicose no fígado; (b) captação da glicose e sua utilização pelas células, particularmente nos músculos estriados; (c) ação da insulina e dos hormônios contrarreguladores, entre os quais se destaca o glucagon. Em jejum, baixos níveis de insulina e níveis elevados de glucagon favorecem a gliconeogênese hepática e a glicogenólise, de modo a prevenir a hipoglicemia. Após as refeições, ocorre o inverso, ou seja, aumento da insulinemia e decréscimo dos níveis de glucagon, estimulando a captação da glicose e a sua utilização pelas células, além da restauração dos estoques de glicogênio.

Após estímulos fisiológicos, as células β das ilhotas pancreáticas secretam não apenas a insulina como também o peptídeo C, em quantidades equimoleculares. A dosagem sérica do peptídeo C tem importância prática na medida em que não se altera na presença de anticorpos anti-insulina, de modo a refletir, melhor do que a própria insulina, a atividade secretória das células β. Os níveis séricos do peptídeo C encontram-se diminuídos no DM tipo 1 e elevados quando há resistência à insulina acompanhada de hiperinsulinemia.

Reconhecida como o mais potente entre os hormônios anabolizantes, a insulina promove a captação e a utilização da glicose, em especial pelas células musculares estriadas, incluídos os miocardiócitos, e pelos adipócitos, com geração de energia; induz, também, a síntese proteica e o armazenamento de lipídeos neutros. Além disso, a insulina tem função mitogênica por estimular a síntese de DNA, a multiplicação e a diferenciação de algumas células. A ação da insulina inicia-se pela ligação com o seu receptor nas células, o qual é formado por duas unidades alfa e duas unidades beta. Após ligação com o agonista, ocorre autofosforilação da subunidade beta (intracelular) do receptor, que se torna capaz de fosforilar outras proteínas citosólicas, particularmente o IRS (substrato do receptor da insulina, com quatro tipos) e a CBL (proteína que atua no transporte da GLUT4 para a membrana). IRS fosforilado ativa outras proteínas, em particular a PI3K, cinase que fosforila, na membrana citoplasmática, o fosfatidilinositol bifosfato (PIP_2) em fosfatidilinositol trifosfato (PIP_3). PIP_3 fosforila a AKT (também conhecida como proteína cinase B – PKB) e a proteína cinase C (PKC). AKT e PKC têm as seguintes ações: (1) promovem a translocação da proteína transportadora de glicose 4 (GLUT4) do citosol para a membrana citoplasmática; GLUT4 possibilita a entrada de glicose nas células; (2) induzem a síntese de glicogênio, de lipídeos e de proteínas nas células; (3) ativam a via MAPK, estimulando a expressão de genes de proliferação celular (ver Figura 13.10).

Na musculatura estriada, a glicose é armazenada como glicogênio ou oxidada para gerar ATP; no tecido adiposo, há aumento da lipogênese e redução da lipólise, ao passo que no fígado ocorre inibição da gliconeogênese e aumento da lipogênese e da síntese de glicogênio. A captação de glicose em certos tecidos, especialmente o tecido nervoso, independe da ação da insulina.

Além da insulina e do glucagon, outros hormônios participam da regulação da glicemia. Merecem destaque o GLP-1 (*glucagon-like peptide*-1) e o GIP1 (*glucose-dependent insulinotropic polypeptide*), incluídos entre as incretinas. O GLP-1 resulta da clivagem pós-traducional da molécula precursora (pró-glucagon) nas células L do epitélio intestinal, localizadas, sobretudo, na porção distal do íleo e do cólon (Figura 29.71). Células L são células enteroendócrinas do tipo "aberto", dotadas de sensores moleculares que detectam a presença de nutrientes na luz intestinal. Os níveis sanguíneos do GLP-1 são normalmente baixos em jejum e aumentam de forma expressiva no período pós-prandial imediato, ao que tudo indica por efeito de complexos fatores neuro-hormonais acionados pela chegada de nutrientes ao trato gastrointestinal proximal; em uma fase mais tardia, a liberação do hormônio parece depender da interação direta dos nutrientes com os sensores moleculares das

células L. O GLP-1 estimula a secreção de insulina dependente da glicemia, a expressão do gene da proinsulina e a proliferação das células β e inibe a secreção de glucagon pelas células α do pâncreas, a apoptose das células β e o esvaziamento gástrico. A administração de glicose por via oral aumenta em três ou quatro vezes a secreção de insulina quando comparada com dose equivalente introduzida por via intravenosa. O efeito da amplificação da secreção da insulina induzida pela administração de glicose por via oral, mediado pelos hormônios intestinais GLP-1 e GIP1, é conhecido como *efeito incretina*.

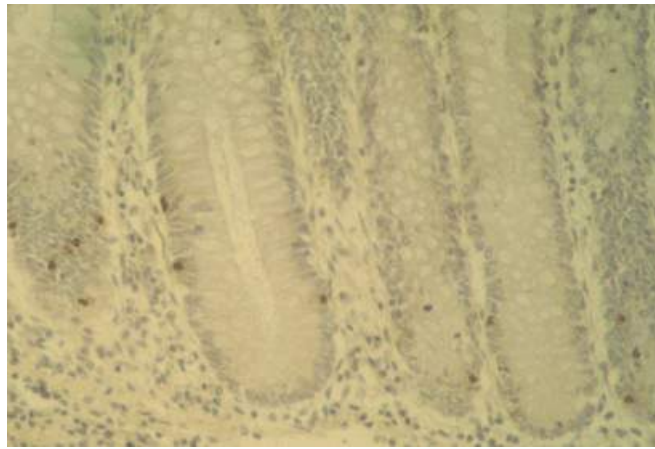



Figura 29.71 Marcação imuno-histoquímica da molécula precursora do GLP-1 (*glucagon like peptide*-1) em células L do cólon humano distal. (Cortesia do Prof. Alfredo José Afonso Barbosa, Belo Horizonte-MG.)

Patogênese

Diabetes melito tipo 1

Em mais de 90% dos casos, trata-se de doença autoimune, fruto da interação entre suscetibilidade genética e fatores ambientais. A afecção resulta da destruição das ilhotas pancreáticas por células do sistema imunitário que reagem contra antígenos endógenos das células β. Por ocasião do diagnóstico, a maioria dos pacientes possui anticorpos circulantes contra:

(a) células das ilhotas; (b) insulina; (c) descarboxilase do ácido glutâmico; (d) tirosina fosfatase; (e) agente transportador de zinco T8 (codificado pelo gene *SLC 30A8*). Os níveis desses anticorpos decrescem ao longo do tempo. Ao lado disso, níveis baixos de anticorpos anti-insulina desenvolvem-se em quase todos os pacientes tratados com o hormônio. Em aproximadamente 10% dos pacientes com DM tipo 1, coexistem outras afecções autoimunes, como tireoidite de Hashimoto, doença de Graves, miastenia *gravis*, doença de Addison e anemia perniciosa; por outro lado, em menos de 10% desses pacientes, em geral de ascendência asiática ou africana, não há nenhum indício de autoimunidade contra as células β, ficando sem explicação a insulinopenia e a ocorrência de cetoacidose (DM tipo 1 *idiopático* ou DM tipo 1B).

Existem evidências suficientes para se afirmar a participação de **fatores genéticos** no aparecimento do DM tipo 1, embora os mecanismos sejam em parte desconhecidos. Entre os possíveis marcadores moleculares de suscetibilidade relacionados com a doença, o HLA, localizado no cromossomo 6p21, é o mais conhecido e importante. A grande maioria dos pacientes caucasianos (90 a 95%) possui os haplótipos HLA-DR3 ou HLA-DR4, fato observado em apenas 40% dos não diabéticos. Associação de DR3 ou DR4 com DQ8 acompanha-se de risco muito elevado de desenvolver a doença. Suscetibilidade ao DM tipo 1 associa-se também a polimorfismos no próprio gene da insulina e, assim como ocorre em outras doenças autoimunes, a polimorfismos em genes que codificam produtos que inibem a resposta imunitária celular.

Entre os **fatores ambientais** possivelmente envolvidos, destacam-se infecções virais, que podem funcionar como gatilho para a destruição das células β. No entanto, não se conhece o(s) vírus implicado(s). Os mecanismos propostos são:

- Produção, pelos vírus, de proteínas que mimetizam antígenos das células β, com reação cruzada e agressão às células do hospedeiro
- Infecção viral precoce, seguida de reinfecção por vírus relacionado que, compartilhando com o primeiro certos epítopos, desencadeariam resposta imunitária contra as células das ilhotas infectadas, configurando uma espécie de *déjà vu* viral e explicando o período de latência entre a infecção inicial e o desenvolvimento de DM tipo 1
- Lesão das ilhotas, seguida de processo inflamatório com liberação de antígenos sequestrados de células β e ativação de células T autorreativas.

Embora as manifestações clínicas do DM tipo 1 surjam frequentemente de forma abrupta, o processo autoimune inicia-se muitos anos antes, com queda progressiva das reservas de insulina ao longo do tempo. Hiperglicemia e cetose ocorrem tardiamente, depois que mais de 90% das células β são destruídas.

Diabetes melito tipo 2

O DM tipo 2 é o protótipo de afecção de patogênese complexa e multifatorial. Fatores comportamentais como sedentarismo e hábitos alimentares inadequados são inequivocamente importantes. Fatores genéticos também têm importância, uma vez que a incidência em gêmeos monozigóticos é duas vezes maior do que em gêmeos dizigóticos e que o risco nos descendentes é bem mais elevado quando ambos os pais são acometidos. São conhecidos diversos *loci* de suscetibilidade,

sendo o risco relacionado com polimorfismos em genes associados à função das células β e à secreção de insulina.

Os defeitos metabólicos básicos que caracterizam o DM tipo 2 são:

- Resistência à insulina, acompanhada de hiperplasia compensadora das células β, hiperinsulinemia de jejum e aumento exagerado dos níveis circulantes do hormônio em resposta à administração de glicose
- Disfunção das células β, de natureza multifatorial, que ocorre em fase bem mais precoce do que se supunha, a ponto de ser documentada mesmo em pré-diabéticos.

A resistência à insulina é fenômeno complexo associado a anormalidades em várias etapas na sua via de ação. Os fatores envolvidos são:

- Disponibilidade de GLUT4 na membrana celular. Excesso de ácidos graxos livres (não esterificados), que surge por maior aporte de alimentos, por aumento na síntese intracelular ou por redução na β-oxidação mitocondrial deles, altera o padrão de fosforilação de PKC, que deixa de ocorrer no aminoácido tirosina e passa a ser em serina/treonina. Com isso, o IRS não realiza as suas ações, inclusive a de promover a translocação do GLUT4 para a membrana citoplasmática (ver Figura 13.11). O exercício físico, ao contrário, diminui a resistência à insulina provavelmente por aumentar a disponibilidade do GLUT4 na membrana das células musculares esqueléticas. Existe correlação inversa entre a concentração plasmática de ácidos graxos livres em jejum e a sensibilidade à insulina. Perda de peso e exercício físico contribuem para reduzir a resistência à insulina
- Diminuição dos níveis de adiponectina, adipocina anti-hiperglicêmica que melhora a sensibilidade à insulina na medida em que potencia a atividade da enzima AMPK (*AMP-activated protein kinase*)
- Secreção de citocinas pró-inflamatórias pelo tecido adiposo visceral, hoje reconhecido como um órgão autócrino-parácrino-endócrino funcional de alta complexidade, capaz de secretar mais de uma centena de peptídeos bioativos em resposta a alterações do estado metabólico, e não como mero tecido de sustentação ou depósito inerte de gordura. Excesso de ácidos graxos livres é capaz de se ligar a receptores intracelulares e ativar inflamassomos (ver Figura 4.4), o que aumenta a liberação de citocinas pró-inflamatórias (p. ex., IL-1), capazes também de causar resistência à insulina.

Nesse contexto, destaca-se a obesidade, sobretudo a obesidade visceral (aumento da gordura mesentérica e do omento), por estar associada a maior disponibilidade de ácidos graxos livres e por favorecer o estado pró-inflamatório.

Há evidências clínicas e experimentais de que a hiperinsulinemia persistente, por si mesma, favorece a resistência à insulina, na medida em que promove redução na afinidade do receptor do hormônio, diminui o número de receptores expostos na superfície das células-alvo e diminui a efetividade do receptor na transmissão dos sinais estimuladores. Por conseguinte, a relação entre resistência à insulina e hiperinsulinemia deve ser entendida como uma via de mão dupla, visto que as duas variáveis se influenciam mutuamente, ao modo de um círculo vicioso.

Alguns dos mecanismos patogenéticos mencionados têm implicações terapêuticas. Assim, a metformina, agente hipoglicemiante oral largamente utilizado no tratamento de diabéticos tipo 2, atua primariamente no fígado, diminuindo a gliconeogênese hepática pela ativação da AMPK, ao passo que as tiazolidinedionas, como a pioglitazona e a rosiglitazona, hipoglicemiantes orais prescritos isoladamente ou associados à metformina, ligam-se ao receptor nuclear (fator de transcrição) PPAR-γ (*peroxisome proliferator-activated receptor gamma*) e, interferindo na expressão de vários genes, regulam a liberação, pelos adipócitos, de adiponectina e resistina. Sob efeito das tiazolidinedionas, é estimulada a secreção de adiponectina, sensibilizando os tecidos aos efeitos da insulina, e inibida a secreção de resistina, com diminuição da resistência ao hormônio.

Não obstante a importância da obesidade no desencadeamento da resistência à insulina, sua prevalência varia bastante em diferentes grupos étnicos com DM tipo 2, uma vez que está presente em não mais que 30% dos chineses e japoneses, em 50 a 70% dos norte-americanos, europeus e africanos e em quase 100% dos índios Pima do Arizona (EUA) e ilhéus do Pacífico (nativos de Nauru e Samoa). Curiosamente, alguns pacientes não obesos, a julgar pelo peso corporal, apresentam significativo aumento da gordura visceral, a ponto de serem referidos como “metabolicamente obesos”; por outro lado, lutadores japoneses, praticantes de exercícios físicos vigorosíssimos, costumam manter-se euglicêmicos a despeito de ingerirem diariamente o equivalente a 5.000 a 7.000 kcal e de exibirem graus extremos de obesidade predominantemente subcutânea.

A disfunção das células β que acompanha o DM tipo 2 costuma ser atribuída ao esgotamento de sua capacidade adaptativa e à sua virtual exaustão, obrigadas que são, para manter os níveis glicêmicos dentro da normalidade, a promover, por tempo prolongado, secreção excessiva de insulina. No entanto, a explicação para esse fenômeno não parece ser tão simples. Como nem todas as pessoas obesas com resistência à insulina desenvolvem DM, acredita-se que pode haver também uma predisposição geneticamente condicionada à falência das células β. Ademais, uma característica marcante do DM tipo 2 de longa duração consiste na substituição de grande parte das ilhotas pancreáticas por um tipo de substância amiloide conhecido como *amilina*, um polipeptídeo armazenado, juntamente com a insulina, nos grânulos de secreção das células β e secretado em resposta aos mesmos estímulos que promovem a liberação de insulina. Há fortes indícios de que oligômeros de amilina são, por si mesmos, tóxicos para as células das ilhotas, favorecendo sua apoptose, de forma análoga ao papel representado, na doença de Alzheimer, pelas placas senis (áreas arredondadas de alteração da estrutura do neurópilo, cujo

principal componente é o peptídeo β-amiloide, que compartilha com a amilina o fato de se ligarem ao mesmo receptor e de serem degradados pela mesma protease). A propósito, tanto o DM tipo 2 quanto a doença de Alzheimer têm sido incluídos entre as afecções decorrentes do dobramento inadequado de proteínas (*protein misfolding diseases*). Por outro lado, como a amilina promove retardo do esvaziamento gástrico, regula a secreção pós-prandial de glucagon e contribui para a sensação de saciedade, sua administração poderia, teoricamente, favorecer o controle glicêmico não somente de diabéticos tipo 1, como também de diabéticos tipo 2 usuários de insulina. No entanto, sua toxicidade para as células das ilhotas torna inviável o seu uso clínico. Semelhante impasse tem sido até certo ponto superado pela prescrição de seu análogo sintético – a pramlintida –, que difere do peptídeo nativo em três aminoácidos (prolina, no lugar da alanina, na posição 25, e no lugar da serina, nas posições 28 e 29) e é administrado por via subcutânea, antes das refeições, de modo a contribuir para a redução da glicemia pós-prandial.

No DM tipo 2 existe também redução do *efeito incretina*, por diminuição da secreção de GLP-1, mas não de GIP1; infusão de GLP-1 promove, nos diabéticos tipo 2, aumento da secreção de insulina e redução dos níveis glicêmicos. Essa constatação tem implicações terapêuticas; ou seja, como o GLP-1 endógeno é rapidamente inativado pela enzima dipeptidil-peptidase-4 (DPP-4), medicamentos como a exenatida – antidiabético oral *incretinomimético*, resistente à ação da DPP-4 – comportam-se como agonistas do receptor do hormônio, aumentando a sensibilidade à insulina. A exenatida é uma substância sintética análoga da exendina-4, composto natural encontrado na glândula salivar do lagarto venenoso *Heloderma suspectum* (monstro-de-gila), que, surpreendentemente, atinge a circulação quando o réptil deglute sua presa, em um raro exemplo de secreção de um hormônio por uma glândula exócrina. Entre os incretinomiméticos, inclui-se a liraglutida, capaz de promover em seus usuários significativa perda ponderal. Ao contrário dos incretinomiméticos, que, como a exenatida e a liraglutida, atuam como agonistas do receptor do GLP-1, os inibidores da DPP-4, entre os quais se incluem a vildagliptina e a sitagliptina, aumentam os níveis do hormônio por inibirem a enzima responsável por sua inativação.

As tiazolidinedionas e os incretinomiméticos (como a exenatida) têm a capacidade de preservar a função das células β, já bastante comprometida (cerca de 80%) quando do diagnóstico do DM tipo 2. Essa propriedade não é compartilhada por outros medicamentos de uso corrente, como as sulfonilureias e a própria metformina. Por essa razão, alguns autores, apologistas de uma mudança de paradigma no tratamento do DM tipo 2, advogam a inclusão, o mais precocemente possível, de uma tiazolidinediona e de um incretinomimético no tratamento racional da afecção, de modo a contemplar importante aspecto de sua patogênese.

Em que pesem as controvérsias existentes sobre a matéria, há indícios de que 15 a 20% dos pacientes supostamente afetados pelo DM tipo 2 são acometidos por uma forma peculiar de DM autoimune de evolução mais arrastada, referida na literatura de língua inglesa como LADA (*latent autoimmune diabetes of adulthood*). São acometidos adultos entre 35 e 60 anos que, em geral, não requerem insulina quando do diagnóstico. A distinção entre LADA e DM tipo 2 baseia-se na detecção, nos pacientes com LADA, de anticorpos circulantes contra as células das ilhotas e a descarboxilase do ácido glutâmico, bem como de níveis sanguíneos mais baixos do peptídeo C.

Formas monogênicas de diabetes melito

Formas monogênicas de DM, tipos raros da doença distintos do DM tipo 1 e do DM tipo 2, resultam de defeitos genéticos na função das células β ou na ação da insulina. Defeitos genéticos na função das células β caracterizam-se por ausência de destruição dessas células, herança autossômica dominante com alta penetrância, aparecimento precoce (em geral antes dos 25 anos e, eventualmente, no período neonatal) e ausência de autoanticorpos anticélulas β. As manifestações clínicas incluem desde hiperglicemia discreta persistente até DM grave, dependente de insulina. Como o diagnóstico é muitas vezes feito tardiamente, o subgrupo mais importante é denominado *diabetes juvenil de início tardio* (MODY – *maturity-onset diabetes of the young*). A forma mais comum (MODY 3), que responde por dois terços dos casos desse subgrupo, resulta de mutação no fator nuclear de transcrição HNF-1α. O curso clínico assemelha-se ao do DM tipo 2, havendo refratariedade aos agentes hipoglicemiantes orais com o passar do tempo.

Defeitos genéticos associados à ação da insulina decorrem de mutações que interferem na síntese do receptor do hormônio, na ligação do hormônio ao receptor ou na atividade cinase em tirosina do receptor. Nesses casos, surge grave resistência à insulina (resistência à insulina tipo A), acompanhada de hiperinsulinemia e DM. Associam-se comumente acantose nigricante e, em mulheres, ovários policísticos e hiperandrogenia. Incluem-se também entre os defeitos genéticos na ação da insulina: (a) síndrome de Rabson-Mendenhall, que se acompanha de retardamento mental, fácies senil, dentição prematura, aumento da genitália externa e hiperplasia da glândula pineal; (b) síndrome de Donohue (*leprechaunism*), caracterizada, entre outros atributos, por *fácies de duende*; (c) diabetes lipoatrófico, em que existe associação de resistência à insulina, DM, hipertrigliceridemia, acantose nigricante e esteatose hepática.

Diabetes melito gestacional

Diabetes melito gestacional consiste em diminuição da tolerância aos carboidratos acompanhada de hiperglicemia, com início ou diagnóstico durante a gestação, atribuída a elevação dos níveis de hormônios contrarreguladores da insulina, ao estresse fisiológico imposto pela gravidez e a fatores genéticos ou ambientais. O principal hormônio associado a resistência à insulina durante a gravidez é o hormônio lactogênico placentário, embora se admita que outros, como cortisol, estrógeno,

progesterona e prolactina, também participem do distúrbio metabólico. No Brasil, estima-se que a prevalência de DM gestacional situa-se entre 2,4 e 7,2% das gestações. Os fatores predisponentes incluem obesidade, história familiar de DM, síndrome de ovários policísticos, ganho de peso excessivo durante a gravidez, complicações obstétricas prévias, idade superior a 25 anos, baixa estatura e tabagismo. Se não for tratado adequadamente, o DM gestacional implica risco aumentado de ruptura prematura das membranas, parto pré-termo, apresentação pélvica, pré-eclâmpsia e complicações fetais (macrossomia, malformações, doença das membranas hialinas, icterícia, hipocalcemia, hipoglicemia e policitemia). Ainda é motivo de controvérsia se o DM gestacional diz respeito a mulheres cuja intolerância à glicose restringe-se à gravidez ou se a gravidez apenas coloca em evidência uma tendência preexistente a esse distúrbio metabólico, potencialmente capaz de se manifestar de forma definitiva em um período variável após o parto.

Patogênese das complicações do diabetes melito

No DM de longa duração, sobressaem as complicações decorrentes do acometimento macrovascular (artérias de médio e grande calibres) e microvascular (disfunção capilar, particularmente em rins, retina e nervos). A patogênese de tais complicações é complexa, dela participando fatores como resistência à insulina e obesidade visceral; no entanto, pelo menos quanto à doença microvascular, a hiperglicemia persistente parece constituir, por si só, uma espécie de mediador-chave, a ponto de justificar, nos diabéticos, a manutenção dos níveis sanguíneos de HbA_{1c} abaixo do valor crítico de 7%.

Como nos diabéticos todas as células estão igualmente expostas à hiperglicemia, poder-se-ia arguir por qual razão o endotélio dos capilares retinianos, as células do mesângio glomerular e os neurônios e as células de Schwann dos nervos são tão vulneráveis aos seus efeitos. Para responder a essa pergunta, deve-se partir do princípio de que a maioria das células, quando expostas à hiperglicemia, são capazes de manter constante a concentração de glicose em seu interior por reduzirem o transporte do monossacarídeo através da membrana citoplasmática. Ao contrário, as células mencionadas não o fazem de forma tão eficiente quando expostas a elevadas concentrações de glicose. Por isso mesmo, ao se buscar explicação para os efeitos danosos da hiperglicemia, devem-se privilegiar mecanismos que atuam no interior das células e não fora delas.

Identificam-se cinco mecanismos, relacionados com diferentes vias metabólicas, por meio dos quais a hiperglicemia persistente exerce seus efeitos deletérios sobre os vasos sanguíneos, sobretudo capilares, e, em consequência, sobre os tecidos por eles irrigados. Esses mecanismos, descritos respectivamente em meados dos anos 1960, no final dos anos 1970, no final dos anos 1980/início dos anos 1990, no final dos anos 1990 e no início dos anos 2000, incluem:

- Aumento da atividade da via dos polióis, em que há conversão da glicose em sorbitol catalisada pela enzima aldose redutase, com consumo de NADPH. NADPH é necessário também na reação da glutationa redutase na regeneração da glutationa, esta um importante mecanismo antioxidante. Redução do NADPH (por consumo na via dos polióis) favorece o acúmulo de espécies reativas de O_2 (estresse oxidativo – ver Capítulo 3)
- Formação de produtos finais de glicosilação avançada (AGE). AGE formam-se por reação não enzimática de derivados da glicose (p. ex., glioxal) com grupos amino de proteínas. Hiperglicemia favorece a formação de AGE. AGE: (1) ligam-se a receptor específico (RAGE), permitindo a expressão da via de sinalização AGE-RAGE em macrófagos, linfócitos T, endotélio e músculo liso, com uma série de consequências (liberação de citocinas pró-inflamatórias e fatores de crescimento, aumento da atividade pró-coagulante, geração de espécies reativas de oxigênio e proliferação de músculo liso); (2) estabelecem ligações cruzadas com polímeros da matriz extracelular, promovendo diminuição da elasticidade arterial, menor adesão das células endoteliais, espessamento da membrana basal dos capilares e acúmulo de proteína e colesterol LDL na parede arterial
- Ativação intracelular da proteína cinase C (PKC) pelos íons cálcio e, particularmente, pelo diacilglicerol, que aumenta a síntese de TGF-β (*transforming growth factor*-β), PAI-1 (*plasminogen activator inhibitor*-1), VEGF (*vascular endothelial growth factor*) e citocinas pró-inflamatórias, bem como diminui a expressão da NO-sintase endotelial, com aumento dos níveis de endotelina-1 e diminuição dos níveis de óxido nítrico
- Aumento da atividade da via metabólica das hexosaminas, com geração de uridina difosfato-N-acetilglicosamina e alteração na expressão de mediadores, como TGF-β e PAI-1
- Aumento na expressão do receptor para AGE (RAGE) e dos ligantes endógenos (calgranulina S100A8, calgranulina S100A12 e HMGB1) que, mesmo em baixas concentrações, o ativam.

Recentemente, propôs-se uma teoria unificadora supostamente capaz de integrar esses mecanismos, tendo como denominador comum a superprodução de espécies reativas de oxigênio (em especial do ânion superóxido) pela cadeia de transporte de elétrons nas mitocôndrias. De acordo com essa teoria, as espécies reativas de oxigênio lesam o DNA nuclear, com ativação da poli (ADP-ribose) polimerase (PARP), enzima envolvida no processo de reparo do ácido nucleico danificado. A PARP inibe a atividade da enzima glicolítica GAPDH (gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase), com aumento dos níveis de produtos intermediários que, por sua vez, ativam as cinco vias de sinalização relacionadas com a patogênese das complicações vasculares do DM.

Enquanto as consequências do dano microvascular relacionam-se, de forma aparentemente inquestionável, com a hiperglicemia (risco 10 vezes maior de complicações com o aumento de 5,5 para 9,5% dos níveis séricos de HbA_{1c}), o mesmo não se pode dizer dos efeitos do dano macrovascular (risco duas vezes maior de complicações com aumento equivalente de

tais níveis). No entanto, mesmo em se tratando de dano macrovascular, acredita-se válida a proposta unificadora; neste caso, porém, a superprodução das espécies reativas de oxigênio pelas mitocôndrias relacionar-se-ia, sobretudo, com a resistência à insulina, dependendo, em última análise, do aumento da oxidação de ácidos graxos livres no endotélio das artérias de médio e grande calibres. A Figura 29.72 representa, com base na teoria unificadora, a patogênese do dano microvascular (microangiopatia) e do dano macrovascular (aterosclerose) no DM, mediados, respectivamente, por hiperglicemia e por aumento da oxidação de ácidos graxos livres no endotélio arterial.

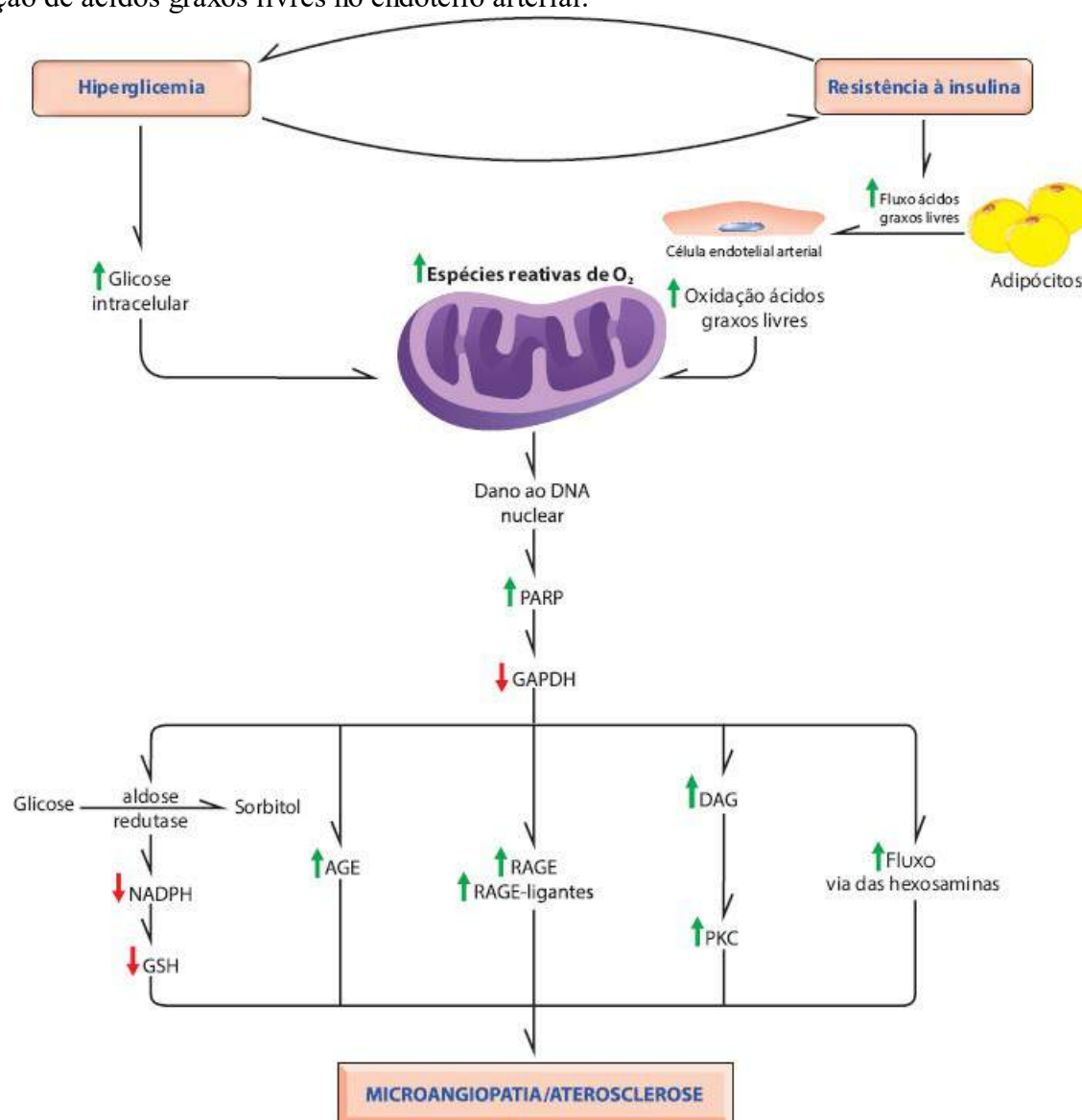



Figura 29.72 Representação esquemática, com base na teoria unificadora, da patogênese do dano vascular (microangiopatia/aterosclerose) no diabetes melito a partir da hiperglicemia e do aumento do fluxo de ácidos graxos livres dos adipócitos para o endotélio arterial. PARP = poli (ADP-ribose) polimerase; GAPDH = gliceraldeído 3-fosfato desidrogenase; NADPH = nicotinamida adenina dinucleotídio fosfato (forma reduzida); GSH = glutationa reduzida; AGE = produtos finais de glicosilação avançada; RAGE = receptor para AGE; DAG = diacilglicerol; PKC = proteína cinase C.

No **pâncreas**, as lesões são inconstantes; quando presentes, são vistas sobretudo no DM tipo 1 e incluem: diminuição do número e/ ou do tamanho das ilhotas (por vezes transformadas em estruturas alongadas, em forma de fita, de difícil distinção do parênquima acinar adjacente), desgranulação das células β (observada à microscopia eletrônica), vacuolização das células β por acúmulo de glicogênio e infiltrado inflamatório de distribuição irregular (*insulite*) constituído, em especial, por linfócitos T CD8+. Em recém-nascidos não diabéticos de mães diabéticas, observa-se, em resposta à hiperglicemia materna, aumento do número e do tamanho das ilhotas. No DM tipo 2, identifica-se, mediante análises morfométricas especiais, discreta diminuição no número de células nas ilhotas; no espaço entre as células e a membrana basal dos capilares, há deposição de substância amiloide (Figura 29.73) que, corada pelo vermelho congo, exibe birrefringência sob luz polarizada. Em estágios mais avançados, as ilhotas convertem-se em massas hialinas paucicelulares, valendo assinalar que lesões similares podem ser encontradas, embora com menos intensidade, em até

20% de idosos não diabéticos, como parte do processo de envelhecimento.

A marca registrada do acometimento macrovascular é aceleração da **aterosclerose**, com suas consequências, como infarto do miocárdio (que, particularmente em diabéticos idosos, não raramente evolui sem dor precordial), acidente vascular cerebral e necrose isquêmica dos membros inferiores (muito mais comum em diabéticos, especialmente se fumantes). Em mulheres, a doença coronariana manifesta-se mais precocemente, às vezes durante o período reprodutivo, visto que o DM de certa forma elimina o efeito protetor conferido pelos estrógenos.

A **arteriolosclerose hialina**, que geralmente se associa a hipertensão arterial, é mais prevalente e mais grave em diabéticos, podendo ser observada em pacientes normotensos. A lesão caracteriza-se por espessamento amorfo, hialino, da parede arteriolar, acompanhado de estreitamento da luz. Mesmo na ausência de glomerulopatia, o achado de arterioloesclerose hialina em paciente jovem faz pensar na possibilidade de DM. Em rins de diabéticos, chama atenção o acometimento não apenas das arteríolas aferentes como também das eferentes (Figura 29.74); em hipertensos não diabéticos, o acometimento das arteríolas eferentes é, em geral, bem menos evidente.

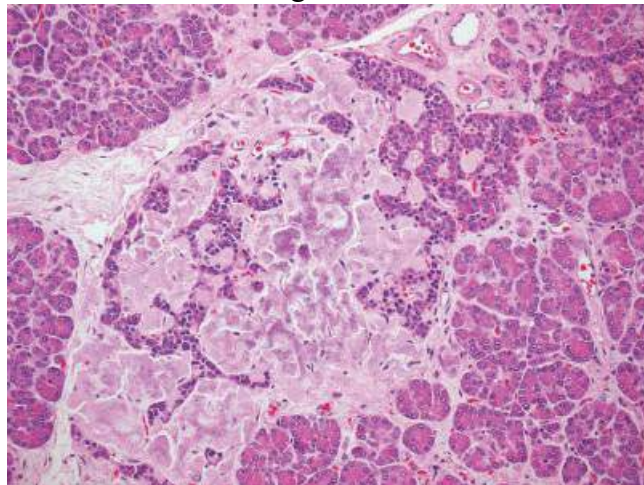



Figura 29.73 Depósito de amiloide em ilhota pancreática de diabético falecido em decorrência de graves complicações da doença. (Cortesia dos Drs. Fernando Peixoto Ferraz de Campos e Aloísio Felipe Silva, São Paulo, SP.)

Microangiopatia consiste no acometimento de capilares e, mais raramente, de vênulas e arteríolas pré-capilares. Chama atenção o espessamento das membranas basais, mais evidente nos capilares da pele, dos músculos esqueléticos, da retina, dos glomérulos e da medular dos rins. Apesar da maior espessura de sua membrana basal, os capilares dos diabéticos são mais permeáveis às proteínas plasmáticas. A microangiopatia constitui o substrato anatômico para o desenvolvimento de glomerulopatia, retinopatia e algumas formas de neuropatia diabética.

Nos **rins** de diabéticos, destacam-se as lesões vasculares (aterosclerose/arteriolosclerose), as lesões glomerulares, a lesão de Armanni-Ebstein e, eventualmente, uma forma peculiar de pielonefrite conhecida por papilite necrosante. As lesões glomerulares incluem: (1) espessamento generalizado da membrana basal dos capilares, que se inicia em torno de dois anos após a instalação do DM tipo 1 e, quando isolado, é detectado apenas por microscopia eletrônica; (2) aumento difuso da matriz mesangial, que se associa a espessamento da membrana basal dos capilares e, com a progressão da doença, pode assumir configuração nodular; (3) glomerulosclerose nodular intercapilar (de Kimmelstiel-Wilson), que acomete em torno de 15 a 30% dos pacientes com DM de longa duração e caracteriza-se pela formação de nódulos ovoides ou esféricos, PAS-positivos, frequentemente laminados, situados na periferia dos glomérulos (ver Figura 17.38).

Com o avanço da glomerulopatia, em sua forma nodular intercapilar, os nódulos aumentam de tamanho e comprimem os capilares, obliterando o tufo glomerular. Como consequência das lesões glomerulares e arteriolares, desenvolvem-se atrofia tubular e fibrose intersticial; os rins diminuem de tamanho e sua superfície apresenta granulações difusas.

Como foi originalmente descrita, a lesão de Armanni-Ebstein, observada à necropsia em pacientes falecidos por cetoacidose diabética, caracteriza-se, à macroscopia, por acentuada palidez da cortical dos rins e, à microscopia de luz, pela vacuolização, decorrente do acúmulo de glicogênio, das células epiteliais dos túbulos proximais, em especial daquelas localizadas em sua *pars recta*. O citoplasma dessas células é ocupado por volumoso vacúolo e tende a fazer protrusão para o interior do lúmen tubular, a ponto de ocluí-lo. Essa lesão deve ser distinguida de uma outra, referida por alguns autores como vacuolização basal. Caracterizada pelo acúmulo de lipídeos (triglicerídeos), e não de glicogênio, nos túbulos proximais, a vacuolização basal pode ser observada não somente em casos de cetoacidose diabética, como também em casos de cetoacidose alcoólica, cetoacidose por desnutrição grave e cetose decorrente de intoxicação pelo isopropanol. Embora os dois tipos de lesão possam coexistir, a referência à lesão de Armanni-Ebstein, morfológica e bioquimicamente distinta, deveria restringir-se, no entendimento de tais autores, à tubulopatia glicogênica originalmente descrita por Luciano Armanni e referendada por Wilhelm Ebstein na segunda metade do século 19.

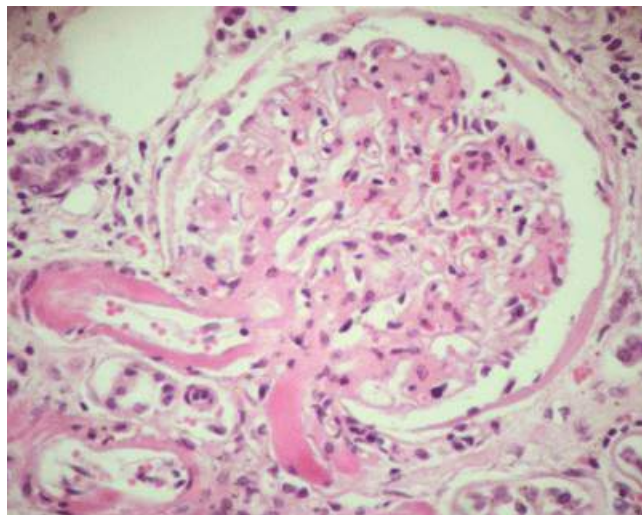



Figura 29.74 Hialinose das arteríolas aferente e eferente (arteriolosclerose hialina) associada a glomerulopatia diabética.

Há quatro décadas, foi proposta a existência de uma entidade anatomoclínica autônoma, a **miocardiopatia diabética**. Para os que defendem sua autonomia, trata-se de afecção de patogênese complexa, capaz de provocar disfunção ventricular predominantemente diastólica em significativa porcentagem de diabéticos assintomáticos e, com o passar do tempo, insuficiência cardíaca franca, independentemente da coexistência de aterosclerose coronariana obstrutiva e/ ou hipertensão arterial. Em estudos experimentais e, mais raramente, em seres humanos, identificam-se, à microscopia eletrônica, alterações em miocardiócitos e/ou capilares; nas miocélulas, são representadas por desarranjo das miofibrilas, tumefação e fragmentação das mitocôndrias, acúmulo de lipídeos no citoplasma e aumento da apoptose; nos vasos, por tumefação do endotélio, espessamento da membrana basal e redução da luz. Ao microscópio de luz, chama atenção a fibrose miocárdica, intersticial e/ou perivascular.

O acometimento **ocular** no DM inclui retinopatia (importante causa de cegueira), catarata e glaucoma. O espessamento da membrana basal do epitélio da *pars plicata* do corpo ciliar constitui marcador confiável desse acometimento, lembrando alterações similares do mesângio glomerular.

São reconhecidos dois estágios ou fases da retinopatia diabética: fase pré-proliferativa e fase proliferativa. Os principais achados na *retinopatia pré-proliferativa* são:

- Espessamento da membrana basal dos capilares
- Redução no número de pericitos em relação ao número de células endoteliais, com importantes consequências, como perda da capacidade de autorregulação dos capilares
- Microaneurismas, decorrentes da proliferação do endotélio capilar e do enfraquecimento focal da parede vascular pela perda dos pericitos
- Hemorragias superficiais (em chama de vela) ou profundas (puntiformes ou discoides)
- Microtromboses
- Veias em rosário
- Edema retiniano e exsudatos duros, de conteúdo lipoproteico, resultantes de incompetência da barreira hematorretiniana
- Edema macular, importante causa de perda visual, particularmente em diabéticos tipo 2
- Manchas algodonosas (áreas de infarto na camada de fibras nervosas da retina)
- Anormalidade microvascular intrarretiniana (IRMA), caracterizada por proliferação de células endoteliais, com crescimento de novos vasos ou remodelamento de vasos preexistentes (constitui modalidade de angiogênese intrarretiniana observada nas margens de áreas não perfundidas e localizada abaixo da membrana limitante interna da retina, sem ultrapassá-la).

Desencadeada pelo agravamento da isquemia retiniana e mediada por fatores angiogênicos, como o VEGF, a *retinopatia proliferativa* consiste na formação de novos vasos (neovascularização) que brotam de vasos preexistentes, seja na superfície do disco óptico, seja na superfície da retina. Os vasos neoformados associam-se, inicialmente, a discreta proliferação de tecido fibroglial, que se acentua com o passar do tempo. Em estágios mais avançados, pode ocorrer involução de tais vasos, restando apenas densa rede de tecido fibroso pouco vascularizado aderido à retina e à hialoide (membrana vítrea) posterior.

O termo neovascularização aplica-se somente quando os vasos neoformados que constituem a membrana neovascular rompem a membrana limitante interna da retina. Se não há descolamento posterior do vítreo e a hialoide posterior encontra-se intacta, a membrana neovascular estende-se ao longo do plano potencial existente entre a membrana limitante interna e a hialoide posterior. Esta funciona como uma espécie de andaime que, de certa forma, orienta o

crescimento dos vasos sanguíneos. Em caso de descolamento posterior do vítreo, ou seja, sua separação da membrana limitante interna da retina, pode ocorrer hemorragia vítrea maciça por tração dos vasos neoformados, com rompimento da membrana neovascular. A neoformação fibroglial pré-retiniana, agravada pela organização das hemorragias por ruptura do plexo neovascular, traciona a retina e pode separá-la do epitélio pigmentado (descolamento tracional da retina, de concavidade voltada para a pupila) ou, eventualmente, provocar sua ruptura (descolamento regmatogênico da retina). A Figura 29.75 mostra alguns achados característicos da retinopatia diabética na fase proliferativa, observados à angiofluoresceinografia (microaneurismas, veias em rosário, formação de membrana neovascular, extravasamento de contraste a partir de vasos neoformados).

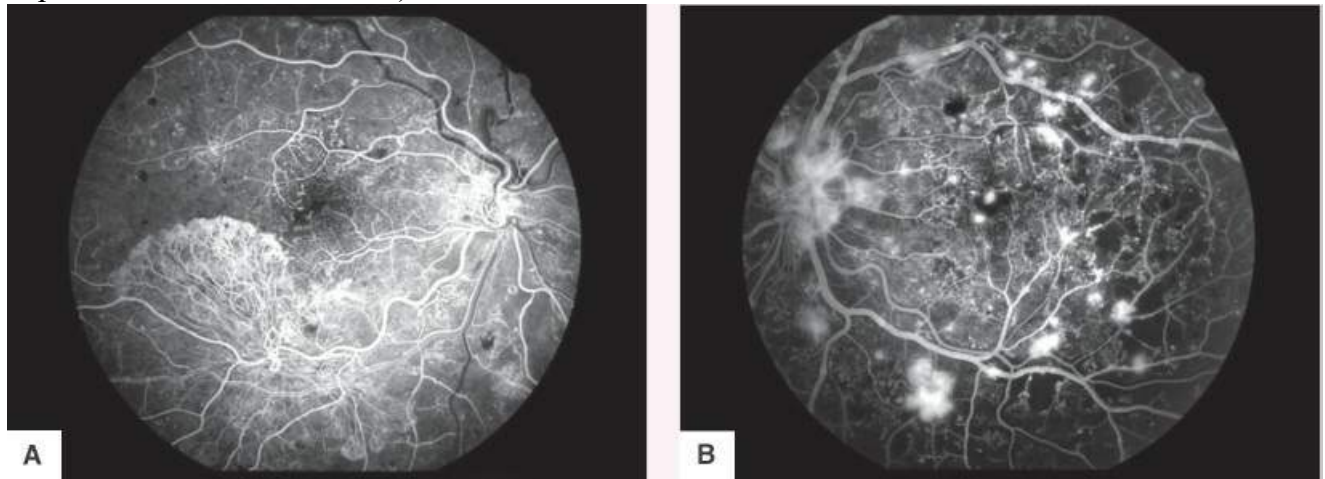



Figura 29.75 Retinopatia diabética proliferativa (angiofluoresceinografia). Paciente de 22 anos com DM tipo 1 há 15 anos. **A.** Olho direito: extensa membrana neovascular na área macular. **B.** Olho esquerdo: dilatação difusa da rede capilar, com formação de inúmeros microaneurismas; veias em rosário; extravasamento de contraste a partir de vasos neoformados. (Cortesia da Profª Dorothy Dantés dos Reis e do Dr. João Neves de Medeiros, Belo Horizonte-MG.)

A neovascularização retiniana pode acompanhar-se também do desenvolvimento de membrana neovascular na superfície da íris (*rubeosis iridis*), presumivelmente em consequência de níveis elevados de VEGF no humor aquoso. A contração dessa membrana promove a formação de aderências entre a íris e a rede trabecular (sinéquias anteriores), favorecendo o desenvolvimento de uma modalidade de glaucoma de ângulo fechado – *glaucoma neovascular*. Essa complicação não é comum, mas o risco aumenta consideravelmente após a extração de catarata, visto que, neste caso, o crescimento de neovasos costuma progredir rapidamente, interferindo no ângulo da íris e dificultando a drenagem do humor aquoso. Os neovasos da íris, habitualmente friáveis, sangram com facilidade, propiciando o surgimento de hemorragia na câmara anterior (*hifema*).

Alguns pacientes diabéticos apresentam uma forma de iridopatia resultante do acúmulo de glicogênio nos espaços cistoides do epitélio pigmentado da íris. Quando cortes histológicos do globo ocular são processados de forma rotineira, o epitélio costuma exibir numerosos vacúolos, que lhe conferem aspecto rendilhado. A vacuolização rendilhada do epitélio pigmentado da íris, passível de ser diagnosticada clinicamente mediante transiluminação ou biomicroscopia (padrão em *roído de traça*), constitui fenômeno análogo ao acúmulo de glicogênio nos túbulos renais (nefropatia glicogênica de Armanni-Ebstein).

Aspectos fisiopatológicos e clínicos

No **DM tipo 1**, embora a destruição das células β ocorra gradualmente, a transição entre os diversos graus de tolerância diminuída à glicose e a doença clinicamente manifesta pode ser abrupta, muitas vezes desencadeada por infecções. Na ausência de insulina, inicia-se intenso *estado catabólico*, para o qual contribui a ação de hormônios contrarreguladores como glucagon, cortisol, catecolaminas e hormônio de crescimento. Diminui acentuadamente a entrada de glicose nos músculos e no tecido adiposo; ao mesmo tempo e como resultado da glicogenólise, reduzem-se o armazenamento e as reservas de glicogênio hepático e muscular. Quando a concentração de glicose excede o limiar de reabsorção renal, a *hiperglicemia* acompanha-se de glicosúria, diurese osmótica e poliúria, com perda de água e eletrólitos. A depleção de água intracelular e a hiperosmolaridade decorrente dos altos níveis de glicose sanguínea estimulam os osmorreceptores dos centros cerebrais da sede, levando a polidipsia. Por seu efeito sobre o cristalino, a hiperosmolaridade provoca borramento visual, reversível com a correção da hiperglicemia. O estado catabólico promove balanço energético negativo e, apesar do aumento do apetite (polifagia), observam-se perda muscular e diminuição do peso corporal.

Cetoacidose pode ser a manifestação clínica inicial do DM tipo 1 ou pode resultar do aumento da necessidade de insulina precipitado por infecções, traumatismo grave, infarto do miocárdio ou procedimento cirúrgico; pode resultar também de adesão insuficiente ao tratamento. A ausência de insulina, associada a níveis elevados dos hormônios contrarreguladores, acompanha-se de drástica redução na utilização periférica da glicose e de aumento da gliconeogênese, o que agrava a

hiperglicemia, a qual costuma atingir 500 a 700 mg/dL. Em consequência da hiperglicemia acentuada, ocorrem diurese osmótica e desidratação. Por outro lado, ativação da lipase lipoproteica promove quebra das reservas adiposas e aumento dos níveis de ácidos graxos livres circulantes que, atingindo o fígado, são esterificados em acil-coenzima A. Nas mitocôndrias, a oxidação da acil-coenzima A produz os chamados corpos cetônicos (ácido acetoacético e ácido β-hidroxibutírico) em ritmo que excede a capacidade dos tecidos de utilizá-los como fonte de energia; como resultado, desenvolvem-se cetonemia e cetonúria. Como a desidratação dificulta a excreção urinária dos corpos cetônicos (insuficiência pré-renal), desenvolve-se acidose metabólica, acompanhada de *anion gap* aumentado (em geral acima de 12 mEq). A liberação de aminoácidos cetogênicos pelo aumento do catabolismo proteico agrava o desarranjo metabólico; além disso, a acidose metabólica pode acentuar-se pela má perfusão tecidual decorrente do colapso circulatório. A frequência respiratória aumenta, as incursões respiratórias tornam-se mais profundas (configurando a chamada respiração de Kussmaul) e o hálito adquire o odor característico de acetona; com a progressiva deterioração do quadro clínico, sobrevém estado de torpor seguido de coma.

Nos pacientes com **DM tipo 2**, o diagnóstico é feito com frequência a partir de avaliação bioquímica de rotina de pessoas assintomáticas; em mulheres, pode ser suspeitado pelo desenvolvimento de candidíase vaginal. Costumam coexistir obesidade central, hipertrigliceridemia, baixos níveis séricos de colesterol HDL, hipertensão arterial e doença gordurosa do fígado, seja sob a forma de esteatose hepática simples, sem maiores consequências, seja sob a forma de esteato-hepatite (esteato-hepatite não alcoólica), que, em 10 a 20% dos casos, evolui para cirrose. Cetoacidose é incomum; contudo, coincidindo com episódios de descompensação, pode surgir coma hiperosmolar não cetótico, resultante de desidratação grave promovida pela diurese osmótica. São particularmente suscetíveis os diabéticos idosos desassistidos, com sequela de acidente vascular cerebral e/ou na vigência de infecções não reconhecidas em tempo hábil. A ausência de manifestações clínicas relacionadas com a cetoacidose (náuseas, vômitos, respiração de Kussmaul) contribui para retardar a procura de atendimento médico até que ocorra depressão do nível de consciência.

Tanto no DM tipo 1 quanto no DM tipo 2, mais devastadoras do que as complicações metabólicas agudas são as complicações crônicas, que se manifestam, em geral, 15 a 20 anos após o surgimento da hiperglicemia e decorrem da aceleração da aterosclerose (com todas as suas consequências) e da microangiopatia (nefropatia, neuropatia e retinopatia).

A *nefropatia* (glomerulopatia) manifesta-se inicialmente por microalbuminúria, avaliada pelo exame da primeira urina da manhã, em repouso; consideram-se indicativos de acometimento glomerular valores superiores a 30 μg de albumina por mg de creatinina, desde que não coexistam insuficiência cardíaca, infecção do trato urinário ou doença febril aguda. Se não forem tratados precoce e adequadamente, cerca de 80% dos diabéticos tipo 1 e 20 a 40% dos diabéticos tipo 2 desenvolvem macroalbuminúria e insuficiência renal progressiva, a ponto de exigir diálise crônica e/ou transplante. Ao contrário do que ocorre em outras afecções renais, a proteinúria nos diabéticos, muitas vezes de magnitude suficiente para caracterizarsíndrome nefrótica, não se reduz substancialmente com a queda do *clearance* da creatinina endógena. Em alguns casos de nefropatia diabética, coexiste hipoaldosteronismo hiporreninêmico (acidose tubular renal tipo IV) acompanhado de hiperpotassemia, que pode ser agravada por inibidores da enzima conversora da angiotensina, antagonistas do receptor da angiotensina II e/ou diuréticos poupadores de potássio.

A *neuropatia*, que acomete cerca de 80% dos diabéticos com mais de 15 anos de doença, manifesta-se mais frequentemente como polineuropatia simétrica distal sensitivo-motora dos membros inferiores, com nítido predomínio de distúrbio da sensibilidade (*padrão em meia*). Com o passar do tempo, as extremidades superiores também são acometidas, configurando o chamado *padrão em luva*. A neuropatia autonômica, muito comum e quase sempre associada a polineuropatia simétrica distal, caracteriza-se por manifestações variadas como hipotensão ortostática, gastroparesia, episódios de diarreia noturna intercalados com constipação, disfunção erétil e esvaziamento incompleto da bexiga, com predisposição a infecção urinária. Alguns pacientes, em especial os idosos com longa história de DM, desenvolvem uma modalidade de neuropatia que se caracteriza por acometimento de um único nervo (mononeuropatia) e se manifesta muitas vezes abruptamente por pé caído, punho caído ou oftalmoplegia (paralisia do nervo oculomotor e, mais raramente, do nervo abducente). Às vezes são acometidos, de forma assimétrica e individualmente, diferentes nervos, configurando a chamada *mononeuropatia multíplex*. Pela tendência a remissão espontânea, a mononeuropatia, em suas diversas formas de apresentação, tem melhor prognóstico do que a polineuropatia simétrica distal, que habitualmente assume caráter lentamente progressivo. Existe também uma modalidade de radiculopatia toracoabdominal caracterizada por dor intensa e disestesia acentuada nos segmentos acometidos, além de expressiva perda ponderal.

Os diabéticos são mais suscetíveis a *infecções*, sobretudo cutâneas (inclusive fasciite necrosante), pneumonias, pielonefrite e tuberculose. Nos diabéticos malcontrolados, em especial se forem acometidos por neuropatia e/ou insuficiência vascular periférica, um processo infeccioso aparentemente banal de um artelho pode deflagrar uma cascata de complicações potencialmente capazes de levá-los ao óbito ou, pelo menos, de exigir a amputação do membro atingido. A maior suscetibilidade a infecções deve-se a diminuição da função dos neutrófilos (interferência na quimiotaxia, aderência ao endotélio, fagocitose e atividade microbicida), bem como a menor produção de citocinas pelos macrófagos. Algumas modalidades de infecção ocorrem principalmente em diabéticos, com destaque para:

- Otite externa invasiva (“maligna”), potencialmente letal, que pode acompanhar-se do acometimento de estruturas

intracranianas e cujo principal agente etiológico é a *Pseudomonas aeruginosa*

- Pielonefrite enfisematosa, forma peculiar de pielonefrite causada, na maioria dos casos, por *Escherichia coli* e caracterizada pela identificação, por tomografia computadorizada, de gás no parênquima renal
- Papilite necrosante, complicação de pielonefrite aguda que se caracteriza por necrose isquêmica da medular, em especial da porção distal, hipoperfundida, das pirâmides renais (papilas), podendo provocar insuficiência renal aguda
- Colecistite enfisematosa, processo infeccioso marcado por caráter necrosante (que favorece a perfuração da vesícula), pela ausência de colecistolitíase em aproximadamente 50% dos casos e pelo eventual achado de crepitação à palpação abdominal
- Mucormicose ou zigomicose, infecção necrosante de caráter oportunista, causada por fungos dos gêneros *Rhizopus*, *Mucor*, *Absidia* e *Cunninghamella*, com destaque para a forma rinocerebral, muito grave, cujo principal fator de risco é a cetoacidose, presumivelmente porque a menor ligação do ferro à transferrina, decorrente da diminuição do pH, diminui o poder microbicida dos líquidos corporais, favorecendo a proliferação descontrolada do fungo.

Sistema neuroendócrino (APUD)

Alfredo José Afonso Barbosa

Embora não haja consenso quanto à nomenclatura das células endócrinas distribuídas esparsamente ao longo de mucosas, o seu conjunto constitui um sistema complexo responsável pela produção de aminas biogênicas e peptídeos que, liberados na circulação sanguínea ou nos tecidos adjacentes, desempenham funções hormonais e parácrinas. O conhecimento das células endócrinas que compõem esse sistema remonta ao final do século 19, quando foram descritas as células cromafins e argentafins presentes na mucosa gastrointestinal. Feyerter, em 1938, foi quem primeiro chamou atenção para o fato de esses elementos se encontrarem espalhados difusamente em tecidos e órgãos, constituindo o que denominou *glândula endócrina parácrina difusa*. A partir do final da década de 1960, com o isolamento dos primeiros hormônios gastrointestinais e a produção de anticorpos contra eles, iniciou-se uma etapa febril de utilização e aperfeiçoamento dos métodos para identificar os diferentes peptídeos nas células endócrinas. Este foi um passo importante, pois permitiu o desenvolvimento e a aplicação da imuno-histoquímica e do radioimunoensaio, ambos com grande sensibilidade para detectar os produtos dessas células.

A primeira identificação de um hormônio gastrointestinal em uma célula foi feita por McGuigan em 1968, por meio da localização da gastrina em células G da mucosa antral do estômago. Nessa época, o pesquisador inglês A.G.E. Pearse, estudando um pequeno número dessas células pelo método da fluorescência induzida pelo vapor de paraformaldeído, que permite estudar a localização da serotonina e de catecolaminas, verificou serem essas células capazes de captar os aminoácidos L-5-hidroxitriptofano e L-di-hidroxifenilalanina e descarboxilá-los em suas respectivas aminas, serotonina e dopamina, graças ao grande conteúdo nessas células da enzima L-aminoácido descarboxilase. Essa observação, associada às semelhanças morfológicas e tintoriais e à capacidade potencial de secretarem hormônios peptidérgicos, levou Pearse a reunir tais células dentro de um grupo, sob a denominação *Amine Precursor Uptake and Decarboxilation (APUD)*. As células APUD deram sequência ao conceito proposto por Feyerter. Hoje, tal sistema, disseminado em mucosas e ductos de vários órgãos, é chamado *sistema neuroendócrino*, e as células que o compõem, *células neuroendócrinas*.

As células neuroendócrinas encontram-se espalhadas em diversos órgãos, como medular da suprarrenal, tireoide, hipófise, corpo carotídeo e árvore respiratória; no entanto, é sobretudo na *mucosa gastrointestinal* que elas se encontram em maior número. Nesta, situam-se entre as demais células epiteliais e estão relacionadas com os pequenos vasos sanguíneos da lâmina própria, onde muitas delas secretam seus produtos. Deriva daí a denominação *hormônios gastrointestinais* dada aos peptídeos produzidos pelo sistema neuroendócrino gastrointestinal. Muitos dos peptídeos e aminas secretados pelas células neuroendócrinas podem ser encontrados também no sistema nervoso central e periférico. Parece que a secreção deles pelas terminações nervosas ou nas proximidades delas tenha como ação regular os processos de neurotransmissão. A partir dessa função, os peptídeos neuroendócrinos foram rotulados por Morson I. Grossman, em 1981, como *peptídeos reguladores*, em vez de hormônios gastrointestinais, isso porque nem todos os peptídeos atuam como verdadeiros hormônios, tendo alguns ação predominantemente local.

As *células neuroendócrinas gastrointestinais* podem ser abertas ou fechadas, devido ao fato de algumas manterem contato com a luz glandular (abertas) e outras não (fechadas) (Figura 29.76 A). Em cortes histológicos, tais células podem ser identificadas por meio de colorações especiais, sendo as mais utilizadas as que envolvem a capacidade delas de reduzirem sais de prata (Figura 29.76 B), seja diretamente (*células argentafins*), seja com a ajuda de um agente redutor externo (*células argirófilas*). A prata ionizada torna-se reduzida a prata metálica e precipita-se no citoplasma, tornando-a fortemente contrastada. As células podem ser identificadas também por: (a) imuno-histoquímica com anticorpos contra o produto peptidérgico ou aminérgico que armazenam; (b) marcadores presentes em quantidades detectáveis na grande maioria das células neuroendócrinas, seja nos grânulos de secreção (cromogranina), seja disseminada no citosol (enolase específica de neurônio). Tanto os produtos que secretam (aminas, peptídeos) quanto as substâncias marcadoras comuns estão presentes

também nos tumores delas derivados. À microscopia eletrônica, as células APUD apresentam características comuns às células secretoras de hormônios peptidérgicos. O achado mais marcante são vesículas de secreção contendo material elétron-denso, com dimensão e forma variáveis (grânulo de secreção – Figura 29.77). Nessas vesículas encontra-se armazenado o produto de secreção.

As funções do sistema neuroendócrino são aparentemente complexas e ainda não totalmente esclarecidas: (1) hormonal, como ocorre com as células secretoras de insulina, gastrina, colecistocinina e secretina, as quais atuam a distância; (2) parácrina, como a secreção de substância P e somatostatina, que são liberadas diretamente na ou próximo à célula efetora. Muitos peptídeos das células endócrinas estão presentes em terminações nervosas e são liberados como neurotransmissores; atuam localmente como neurotransmissores ou neuromoduladores e possuem vida média muito curta, pois são rapidamente destruídos por enzimas proteolíticas. Alguns neuropeptídeos (p. ex., substância P, VIP e neurotensina) interagem com os neurotransmissores clássicos e desempenham papel regulador ou modulador da transmissão nervosa.

Diferentes peptídeos são constituídos por fragmentos derivados de uma molécula precursora comum, formando grupos de peptídeos de uma mesma família; o produto pode conservar o componente ativo da molécula precursora ou somente suas características antigênicas. Esse fato tem interesse prático, pois, por imuno-histoquímica e radioimunoensaio, detecta-se apenas um fragmento imunogênico, que pode ser funcionalmente inativo e não o responsável pelas manifestações clínicas eventualmente presentes.

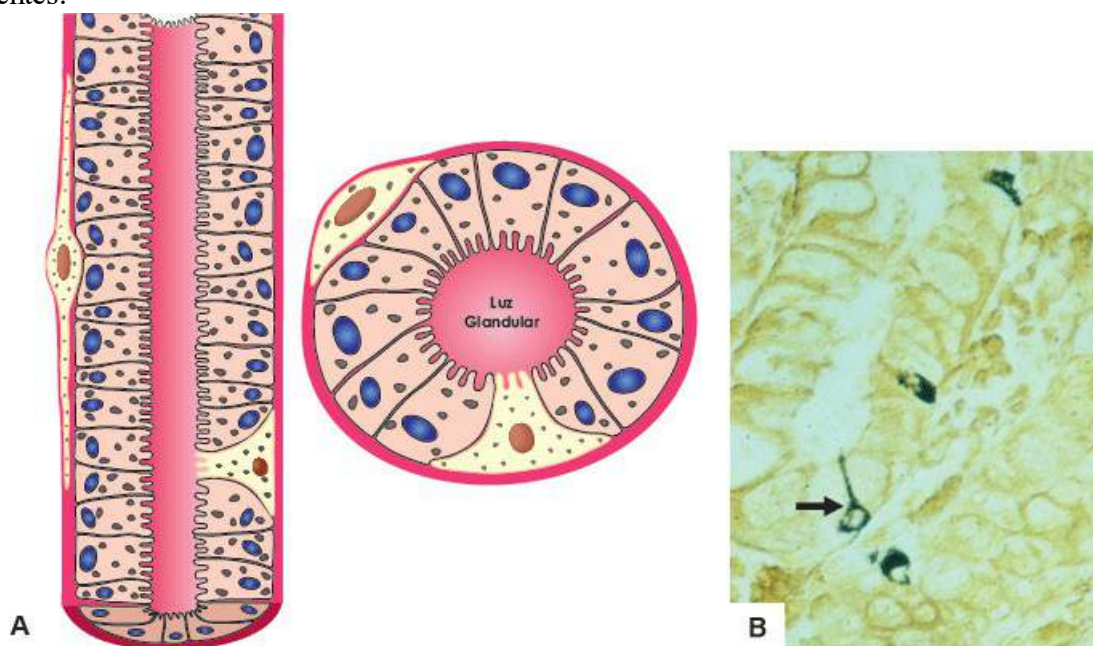



Figura 29.76 **A.** Esquema da mucosa intestinal cortada longitudinal e transversalmente, mostrando células APUD fechadas (sem contato com a luz glandular) e abertas (em contato com a luz da glândula). **B.** Células APUD do duodeno coradas pela prata (técnica de Grimelius), uma delas em contato com a luz glandular (*seta*).

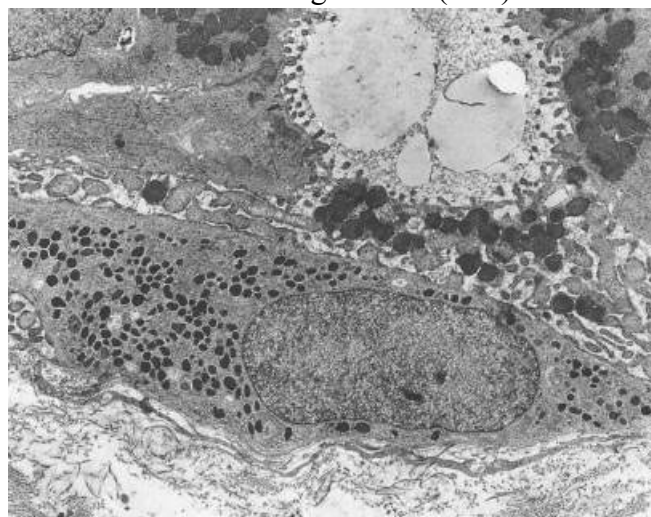



Figura 29.77 Glândula intestinal (sua luz é a região clara na porção superior da foto) contendo uma célula APUD na base do epitélio, sem contato com a luz (célula fechada). A célula APUD possui núcleo volumoso e citoplasma com numerosas vesículas, a maioria com grânulos elétron-densos de secreção, de forma e tamanho variados. Na parte inferior da figura, veem-se fibras do tecido conjuntivo da lâmina própria.

São muitas as doenças nas quais as células neuroendócrinas têm participação direta ou indireta. Com papel fisiológico ainda não totalmente conhecido, é de se esperar que também seu envolvimento na maioria dos processos patológicos seja

ainda motivo de controvérsias. Neste tópico, serão discutidas apenas as alterações patológicas em que o sistema neuroendócrino tem participação relevante: hiperplasias e neoplasias.

Hiperplasia

As hiperplasias de células neuroendócrinas mais conhecidos são: (1) hiperplasia de células C da tireoide, que produzem calcitonina; pode ser primária, ligada a fatores genéticos (ver adiante, Neoplasia endócrina múltipla), ou secundária; (2) nesidioblastose, em que existe proliferação difusa de células neuroendócrinas nas ilhotas pancreáticas, principalmente entre os ácinos, as quais podem produzir hormônios, com repercussão clínica. Hipoglicemia é a manifestação mais comum e pode explicar certos casos de morte súbita em recém-nascidos. Em fetos ou recém-nascidos, no entanto, hiperplasia de células das ilhotas pancreáticas é frequente e considerada fisiológica; (3) hiperplasia de células G na mucosa gástrica, produtoras de gastrina. Na mucosa gástrica de pacientes com gastrite atrófica do corpo, com ou sem anemia perniciosa, com frequência existe proliferação de células neuroendócrinas. Nesses casos, ocorrem atrofia das glândulas oxínticas e desaparecimento das células principais e parietais, resultando em acloridria. No antro gástrico, a somatostatina é produzida pelas células D, que são estimuladas pela própria secreção ácida. Por efeito parácrino, a somatostatina inibe as células G, secretoras de gastrina. Nos pacientes com acloridria, as células G tornam-se hiperfuncionantes e frequentemente surge hipergastrinemia; esta associa-se a hiperfunção ou a hiperplasia de células G. Como a gastrite atrófica do corpo tem longa duração, com o tempo pode surgir hiperplasia das células ECL, que possuem receptores para gastrina e respondem a esse hormônio. Hiperplasia das células ECL pode ser difusa (Figura 29.78), linear (em crescente), nodular (micronodular) ou adenomatoide**.** Em pacientes com hipergastrinemia crônica (p. ex., anemia perniciosa), as células ECL hiperplásicas podem alcançar a lâmina própria e formar nódulos (hiperplasia nodular), o que nem sempre significa transformação neoplásica. No entanto, hiperplasia neuroendócrina em gastrite atrófica do corpo (em pacientes com anemia perniciosa clínica ou subclínica) é a origem mais comum do carcinoide gástrico).

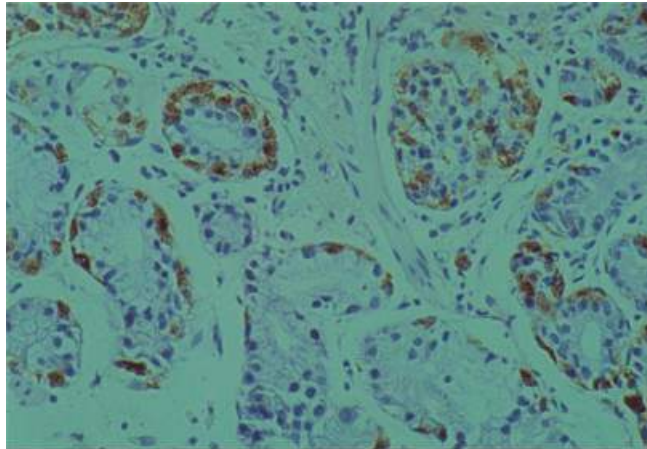



Figura 29.78 Mucosa gástrica do corpo (oxíntica) de paciente com gastrite crônica autoimune (anemia perniciosa), com hipotrofia acentuada das glândulas fúndicas e hiperplasia difusa das células APUD.

■ Neoplasias

As neoplasias originadas dessas células, chamadas genericamente *tumores neuroendócrinos (TNE)*, constituem as lesões mais importantes das células neuroendócrinas. Os TNE são formados por células uniformes e com aspecto histológico de benignidade, embora muitos deles tenham evolução incerta (Figura 29.79). Além disso, tais tumores são os responsáveis principais pela hipersecreção das substâncias produzidas pelo SNE. Os TNE são capazes de produzir qualquer peptídeo desse sistema, ativo ou inativo, podendo apresentar ainda conteúdo aminérgico; além disso, apresentam características citoquímicas e morfológicas das células neuroendócrinas, sendo a principal delas as vesículas ou grânulos de secreção identificados à microscopia eletrônica. A característica citoquímica mais útil na identificação histológica de um TNE é a sua capacidade de reduzir, direta ou indiretamente, sais de prata, embora alguns deles, principalmente da árvore respiratória e da região retossigmóidea, possam ser exceções (ver adiante). Os TNE podem ser identificados também por meio de marcadores imuno-histoquímicos, como ocorre com as células neuroendócrinas precursoras, entre eles a enolase específica de neurônio (NSE). Outras moléculas, como sinaptofisina e cromogramina, são também marcadores muito utilizados, tanto de células neuroendócrinas quanto de TNE.

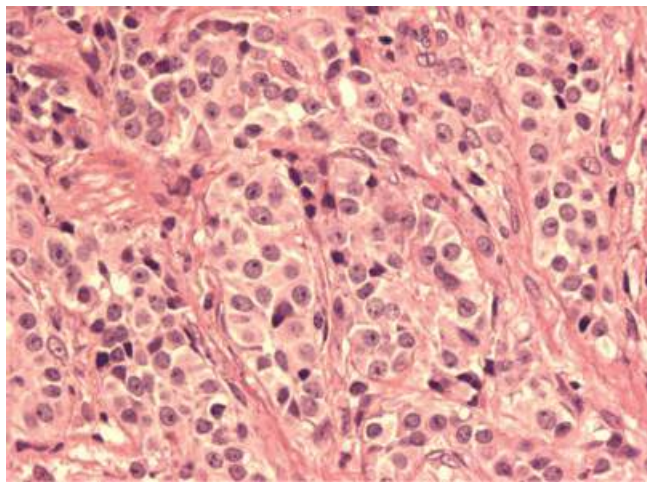



Figura 29.79 Carcinoide do intestino delgado, com padrão clássico. As células são uniformes, têm núcleos arredondados e regulares e formam ninhos envolvidos por septos de tecido conjuntivo.

O peptídeo secretado pelo TNE pode ser detectado no sangue ou no tecido neoplásico e quantificado por radioimunoensaio; pode também ser demonstrado pela imuno-histoquímica. Um TNE pode secretar um, dois ou mais peptídeos, que podem ser inativos, ou seja, clinicamente silenciosos; quando existe atividade biológica identificável, apenas um dos peptídeos costuma ser o responsável pelas manifestações clínicas. Além disso, o tumor pode sintetizar mais de um peptídeo de uma mesma família, admitindo-se que se origine de um clone celular. Corticolipotrofina, por exemplo, pode estar presente no tumor ou no sangue juntamente com outros hormônios de cadeia menor e que fazem parte da molécula de corticolipotrofina, como ACTH, endorfinas e encefalinas.

Nomenclatura e classificação

Devido à heterogeneidade dos componentes celulares e dos produtos peptidérgicos que secretam, os TNE foram designados por diferentes terminologias ao longo do tempo, sendo o termo genérico *carcinoide* utilizado pela primeira vez por Oberndorfer, em 1907, e usado até hoje. O termo *APUDoma*, empregado por Pearse no final da década de 1960, continua sendo também utilizado com certa frequência.

Em 2010, a Organização Mundial da Saúde (OMS) propôs uma atualização da classificação dos TNE que leva em conta o grau de diferenciação das células e a capacidade proliferativa dos tumores avaliada pelo número de mitoses e pelo índice de proliferação celular. O índice de proliferação celular pode ser obtido pela contagem do número de mitoses e, sobretudo, pela marcação imuno-histoquímica com o anticorpo Ki-67; como indicado no Quadro 29.18, marcação em mais de 20% das células neoplásicas por campo microscópio de grande aumento indica tumor neuroendócrino de provável evolução maligna.

Quadro 29.18 Classificação dos tumores neuroendócrinos (TNE), segundo a Organização Mundial da Saúde (2010)

Grau de diferenciação	Graduação do tumor	Denominação
TNE bem diferenciado	< 2 mitoses/10 cga e Ki-67 < 3%	Neoplasia NE, grau I
TNE bem diferenciado	2 a 20 mitoses/10 cga ou Ki-67 = 3 a 20%	Neoplasia NE, grau II
TNE pouco diferenciado	> 20 mitoses/10 cga ou Ki-67 > 20%	Carcinoma NE, grau III

cga = campo microscópico de grande aumento.

Tumores neuroendócrinos do trato digestivo

O trato digestivo é a principal sede de TNE (cerca de 70% dos casos, sobretudo no intestino delgado – Quadro 29.19). Além do padrão histológico e do índice de proliferação celular, as dimensões do tumor e a sua localização no trato digestivo têm importância no seu comportamento. A origem do TNE no trato digestivo correlaciona-se geralmente com as divisões embrionárias que originam os diferentes segmentos, quais sejam: intestino anterior (*foregut*), intestino médio (*midgut*) e intestino posterior (*hindgut*).

Os *TNE da região anterior* (esôfago, estômago e duodeno), principalmente os do estômago, que são os mais frequentes, geralmente são pequenos. A maioria deles tem evolução indolente; a sobrevida após cirurgia é longa e raramente surgem metástases. Em 90 a 100% dos casos, os tumores são positivos para cromogranina e enolase específica de neurônio (NSE), além de serem fortemente argirófilos (corados pela técnica de Grimelius), embora raramente argentafins (técnica de Fontana-Masson). No estômago, os TNE são formados sobretudo por células ECL e associam-se a gastrite atrófica do corpo, geralmente autoimune (ver Capítulo 22).

De acordo com suas características anatomoclínicas, os tumores neuroendócrinos do estômago são classificados em três tipos: (a) tipo I, associado à anemia perniciosa, é o mais comum. Geralmente apresenta crescimento indolente e raramente dá

metástases; (b) tipo II, que se associa à síndrome de Zollinger-Ellison. Também apresenta crescimento lento, mas as metástases não são incomuns; (c) tipo III, representado por TNE esporádico do estômago; é o menos comum, apresenta crescimento mais agressivo que os demais e dá metástases frequentemente (20 a 50% dos casos).

Os *TNE da região média* (jejuno e íleo), os mais frequentes do trato gastrointestinal, comportam-se de forma mais agressiva e podem ser múltiplos. Originam-se em geral de células enterocromafins (células EC) produtoras de serotonina, podendo ser diagnosticados tanto por colorações pela prata como pela imuno-histoquímica (NSE e cromogranina). Ao diagnóstico, tais tumores são maiores do que os do estômago (> 2 cm), infiltram a camada muscular do intestino e dão metástases. Por esse motivo, são os que mais apresentam a *síndrome carcinoide*. Esta associa-se à liberação de grande quantidade de serotonina na circulação. Normalmente, a serotonina produzida no trato digestivo é metabolizada no fígado. A síndrome carcinoide é mais frequente quando o tumor é volumoso ou, principalmente, quando existem metástases hepáticas, pois a substância pode ser liberada diretamente na circulação sistêmica sem ser modificada no fígado.

Quadro 29.19 Distribuição de tumores neuroendócrinos (carcinoides) no trato digestivo*

Sede do tumor	Número de casos	Percentual
Intestino delgado	2.199	35,92
Apêndice cecal	1.570	25,65
Reto	1.042	17,02
Cólon	728	11,89
Estômago	265	4,33
Duodeno	169	2,76
Pâncreas	46	0,75
Esôfago	3	0,05
Outras sedes	100	1,63
Total	*6.122*	*100*

*Segundo Modlin e Sandor, 1997.

Os *TNE da porção posterior* originam-se sobretudo na região do restossigmoide. Geralmente, são descobertos de forma acidental. Em geral, são tumores benignos; metástases são raras. Tumores no cólon proximal podem ser maiores e dar metástases. Os TNE do cólon e do reto apresentam em geral quadro histológico pouco característico e nem sempre os marcadores histoquímicos estão presentes (raramente são argentafins; 20 a 30% não apresentam propriedades argirofílicas). Os marcadores imuno-histoquímicos, como a NSE e a cromogranina, também podem ser negativos em muitos desses tumores.

Tumores neuroendócrinos do pâncreas

Os TNE do pâncreas originam-se nas ilhotas de Langerhans, em células do sistema endócrino difuso ou em seus precursores nos ductos pancreáticos. TNE pancreáticos são raros; sua importância resulta das síndromes que provocam, já que podem ser funcionantes. Os tumores podem secretar apenas um produto (p. ex., insulina ou gastrina) e causar síndromes simples; outras vezes, sintetizam mais de um hormônio ou substâncias normalmente não produzidos no pâncreas; nesses casos, são frequentemente múltiplos e malignos. Tumores de células do sistema endócrino difuso em outros locais mas idênticos aos do pâncreas causam síndromes semelhantes às provocadas por neoplasias pancreáticas.

Os TNE do pâncreas surgem geralmente em adultos, podendo ser únicos ou múltiplos, benignos ou malignos. A classificação mais útil é a que associa dados clínicos, produto hormonal secretado e perfil imuno-histoquímico das células neoplásicas. Em alguns tumores, a classificação é difícil porque: (1) em alguns, existe mais de um tipo celular; a definição do tumor depende da predominância de um tipo, às vezes de avaliação difícil; (2) as células podem não ser classificáveis morfologicamente, inclusive pela microscopia eletrônica. Nesses casos, o tumor recebe o nome correspondente ao produto hormonal clinicamente mais importante ou, nos tumores silenciosos, ao peptídeo revelado nas células neoplásicas.

Os principais apudomas pancreáticos são insulinomas, glucagonomas, gastrinomas, somatostatinomas, VIPomas e Ppomas, sendo que alguns podem ter origem extrapancreática. Tumores pancreáticos com atividade endócrina possuem algumas características em comum: (1) a maioria comporta-se como tumores benignos, solitários e pequenos (1 a 3 cm); (2) localizam-se, em geral, no corpo ou na cauda do pâncreas; (3) nem sempre possuem cápsula, e às vezes os limites são imprecisos; (4) o parênquima em geral é homogêneo ou finamente lobulado, firme, vermelho-acinzentado ou castanho.

Os critérios morfológicos sobre o comportamento desses tumores são tamanho (> 2 cm), invasão vascular, extensão e/ou disseminação extrapancreática, atividade mitótica e reatividade a marcadores de proliferação celular (p. ex., Ki-67). Não há

diferença prognóstica entre tumores funcionantes e não funcionantes. Mesmo os tumores malignos têm geralmente evolução lenta; as metástases ocorrem nos linfonodos peripancreáticos e no fígado. Os principais estão descritos adiante.

▸ **Insulinoma.** É o menos raro dos tumores pancreáticos com atividade endócrina; surge em adultos e incide igualmente em ambos os gêneros. Em 80% dos casos, o tumor é benigno e solitário; em 10 a 15% dos pacientes, é benigno, mas múltiplo, ou coexiste com outras neoplasias endócrinas (neoplasias endócrinas múltiplas); nos restantes 5 a 10%, trata-se de tumor maligno. O insulinoma localiza-se em qualquer parte do pâncreas, sendo eventualmente ectópico (2% dos casos).

Os tumores solitários são geralmente pequenos (< 2 cm), encapsulados e vermelho-acastanhados. Microscopicamente, lembram ilhotas gigantes, sólidas, raramente formando ductos ou ácinos; anaplasia é pouco frequente. A imuno-histoquímica demonstra insulina nas células neoplásicas; em alguns tumores, a imunorreatividade pode ser diferente da normal em virtude de mudanças na configuração molecular. À microscopia eletrônica, na maioria dos casos são reconhecidos grânulos de secreção típicos.

O insulinoma manifesta-se por crises de hipoglicemia (glicemia < 50 mg/dL), no início esporádicas, às vezes graves, em geral em períodos de jejum e raramente durante exercício físico; muitos pacientes, no entanto, são assintomáticos. As manifestações principais referem-se quase sempre ao SNC. Em consequência da hipoglicemia, surgem alterações do comportamento e da personalidade, distúrbios motores e da consciência. Tal quadro pode simular grande número de síndromes nervosas e/ou psíquicas, levando, às vezes, a erros diagnósticos. Hipoglicemia crônica provoca modificações progressivas na personalidade, perda da memória, psicoses, deterioração mental e raramente demência. O achado laboratorial mais importante é hipoglicemia de jejum, associada a nível plasmático normal ou elevado de insulina ou de seus precursores. Em 80% dos casos, há produção aumentada de insulina, porém em 20% dos casos a hipoglicemia é discreta. A remoção do tumor resulta em normalização da glicemia.

▸ **Glucagonoma.** É muito raro e, em mais da metade dos casos, maligno. Pode ser solitário ou estar associado a outros tumores endócrinos. O tumor é mais frequente em mulheres, próximo da menopausa. A *síndrome glucagonoma* consiste em lesões cutâneas, especialmente nas pernas, no períneo e nas regiões inguinais (eritema cutâneo migratório necrosante e dermatite esfoliativa), estomatite, glossite, anemia normocítica e normocrômica, hemossedimentação elevada, intolerância à glicose (30%) ou diabetes (60%), hipoaminoacidemia e hiperglucagonemia. Microscopicamente, as células contêm grânulos de secreção atípicos; a imuno-histoquímica para glucagon é positiva apenas em pequeno número das células neoplásicas.

▸ **Gastrinoma.** Também chamado *tumor de células G*, associa-se à *síndrome de Zollinger-Ellison*, que se caracteriza por excesso de secreção de gastrina, hipersecreção gástrica e úlcera péptica. Em 80 a 85% dos casos, o tumor localiza-se no pâncreas endócrino; nos restantes, situa-se no duodeno, no estômago ou, raramente, em outras localizações, como ovário ou peritônio; portanto, a localização do tumor nem sempre coincide com os locais em que as células G normalmente são encontradas. Quando extrapancreático, surge a dúvida se a lesão representa metástases de tumor primário não identificado. O quadro clínico é caracterizado por diarreia (50% dos casos), que pode ser a manifestação inicial (30%) ou isolada (5%), consequente à hipersecreção gástrica. Úlcera péptica, muitas vezes múltipla, localiza-se especialmente no duodeno, porém pode originar-se, também, no esôfago, no estômago e no jejuno proximal. Resistência ao tratamento e recidivas da úlcera são comuns. A diarreia é, às vezes, intensa, com ou sem síndrome de má absorção.

Gastrinoma esporádico é quase sempre solitário (30%). A lesão mede 1 a 3 cm, preferindo o corpo e a cauda do pâncreas. Em 60% dos casos, o gastrinoma é maligno e pelo menos metade destes apresenta metástases (especialmente em linfonodos e no fígado) durante a cirurgia para remoção do tumor. A grande variabilidade dos achados histológicos, mesmo os ultraestruturais, torna difícil o diagnóstico dos gastrinomas, exigindo imuno-histoquímica e extrato do tumor para demonstração da gastrina. Quando multicêntrico e principalmente quando no duodeno, o gastrinoma associa-se em geral a outros tumores endócrinos (25% dos casos), sobretudo à neoplasia endócrina múltipla tipo I (NEM I). Em 10% dos casos de hipergastrinemia, a lesão consiste em hiperplasia difusa de células G na mucosa antral e/ou duodenal.

▸ **Outros TNE do pâncreas.** Outros TNE pancreáticos são: (a) *somatostatinoma* (Figura 29.80), que se origina de células D no pâncreas e ao longo da mucosa gastrointestinal, sobretudo no duodeno e no jejuno. O tumor causa síndrome caracterizada por hipocloridria, esteatorreia, teste de tolerância à glicose de tipo diabético e colecistopatia; (b) *vipoma*, que pode ser funcionante ou clinicamente silencioso. Quando funcionante, é responsável por diarreia aquosa (síndrome WDHA, *water-diarrhoea-hypokalemia-achlorhydria*), relacionada com a secreção do peptídeo intestinal vasoativo (VIP) pelas células neoplásicas. A síndrome WDHA pode surgir também no câncer broncopulmonar, no feocromocitoma e no ganglioneuroblastoma. O vipoma pode ter comportamento maligno e dar metástases. Embora o VIP seja um neuropeptídeo produzido de forma detectável à imuno-histoquímica apenas no tecido nervoso, eventualmente pode ser produzido em quantidades mensuráveis a partir da transformação neoplásica de células neuroendócrinas. O vipoma pode surgir na *síndrome de Verner-Morrison*, que faz parte da síndrome de neoplasia endócrina múltipla tipo I (ver adiante). Vipoma misto secreta gastrina e peptídeo pancreático (PP); (c) *tumores argentafins originados de células EC*, produtoras de serotonina, que se originam principalmente no intestino delgado.

Neoplasias endócrinas múltiplas

A coexistência de tumores simultâneos em diferentes glândulas endócrinas de um mesmo indivíduo foi primeiramente

descrita por Erdheim (1903) em um paciente com acromegalia, adenoma hipofisário e aumento das paratireoides. Em 1954, Werner descreveu tumores múltiplos na hipófise anterior, na paratireoide e nas ilhotas pancreáticas em membros de duas gerações de uma mesma família; propôs que a associação tinha origem genética e que deveria ser chamada *adenomatose endócrina múltipla*. Em 1961, Sipple relatou outra associação diferente de tumores endócrinos: carcinoma medular da tireoide (CMT), feocromocitoma (FCC) e aumento nodular da paratireoide, tendo verificado, em revisão da literatura, aumento da frequência de câncer da tireoide em pacientes com FCC. Posteriormente, foi reconhecido que as duas diferentes associações de tumores endócrinos constituíam entidades geneticamente distintas. A primeira foi chamada de neoplasia endócrina múltipla tipo 1 (NEM I), e a outra, constituída por CMT, FCC e doença da paratireoide, de neoplasia endócrina múltipla tipo 2 (NEM II). Na presença de manifestações clínicas, o diagnóstico de neoplasia endócrina múltipla é fácil. Entretanto, sendo de origem genética, com transmissão autossômica dominante de expressividade variável, membros de uma mesma família podem apresentar doença clinicamente diferente uns de outros. Como a maioria das células endócrinas na NEM pertence ao sistema APUD, com frequência surgem, mesmo nos pacientes sem doença clínica, anormalidades hormonais ou metabólicas que, em alguns casos, são detectadas somente por exames especializados. A importância principal da constatação de desequilíbrio hormonal consiste na possibilidade de se fazer o diagnóstico precoce nos indivíduos acometidos mas ainda clinicamente assintomáticos, tanto da neoplasia endócrina como das lesões hiperplásicas potencialmente neoplásicas.

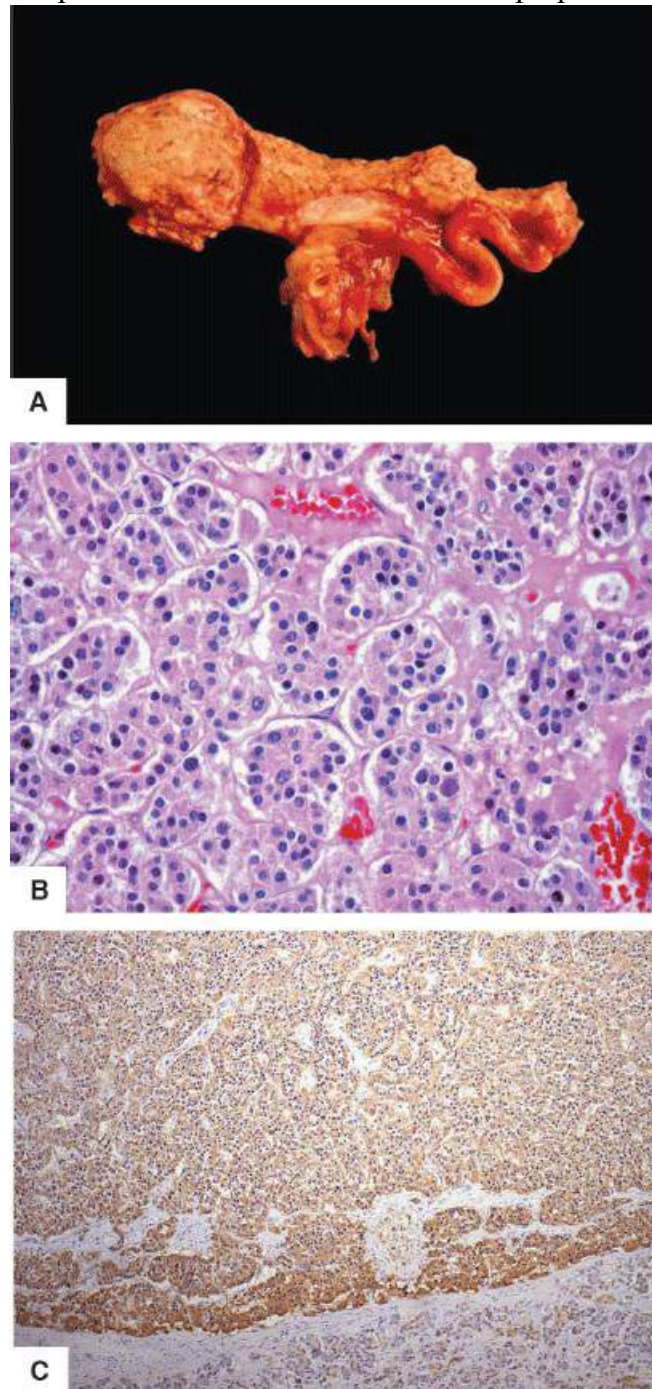



Figura 29.80 Somatostatinoma pancreático. **A.** Lesão nodular na cauda do órgão. **B.** Aspecto histológico, mostrando ninhos de células com núcleos arredondados. **C.** Marcação imuno-histoquímica para somatostatina difusamente nas células neoplásicas (as células dos ácinos pancreáticos normais são negativas – parte de baixo da figura). (Cortesia da Dra. Cristiane Rúbia

Ferreira, São Paulo-SP.)

▸ **Neoplasia endócrina múltipla I (NEM I).** A NEM I caracteriza-se por hiperplasia ou neoplasia das paratireoides, das ilhotas pancreáticas e da adeno-hipófise; pode faltar um dos componentes, às vezes temporariamente. *Hiperparatireoidismo* aparece na quase totalidade dos casos clínicos; lesão da paratireoide, presente em 100% dos casos necropsiados, caracteriza-se por hiperplasia de células principais, sendo em alguns casos difícil a distinção com adenoma. Hiperparatireoidismo pode aparecer como doença isolada, não familial, sendo as consequências fisiopatológicas equivalentes àquelas que ocorrem na forma hereditária, ou seja, principalmente hipercalcemia, urolitíase e lesões ósseas (ver Capítulo 27). O acometimento das paratireoides é mais abrangente na forma familial, havendo maior número de recidiva pós-cirúrgica do que na forma esporádica. As lesões aparecem mais precocemente na síndrome (41 anos) do que na forma esporádica da doença (55 anos).

Nas *ilhotas pancreáticas*, pode haver hiperplasia (às vezes com características de nesidioblastose) ou neoplasia (adenoma ou adenocarcinoma). As neoplasias do pâncreas endócrino constituem o achado mais importante na caracterização da NEM I. Podem ser simples, isto é, constituídas apenas por um tipo de célula endócrina, ou mistas, formadas por dois ou mais tipos celulares. Pode ser difícil distinguir histologicamente adenoma de adenocarcinoma de ilhotas pancreáticas, e nesses casos a diferença é feita pela existência ou não de metástases. Tais tumores secretam frequentemente gastrina, insulina, VIP e glucagon e podem, portanto, originar quadros clínicos diversos, sendo mais frequentes: hipercloridria e úlceras gastroduodenais (gastrina), hipoglicemia (insulina), diarreia aquosa, hipocalcemia e acloridria (VIP), diabetes melito e lesões cutâneas (glucagon).

Adenoma da hipófise, o terceiro componente da síndrome, está presente em cerca de 65% dos casos necropsiados, tem crescimento lento e geralmente é do tipo não funcionante, o que explica por que apenas menos de 30% dos pacientes com NEM I apresentam sinais ou sintomas de lesão hipofisária. Tumores não funcionantes podem dar manifestações clínicas por crescimento local, como sinais de hipopituitarismo e defeitos do campo visual. Os funcionantes podem causar sintomatologia clínica por secreção do hormônio de crescimento (acromegalia), ACTH (síndrome de Cushing) ou prolactina (galactorreia e amenorreia).

Além de lesões nas paratireoides, ilhotas pancreáticas e hipófise, na NEM I encontram-se ainda: (a) hiperplasia difusa ou adenoma solitário ou adenomas múltiplos da cortical da suprarrenal em 30 a 40% dos casos necropsiados. Raramente essa lesão causa manifestações clínicas, como hiperaldosteronismo; (b) carcinoides, principalmente no trato digestivo e na árvore respiratória, potencialmente capazes de produzir uma variedade de hormônios próprios do sistema APUD.

▸ **Neoplasia endócrina múltipla II (NEM II).** Caracteriza-se pela multiplicidade de tumores nas glândulas afetadas e suas características em cada glândula: o carcinoma medular da tireoide (CMT) e a hiperplasia de células C que o precede ou a ele se associa geralmente são bilaterais e multifocais; o feocromocitoma (FCC) é bilateral; a lesão da paratireoide envolve geralmente mais de uma glândula.

A NEM II é subdividida em NEM IIA e NEM IIB e, como consta no Quadro 29.20, ambos os grupos apresentam em comum CMT e FCC. A NEM IIA refere-se aos pacientes que apresentam aparência física normal e, frequentemente, têm hiperplasia ou adenoma das paratireoides, além de CMT e FCC. Já os indivíduos com NEM IIB raramente têm lesão nas paratireoides e frequentemente apresentam alterações físicas caracterizadas sobretudo por ganglioneuromas na mucosa oral e gastrointestinal, além de características físicas ditas marfanoides, como lábios proeminentes e alongados, articulações flácidas, escoliose e deformidades da parede torácica anterior. Os ganglioneuromas, geralmente pequenos e múltiplos, formam nódulos branco-amarelados, mais frequentes na cavidade oral e na mucosa gastrointestinal. Existem ainda espessamento e irregularidades dos feixes nervosos dos plexos intramurais, às vezes constituindo o quadro anatomopatológico predominante da lesão nervosa.

Quadro 29.20 Principais constituintes da NEM II

Tipo IIA	**Tipo IIB**
Carcinoma medular da tireoide	Carcinoma medular da tireoide
Feocromocitoma	Feocromocitoma
Hiperplasia/adenoma da paratireoide	Ganglioneuromatose

Embora a NEM II seja herdada por transmissão autossômica dominante, com penetrância quase completa, algumas gerações podem escapar à doença. Em alguns poucos casos, a NEM IIB aparece como doença esporádica. O mesmo se dá com o FCC, que ocorre principalmente como doença esporádica e, em menos de 10% dos casos, associa-se à NEM II. Quando o FCC é bilateral, a incidência da forma familial é maior, e a possibilidade de ocorrência de NEM II deve ser aventada, uma vez que apenas 5% dos FCC bilaterais são esporádicos (e a quase totalidade daqueles associados ao CMT é bilateral). A idade média ao diagnóstico de CMT esporádico é 50 anos, e de CMT associado à NEM IIA, 40 anos; nos que se associam à NEM IIB, a idade média cai para 35 anos, não sendo raros os casos diagnosticados na infância. É frequente o encontro, em familiares de pacientes com NEM II, de hiperplasia de células C da tireoide. Tanto a hiperplasia de células C como o CMT

são multifocais, admitindo-se que a primeira seja precursora do segundo.

Como as células C produzem calcitonina, os pacientes apresentam níveis plasmáticos elevados desse peptídeo. Embora outros apudomas possam produzir calcitonina, a qual pode ter inclusive origem ectópica (carcinoma da mama), níveis elevados de calcitonina plasmática, ou grande elevação após estímulo com cálcio e pentagastrina, podem ser utilizados no diagnóstico tanto da doença principal (CMT) como de predisposição (hiperplasia de células C) em indivíduos pertencentes à mesma família. Embora a calcitonina seja o hormônio mais produzido pelo CMT, outros peptídeos da família APUD podem ser sintetizados, como somatostatina e ACTH, este último podendo ser responsável por síndrome de Cushing. Diferentes tipos de diferenciação celular no CMT seriam responsáveis pela produção desses diferentes hormônios.

O FCC ou a hiperplasia bilateral da medular da suprarrenal é o segundo componente em importância para o diagnóstico de NEM II. Em 90% dos casos, o FCC localiza-se na suprarrenal e, nos 10% restantes, em outros locais. Apenas 50% dos pacientes com NEM II têm FCC clinicamente detectável. Tumores menores que 2 cm raramente provocam sintomatologia e geralmente não são diagnosticados. Alguns estudiosos admitem que hiperplasia focal de feocromócitos seja percursora do FCC. FCC e hiperplasia da medular da suprarrenal podem estar associados.

Cerca de 30 a 70% dos pacientes com NEM IIA apresentam hiperplasia (mais frequente) ou adenoma (menos frequente) das paratireoides. Embora em alguns casos o hiperparatireoidismo possa ser consequência da hipocalcemia induzida pelo CMT, admite-se que a lesão da paratireoide seja manifestação de alteração genômica nas suas células; as diferentes incidências dessa lesão nos dois grupos de NEM II seriam consequências da heterogeneidade genética.

▸ Leitura complementar

■ Hipotálamo

BICHET, DG. Genetics and diagnosis of central diabetes insipidus. *Ann Endocrinol (Paris), 73*:117-27, 2012.

HORVATH, E, SCHEITHAUER, BW, KOVACS, K, LLOYD, RV. Hypothalamus and pituitary. *In*: Graham, DI, Lantos, PL (eds.). *Greenfield's Neuropathology*. 7. ed., vol. I. London: Arnold, 2002.

KORTENOEVEN, ML, FENTON, RA. Renal aquaporins and water balance disorders. *Biochim Byophys Acta, 1840*:1533-49, 2014.

LEROY, C, KARROUZ, W, DOUILLARD, C *et al*. Diabetes insipidus. *Ann Endocrinol (Paris), 74*:496-507, 2013.

■ Hipófise

ASA, SL. Practical pituitary pathology. What does the pathologist need to know? *Arch Pathol Lab Med, 132*:1231-40, 2008.

BARBOSA-COUTINHO, LM, ANTUNES, ACM, AZAMBUJA, NA *et al.* Adenomas da hipófise: estudo imuno-histoquímico de 167 casos. *Arq Neuro-Psiquiatr*, *47*:308-12, 1989.

COHEN, LE. Genetic disorders of the pituitary. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obes, 19*:33-9, 2012.

DELELLIS, RA, LLOYD, RV, HEITZ, PU, ENG, C (eds.). *Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs*. World Health Organization Classification of Tumours. Lyon: IARC Press, 2004.

DUBOURG, J, MESSERER, M. Sports-related chronic repetitive head trauma as a cause of pituitary dysfunction. *Neurosurg Focus, 31*:E2, 2011.

ELLISON, D, LOVE, S, CHIMELLI, L, HARDING, BN *et al.Neuropathology. A Reference Text of CNS Pathology*. 3 ed. Edinburgh, Elsevier/Mosby, 2013.

EZZAT, S, ASA, SL, COULDWEEL, WT *et al.*The prevalence of pituitary adenomas: a systematic review. *Acta Neurochir. (Wien), 146*:831-9, 2004.

GHAZI, AA, AMIRBAIGLOO, A, DEZFOOLI, AA, *et al*. Ectopic acromegaly due to growth hormone releasing hormone. *Endocrine, 43*:293-302, 2013.

GUITELMAN, M, GARCIA BASAVILBASO, N, VITALE, M, *et al*. Primary empty sella (PES): a review of 175 cases. *Pituitary, 16*:270-4, 2013.

HORVATH, E, SCHEITHAUER, BW, KOVACS, K, LLOYD, RV. Hypothalamus and pituitary. *In*: Graham, DI, Lantos, PL (eds.). *Greenfield's Neuropathology*. 7. ed., vol. I. London: Arnold, 2002.

KLEINSCHMIDT-DEMASTERS, BK, LOPES, BS. Update on hypophysitis and TTF-1 expressing sellar region masses. *Brain Pathol, 23*:495-514, 2013.

KLEINSCHMIDT-DEMASTERS, BK. Pituitary gland. *In*: Rosai, J (ed.). *Rosai and Ackerman's Surgical Pathology*. 10th. ed., vol. 2. Edinburgh: Mosby Elsevier, 2011.

NOSÉ, V, EZZAT, S, HORVATH, E *et al*. Protocol for the examination of specimens from patients with primary pituitary tumors. *Arch Pathol Lab Med, 135*:640-6, 2011.

SCHEITHAUER, BW. The pituitary and sellar region. *In*: Mills, SE, Carter, D, Greenson, JK, Reuter, VE, Stoler, MH (eds.). *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. 5. ed., vol. 1. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

TURCU, AF, ERICKSON, BJ, LIN, E *et al.*Pituitary stalk lesions: the Mayo Clinic experience. *J Clin Endocrinol Metab, 98*:1812-8, 2013.

■ Tireoide

BASILIO-DE-OLIVEIRA, CA. Carcinomas Ocultos da Tireoide; Estudo Anatomopatológico. Tese (Mestrado em Anatomia Patológica). Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 1984.

BASILIO-DE-OLIVEIRA, CA. Contribuição ao Estudo Anatomopatológico da Tireoide, em Necropsias, na Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS). Tese (Professor Titular da Disciplina de Anatomia Patológica). Escola de Medicina e Cirurgia. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), 1994.

BASILIO-DE-OLIVEIRA, CA. Da Variante Esclerosante Difusa do Carcinoma Papilífero da Tireoide. Tese (Livre-Docência da Disciplina de Anatomia Patológica). Escola de Medicina e Cirurgia. Universidade Federal do Estado do Rio de Janeiro (UNIRIO), 1990.

BASILIO-DE-OLIVEIRA, CA. Infections and Neoplastic Disorders of the Thyroid in Aids Patients: An Antopsy Study. The Brazilian Journal of Infections Disease 2000; 4 (2): 67-75.

BILLIS, A, VASSALO, J. Patologia Diagnóstica de Tumores. Campinas, 2010.

BRASILINO-DE-CARVALHO, M. Tratado de Tireoide e Paratireoide, Rio de Janeiro, Editora Rubio, 2007.

CIBAS, ES, ALI, SZ. The Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid,19*: 59-65, 2009.

KHAN, A. Surgical Pathology of Endocrine and Neuroendocrine Tumors. Humana Press, 2009.

NIKIFOROV, Y, BIDDINGER, P, THOMPSON, L. Diagnostic Pathology and Molecular Genetics of the Thyroid. 2nd ed. Wolters Kluwer/Lippincott Williams e Wilkins, 2012.

SCOTT, B, SYLVIA, A. Biopsy Interpretation of the Thyroid. Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

VIDAL, APA. Análise Imuno-Histoquímica da Atividade da Via da Adenosina-Monofosfato-Cinose (AMPK) nos Carcinomas bem Diferenciados de Linhagem Folicular da Tireoide. Estudo Comparativo entre o Tecido Neoplásico e o Não-Neoplásico. Tese (Doutorado em Anatomia Patológica). Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio de Janeiro, 2013.

YONG, GCH. Thyroid Fine Needle Aspiration. Cambridge University Press, 2013.

■ Cortical da suprarrenal

ALENCAR, GA, LERARIO, AM, NISHI, MY *et al.* ARMC5. Mutations are a frequent cause of primary macronodular adrenal hyperplasia. *J Clin Endocrinol Metab, 99(8)*:E1501-9, 2014.

BORNSTEIN, SR. Predisposing factors for adrenal insufficiency. *N Engl J Med, 360: 2328-39, 2009.*

FERNANDES, VS, BISI, H, LONGATTO-FILHO, A, DE CAMARGO, RY. Incidence of adrenalitis on necropsy material. *Rev Hosp Clin Med São Paulo, 46*:219-22, 1991.

FOSTER, DG. Adrenal cysts. Review of the literature and report of a case. *Arch Surg, 92:131-43, 1996.*

LACK, EE. Tumors of the Adrenal Glands and Extra-addrenal Paraganglia. *AFIP Atlas of Tumor Pathology – Series 4 – Armed Forces Insttute of Pathology, Washington, DC, 2007.*

LAU, SK, WEISS, LM. The Weiss system for evaluating adrenocortical neoplasms: 25 years later. *Hum Pathol, 40*:757-68, 2009.

MCNICOL, AM. Diagnostic and molecular aspects of adrenal cortical tumors. *Seminars in Diagnostic Pathology 30:197-206, 2013.*

PAPOTTI, M, DUREGON, E, VOLANTE, M *et al*. Pathology of the adrenal cortex: a repappraisal of the past 25 years focusing on adrenal cortical tumors. *Endocrine Patology, 25(1)*:35-48, 2014.

PEREIRA, MAA, ARAUJO, RS, BISI, H. Síndrome de Cushing associada a hiperplasia macronodular das adrenais: apresentação de um caso e revisão da literatura. *Arq Bras Endocr Metabol, 45:619-27, 2001.*

SREDNI, ST, ALVES, VAF, LATORRE, MR, ZERBINI, MCN. Adrenocortical tumors in children and adults: a study of pathological and proliferation features. *Pathology, 35:130-5, 2003.*

TRAVIS, WD, TSOKOS, M, DOPPMAN, JL *et al.*Primary pigmented nodular adrenocortical disease. A light and electron microscopic study of eight cases. *Am J Surg Pathol, 13*:921-30, 1989.

ULRICH-LAI, YM, FIGUEIREDO, HF, OSTRANDER, MM *et al.*Chronic stress induces adrenal hyperplasia and hypertrophy in a subregion-specific manner. *Am J Physopl Endocrionol Metab,*291:E965-73, 2006.

WIENEKE, JA, THOMPSON, LDR, HEFENESS, CS. Adrenal cortical neoplasms in the pediatric population. A clinicopathologic and immunophenotypic analysis of 83 patients. *Am J Surg Pathol,* 27:867-81, 2003.

WEISS, LM. Comparative histologic study of 43 metastasizing and nonmetastasizing adrenocortical tumor. *Am J Surg Pathol 1994;8:163-9.*

WEISS, LM, MEDEIROS, LJ, VICKERY Jr, AL. Pathologic features of prognostic significance in adrenocortical carcinoma. *Am J Surg Pathol 1989;13:202-6.*

WIENEKE, JA, THOMPSON, LDR, HEFFESS, CS. Adrenocortical neoplasms in the pediatric population. A clinicopathologic and Immunophenotipic analysis of 83 patients. *Am J Surg Pathol 2003; 27(7):867-81.*

■ Medular da suprarrenal

COHN, SL, PEARSON, AD, LONDON, WB *et al*. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Classification

System: An INRG task force report. *J Clin Oncol, 27*:289-97, 2009.
DAHIA, PLM. Pheochromocytoma and paraganglioma pathogenesis: learning from genetic heterogeneity. *Nat Rev Cancer, 14*:108-19, 2014.
DELELLIS, RA, LLOYD, RV, HEITZ, PU, ENG, C (eds.). *Pathology and Genetics of Tumours of Endocrine Organs*. World Health Organization Classification of Tumours, Lyon: IARC Press, 2004.
DELELLIS, RA, MANGRAY, S. The adrenal glands. *In*: Mills, SE, Carter, D, Greenson, JK, Reuter, VE, Stoler, MH (eds.). *Sternberg's Diagnostic Surgical Pathology*. 5. ed., vol. 1. Philadelphia: Wolters Kluwer/Lippincott Williams & Wilkins, 2010.
KING, KS, PACAK, K. Familial pheochromocytoma and paragangliomas. *Mol Cell Endocrinol, 386*:92-100, 2014.
LOWERY, AJ, WALSH S, MCDERMOTT, EW, PRICHARD, RS. Molecular and therapeutic advances in the diagnosis and management of malignant pheochromocyomas and paragangliomas. *The Oncologist, 18*:391-407, 2013.
MONCLAIR, T, BRODEUR, GM, PEARSON ADJ *et al*. The International Neuroblastoma Risk Group (INRG) Staging System: An INRG Task Force Report. *J Clin Oncol, 27*:298-303, 2009.
PARK, JR, EGGERT, A, CARON, H. Neuroblastoma: Biology, prognosis, and treatment. *Pediatr Clin N Am, 55*:97-120, 2008.
PEUCHMAUR, M, D'AMORE, ESG, JOSHI, VV *et al.* Revision of the International Neuroblastoma Pathology Classification. Confirmation of favorable and unfavorable prognostic subsets in ganglioneuroblastoma, nodular. *Cancer, 98*:2274-2281, 2003.
SANO, H, BONADIO, J, GERBING, RB *et al*. International neuroblastoma pathology classification adds independent prognostic information beyond the prognostic contribution of age. *Eur J Cancer, 42*:1113-9, 2006.
SCHWAB, M, SHIMADA, H, JOSHI, V, BRODEUR, GM. Neuroblastic tumours of adrenal gland and sympathetic nervous system. *In*: Kleihues, P, Cavenee, WK (eds.). World Health Organization Classification of Tumours. *Pathology & Genetics of Tumours of the Nervous System*. Lyon: International Agency for Research on Cancer Press, 2000.
SHIMADA, H, AMBROS IM, DEHNER, LP *et al.* Terminology and morphologic criteria of neuroblastic tumors: recommendations by the International Neuroblastoma Pathology Committee. *Cancer, 86*:349-63, 1999.
SHIMADA, H, AMBROS, IM, DEHNER, LP *et al.* Establishment of the International Neuroblastoma Pathology Classification (Shimada system). *Cancer, 86*:364-72, 1999.
ZAGE, PE, LOUIS, CU, COHN, SL. New aspects of neuroblastoma treatment: ASPHO 2011 symposium review. *Pediatr Blood Cancer, 58*:1099-1105, 2012.

■ Paratireoides

BONDESON, L, GRIMELIUS, L, DeLELLIS, RA *et al*. Parathyroid carcinoma. *In*: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. Lyon: International Agency of Research in Cancer, 2004. v. 8, p. 124-7.
CARLSON, D. Parathyroid pathology: hyperparathyroidism and parathyroid tumors. *Arch Pathol Lab Med, 134*(11):1639-44, 2010.
DELELLIS, RA. Tumors of the parathyroid gland. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 1993. 102p. (Rosai J, Sobin LH. editors. Atlas of Tumor Pathology, third series, fascicle 6).
GRIMELIUS, L, DELELLIS, RA, BONDESON, L *et al.* Parathyroid adenoma. *In*: DeLellis RA, Lloyd RV, Heitz PU, Eng C. WHO Classification of Tumours of Endocrine Organs. Lyon: International Agency of Research in Cancer, 2004. v. 8, p. 128-32.
LLOYD, RV, DOUGLAS, BR, YOUNG Jr, WF. Endocrine diseases. Washington: Armed Forces Institute of Pathology; 2002. Parathyroid gland p.45-90. (King DW. Editor. Atlas of Nontumor Pathology, first series, fascicle 1).
MARX, SJ. Hyperparathyroid and hypoparathyroid disorders. *N Engl J Med, 343*(25):1863-75, 2000.
MICHELS, TC, KELLY, KM. Parathyroid disorders. *Am Fam Physician, 88*(4):249-57, 2013.

■ Pâncreas endócrino

AMERICAN DIABETES ASSOCIATION. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. Diabetes Care, 33 (Suppl. 1): S62-S69, 2010.
BROWNLEE, M. Banting Lecture 2004. The pathobiology of diabetic complications. A unifying mechanism. Diabetes, 54: 1615-25, 2005.
CORKEY, BE. Banting Lecture 2011. Hyperinsulinemia: Cause or consequence? Diabetes, 61: 4-13, 2012.
COSTES, S, LANGEN, R, GURLO, T et al. β-cell failure in type 2 diabetes: A case of asking too much or too few? Diabetes, 62: 327-35, 2013.
DEFRONZO, RA. Banting Lecture 2008. From the triumvirate to the ominous octet: A new paradigm for the treatment of type 2 diabetes mellitus. Diabetes, 58: 773-95, 2009.
GALE, EAM. Latent autoimmune diabetes in adults: a guide for the perplexed. (Editorial). Diabetologia, 48: 2195-9, 2005.
GIACCO, F, BROWNLEE, M. Oxidative stress and diabetic complications. Circ Res, 107: 1058-70, 2010.

HALBAN, PA, POLONSKY, KS, BOWDEN, DW et al. β-cell failure in type 2 diabetes: Postulated mechanisms and prospects for prevention and treatment. Diabetes Care, 37: 1751-8, 2014.

INTERNATIONAL DIABETES FEDERATION. IDF Diabetes Atlas, 6th edn. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation, 2013. http://www.idf.org/diabetesatlas.

KNOWLES, TPJ, VENDRUSCOLO, M, DOBSON, CM. The amyloid state and its association with protein misfolding diseases. Nature Rev Mol Cell Biol, 15: 384-96, 2014.

LIM, GE, BRUBAKER, PL. Glucagon-like peptide 1 secretion by the L-cell. The view from within. Diabetes, 55 (Suppl. 2): S70-S77, 2006.

SHANIK, MH, XU, Y, SKRHA, J et al. Insulin resistance and hyperinsulinemia. Is hyperinsulinemia the cart or the horse? Diabetes Care, 31 (Suppl. 2): S262-S268, 2008.

WESTERMARK, P, ANDERSSON, A, WESTERMARK, GT. Islet amyloid polypeptide, islet amyloid, and diabetes mellitus. Physiol Rev, 91: 795-826, 2011.

WIERUP, N, SUNDLER, F, HELLER, RS. The islet ghrelin cell. J Mol Endocrinol, 52: R35-R49, 2014.

YAO, D, BROWNLEE, M. Hyperglicemia-induced reactive oxygen species increase expression of the receptor for advanced glycation end products (RAGE) and RAGE ligands. Diabetes, 59: 249-55, 2010.

ZHOU, C, YOOL, AJ, NOLAN, J, BYARD, RW. Armanni-Ebstein lesions: A need for clarification. J Forensic Sci, 58: S94-S98, 2013.

■ Sistema neuroendócrino (APUD)

ANBLAUF, A, PERREN, A, MEYER, CL *et al*. Precursor lesions in patients with multiple endocrine neoplasia type-1-associated duodenal gastrinomas. *Gastroenterology*, 128: 1187-1198, 2005.

CAMACHO, CP, HOFF, AO, LINDSEY, SC *et al.* Early diagnosis of multiple endocrine neoplasia type 2B: a challenge for physicians. *Arq. Bras. Endocrinol. Metabol.* 52: 1393-1398, 2008.

JACOBOCITZ, O, NASS, D, MARCO, L *et al.*Carcinoid tumors frequently display genetic abnormalities involving chromossome 11. *J. Clin. Endocrinol. Met.* 81: 3164-3167, 1996.

LOURENÇO Jr, DM, TOLEDO, RA, MACKWIAK, II *et al*. Multiple endocrine neoplasia type 1 in Brazil: MEN1 founding mutation, clinical features, and bone mineral density profile. *Eur. J. Endocrinol,* 159:259-274, 2008.

MODLIN, IM, SANDOR, A. An analysis of 8305 cases of carcinoid tumors. *Cancer, 79(4)*: 813-29, 1977.

MODLIN, IM, KIDD, M, LATICH, I *et al*. Current status of gastrointestinal carcinoids. *Gastroenterology,* 128: 1717-1751, 2005.

PEARSE, AGE. Cytochemistry and ultrastructure of polypeptide hormone-producing cells of APUD series and embryologic, physiologic and pathologic implications of concept. *Journal of Histochemistry & Cytochemistry, 17(5)*: 303-307, 1969.

ZENATY, D, AIGRAIN, Y, PEUCHMAUR, M *et al*. Medullary thyroid carcinoma identified within the first year of life in children with hereditary multiple endocrine neoplasia type 2A (codon 634) and 2B. *Eur. J. Endocrinol*., 160: 807-813, 2009.

30

Patologia Otorrinolaringológica

Albina Messias de Almeida Milani Altemani ■ Eliane Maria Ingrid Amstalden

Ouvido

Aspectos da normalidade

Anatomicamente, o ouvido é dividido em externo, médio e interno. O *ouvido externo* é constituído pelo pavilhão auricular, pelo conduto auditivo externo e pela membrana timpânica. A cartilagem do pavilhão auricular é do tipo elástico, e a pele que o recobre contém todos os apêndices: pelos e glândulas sebáceas, sudoríparas écrinas e algumas apócrinas do tipo ceruminoso. O conduto auditivo externo é subdividido em duas porções: terço externo cartilaginoso e dois terços internos ósseos. Ambos são revestidos por pele contendo pelos e glândulas sebáceas e ceruminosas, mas estes anexos são mais numerosos no terço externo do conduto. A membrana timpânica, que separa o ouvido externo do médio, é estrutura delgada e fibrosa, revestida na face externa por epitélio escamoso semelhante ao da porção óssea do conduto auditivo e, na face interna (voltada para o ouvido médio), por epitélio cúbico simples.

O *ouvido médio* ou *cavidade timpânica* comunica-se anteriormente com a nasofaringe pela tuba auditiva e posteriormente com a cavidade mastóidea e sua rede de espaços pneumáticos intercomunicantes. Na parede medial, existem as janelas oval e redonda, que são duas regiões sem osso revestidas apenas por membrana conjuntivoepitelial. As vibrações mecânicas geradas na membrana timpânica são transportadas até o ouvido interno pelos três ossículos articulados: martelo, bigorna e estribo; o cabo do martelo insere-se na membrana timpânica; o estribo, na janela oval; e a bigorna fica entre os dois. Os espaços pneumáticos da cavidade mastóidea e parte do ouvido médio são revestidos por epitélio simples cúbico ou achatado. A tuba auditiva e a porção anterior da cavidade do ouvido médio são revestidas por epitélio colunar pseudoestratificado ciliado, semelhante ao da rinofaringe. No epitélio de revestimento, principalmente nas áreas que contêm o tipo pseudoestratificado ciliado, podem ser encontradas células mucosas. A lâmina própria é delgada e aderida ao periósteo e normalmente não contém glândulas, as quais podem formar-se por estímulo inflamatório. Em contraste, a porção cartilaginosa da tuba auditiva é rica em glândulas seromucosas. As estruturas e o revestimento epitelial dos ouvidos externo e médio estão esquematizados na Figura 30.1 e no Quadro 30.1.

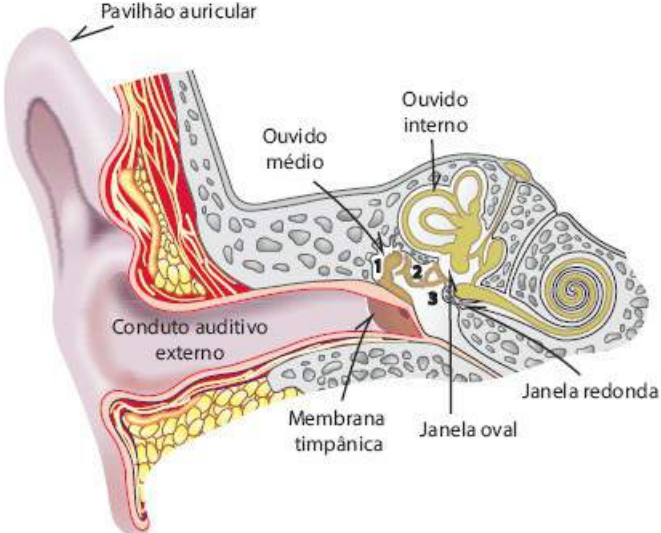



Figura 30.1 Estrutura dos ouvidos interno, médio e externo. *1*, martelo; *2*, bigorna; *3*, estribo.

Quadro 30.1 Revestimento epitelial dos ouvidos externo e médio

	Estrutura	Revestimento epitelial
Ouvido externo	Pavilhão auricular	Pele com todos seus anexos
	Conduto auditivo externo	Pele com pelos e glândulas sebáceas e ceruminosas
	Membrana timpânica	Face externa – epitélio escamoso
		Face interna – epitélio cúbico
Ouvido	Porção anterior adjacente à tuba auditiva	Epitélio pseudoestratificado ciliado com algumas células mucosas

médio	Restante do ouvido médio	Epitélio simples cúbico ou achatado
	Janelas oval e redonda	Membrana conjuntivoepitelial

O *ouvido interno* localiza-se no interior do rochedo temporal. Sua porção externa é formada por esqueleto ósseo ebúrneo e denominada labirinto ósseo, o qual contém o labirinto membranoso. O labirinto ósseo divide-se em dois segmentos: (a) anterior, constituído pela cóclea, com função auditiva; (b) posterior, formado pelo aparelho vestibular, que possui os canais semicirculares, responsáveis pelo equilíbrio corporal. Entre estes dois segmentos há uma pequena cavidade denominada vestíbulo, cuja face externa corresponde às janelas oval e redonda da caixa timpânica. O labirinto é inervado pelo oitavo nervo craniano (nervo auditivo), que se divide em dois ramos: (a) vestibular, que se destina ao vestíbulo membranoso e aos ductos semicirculares; (b) coclear, dirigido ao ducto coclear.

▸ Inflamações

Otite externa difusa

Otite externa é a inflamação aguda da pele que recobre o conduto auditivo externo. Na sua etiopatogênese, são importantes fatores predisponentes locais, como traumatismo por manipulação do conduto, umidade e calor, tanto que essa inflamação é mais frequente em nadadores, no verão, nos países tropicais e nas otorreias crônicas. O agente etiológico mais isolado é *Pseudomonas aeruginosa*. A pele do conduto apresenta hiperemia e edema de intensidade variável e, nos casos mais graves, pode estar recoberta por exsudato purulento. Quando as glândulas ceruminosas são afetadas pela inflamação, ocorre diminuição na produção do cerume, predispondo a novas infecções.

Condrodermatite nodular da hélice

Consiste em lesão nodular dolorosa, localizada geralmente na porção superior da hélice. Acomete mais adultos e idosos do gênero masculino. A etiopatogênese é desconhecida, porém é provável que combinação de ação solar e pequenos traumatismos associados a lesão vascular desempenhem papel importante. Na porção central do nódulo, a epiderme é ulcerada, enquanto o epitélio adjacente apresenta hiperplasia, hiper e paraceratose. Na base da úlcera, encontram-se tecido de granulação e infiltrado inflamatório de mono e polimorfonucleares, que se estendem até o pericôndrio e a cartilagem auricular. O tratamento é cirúrgico.

Otite média aguda purulenta

Otite média purulenta, a mais frequente de todas as otites, acomete principalmente crianças. As bactérias mais encontradas são *Streptococcus pneumoniae* e *Haemophilus influenzae*. Na maioria das vezes, a infecção bacteriana do ouvido médio é precedida de infecções virais das vias respiratórias, as quais alteram a função da tuba auditiva. Disfunção tubária diminui a drenagem das secreções do ouvido médio e aumenta a pressão negativa na cavidade timpânica, predispondo a aspiração de secreções nasofaríngeas contaminadas responsáveis pela infecção bacteriana. Morfologicamente, a mucosa do ouvido médio apresenta hiperemia, edema, áreas hemorrágicas e infiltração de neutrófilos. Em pouco tempo, forma-se exsudato purulento que preenche a cavidade timpânica e as células da mastoide. Algumas vezes, a inflamação causa necrose da mucosa. Clinicamente, manifesta-se tipicamente por otalgia. Em alguns casos, a membrana timpânica se rompe espontaneamente devido à necrose e permite a saída de secreção purulenta no canal auditivo. Outras complicações mais graves são necrose dos ossículos, granuloma de colesterol, meningite, tromboflebite cerebral, osteomielite do osso temporal, labirintite e mastoidite aguda. Esta deve ser diferenciada da inflamação da mucosa mastóidea, que é comum no decurso de otite média aguda. Na mastoidite aguda verdadeira, ocorrem osteíte e destruição das trabéculas ósseas das células aéreas da mastoide, com formação de empiema. A destruição óssea é seguida de absorção por osteoclastos e, quase simultaneamente, de neoformação óssea reparativa. Com antibioticoterapia apropriada e imediata, atualmente as complicações da otite média aguda purulenta são pouco comuns.

Otite média aguda necrosante

Constitui uma forma mais grave de otite média aguda bacteriana, na qual ocorre necrose extensa do ouvido médio, deixando sequelas. A inflamação atinge mais comumente crianças pequenas com doenças infecciosas (p. ex., sarampo, escarlatina) que provocam queda do estado geral. O agente etiológico mais encontrado é o estreptococo β-hemolítico.

Labirintite

Trata-se de complicação de otite média aguda ou crônica e pode ser serosa ou purulenta. A primeira é causada por toxinas que atravessam a membrana da janela redonda; na segunda, há disseminação da infecção bacteriana para os espaços labirínticos, causando inflamação aguda purulenta que pode evoluir para fibrose e neoformação óssea no local afetado.

Otite média serosa/secretora

Otite média serosa é inflamação frequente caracterizada por acúmulo de líquido seroso ou mucoso no ouvido médio, com membrana timpânica íntegra; sobretudo a do tipo mucoso, essa inflamação é uma das causas mais comum de hipoacusia em crianças. A etiopatogênese é controversa, e acredita-se que o fator desencadeante seja obstrução ou disfunção da tuba auditiva, que provoca pressão negativa no ouvido médio. Várias condições favorecem obstrução ou disfunção da tuba auditiva: resfriados, adenoides hipertrofiadas, fenda palatina, tumores da nasofaringe, alergia, processos inflamatórios agudos

e crônicos da mucosa sinonasal e sequela de otite média aguda purulenta.

No início, ocorre congestão venosa da mucosa e exsudação serosa; quando a hipoventilação persiste por período prolongado, o epitélio do ouvido médio torna-se progressivamente rico em células caliciformes produtoras de muco. Nesse estágio, o líquido que preenche a cavidade timpânica é denso e viscoso, como cola. Morfologicamente, trata-se de otite média crônica sem perfuração da membrana timpânica. Na fase inicial, em que o derrame é seroso, a mucosa do ouvido médio apresenta alterações discretas, como edema e infiltrado inflamatório. Na fase crônica, o epitélio simples ou ciliado transforma-se em epitélio secretor com células caliciformes, e na lâmina própria surgem glândulas mucosas. Clinicamente, a otite média secretora geralmente é indolor, mas causa hipoacusia. As principais sequelas são modificações na membrana do tímpano (timpanosclerose e bolsas de retração), colesteatoma e predisposição a surtos recorrentes de otite média purulenta.

Otite média crônica não colesteatomatosa

Dependendo da gravidade, a otite média não colesteatomatosa pode ser simples ou supurada. A *otite média crônica simples* caracteriza-se por crises intermitentes de supuração não fétida (geralmente mucosa ou mucopurulenta), com tendência a cura espontânea. A inflamação surge em consequência de perfuração do tímpano, geralmente na porção central, por otitemédia aguda necrosante, quando a mucosa do ouvido médio torna-se exposta a agressões do meio exterior, perde seus mecanismos de defesa e fica predisposta a infecções repetidas. A inflamação é restrita à mucosa do ouvido médio, que se apresenta infiltrada por linfócitos, plasmócitos e neutrófilos. Com o tempo, surge fibrose progressiva, que pode comprometer a motilidade da cadeia ossicular. Clinicamente, manifesta-se por otorreia não fétida intermitente e, eventualmente, perda auditiva discreta e do tipo condutivo.

Na *otite média crônica supurada*, há comprometimento das estruturas ósseas e formação eventual de sequestros. Otorreia através do tímpano perfurado é constante e, na maioria das vezes, fétida. *Pseudomonas*, colibacilos e *Staphylococcus aureus* são as bactérias mais encontradas. Morfologicamente, tanto a mucosa quanto o tecido ósseo do ouvido médio apresentam alterações. A mucosa tem espessura variada, sofre ulcerações e fica revestida por epitélio colunar ciliado com hiperplasia de células mucosas. A lâmina própria torna-se fibrótica e espessada, contendo infiltrado linfoplasmocitário; muitas vezes, formam-se massas polipoides de tecido de granulação que podem exteriorizar-se através da membrana timpânica perfurada (pólipo aural) (Figura 30.2). Além disso, surgem glândulas tubulares na mucosa. As lesões ósseas também são acentuadas pela alternância de reabsorção e deposição, modificando a estrutura interna do osso mastóideo; a cadeia ossicular apresenta grau variado de destruição. Clinicamente, a perfuração timpânica tem tamanho e localização variados, a otorreia é fétida e contínua e a perda de audição depende do grau de comprometimento da cadeia ossicular.

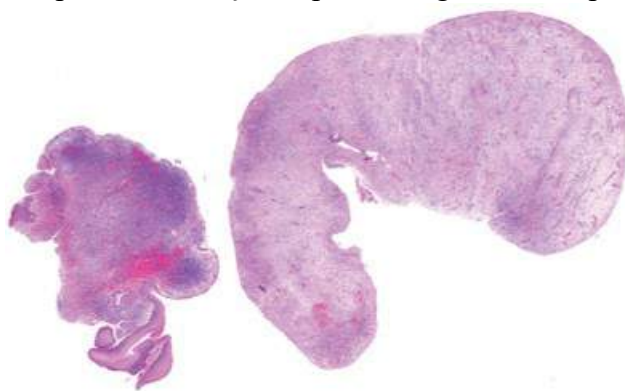



Figura 30.2 Otite média crônica. Massa polipoide de tecido de granulação no ouvido médio que se exteriorizou através da membrana timpânica perfurada (pólipo aural).

Colesteatoma

Também conhecido como otite média colesteatomatosa, consiste em cisto não neoplásico revestido por epitélio escamoso que descama e tem crescimento ativo no interior do ouvido médio. Colesteatoma pode ser congênito ou adquirido. O congênito é raro e resulta de anomalia do desenvolvimento decorrente da persistência de brotos de tecido epitelial no osso temporal. A membrana do tímpano permanece íntegra. Histologicamente, a lesão assemelha-se a um cisto epidermoide. O colesteatoma adquirido é comum e resulta de complicação de otite média crônica. Na maioria dos casos, localiza-se na porção posterossuperior do ouvido médio, mas pode preencher quase toda a sua cavidade e estender-se à mastoide (Figura 30.3 A).

A patogênese do colesteatoma é controversa, sendo propostos vários mecanismos para explicar a presença de epitélio escamoso ceratinizante no ouvido médio: (a) metaplasia do epitélio do ouvido médio resultante de inflamação crônica (atualmente esta hipótese é considerada improvável); (b) migração do epitélio escamoso da membrana timpânica para o ouvido médio através de perfuração crônica; (c) invaginação de parte da membrana timpânica para o interior da cavidade do ouvido médio, formando uma bolsa de retração revestida pelo epitélio escamoso da face externa da membrana do tímpano. Nas duas últimas hipóteses, é proposto que a otite média crônica, além de levar à perfuração da membrana timpânica ou à formação de bolsa de retração, também alteraria os mecanismos de controle da proliferação do epitélio escamoso. A alteração desses mecanismos afetaria o processo normal de migração epitelial de certas regiões da face externa da membrana timpânica,

que tem por finalidade evitar o acúmulo de ceratina. Consequentemente, haveria entrada aberrante de epitélio com grande capacidade de crescimento no ouvido médio.

Histologicamente, o colesteatoma é uma lesão cística revestida por epitélio escamoso ceratinizado, cuja cavidade fica preenchida por escamas córneas (Figura 30.3 B). No estroma fibroso, abaixo do epitélio encontram-se infiltrado de mononucleares e, não raro, cristais de colesterol associados a reação granulomatosa do tipo corpo estranho (granuloma de colesterol). Esses granulomas correspondem a reação macrofágica do tipo corpo estranho a cristais de colesterol, provenientes hemorragias prévias.

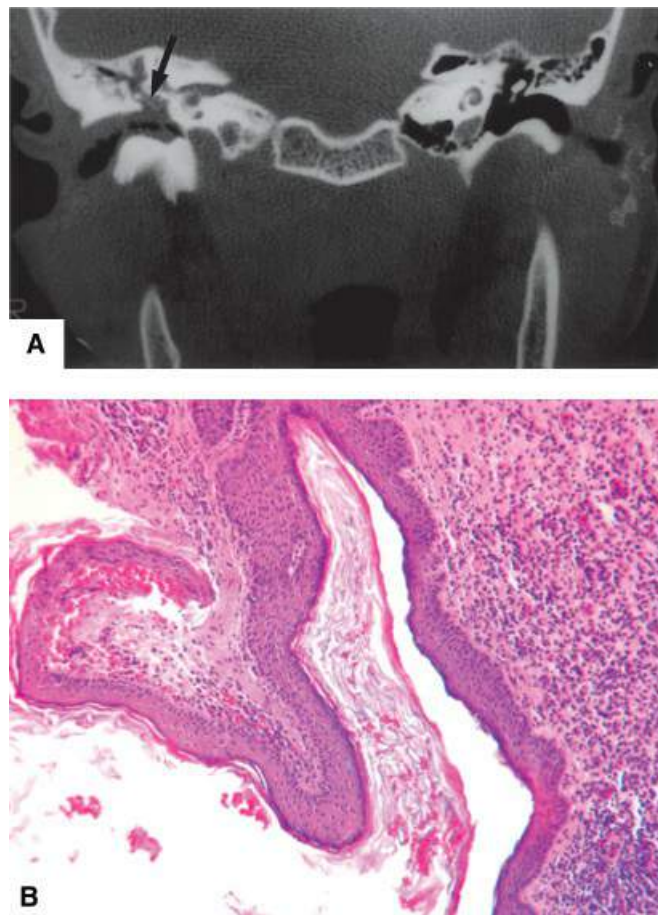



Figura 30.3 Otite média crônica colesteatomatosa. **A.** Tomografia computadorizada: cavidade timpânica normal à direita (*cor preta*), com ossículos conservados no centro (*cor branca*). À esquerda, a cavidade timpânica está preenchida pelo colesteatoma (*seta*) e não se notam os ossículos. **B.** Colesteatoma. Cisto revestido por epitélio escamoso ceratinizado.

O colesteatoma surge em qualquer idade, porém é mais comum na terceira e quarta décadas de vida. Os sintomas são semelhantes aos da otite média crônica supurada, com otorreia espessa e fétida, associada a deficiência auditiva causada por destruição dos ossículos. Na mastoide, o colesteatoma destrói progressivamente as suas estruturas. As principais complicações são labirintite, fístula labiríntica, paralisia do nervo facial, petrosite e meningite.

Pólipo aural e granuloma de colesterol são secundários a otite média crônica, colesteatomatosa ou não. O pólipo aural é uma massa polipoide de tecido de granulação cronicamente inflamado.

Otosclerose

Otosclerose caracteriza-se por deposição óssea anômala e focal no ouvido médio, de causa desconhecida. A lesão é mais comum em mulheres caucasianas, geralmente entre 20 e 40 anos de idade. Em 90% dos casos, causa hipoacusia bilateral, simétrica e frequentemente progressiva, embora com evolução irregular. Em metade dos casos, a lesão tem caráter familial, com transmissão por herança autossômica dominante e penetrância variável.

A otosclerose inicia-se em geral na porção anterior da janela oval (cápsula óssea labiríntica) e progride para a base do estribo, que se insere nesta janela, fixando-o. Consequentemente, a motilidade desse ossículo fica prejudicada, causando hipoacusia condutiva. A lesão pode propagar-se também para o ouvido interno (cóclea e vestíbulo), determinando hipoacusia mista. Às vezes, a deposição óssea ocorre apenas no ouvido interno, sendo denominada *otosclerose coclear*. Focos otoscleróticos podem ser encontrados também próximo à janela redonda ou em torno dos canais semicirculares. Histologicamente, a otosclerose é formada pela combinação de reabsorção (fase osteoesponjosa) e produção óssea (fase osteoesclerótica). Admite-se que, em um primeiro momento, haja reabsorção óssea, na qual participam os osteoclastos. A trama óssea diminui de espessura e os espaços medulares, que contêm vasos sanguíneos abundantes e tecido conjuntivo, tornam-se mais largos e conferem aspecto esponjoso ao osso (fase osteoesponjosa). Seguem-se produção óssea e aposição de tecido osteoide nas paredes dos espaços medulares, que se estreitam progressivamente, formando osso compacto com

estrutura lamelar (fase osteoesclerótica). Muitas vezes, as duas fases podem ser encontradas em uma mesma lesão, porém há casos em que se nota apenas o aspecto esponjoso e, em outros, só o de esclerose. A otosclerose evolui durante anos sem provocar manifestações clínicas, as quais aparecem quando há fixação da base do estribo à janela oval.

Neoplasias benignas

Osteoma

Osteoma origina-se predominantemente no conduto auditivo externo e apresenta-se como massa óssea pediculada. Histologicamente, é constituído por tecido ósseo lamelar maduro com espaços medulares. Clinicamente, causa manifestações associadas a obstrução do conduto externo. *Exostoses ósseas* assemelham-se a osteomas, porém frequentemente são bilaterais, simétricas e situadas mais profundamente no conduto auditivo externo; as lesões são sésseis e distintas dos osteomas pela ausência de espaços medulares. As exostoses são mais comuns em indivíduos que nadam em águas frias. Provavelmente, a baixa temperatura da água estimula a neoformação óssea no conduto auditivo.

Paraganglioma jugulotimpânico

Conhecido também como quimodectoma ou tumor glômico, o paraganglioma é a neoplasia mais comum do ouvido médio. Em 85% dos casos, origina-se nos paragânglios da adventícia da veia jugular; em 12%, no ramo timpânico do nervo glossofaríngeo; em 3%, no ramo auricular do nervo vago. A lesão acomete principalmente mulheres entre a quinta e a sétima décadas da vida e pode ser bilateral e concomitante com paragangliomas de outros locais, principalmente do corpo carotídeo. Macroscopicamente, apresenta-se como massa polipoide avermelhada no ouvido médio e/ou no conduto auditivo externo. Histologicamente, caracteriza-se por ninhos de células neoplásicas geralmente epitelioides e com núcleos uniformes (Figura 30.4), denominadas *células principais*; os ninhos celulares ficam delimitados por finas fibras reticulares e por células de Schwann modificadas, chamadas *células sustentaculares*. O estroma entre os ninhos é ricamente vascularizado. As células principais são neuroendócrinas e contêm grânulos neurossecretores positivos para enolase específica de neurônio (NSE) e cromogranina, enquanto as células sustentaculares são positivas para proteína S-100. O tumor causa otalgia, paralisia do nervo facial, hemorragia e surdez do tipo condutivo. Trata-se de neoplasia localmente agressiva que recidiva em 30 a 50% dos pacientes. A mortalidade fica em torno de 15% dos casos, sendo o óbito devido a invasão da cavidade craniana. Metástases são raras.

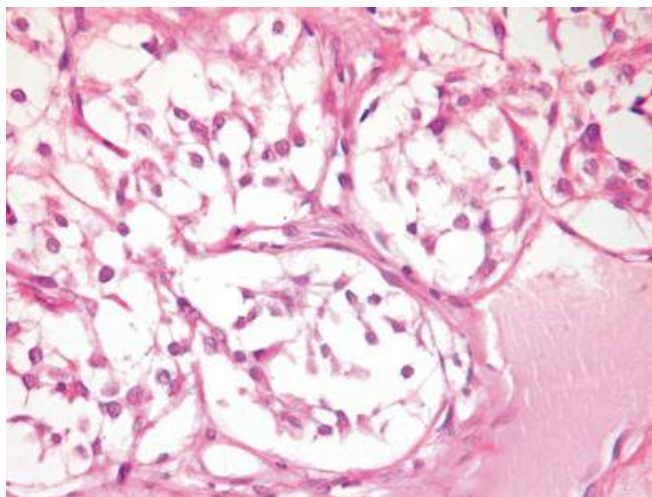



Figura 30.4 Paraganglioma jugulotimpânico. Células neoplásicas com núcleos uniformes dispostas em ninhos.

Neoplasias malignas

As neoplasias malignas mais comuns do ouvido são o *carcinoma basocelular* e o *carcinoma de células escamosas (epidermoide)*. Ambos originam-se mais frequentemente no pavilhão auricular, seguido do conduto auditivo externo; o carcinoma basocelular predomina no primeiro, e o epidermoide, no segundo. No ouvido médio, o carcinoma epidermoide também é a neoplasia mais comum, embora seja muito raro. Exposição crônica ao sol é fator predisponente para os carcinomas do pavilhão auricular, mas não tem influência naqueles do conduto auditivo externo. No ouvido médio, acredita-se que otite média crônica seja fator associado ao carcinoma de células escamosas.

Macro e microscopicamente, os carcinomas basocelular e epidermoide são semelhantes aos de outras regiões (Figura 30.5), com a particularidade de que o carcinoma epidermoide pode apresentar arranjo pseudoglandular. Clinicamente, ambas as neoplasias acometem pessoas após a sexta década da vida, predominando o carcinoma do pavilhão em homens e o do conduto auditivo externo em mulheres. Em geral, o carcinoma do pavilhão auricular tem melhor prognóstico, provavelmente em parte por causa do diagnóstico mais precoce. No conduto auditivo externo, as duas neoplasias apresentam comportamento mais agressivo do que na pele. O carcinoma basocelular tem tendência a invasão extensa do conduto, com comprometimento do ouvido médio e do mastoide. No carcinoma epidermoide, a sobrevida de cinco anos é baixa (25%). O óbito por essa neoplasia é devido a invasão de estruturas da região, principalmente da cavidade craniana.

Figura 30.5 Carcinoma basocelular do pavilhão auricular. Lesão ulcerada na região do trago (*seta*). Peça cirúrgica de ressecção do tumor.

Nariz, seios paranasais e nasofaringe

Aspectos da normalidade

Nariz, seios paranasais e nasofaringe são estruturas intimamente interligadas que formam uma unidade funcional. A *cavidade nasal* é dividida, pelo septo nasal, em direita e esquerda. A região anterior de cada cavidade é constituída pelo vestíbulo nasal, e a posterior comunica-se com a nasofaringe através das coanas. No teto da cavidade nasal, encontra-se a placa cribriforme do osso etmoide; na parede lateral, há três projeções ósseas horizontais denominadas cornetos superior, médio e inferior. O vestíbulo nasal é revestido por pele, enquanto a porção superior da cavidade é recoberta pela mucosa olfatória, na qual existem células receptoras especializadas que se comunicam com o sistema nervoso central através de fibras não mielinizadas que atravessam a placa cribriforme. O restante da cavidade nasal é revestido por epitélio colunar ciliado. Na submucosa, encontram-se glândulas seromucosas (glândulas do tipo salivares menores) e o tecido erétil, que é constituído por vasos de paredes espessas. Os *seios paranasais* são divertículos da cavidade nasal que se estendem para o interior dos ossos vizinhos (maxilar, frontal, etmoidal e esfenoidal). A mucosa que os reveste é semelhante à da cavidade nasal, porém mais delgada e com menos glândulas seromucosas. A *nasofaringe* comunica-se anteriormente com a cavidade nasal através das coanas e tem como limite inferior um plano que passa pela borda livre do palato mole; logo abaixo desse plano, inicia-se a orofaringe. A porção superior da parede posterior da nasofaringe está estreitamente relacionada com a base do crânio. Nas paredes laterais, abrem-se as tubas faringotimpânicas. A nasofaringe é revestida por epitélio colunar ciliado na sua porção superior, e o restante (60%) é revestido por epitélio escamoso; contudo, essa disposição não é constante e qualquer região pode conter qualquer tipo de epitélio. A submucosa possui glândulas salivares menores e tecido linfoide exuberante.

▸ Inflamações

A cavidade nasal e os seios paranasais comunicam-se entre si, de modo que inflamação de um local facilmente se estende para o outro. As principais inflamações dessas estruturas estão descritas a seguir.

Rinite aguda

Componente constante do resfriado comum, rinite aguda é inflamação viral muito frequente, sendo os adenovírus, rinovírus e ecovírus os principais agentes etiológicos. Morfologicamente, a lesão caracteriza-se por inflamação aguda com edema da mucosa, hipersecreção das glândulas seromucosas e descamação do epitélio respiratório. Clinicamente, manifesta-se por abundante secreção seromucosa ou mucosa, congestão e obstrução nasais. Em geral, a inflamação cura-se espontaneamente em curto prazo; todavia, pode ocorrer infecção bacteriana secundária, o que torna a secreção mucopurulenta e agrava o processo inflamatório.

Sinusite aguda

Sinusite é quase sempre secundária a rinite aguda, pois esta obstrui o óstio de drenagem do seio paranasal por edema da mucosa, o que favorece a proliferação bacteriana na secreção retida. As bactérias mais isoladas são *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Staphylococcus aureus* e *Moraxella catarrhalis*. Quando a obstrução da drenagem é completa, há acúmulo de secreção purulenta (empiema). Sinusite aguda pode também ser secundária à propagação de uma infecção periapical para o seio maxilar.

Rinite atópica (alérgica)

Rinite atópica faz parte de uma síndrome hereditária que inclui rinite, asma e eczema atópico. A rinite é desencadeada por alérgenos extrínsecos (pólen, poeiras, pelos etc.), os quais iniciam uma reação de hipersensibilidade tipo I mediada por IgE semelhante à encontrada na asma. A mucosa mostra edema e infiltrado inflamatório rico em eosinófilos; mais tarde, surgem espessamento da membrana basal subepitelial e hiperplasia das células caliciformes no epitélio respiratório. Clinicamente, manifesta-se por obstrução nasal e rinorreia serosa abundante.

Rinite crônica

Rinite crônica é mais comum em mulheres, inicia-se geralmente na puberdade e predomina na população de baixa condição socioeconômica. A lesão pode ser hipertrófica ou atrófica. Em geral, a *rinite crônica hipertrófica* resulta de crises repetidas de rinite aguda alérgica ou infecciosa ou está relacionada com sinusite crônica, desvio intenso do septo nasal ou hipertrofia das adenoides. Morfologicamente, encontra-se inflamação crônica associada a hiperplasia das células caliciformes e das glândulas seromucosas, o que provoca espessamento da mucosa e obstrução nasal. O osso do corneto nasal pode apresentar neoformação óssea. A *rinite crônica atrófica* (ozena), atualmente rara, tem etiopatogênese desconhecida. Caracteriza-se por hipotrofia da mucosa e da submucosa nasais, formação de crostas, anosmia e odor fétido devido a infecção bacteriana secundária. Na mucosa, observa-se substituição do epitélio respiratório por epitélio cúbico ou colunar, com frequente metaplasia escamosa, inflamação crônica e hipotrofia das glândulas seromucosas, que desaparecem gradualmente. A porção óssea dos cornetos também sofre hipotrofia.

Sinusite crônica

Sinusite crônica é o processo inflamatório da mucosa sinusal que dura mais de três meses. Em geral, associa-se a obstrução do óstio de drenagem sinusal por fatores mecânicos (polipose, desvio do septo nasal, hipertrofia de adenoides, tumor) ou por edema da mucosa causado por infecção das vias respiratórias superiores, alergia ou natação. A menor drenagem das secreções sinusais altera as características físico-químicas do muco, propiciando dano ciliar, inflamação crônica e proliferação bacteriana. Os agentes mais comuns são *S. pneumoniae* e *S. aureus*; nas sinusites de origem dentária, microrganismos anaeróbios estão frequentemente envolvidos. Morfologicamente, a mucosa sinusal apresenta infiltrado inflamatório de mononucleares, com ou sem eosinófilos, fibrose da lâmina própria e hiperplasia glandular.

As sinusites, agudas ou crônicas, podem resultar em complicações às vezes graves. A mais importante é a propagação do processo inflamatório para os ossos da região (osteomielite), para a órbita e para a cavidade craniana, podendo causar tromboflebite do seio cavernoso, meningite e abscesso cerebral.

Pólipo inflamatório

Consiste em proliferação não neoplásica do epitélio e do estroma da mucosa sinonasal, de forma polipoide, associada a inflamações, alergia, fibrose cística ou intolerância ao ácido acetilsalicílico. Os pólipos podem ser únicos ou múltiplos, e em geral localizam-se na parede lateral do nariz e/ou nos seios paranasais (pólipos coanais). Entre os últimos, o mais comum é o pólipo antrocoanal, que se origina no seio maxilar e estende-se à cavidade nasal ou à nasofaringe através de um longo pedículo (Figura 30.6). Os pólipos inflamatórios caracterizam-se por edema intenso da lâmina própria e estroma abundante, frouxo e mixomatoso. De permeio, encontram-se linfócitos, plasmócitos, neutrófilos, eosinófilos e algumas glândulas mucosas (Figura 30.7). Os pólipos são revestidos por epitélio respiratório com focos de metaplasia escamosa e espessamento da membrana basal subepitelial. As manifestações clínicas incluem obstrução nasal, rinorreia e cefaleia. Os pólipos inflamatórios aparecem geralmente em adultos; em crianças, muitas vezes estão associados à fibrose cística.

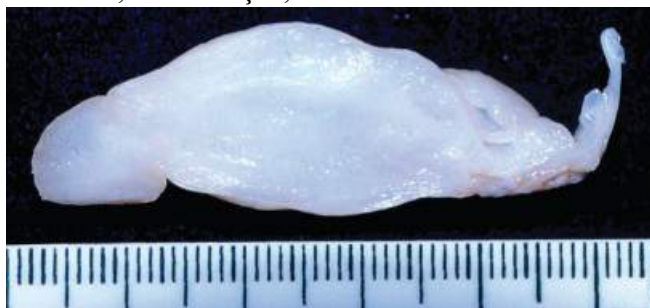



Figura 30.6 Aspecto macroscópico de pólipo inflamatório nasal.

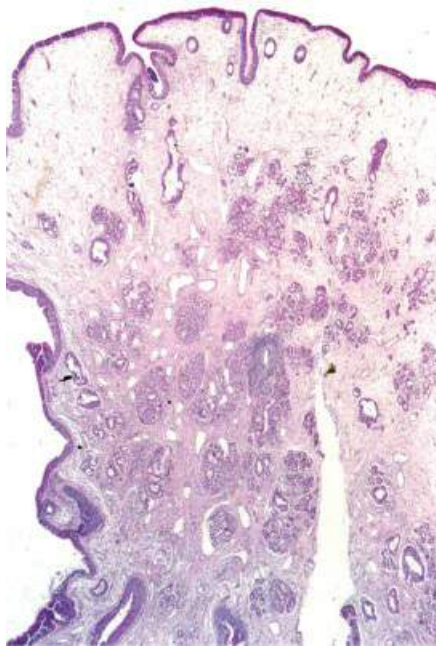



Figura 30.7 Pólipo inflamatório. O estroma é abundante e frouxo devido ao intenso edema da lâmina própria.

Outras inflamações

Na *hanseníase virchowiana*, a mucosa nasal encontra-se frequentemente comprometida, sendo rinite, não raro, a primeira manifestação da doença. O exsudato inflamatório (Figura 30.8), que constitui a descarga nasal, é rico em bacilos, de modo que o diagnóstico da doença pode ser feito pelo exame bacterioscópico do chamado muco nasal. No nariz, os locais mais afetados são o corneto inferior e a porção anterior do septo nasal. Morfologicamente, encontram-se ulcerações e nódulos granulomatosos (lepromas) na mucosa nasal, além de eventual perfuração do septo. A resolução do processo causa atrofia e cicatrizes na mucosa. A doença evolui lentamente e com surtos de remissão espontânea.

O nariz é comumente atingido na *sífilis* congênita e pode ser afetado em qualquer estágio da doença adquirida. Cancro primário nasal é raro e causado em geral por inoculação digitoungueal. No período secundário, as lesões nasais são semelhantes às de outras mucosas; no terciário, podem ocorrer massas gomosas, pericondrite, necrose da cartilagem e rinite atrófica. As lesões sifilíticas do período tardio têm caráter destrutivo, causam perfuração do septo nasal e provocam deformidades variadas, sendo característico o achatamento da base do nariz, resultando no chamado nariz em sela.

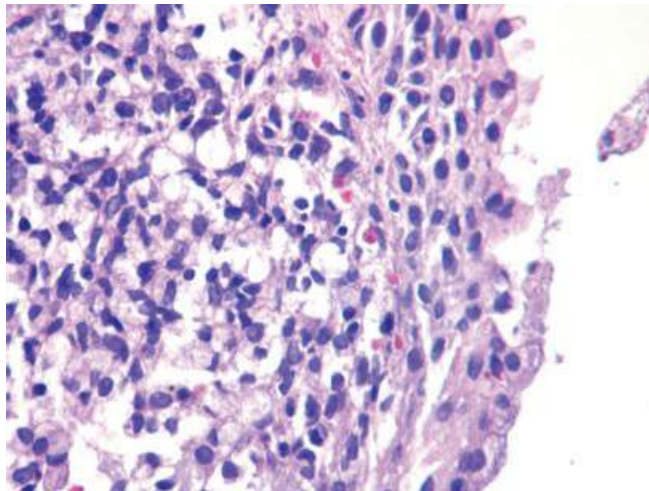



Figura 30.8 Hanseníase virchowiana. Mucosa nasal com acentuado infiltrado inflamatório rico em células espumosas (células de Virchow).

O *rinoscleroma* é doença inflamatória crônica causada pela *Klebsiella rhinoscleromatis* (bacilo Gram-negativo encapsulado) que se inicia no nariz e pode estender-se ao trato respiratório, até os brônquios. A lesão ocorre em qualquer idade, porém é mais frequente na terceira década de vida. Trata-se de doença cosmopolita, mas no Brasil é esporádica. A mucosa apresenta grandes massas nodulares constituídas por numerosos macrófagos de citoplasma claro e volumoso (células de Mikulicz) de permeio a intenso infiltrado linfoplasmocitário. Os bacilos podem ser demonstrados no citoplasma das células de Mikulicz por meio de técnicas especiais (imuno-histoquímica, PAS, coloração de Warthin-Starry). Clinicamente, a doença manifesta-se por rinite mucopurulenta. Como as lesões inflamatórias tendem a evoluir para fibrose, formam nódulos esclerosos, de onde deriva o nome da doença.

Mucormicose e aspergilose são as infecções micóticas mais comuns da mucosa sinonasal. A *mucormicose* ocorre em geral em indivíduos com diabetes melito descompensado, principalmente quando associado a cetoacidose. A infecção

estende-se rapidamente à órbita e ao cérebro e geralmente é fulminante. Os fungos invadem os vasos, provocando trombose e infartos extensos. A *aspergilose* sinonasal é causada por algumas espécies de *Aspergillus* e apresenta-se nas formas: (a) não invasiva, que ocorre como bolas de fungos no antro maxilar (micetoma) em pessoas imunocompetentes; (b) invasiva, que pode ser aguda e fulminante ou crônica e indolente. A forma invasiva aguda acomete indivíduos imunossuprimidos, enquanto a crônica, indolente, acomete imunocompetentes.

Sinusite fúngica alérgica é uma pansinusite que acomete indivíduos imunocompetentes associada a resposta imunitária Th2, possivelmente a antígenos do fungo. As células Th2 regulam a produção de IgE e a resposta inflamatória alérgica. A inflamação caracteriza-se por muco alérgico, o qual contém numerosos eosinófilos, cristais de Charcot-Leyden e hifas de fungos, geralmente da família dos dermatiáceos pigmentados. Entretanto, o papel do fungo na etiologia da sinusite éainda especulativo. Existe a hipótese de os fungos serem apenas agentes incidentais no processo, visto que são ubiquitários no ambiente.

A *rinosporidiose* é causada pelo fungo *Rhinosporidium seeberi*, cujo modo de transmissão ainda é desconhecido. Os esporos do fungo são envolvidos por uma cápsula, o esporângio, que, ao se romper, libera os esporos na cavidade nasal e na lâmina própria da mucosa. Na mucosa nasal, forma pólipo inflamatório sobre o septo ou os cornetos. Microscopicamente, encontram-se esporângios, que têm parede espessa, medem 50 a 350 μm e contêm numerosos esporos (Figura 30.9). Associam-se infiltrado de mononucleares, focos de supuração e reação granulomatosa do tipo corpo estranho. O pólipo pode causar obstrução nasal e seu tratamento é cirúrgico.

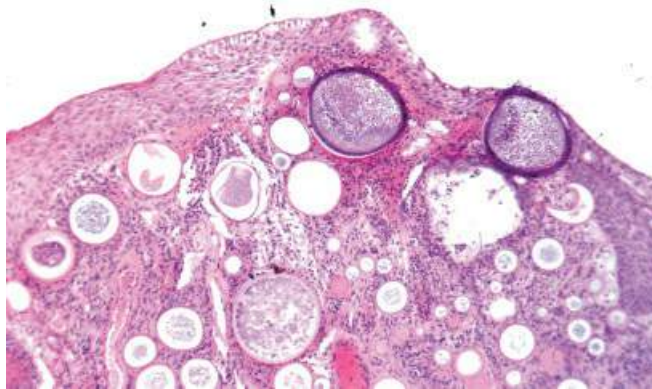



Figura 30.9 Rinosporidiose. Os esporângios apresentam parede espessa e contêm numerosos esporos.

Mucocele dos seios paranasais

Mucocele é lesão cística não neoplásica secundária a obstrução do óstio de drenagem sinusal por processo inflamatório ou alérgico e, mais raramente, por traumatismo ou neoplasia. A secreção acumulada geralmente é estéril; quando ocorre infecção secundária, forma-se piocele (acúmulo de exsudato purulento). Os seios frontal e etmoidal anterior são os mais acometidos (90% dos casos), podendo ocorrer erosão óssea, com extensão da lesão para a cavidade craniana ou tecidos subcutâneos.

Poliangiite com granulomas

Anteriormente chamada granulomatose de Wegener, é doença pouco comum que se caracteriza por vasculite, inflamação granulomatosa necrosante e destrutiva dos tratos respiratórios superior e inferior e glomerulonefrite focal ou difusa, podendo afetar também outros órgãos. Além da doença sistêmica, há uma forma localizada, que tem poucas manifestações extrapulmonares ou fica restrita ao trato respiratório superior, às mucosas e à pele. No trato respiratório superior, os locais mais acometidos são cavidade nasal, seios maxilar, etmoidal e frontal, nasofaringe, laringe, cavidade oral e ouvido. Embora não se conheça um fator etiológico, parece tratar-se de doença com participação imunitária, já que apresenta boa resposta ao tratamento com ciclofosfamida, e a maioria dos pacientes tem títulos elevados de anticorpos anticitoplasma de neutrófilos (ANCA), os quais são altamente específicos no diagnóstico da doença. Macroscopicamente, encontram-se ulcerações e destruição tecidual na região sinonasal, havendo, nos casos avançados, perfuração do septo nasal. Microscopicamente, são vistos vasculite, necrose em forma de mapa geográfico e circundada por histiócitos em paliçada, reação granulomatosa com granulomas frouxos e mal definidos e ulceração do epitélio. A vasculite é do tipo necrosante, compromete arteríolas, pequenas artérias e veias e pode ser encontrada em vários estágios evolutivos, de aguda a cicatrizada. Clinicamente, as manifestações no complexo sinonasal são muito frequentes (90% dos pacientes) e incluem rinorreia intensa e purulenta, sinusite, epistaxe e destruição do septo e da cartilagem nasais, produzindo deformidades.

▸ Neoplasias benignas

Papiloma sinonasal

Trata-se de neoplasia benigna originada na mucosa do trato sinonasal que, histologicamente, apresenta-se de três tipos: papiloma fungiforme (evertido), papiloma invertido e papiloma oncocítico (antes denominado papiloma de células cilíndricas). Algumas lesões apresentam padrão misto exofítico/invertido ou oncocítico/invertido; nesses casos, devem ser classificadas como papiloma invertido. O papiloma oncocítico é o mais raro (3%); os outros dois têm frequência semelhante.

Embora considerados uma única entidade, existem diferenças não só histológicas como clínicas, conforme resumido no Quadro 30.2. O vírus do papiloma humano (HPV) é implicado na etiologia do papiloma sinonasal dos tipos evertido e invertido. O papiloma evertido localiza-se no septo nasal, onde forma lesão exofítica verrucosa.

Histologicamente, o tumor tem crescimento papilífero, sendo as hastes revestidas por epitélio escamoso não ceratinizado e/ou do tipo transicional. Os papilomas invertidos e oncocíticos originam-se na parede lateral do nariz e nos seios paranasais. No invertido, o epitélio escamoso não ceratinizado e/oudo tipo transicional prolifera e invagina para o interior do estroma, formando grandes ninhos de contornos arredondados (Figura 30.10 A). O papiloma invertido pode apresentar displasia epitelial; a frequência de detecção do HPV aumenta com o grau de displasia. No papiloma oncocítico, as hastes papilíferas são revestidas por células com citoplasma eosinofílico e granuloso (Figura 30.10 B). Células colunares ciliadas e secretoras de muco podem ser encontradas nos três tipos de papiloma. O papiloma sinonasal forma lesão expansiva e causa epistaxe e obstrução nasal. Recidiva é frequente, sobretudo no papiloma fungiforme, sendo devida, na maioria dos casos, a remoção cirúrgica incompleta da lesão. Os papilomas invertidos e oncocítico podem apresentar invasão local às vezes extensa, com propagação para outras estruturas além do nariz e dos seios paranasais. Em 6 a 24% dos casos, ambos estão associados a carcinoma sinonasal, principalmente do tipo escamoso. O carcinoma pode fazer parte do papiloma ou aparecer após remoção cirúrgica deste.

Quadro 30.2 Características clínicas e histológicas do papiloma sinonasal

Tipo de papiloma	Etiologia viral	Localização no nariz	Recidiva	Associação com carcinoma escamoso
Evertido, fungiforme	HPV 6/11	Septo	22 a 42%	Não
Invertido	HPV 6/1116/18	Parede lateral	0 a 13%	Sim
Oncocítico	–	Parede lateral	36%	Sim

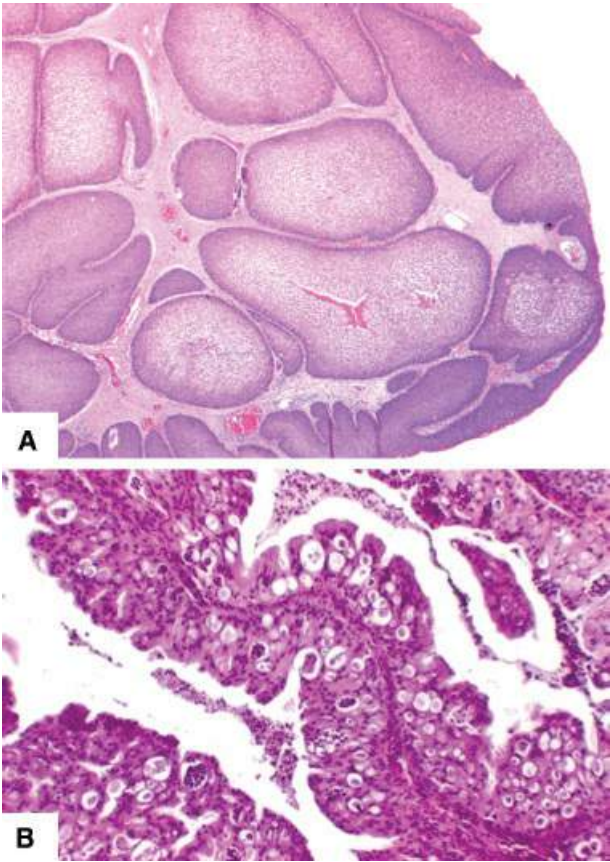



Figura 30.10 Papiloma sinonasal. **A.** Papiloma invertido, caracterizado por invaginação do epitélio escamoso proliferado, formando grandes ninhos de contornos arredondados na lâmina própria da mucosa. **B.** Papiloma oncocítico contendo hastes papilíferas revestidas por epitélio colunar.

Angiofibroma nasofaríngeo

O angiofibroma nasofaríngeo é neoplasia benigna relativamente rara que surge quase exclusivamente em adolescentes do gênero masculino. Em geral localizada na parede lateral da nasofaringe, a neoplasia é bem circunscrita, não encapsulada e de

aspecto fibroso. Histologicamente, o tumor é composto por estroma fibroso rico em fibras colágenas, de permeio a numerosos espaços vasculares irregulares, de tamanhos variados e revestidos por uma única camada de células endoteliais (Figura 30.11). As manifestações clínicas mais comuns são obstrução nasal e epistaxe. A lesão pode crescer em todas as direções, inclusive para a cavidade craniana, causando hipotrofia e compressão das estruturas vizinhas. O principal tratamento é a remoção cirúrgica da lesão; embolização seletiva das artérias que o nutrem facilita sua ressecção por diminuir o sangramento intraoperatório.

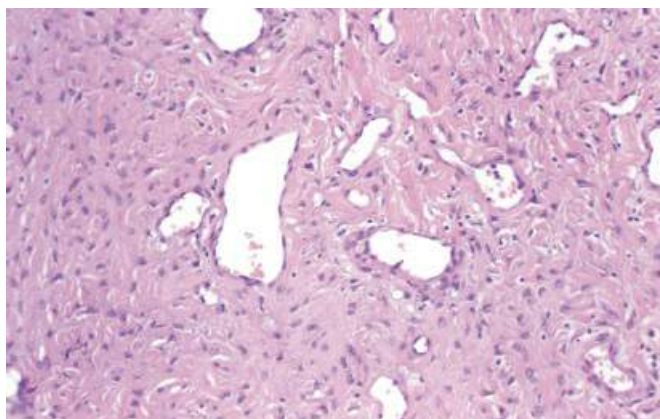



Figura 30.11 Angiofibroma nasofaríngeo. Estroma fibroso de permeio a espaços vasculares irregulares.

Hemangioma capilar

O hemangioma capilar lobular da cavidade nasal origina-se predominantemente no septo e acomete qualquer idade. Às vezes, associa-se a traumatismo ou gravidez. Microscopicamente, os capilares proliferados dispõem-se em arranjo lobular e são revestidos por células endoteliais por vezes proeminentes e com figuras de mitose. A manifestação mais frequente é epistaxe.

Osteoma

Em ordem decrescente de frequência, o osteoma acomete os seios frontal, etmoidal, maxilar e esfenoidal (ver Capítulo 27). A maioria é constituída por osso lamelar denso permeado por pequena quantidade de tecido fibroso. A natureza e a patogênese são controversas, podendo representar neoplasia benigna, anomalia do desenvolvimento, estágio final de displasia fibrosa ou reação esclerosante a processo inflamatório.

▸ Neoplasias malignas

Carcinoma de células escamosas

O carcinoma de células escamosas do nariz e dos seios paranasais é a neoplasia maligna mais frequente dessa região, embora corresponda a apenas 3% dos tumores malignos da cabeça e do pescoço. A lesão manifesta-se principalmente nas sexta e sétima décadas de vida e predomina no gênero masculino. O tumor origina-se preferencialmente no seio maxilar e, em ordem decrescente, na cavidade nasal e nos seios etmoidal, esfenoidal e frontal. Fatores implicados são fumo, sinusite crônica com metaplasia escamosa e exposição ao níquel, crômio, álcool isopropílico e rádio. Apesar de o HPV tipos 16 e 18 ser detectado em certa porcentagem desses tumores, seu papel na gênese da neoplasia ainda não está provado. O carcinoma escamoso sinonasal é histologicamente semelhante ao de outras localizações e pode ser ceratinizante (mais frequente) ou não ceratinizante (carcinoma de células transicionais). A sintomatologia do carcinoma dos seios paranasais é muito semelhante à da sinusite crônica, o que provavelmente retarda o diagnóstico; por causarem obstrução, rinorreia e epistaxe, os carcinomas nasais em geral são detectados mais precocemente.

Carcinoma nasofaríngeo

Constitui a neoplasia mais frequente da nasofaringe, podendo ser dos tipos: (a) carcinoma de células escamosas ceratinizante; (b) carcinoma não ceratinizante, que pode ser diferenciado ou indiferenciado (linfoepitelioma); (c) carcinoma escamoso basaloide. O carcinoma não ceratinizante indiferenciado é o mais frequente. Na maioria das vezes, a lesão origina-se na parede lateral da nasofaringe, na fossa de Rosenmüller. Fatores genéticos e ambientais e, sobretudo, infecção pelo vírus Epstein-Barr (EBV) estão provavelmente envolvidos na gênese do carcinoma nasofaríngeo do tipo não ceratinizante. Os dados a favor dessa hipótese são: (1) a neoplasia é mais comum em certas áreas geográficas, como China e Sudeste Asiático, e sua prevalência permanece elevada, porém em níveis mais baixos, em indivíduos que emigram para outros países, mostrandoo fator racial; (2) os locos de histocompatibilidade HLA-A2 e HLA-BW46 são os prováveis marcadores de suscetibilidade genética, sendo sua frequência significativamente mais alta entre os chineses de Cingapura; (3) DNA do EBV é detectado nas células neoplásicas do carcinoma não ceratinizante e sobretudo no indiferenciado, assim como títulos elevados de anticorpos séricos IgG e IgA antiproteínas do capsídeo viral são habitualmente encontrados nos pacientes com o tumor. Proteínas do EBV foram também detectadas em células anormais da mucosa nasofaríngea com displasia ou carcinoma *in situ*.

Macroscopicamente, nem sempre o tumor é visível, necessitando biópsias às cegas. Microscopicamente, os tipos ceratinizante e não ceratinizante assemelham-se ao carcinoma de células escamosas de outras localizações. O carcinoma

indiferenciado caracteriza-se por proliferação de células epiteliais uniformes, com núcleos vesiculosos, nucléolo evidente e citoplasma de limites imprecisos, conferindo aspecto sincicial ao aglomerado celular. No estroma, há infiltrado inflamatório intenso, rico em linfócitos (daí a origem do nome linfoepitelioma) (Figura 30.12).

O carcinoma nasofaríngeo é mais comum no gênero masculino, e os tipos escamoso ceratinizante e não ceratinizante acometem mais indivíduos adultos. O tipo indiferenciado tem distribuição bimodal, com um pico entre 15 e 25 anos e outro entre 60 e 69 anos de idade. As manifestações clínicas resultam de obstrução do ouvido médio ou de invasão local, sendo também comum a apresentação como metástases em linfonodos cervicais (neste caso, o tumor primário é oculto). O carcinoma nasofaríngeo é tratado apenas com radioterapia, e a resposta varia com o tipo histológico: o carcinoma ceratinizante é o menos radiossensível e tem prognóstico pior; o indiferenciado é o mais radiossensível, com sobrevida de cinco anos em cerca de 60% dos casos nos estágios mais precoces; o carcinoma não ceratinizante diferenciado tem radiossensibilidade variável e sobrevida intermediária entre os outros dois tipos.

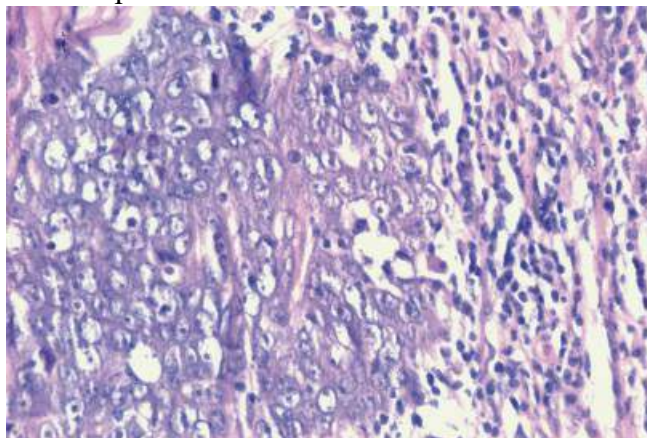



Figura 30.12 Carcinoma nasofaríngeo (linfoepitelioma). As células neoplásicas formam aglomerado sincicial, com núcleos vesiculosos e nucléolos evidentes. Comparar com as células inflamatórias à direita, que são menores e mais hipercromáticas.

Adenocarcinoma sinonasal

Adenocarcinoma sinonasal não é frequente e pode ser dos tipos intestinal ou não intestinal; o último é subdividido em adenocarcinoma de alto e baixo grau. O adenocarcinoma do tipo intestinal tem forte associação com exposição prolongada a poeira fina de madeiras duras e imita o carcinoma colônico, tanto no padrão morfológico como imuno-histoquímico (positivo para CK 20 e CDX-2). O tumor é formado por glândulas e papilas revestidas por epitélio colunar pseudoestratificado, com núcleo alongado e hipercromático, podendo conter células caliciformes, de Paneth e endócrinas. Os adenocarcinomas não intestinais não têm fator etiológico conhecido. Independentemente do tipo histológico, quando pouco diferenciadas (alto grau) essas neoplasias são agressivas, enquanto as bem diferenciadas apresentam curso indolente.

Neuroblastoma olfatório (estesioneuroblastoma)

Trata-se de neoplasia maligna pouco frequente originária do neuroepitélio olfatório que se localiza na porção superior da cavidade nasal. A lesão caracteriza-se por proliferação de células pequenas, com núcleos redondos e citoplasma escasso, que ficam dispostas em ninhos circunscritos e separados por estroma ricamente vascularizado. São características do tumor: (1) fibrilas formadas pelos processos das células neuronais (Figura 30.13); (2) rosetas e pseudorrosetas celulares semelhantes às do neuroblastoma (ver Capítulo 29) e meduloblastoma (ver Capítulo 26); (3) células ganglionares, muito raras. Quando esses elementos estão ausentes, são necessários imuno-histoquímica e estudo ultraestrutural para diferenciar o neuroblastoma olfatório de outras neoplasias indiferenciadas de pequenas células. O neuroblastoma olfatório é positivo para enolase específica de neurônio, cromogranina, sinaptofisina e proteína S-100. Esta é positiva nas células de Schwann que circundam a periferia dos ninhos neoplásicos e nos processos dendríticos. À microscopia eletrônica, observam-se grânulos de neurossecreção e processos celulares contendo neurofilamentos e/ou neurotúbulos. A neoplasia acomete larga faixa de idade, porém com pico bimodal nas segunda e sexta décadas de vida. As manifestações clínicas relacionam-se com a presença de massa nasal e comprometimento de outras estruturas, como seios paranasais, nasofaringe e órbita. Metástases ocorrem em 20% dos casos e dirigem-se aos pulmões e linfonodos.

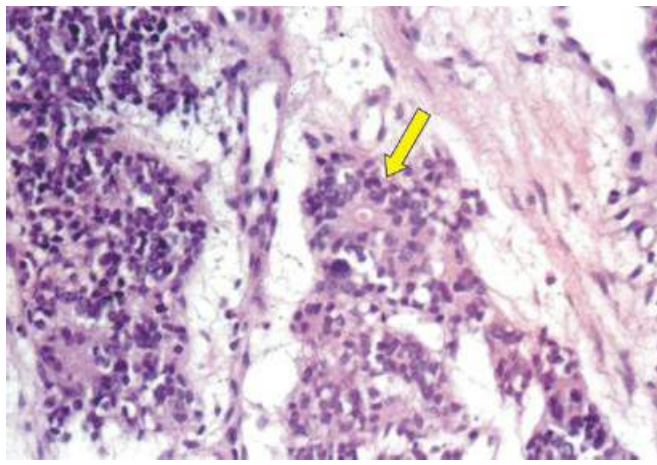



Figura 30.13 Neuroblastoma olfatório. As células neoplásicas são pequenas e formam roseta do tipo Flexner com luz central (*seta*). O centro de alguns agrupamentos neoplásicos contém numerosas fibrilas (*à esquerda*).

Linfoma nasal T/NK

O linfoma nasal T/NK (NK = células *natural killer*) é tratado sob várias denominações: lesão imunoproliferativa angiocêntrica (graus 2 e 3), reticulose polimórfica, granuloma letal da linha média, reticulose maligna da linha média e linfoma angiocêntrico. A lesão é mais frequente em certas regiões da América Latina e Ásia do que nos EUA e na Europa. O linfoma T/NK é altamente associado ao vírus Epstein-Barr (EBV); por hibridação *in situ*, sequências do EBV (RNA EBR1) são identificadas na maioria das células linfoides atípicas em praticamente todos os casos. Morfologicamente, a lesão caracteriza-se por infiltrado polimórfico angiocêntrico ou angioinvasivo, contendo linfócitos de aspecto normal, macrófagos, plasmócitos e número variável de células linfoides atípicas na parede de vasos (Figura 30.14). Devido ao comprometimento vascular, as lesões acompanham-se de extensa necrose na superfície, sendo necessárias biópsias profundas para o diagnóstico. A evolução clínica tem relação com o número de células linfoides atípicas, podendo ser indolente ou agressiva.

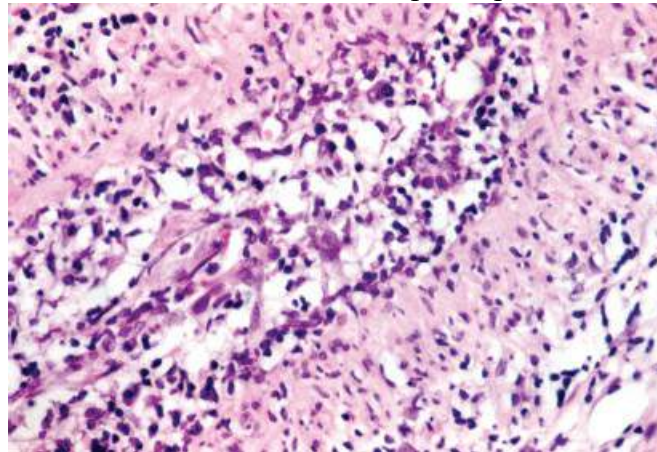



Figura 30.14 Linfoma nasal T/NK. Células linfoides atípicas e com citoplasma claro infiltram-se na parede de artéria, na mucosa nasal.

Laringe e hipofaringe

Aspectos da normalidade

A *laringe* é um órgão tubular complexo dividido em regiões de origem embriológica diferente que possui sistemas linfáticos independentes, revestimento epitelial heterogêneo e várias cartilagens (Figura 30.15). As três regiões da laringe são supraglote, glote e infraglote. Os limites, os componentes e o epitélio de revestimento dessas regiões estão descritos no Quadro 30.3. A região supraglótica deriva dos terceiro e quarto arcos branquiais, possui rico sistema linfático e, devido à sua proximidade com a cavidade oral e a orofaringe, fica exposta aos carcinógenos ingeridos. As regiões glótica e infraglótica estão relacionadas mais com os pulmões e entram em contato direto com carcinógenos inalados. O sistema linfático da região glótica é escasso. As cartilagens da laringe são epiglote, aritenoide, tireoide e cricoide, todas do tipo hialino, exceto a epiglote, que é elástica. A *hipofaringe* relaciona-se intimamente com a laringe, de modo que carcinomas da região hipofaríngea necessitam de laringectomia total. O limite superior da hipofaringe é delimitado por um plano que passa pelo osso hiode e o inferior, pela borda inferior da cartilagem cricoide. As três regiões da hipofaringe são seio piriforme, parede faríngea posterior e área pós-cricóidea. O seio piriforme, que é a sede principal das doenças dessa região, tem forma de uma pirâmide invertida de três faces, sendo a base voltada para a orofaringe; os limites são: medial, a prega ariepiglótica; lateral, a parede faríngea; e superior, a prega faringoepiglótica. O epitélio de revestimento é do tipo escamoso não ceratinizado.

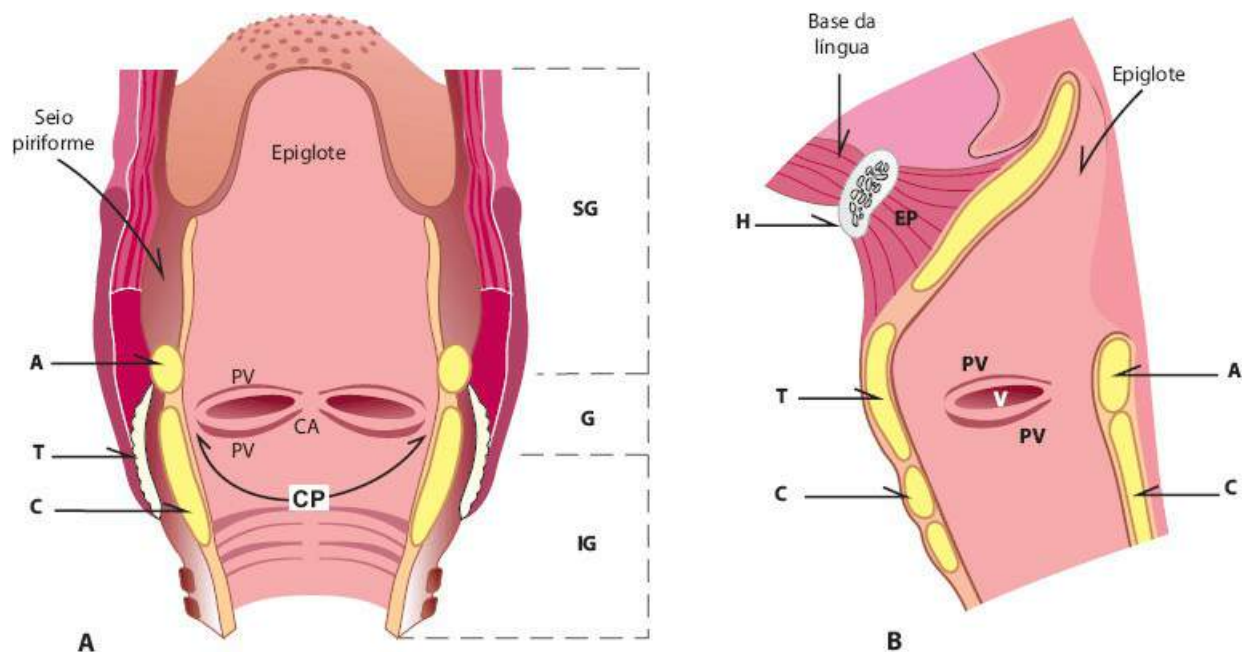



Figura 30.15 Anatomia da laringe. **A.** Corte frontal. SG = supraglote; G = glote; IG = infraglote; Pv = prega vestibular; PV = prega vocal; CA = comissura anterior; CP = comissura posterior; T = cartilagem tireoide; A = cartilagem aritenoide; C = cartilagem cricoide. **B.** Corte sagital. V = ventrículo; EP = espaço pré-epiglótico; H = osso hioide. T, A, C, Pv e PV = mesma denominação da figura **A**.

Laringite viral aguda

Laringite viral aguda acomete todas as faixas etárias, sobretudo adultos, e associa-se frequentemente a infecções virais das vias respiratórias superiores. Uma forma particular de laringite aguda infecciosa é a *laringite estridulosa* ou *subglótica (crupe viral)*, que acomete crianças e é causada sobretudo pelo vírus parainfluenza do tipo I. Nesta, a laringe apresenta hiperemia, edema e infiltração por neutrófilos, predominantemente na região infraglótica, resultando em estreitamento da luz. Clinicamente, a criança apresenta dispneia, tosse rouca (tosse de cachorro) e, dependendo da intensidade da obstrução, podem surgir cianose, depressão respiratória e morte.

Quadro 30.3 Aspectos da anatomia da laringe

	Limites	Constituintes	Epitélio de revestimento
Supraglote	Superior – Topo da epiglote	Epiglote	Escamoso*
		Pregas ariepiglóticas	Respiratório ciliado
	Inferior – Ventrículos	Pregas vestibulares	Respiratório ciliado
		Ventrículos	
Glote	Superior – Ventrículos	Pregas vocais	Escamoso
	Inferior – Borda inferior da prega vocal	Comissuras anterior e posterior	
Infraglote	Superior – Borda inferior da prega vocal		Respiratório ciliado
	Inferior – 1a cartilagem traqueal		

*A superfície lingual da epiglote é revestida por epitélio escamoso e a laríngea, por epitélio respiratório; a transição desses epitélios pode ser abrupta ou gradual.

Epiglotite aguda

Epiglotite é causada sobretudo pelo *Haemophilus influenzae* tipo B e, mais raramente, por estreptococos β-hemolíticos e pneumococos. A doença ocorre predominantemente em crianças, e seu início é súbito e rapidamente progressivo, com óbito em 15% dos casos por obstrução das vias respiratórias. A epiglote apresenta hiperemia e edema; histologicamente, encontra-se intenso infiltrado inflamatório de polimorfonucleares que se estende aos tecidos moles adjacentes.

Tuberculose

Tuberculose da laringe é sempre secundária a tuberculose pulmonar, geralmente na sua forma ativa e avançada. Os bacilos alcançam a mucosa laríngea através de escarro infectado e, mais raramente, pela via hematogênica. Os locais mais acometidos são a região das aritenoides, espaço interaritenóideo, pregas vocais e pregas ariepiglóticas. Em geral, a lesão é ulcerada, apresenta bordas elevadas e contém pequenos tubérculos na periferia; menos frequentemente, adquire as formas tumoral ou polipoide. Histologicamente, encontram-se granulomas com ou sem necrose caseosa.

Outras inflamações

Laringites crônicas inespecíficas são causadas principalmente pelo fumo e pelo uso abusivo da voz, mas podem resultar também de irritação crônica pelo álcool e refluxo gastroesofágico ou ser secundárias a infecções repetidas das vias respiratórias superiores, como sinusites, amigdalites, faringites e laringites. A mucosa apresenta edema e hiperemia. Histologicamente, encontra-se infiltrado linfoplasmocitário associado a graus variados de hiperplasia epitelial.

Úlceras de contato e *granuloma pós-intubação* quase sempre são secundários a traumatismos, uso abusivo da voz (grito, limpeza da garganta, tosse persistente) ou intubação traqueal; em menor número de casos, associam-se a refluxo gastroesofágico. O local mais acometido é a comissura posterior, na área do processo vocal da cartilagem aritenoide, pois nessa região a mucosa é mais delgada. O granuloma de intubação é frequentemente bilateral. Histologicamente, o aspecto é de tecido de granulação, que pode formar uma pequena massa exofítica na laringe (granuloma). O epitélio de revestimento sobre a lesão apresenta-se ulcerado ou hiperplásico.

Paracoccidioidomicose

Ver Capítulo 34.

Leishmaniose

Ver Capítulo 34.

Pólipos e cistos

Pólipo e *nódulo da prega vocal* são alterações reacionais ao uso abusivo da voz que se formam no espaço de Reinke da prega vocal (o espaço de Reinke é um espaço potencial delimitado superiormente pelo epitélio escamoso que reveste a prega e inferiormente pelo tecido elástico do ligamento vocal). Fumo, poluentes atmosféricos, doenças nasais e inflamações laríngeas provavelmente agravam ou contribuem para a formação do pólipo/nódulo. Macroscopicamente, trata-se de lesões sésseis ou pediculadas, que medem poucos milímetros a alguns centímetros e têm consistência e coloração variadas (de macia a firme, de branca a vermelha). Histologicamente, as lesões caracterizam-se por alterações do tecido conjuntivo e dos vasos, o que lhes dá aspectos variados: (1) pólipo com estroma edematoso (tipo mixoide); (2) rico em fibrina (tipo hialino); (3) com dilatação vascular acentuada associada a exsudação de fibrina e proliferação de pequenos vasos (tipo vascular); (4) fibroso (tipo fibroso); (5) misto (mistura de mais de um aspecto) (Figura 30.16).

A hipótese que considera o pólipo/nódulo resultado de agressão vascular por traumatismo relaciona os diferentes aspectos morfológicos com a intensidade da agressão: discreta causaria edema; mais intensa aumentaria a permeabilidade vascular com depósito de fibrina e neovascularização; a persistência do traumatismo permitiria a evolução progressiva da lesão até fibrose. O epitélio que reveste o pólipo/nódulo pode ser corneificado, hiperplásico, hipotrófico ou displásico. Embora histologicamente haja um espectro contínuo entre pólipos e nódulos da prega vocal, o que dificulta a separação dos dois em entidades patológicas distintas, clinicamente existem diferenças. Os pólipos acometem mais homens, são unilaterais e ocorrem preferencialmente nos dois terços anteriores da prega vocal. Já os nódulos predominam em mulheres, são bilaterais e aparecem na junção dos terços anterior e médio da prega. Em ambos, a manifestação clínica mais comum é disfonia.

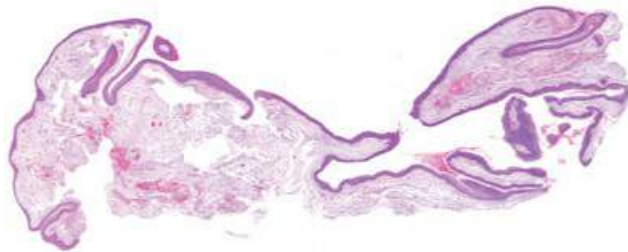



Figura 30.16 Pólipo da prega vocal do tipo mixoide. Notar estroma edemaciado.

Cistos da laringe podem ser saculares ou ductais. Os *cistos ductais* originam-se por obstrução dos ductos das glândulas seromucosas devido a inflamação ou fibrose do tecido adjacente; são pequenos e formam-se na epiglote, nas pregas ariepiglóticas e, mais raramente, nas pregas vocais (Figura 30.17). Os *cistos saculares* resultam de obstrução congênita ou adquirida do orifício sacular, causando acúmulo de muco no interior do sáculo. Esta estrutura, que dá origem tanto aos cistos saculares como à laringocele, é um apêndice do ventrículo localizado entre as pregas vestibulares e vocais. Na *laringocele*, o sáculo é dilatado por ar, já que não há obstrução do orifício que o comunica com o ventrículo. A dilatação pode estender-se para fora da laringe, através da membrana tíreo-hióidea (forma externa), ou fazer saliência na luz do órgão (forma interna), causando obstrução respiratória. A laringocele pode ser congênita ou adquirida, estando neste caso relacionada com a profissão (músicos, sopradores de vidro etc.) ou, mais raramente, associada a carcinoma dos ventrículos. Histologicamente, o cisto sacular e a laringocele são revestidos por epitélio respiratório.

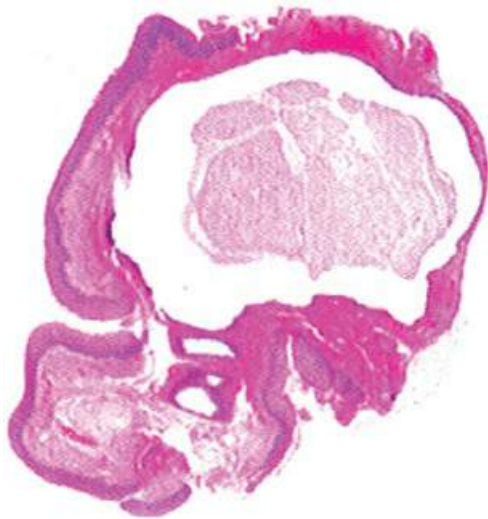



Figura 30.17 Cisto ductal na prega vocal.

Ceratose, displasia e carcinoma *in situ*

A classificação e a nomenclatura dessas lesões seguem os mesmos critérios adotados na cavidade oral e em outras mucosas. Ceratose é empregada para designar lesões recobertas por ceratina, podendo o epitélio ser normal, hipotrófico, hiperplásico ou displásico. As hiperplasias epiteliais sem atipias (reacionais) devem ser separadas das displasias e do carcinoma *in situ*, que são lesões pré-cancerosas. Clinicamente, tanto as alterações hiperplásicas como as displásicas podem ser planas, verrucosas ou papilíferas, de coloração branca (leucoplásicas) ou avermelhada (eritroplásicas); embora possam surgir em qualquer região da laringe, predominam nas pregas vocais. Em todas elas, a manifestação mais frequente é rouquidão, e o principal fator etiológico é o fumo, havendo relação direta com a intensidade e a duração do hábito; se o vício for abandonado, em geral as alterações regridem após certo tempo. Os critérios histológicos de graduação das displasias e de diagnóstico do carcinoma *in situ* são os mesmos de outras mucosas. O risco de o paciente desenvolver carcinoma invasor relaciona-se diretamente com o grau da displasia (varia de 8 a 29% na laringe), porém o intervalo de tempo para ocorrer invasão pode ser longo. Também deve-se ressaltar que displasia acentuada/carcinoma *in situ* não é pré-requisito para o desenvolvimento do carcinoma invasor, visto que este pode originar-se de epitélio não displásico.

Papilomas | Papilomatose laríngea

Os papilomas laríngeos são lesões induzidas pelo vírus do papiloma humano (HPV). A papilomatose juvenil caracteriza-se por lesões múltiplas que recidivam por longo tempo. A lesão inicial surge na infância, geralmente antes de seis anos, e acomete igualmente ambos os gêneros. O papiloma do adulto aparece após a segunda década de vida, predomina em homens, é em geral único e tende a recorrer menos. O HPV, principalmente tipos 6 e 11, é o principal agente etiológico da papilomatose laríngea. Mães com condilomatose anogenital podem transmitir a infecção ao filho durante o parto. No papiloma do adulto, a transmissão do vírus é possivelmente por contato sexual.

Morfologicamente, os papilomas são lesões exofíticas, papilíferas e friáveis, geralmente múltiplas, que acometem a prega vocal e, a partir dela, podem espalhar-se para qualquer local da laringe. Histologicamente, são formados por papilas revestidas por epitélio espesso, com pouca ou nenhuma ceratinização. Nas camadas epiteliais superficiais, podem ser encontradas células com atipias coilocitóticas semelhantes às do condiloma genital (Figura 30.18). As lesões exofíticas do papiloma podem causar distúrbios na fonação ou obstruir as vias respiratórias, principalmente em crianças. Raramente, a papilomatose laríngea transforma-se em carcinoma de células escamosas; na maioria desses casos, a transformação maligna associa-se a radioterapia para controle das recidivas da papilomatose.

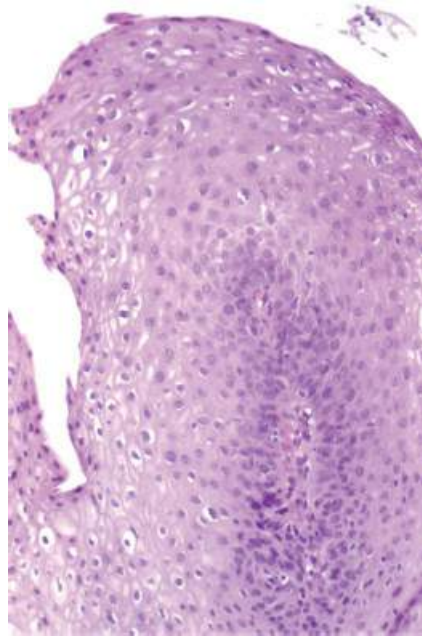



Figura 30.18 Papiloma escamoso (papilomatose laríngea juvenil). Vacuolização do citoplasma das células superficiais (coilocitose, efeito citopático do HPV).

Carcinoma de células escamosas

O carcinoma de células escamosas é a neoplasia mais frequente da laringe (95% dos casos), acomete preferencialmente o gênero masculino e surge na grande maioria das vezes nas quinta e sexta décadas de vida. Sua sede guarda relação com o comportamento clínico do tumor, que é classificado segundo a região acometida como glótico, supraglótico, infraglótico e transglótico (glótico mais supraglótico); a maioria dos carcinomas origina-se na região glótica. O principal fator de risco para carcinoma laríngeo é o fumo, havendo relação direta entre a intensidade e a duração do hábito e frequência da lesão; indivíduos que fumam mais de 40 cigarros por dia têm risco cinco a seis vezes maior do que não fumantes. O álcool também aumenta o risco de câncer da laringe, principalmente o da região supraglótica. Exposição ocupacional a asbesto, níquel e madeira, déficits nutricionais e irradiação prévia do pescoço também são considerados fatores de risco. O HPV pode também estar relacionado com o carcinoma da laringe; HPV dos tipos 16 e 18 são encontrados em cerca de 5% desses tumores.

Macroscopicamente, a neoplasia apresenta-se nas formas vegetante, ulcerada ou infiltrativa, às vezes combinadas entre si (Figura 30.19). As lesões mais precoces são vistas sobretudo na prega vocal e apresentam-se como espessamento mucoso irregular (Figura 30.20). Histologicamente, o carcinoma de células escamosas da laringe é semelhante ao de outras regiões, podendo apresentar-se com diferentes graus de diferenciação. Quando compromete apenas a lâmina própria, é considerado microinvasor ou superficialmente invasor.

A sintomatologia clínica tem relação com o local de origem da neoplasia. Carcinomas da região glótica são geralmente diagnosticados mais precocemente por alterarem a voz (rouquidão); os supraglóticos e infraglóticos tendem a dar sintomas mais tardiamente e, como regra geral, são descobertos em fase mais avançada. Além disso, por causa do padrão distinto de irrigação linfática de cada região, o prognóstico do tumor depende da sede da lesão. Como a região glótica possui pequena quantidade de vasos linfáticos, o carcinoma glótico tem baixa incidência de metástases (menos de 10%); já nos tumores da região supraglótica, por causa da riqueza de vasos linfáticos, metástases podem ser encontradas mesmo nos estágios mais precoces da doença. O óbito por carcinoma da laringe decorre de extensão local do tumor para estruturas vitais, infecção pulmonar e debilitação geral do organismo. Os aspectos clínicos do carcinoma laríngeo, subdividido conforme a região acometida, estão esquematizados no Quadro 30.4.

Figura 30.19 Carcinoma escamoso da laringe. Lesão úlcero-infiltrativa comprometendo as regiões supraglótica e glótica, à direita (*a lesão está entre setas*). As pregas vestibular e vocal, à esquerda, têm aparência normal (*cabeças de seta*).

Figura 30.20 Carcinoma escamoso da prega vocal, visto por laringoscopia. Lesão brancacenta no terço posterior da prega vocal (*à direita*).

Quadro 30.4 Carcinoma da laringe

Sede	Frequência	Manifestações clínicas	Comportamento biológico
Glótico	60 a 75%	Rouquidão	Baixa frequência de metástases
Supraglótico	25 a 40%	Disfonia, disfagia, rouquidão	Metástases frequentes; raramente invade glote e cartilagens laríngeas
Infraglótico	< 5%	Dispneia, disfonia	Metástases frequentes; invade estruturas extralaríngeas
Transglótico	< 5%	Disfonia, disfagia	A mais alta frequência de metástases; invade estruturas extralaríngeas

O *carcinoma escamoso do seio piriforme* também é uma neoplasia comum e associada a fumo e álcool; por ser uma área “silenciosa”, na maioria das vezes o carcinoma dessa região é diagnosticado tardiamente. Além disso, dada a abundância de linfáticos no seio piriforme, semelhante à da região supraglótica, as metástases linfáticas são precoces.

Cavidade oral e orofaringe

Aspectos da normalidade

A *cavidade oral* é dividida em sete regiões: lábios, dois terços anteriores da língua (língua oral), assoalho da boca (área em forma de U circundada pela gengiva inferior e a língua oral), mucosa bucal (que reveste as bochechas e os lábios), gengiva, trígono retromolar (triângulo atrás do terceiro molar, que cobre o ramo ascendente da mandíbula) e palato duro. A *orofaringe* estende-se a partir de um plano que passa pelo palato duro superiormente até outro que passa pelo osso hioide

inferiormente. Fazem parte da orofaringe as seguintes estruturas: palato mole, úvula, pilar tonsilar anterior, tonsilas palatinas, pilar tonsilar posterior, base da língua, prega glossoepiglótica, valécula, prega faringoepiglótica e paredes da orofaringe. O epitélio que reveste a cavidade oral e a orofaringe é do tipo escamoso; a lâmina própria da mucosa contém glândulas salivares menores, mucosas e serosas.

▸ Inflamações

Inflamações na cavidade oral e na orofaringe podem ser causadas por agentes infecciosos, químicos e físicos, ou estar associadas a distúrbios imunitários. Serão aqui comentadas apenas as inflamações mais frequentes que se apresentam isoladamente nesses locais, visto que nessas regiões também ocorrem lesões associadas a doenças sistêmicas, como escarlatina, sarampo, eritema multiforme etc.

■ Inflamações da cavidade oral

Herpes simplex

Na maioria das lesões orais, a *estomatite herpética* é causada pelo *Herpes simplex* tipo 1 (HSV-1) e, menos frequentemente, pelo *Herpes simplex* tipo 2 (HSV-2); este tem predileção pela mucosa genital, sendo a lesão oral geralmente secundária a contato orogenital. Como a exposição ao vírus HSV-1 inicia-se na infância, a maioria da população adulta (cerca de 90%) possui anticorpos anti-HSV. A infecção primária pode manifestar-se como gengivoestomatite, enquanto a secundária (recorrente) é geralmente restrita ao lábio e à pele adjacente (herpes labial). A inoculação do HSV se dá através de contato físico com pessoa infectada portadora de lesões herpéticas ou que possui o vírus nas suas secreções (2 a 10% dos adultos liberam periodicamente HSV na saliva). Durante a infecção primária, a maioria dos indivíduos tem doença subclínica, enquanto uma pequena porcentagem desenvolve gengivoestomatite. Após a resolução da lesão oral, o vírus migra até o gânglio do nervo trigêmeo, onde permanece em forma latente. Nesse estado, o genoma viral permanece nas células neuronais, porém sua expressão é limitada e nenhum vírus infectante é produzido. Reativação do vírus pode se dar por exposição ao sol, frio, resfriado, estresse, traumatismo ou imunossupressão. Através do nervo trigêmeo, o vírus alcança novamente o epitélio oral, onde se replica e causa a infecção recorrente (secundária). Até 40% da população soropositiva podem desenvolver lesão secundária. A patogênese da infecção herpética está esquematizada na Figura 30.21.

A lesão característica consiste em vesículas preenchidas por líquido claro e seroso (Figura 30.22) que, quando se rompem, formam ulcerações rasas. Microscopicamente, as vesículas são intraepiteliais e contêm exsudato inflamatório; algumas células epiteliais que as delimitam são multinucleadas ou mostram inclusões virais eosinofílicas intranucleares. Clinicamente, a gengivoestomatite primária geralmente ocorre em crianças, tem manifestações sistêmicas como febre, cefaleia e linfadenopatia cervical e as vesículas são encontradas em qualquer local da mucosa oral. Nas lesões recorrentes, as vesículas são menores, duram menos tempo e, além do lábio, podem acometer a gengiva e o palato duro. A frequência de recorrência tende a diminuir com a idade.

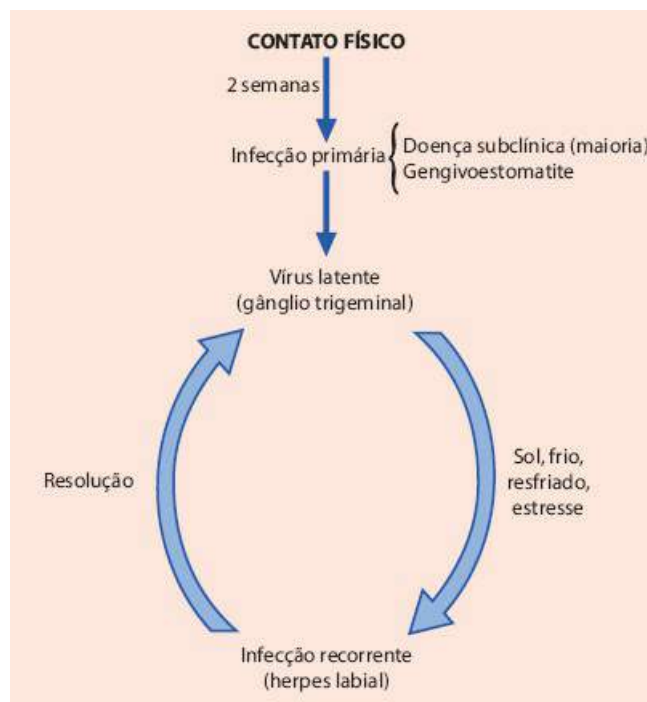



Figura 30.21 Patogênese da estomatite herpética.

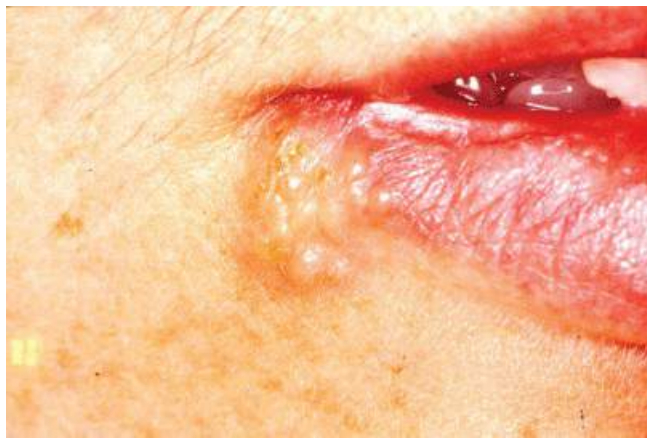



Figura 30.22 Herpes labial. Vesículas com conteúdo claro próximas da comissura labial.

Herpes-zóster

A infecção primária pelo *Herpesvirus varicelae* (vírus V-Z) em indivíduos soronegativos causa a varicela, enquanto a doença secundária ou reativação do vírus V-Z latente é responsável pelo herpes-zóster. Neste, a mucosa oral é afetada quando há acometimento de ramos do trigêmeo. Histologicamente, a lesão do herpes-zóster é semelhante à do HSV.

Infecções bacterianas

Em geral, infecções bacterianas provocam lesões ulceradas. Na *sífilis*, lesões orais podem formar-se nos três períodos: (1) no local de inoculação, como úlcera endurecida; (2) no período secundário, como úlceras recobertas por exsudato mucoide;(3) no terciário, como lesões gomosas na língua e no palato. Na *tuberculose*, o acometimento da cavidade oral é incomum e secundário à inoculação de bacilos contidos no escarro infectado, principalmente na língua e no palato, causando inflamação granulomatosa. Na *noma* (estomatite gangrenosa ou *cancrum oris*), ocorrem lesões destrutivas e necrosantes dos tecidos orofaciais devidas a infecção por bactérias anaeróbias (bacilo fusiforme e espirilo de Vincent), geralmente associadas a outros microrganismos. O processo afeta principalmente crianças desnutridas ou debilitadas por doenças consuntivas. A *estomatite de Vincent* (angina de Vincent) é semelhante à noma, visto que a necrose tecidual é causada pelos mesmos agentes que atuam nos indivíduos com redução da defesa imunitária; todavia, seu curso é mais limitado e benigno.

Úlcera aftosa

Depois das úlceras reacionais traumáticas, aftas são as lesões ulcerativas mais frequente na cavidade oral (a incidência varia de 20 a 60% da população). As aftas apresentam-se como ulcerações rasas, únicas ou múltiplas, recorrentes, que afetam principalmente lábios, língua, bochechas, assoalho da boca e palato mole; são mais comuns na gengiva e no palato duro, no que diferem da infecção pelo *Herpes simplex* recorrente.

A etiopatogênese da úlcera aftosa é desconhecida, porém vários fatores têm sido apontados em sua etiologia, como: alterações da resposta imunitária tanto humoral como celular, hipersensibilidade a antígenos bacterianos, deficiências de vitamina B_{12}, ácido fólico e ferro, modificação hormonal e estresse. Imunodeficiências, inclusive a relacionada com o vírus da imunodeficiência humana (HIV), doença celíaca, colite ulcerativa e doença de Behçet, estão entre as doenças e síndromes mais associadas a úlceras aftosas orais.

As ulcerações são rasas, recobertas por exsudato amarelado e circundadas por halo eritematoso. Microscopicamente, o infiltrado inflamatório em torno da úlcera é, no início, predominantemente mononuclear; mais tarde, devido a infecção bacteriana secundária, torna-se rico em neutrófilos. O número e o tamanho das úlceras são muito variáveis. As lesões são dolorosas e geralmente se curam em uma semana.

Língua geográfica

Também conhecida como glossite migratória, a língua geográfica é inflamação de causa desconhecida que compromete principalmente o dorso da língua de indivíduos adultos. Caracteriza-se por áreas avermelhadas, irregulares e descamadas, de bordas elevadas e esbranquiçadas, que dão à língua um aspecto de mapa geográfico. As lesões curam-se espontaneamente, porém se estendem às regiões adjacentes. Microscopicamente, o centro da lesão mostra perda da camada de ceratina e intenso infiltrado de neutrófilos no epitélio. A borda, elevada, apresenta acantose e hiperceratose e, na lâmina própria, discreto infiltrado linfoplasmocitário e de neutrófilos. A doença é benigna e frequentemente assintomática.

Candidíase oral

Candidíase oral é causada principalmente pela *Candida albicans*, um habitante normal da cavidade oral. A infecção surge quando atuam fatores predisponentes locais ou sistêmicos, como imaturidade imunológica da infância, distúrbios endócrinos (diabetes, gravidez), xerostomia, antibioticoterapia prolongada, imunossupressão (AIDS), neoplasias malignas avançadas etc. As lesões são geralmente superficiais e constituídas por pseudomembranas esbranquiçadas facilmente destacáveis sobre mucosa eritematosa e por vezes ulcerada. Os fungos são numerosos e encontrados de permeio com o exsudato inflamatório nas pseudomembranas. Na candidíase hiperplásica crônica, porém, caracterizada por hiperplasia epitelial com orto/paraceratose, as hifas podem ser escassas.

■ Inflamações da orofaringe

Faringites e *tonsilites agudas* podem ser causadas por vírus ou bactérias. Faringites e tonsilites virais, muito comum em crianças, são geralmente concomitantes ou sucedem à rinite aguda do resfriado comum, sendo os adenovírus, rinovírus e ecovírus os principais agentes etiológicos. Infecção bacteriana pode ser primária ou complicação da doença viral. Os agentes mais frequentes são estreptococos β-hemolíticos, *H. influenzae* e *S. aureus*. Clinicamente, as tonsilas e a faringe apresentam hiperemia, edema e, especialmente nas infecções bacterianas, exsudato purulento que recobre a mucosa ou sai das aberturas das criptas tonsilares (tonsilite folicular). Quando causadas por estreptococos β-hemolíticos, faringites ou tonsilites podem associar-se a doença reumática ou glomerulonefrite aguda. Outras complicações das faringites ou tonsilites são abscessos peri e retrotonsilares. Infecções agudas recorrentes podem provocar aumento de volume persistente das tonsilas, indistinguível histologicamente da hipertrofia idiopática das tonsilas.

Paracoccidioidomicose

Ver Capítulo 34.

Lesões melanocíticas

Mácula melanótica oral é expressão clínica usada para designar uma lesão pigmentada focal, sobretudo nos lábios e na gengiva. A lesão acompanha a síndrome de Peutz-Jeghers ou a doença de Addison, surge após doenças inflamatórias ou é idiopática. Histologicamente, existe hiperpigmentação da camada basal do epitélio. *Nevos melanocíticos* podem originar-se nos lábios e, raramente, na cavidade oral. *Melanoma* é raro na cavidade oral, sendo o palato e a gengiva os locais mais acometidos.

Alterações reacionais

Fibroma traumático ou *fibroma de irritação*, constituído por tecido fibroso hiperplásico em resposta a irritação ou traumatismo crônico por dente ou prótese dentária, apresenta-se como nódulo séssil ou pediculado. Os principais sítios são a mucosa bucal, o lábio e a língua. Lesões gengivais também são comuns, mas na gengiva o principal fator desencadeante é infecção crônica, em vez de traumatismos. Microscopicamente, a lesão caracteriza-se por proliferação de tecido fibroso com quantidade variável de células inflamatórias (Figura 30.23).

Epúlide fissurado é uma hiperplasia fibrosa induzida por dentadura (epúlide significa "massa na gengiva"). A lesão forma-se comumente no sulco labial ou bucal em correspondência com a periferia de dentadura. Irritação crônica provocada por prótese mal adaptada causa proliferação fibrosa reacional exuberante, disposta de modo paralelo à borda da dentadura.

A *hiperplasia papilar do palato* caracteriza-se por projeções papilíferas na mucosa palatina associadas ao uso prolongado de dentaduras móveis e mal adaptadas. As papilas são constituídas por eixo de tecido fibroso vascularizado, com graus variados de inflamação crônica, e revestidas por epitélio hiperplásico, irregular e, às vezes, com aspecto pseudoepiteliomatoso. A hiperplasia papilar não é lesão pré-neoplásica e pode, raramente, aparecer em outras regiões da cavidade oral e não estar associada ao uso de dentadura.

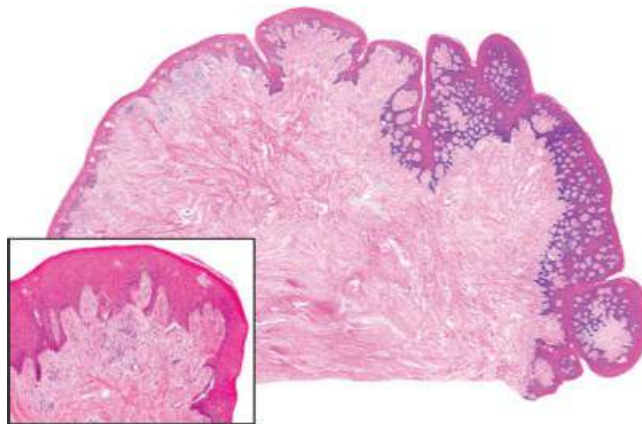



Figura 30.23 Fibroma traumático. Proliferação de tecido fibroso rico em fibras colágenas espessas (à esquerda, detalhe da lesão em maior aumento).

O *granuloma piogênico* (hemangioma capilar), constituído por massa de tecido de granulação que se forma em resposta a irritações de pequena intensidade, localiza-se sobretudo na gengiva, mas pode ser encontrado em áreas sujeitas a traumatismos, como língua, lábio e mucosa oral. A lesão apresenta-se como nódulo avermelhado, geralmente ulcerado, que sangra com facilidade (Figura 30.24); é mais frequente em mulheres e, quando presente durante a gestação, é chamado de *tumor gravídico*.

O *granuloma de células gigantes periférico*, formado por tecido de granulação hiperplásico, rico em células gigantes multinucleadas, origina-se do ligamento periodôntico em resposta a uma lesão prévia, como extração dentária ou inflamação crônica. A lesão apresenta-se como massa séssil e avermelhada; embora predomine em mulheres abaixo de 30 anos, pode ser encontrada em qualquer idade. *Fibroma periférico ossificante* e *cementificante* também representa hiperplasia inflamatória originada no ligamento periodôntico, em que as células mesenquimais se modificam em fibroblastos, cementoblastos ou

osteoblastos. A lesão origina-se principalmente em pessoas com higiene oral precária.

Cistos

Mucocele é o termo genérico que indica lesão cística associada ao ducto excretor de uma glândula salivar menor. Dos pontos de vista microscópico e de patogênese, a mucocele é classificada em dois tipos: (1) mucocele de extravasamento. Parece que traumatismo mecânico causa ruptura do ducto excretor salivar e extravasamento de muco, o qual desencadeia reação inflamatória no estroma adjacente. Histologicamente, não existe um cisto verdadeiro, com revestimento epitelial, mas apenas uma coleção de muco circundada por tecido de granulação reacional (Figura 30.25). Trata-se de lesão frequente que aparece em qualquer idade, mas predomina em jovens e afeta principalmente o lábio inferior. Quando superficial, o pseudocisto pode simular lesão vesicobolhosa; (2) mucocele de retenção. Trata-se de cisto formado por bloqueio da drenagem do ducto excretor salivar, o qual se dilata progressivamente. O cisto é preenchido por muco e revestido por epitélio pseudoestratificado, cilíndrico, cúbico ou achatado. A mucocele de retenção acomete indivíduos preferencialmente acima de 50 anos e localiza-se no palato, na bochecha, no assoalho da boca e, raramente, no lábio.

Figura 30.24 Granuloma piogênico. Massa avermelhada na gengiva.

Rânula consiste em mucocele localizada no assoalho da boca, que pode ser tanto de extravasamento como de retenção. A rânula é associada aos ductos excretores das glândulas salivares sublinguais e, menos frequentemente, da glândula submandibular. Os fatores etiológicos mais importantes são traumatismos e obstrução do ducto salivar por cálculo.

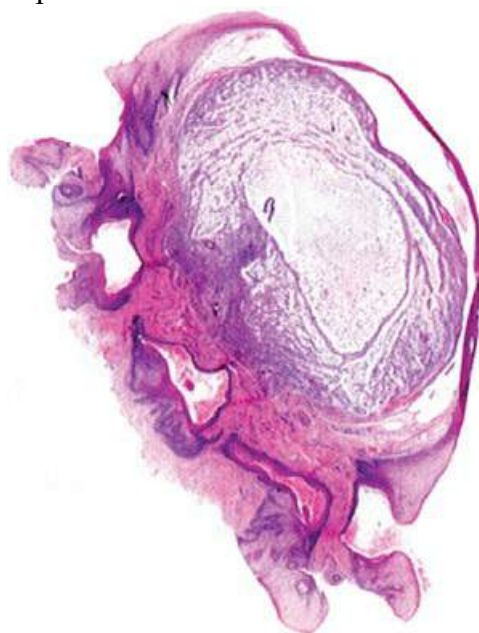



Figura 30.25 Mucocele de extravasamento. Na lâmina própria labial, existe área cística sem revestimento epitelial.

Eritroplasia, leucoplasia, displasia e carcinoma *in situ*

Leucoplasia é uma denominação genérica para indicar uma placa brancacenta em mucosas que não é removida por fricção nem pode ser atribuída a uma doença conhecida (p. ex., líquen plano, candidíase etc.). Trata-se de termo clínico, não devendo ser usado como diagnóstico anatomopatológico. Leucoplasia pode apresentar-se de diversos modos: homogênea, nodular, verrucosa ou erosiva. Histologicamente, cerca de 90% das lesões mostram epitélio espesso (acantótico) recoberto por camada de ceratina, porém com arquitetura conservada e sem atipias celulares. Em alguns poucos casos, a leucoplasia associa-se a displasia epitelial, carcinoma *in situ* ou carcinoma invasor. Nesses casos, a placa leucoplásica tem aspecto verrucoso e localiza-se no assoalho da boca ou na porção ventral da língua, que são os locais mais comuns do carcinoma da cavidade oral.

A *leucoplasia pilosa* é um tipo particular de lesão brancacenta e ceratótica que se forma sobretudo na margem lateral da língua de indivíduos infectados pelo HIV e, mais raramente, em indivíduos com outro tipo de imunossupressão ou até imunocompetentes. Acredita-se que a leucoplasia pilosa seja uma proliferação epitelial induzida pelo vírus Epstein-Barr (EBV) em área de traumatismo crônico, geralmente associada a superinfecção com *Candida sp*. Microscopicamente, a lesão caracteriza-se por intensa paraceratose, acantose e células epiteliais superficiais com balonização do citoplasma, inclusões virais nucleares basofílicas e deslocamento da cromatina para a periferia. Leucoplasia pilosa não é lesão pré-neoplásica, mas seu reconhecimento é importante, pois há grande probabilidade de o indivíduo estar infectado pelo HIV, podendo progredir para a síndrome de imunodeficiência adquirida (AIDS). A AIDS manifesta-se dentro de um a dois anos após o diagnóstico da lesão leucoplásica.

Eritroplasia refere-se a uma lesão avermelhada de mucosa que sangra facilmente após traumatismos, pois o epitélio é geralmente delgado. Ao contrário da leucoplasia, o exame microscópico mostra displasia acentuada/carcinoma *in situ* (40% dos casos) ou carcinoma invasor (50%). Lesões de aspecto misto, com áreas leucoplásicas e eritroplásicas, denominadas eritroleucoplasias, são associadas mais à displasia epitelial e ao carcinoma do que a leucoplasia pura.

Displasias e *carcinoma in situ* têm as mesmas características morfológicas e propriedades evolutivas dessas lesões em outras mucosas, especialmente no colo uterino. Na maioria das vezes, displasia discreta representa alteração reacional reversível. Ao contrário, displasia acentuada/carcinoma *in situ* com certa frequência evoluem para carcinoma invasor, embora a relação entre a intensidade da displasia epitelial oral e a progressão para o câncer invasor ainda não esteja bem definida. O carcinoma oral pode, inclusive, não estar associado a displasia prévia.

Papiloma escamoso

Papiloma escamoso é a neoplasia benigna mais frequente da cavidade oral; pode surgir em qualquer local, porém é mais comum nos palatos duro e mole, na úvula, língua, gengiva e lábios. A maioria dos papilomas orais está associada ao HPV, principalmente tipos 6 e 11, embora não existam provas de que todos os papilomas tenham etiologia viral. Ao que tudo indica, alguns tumores evoluem a partir de hiperplasia reacional não relacionada com o HPV. Na maioria dos casos, trata-se de lesão única, com aspecto verrucoso e papilífero, medindo geralmente menos de 1 cm. Microscopicamente, o papiloma oral é semelhante ao de outros locais, sendo caracterizado por proliferação de epitélio escamoso que forma projeções papilíferas associadas a hiperparaceratose variável; as células superficiais podem apresentar coilocitose (Figura 30.26). Lesões com aspecto de verruga vulgar ou de condiloma acuminado também aparecem na cavidade oral, são relacionadas com o HPV e provavelmente representam variações morfológicas do papiloma escamoso.

Tumor de células granulares

Trata-se de tumor benigno que se apresenta de duas formas, provavelmente de histogênese diferente mas com semelhanças histológicas. A lesão conhecida apenas como *tumor de células granulares* surge na pele e em mucosas, geralmente em indivíduos adultos, sendo que na cavidade oral afeta predominantemente a língua. Estudos ultraestruturais e imuno-histoquímicos corroboram a origem neural da neoplasia, nas células de Schwann. A outra forma é o *tumor de células granulares congênito da gengiva* (epúlide congênito), que ocorre exclusivamente na gengiva de recém-nascidos. A lesão não tem origem neural e provavelmente deriva de células mesenquimais primitivas originadas da crista neural. Histologicamente, ambos são constituídos pela proliferação de células poligonais com citoplasma eosinófilo e granular (daí a denominação células granulares). Na forma adquirida, o tumor associa-se a intensa hiperplasia pseudoepiteliomatosa do epitélio, que pode ser confundida clínica e histologicamente com carcinoma.

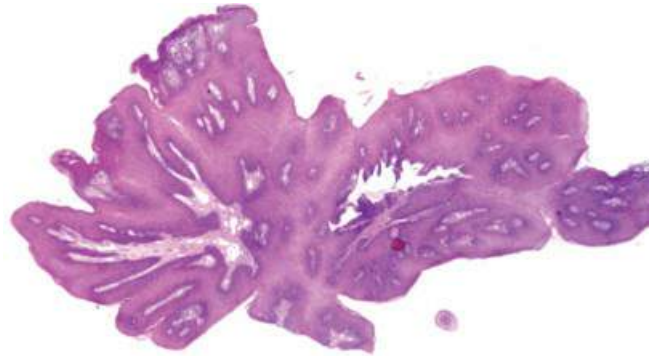



Figura 30.26 Papiloma escamoso do palato. As hastes papilíferas são revestidas por epitélio escamoso.

Carcinoma de células escamosas

O carcinoma de células escamosas, que é a neoplasia mais frequente na cavidade oral (90% dos casos), acomete predominantemente homens, a partir da quinta década de vida. As sedes mais afetadas são lábio, língua/assoalho da boca, palato, gengiva, área retromolar e região jugal. O principal agente oncogênico do carcinoma do lábio é exposição prolongada ao sol, seguida do hábito de fumar cachimbo ou charuto. Para os tumores das demais regiões da cavidade oral, o fumo e o uso excessivo de álcool são os agentes etiológicos mais importantes. Entretanto, para os carcinomas da orofaringe, sobretudo na base de língua e tonsila, o HPV, particularmente o tipo 16, é considerado importante agente causal. A maior acessibilidade do

epitélio reticulado das criptas tonsilares ao vírus é uma das hipóteses propostas para explicar tal associação. Em relação ao fumo, o risco de desenvolver carcinoma escamoso aumenta com a duração e a intensidade do hábito (risco duas a três vezes maior em fumantes inveterados do que na população não fumante) e diminui após cessar o hábito. Uso abusivo de álcool aumenta em duas a seis vezes o risco de carcinoma oral. Aparentemente, o álcool atua sinergicamente com o fumo, visto que indivíduos fumantes e alcoólatras têm risco 15 vezes maior de desenvolver câncer oral, quando comparados com pessoas que não bebem nem fumam. Além de irritar a mucosa, acredita-se que o álcool atue como solvente para os carcinógenos, principalmente para os contidos no fumo. O hábito de mascar fumo também relaciona-se com maior incidência de carcinoma da mucosa bucal e da gengiva. Na Índia e em alguns países asiáticos, onde é a prática de mascar fumo combinado com outros ingredientes é frequente, a incidência de carcinoma oral é muito alta (cerca de 50% de todos os casos de câncer), pois essas misturas são mais carcinogênicas do que o fumo isoladamente. Higiene oral precária e irritação crônica provocada por dentaduras mal adaptadas, dentes ou outras causas não são atualmente considerados iniciadores do carcinoma oral, mas provavelmente aceleram o processo, caso ele exista.

Mutações no gene *TP53* são encontradas no carcinoma oral e em lesões pré-neoplásicas. Parece que tais mutações podem ser induzidas por produtos do fumo e têm papel na fase inicial da carcinogênese, favorecendo a proliferação celular descontrolada. Contrastando com os carcinomas associados ao fumo e álcool, que histoquimicamente superexpressam p53, os tumores relacionados com o HPV não expressam p53 e superexpressam a proteína p16. Integração do vírus ao genoma da célula do hospedeiro é muito frequente nos HPV de alto risco. Com a integração, a porção E2 do genoma viral fica alterada, permitindo a superexpressão dos oncogenes E6 e E7 e a imortalização da célula infectada. A proteína E6 inibe e degrada a proteína p53, reduzindo a apoptose, enquanto a E7 inativa a proteína do retinoblastoma (Prb) (ver Capítulo 10 e Figura 18.19). Esta interferência nas vias de supressão tumoral predispõe ao desenvolvimento de um fenótipo proliferativo.

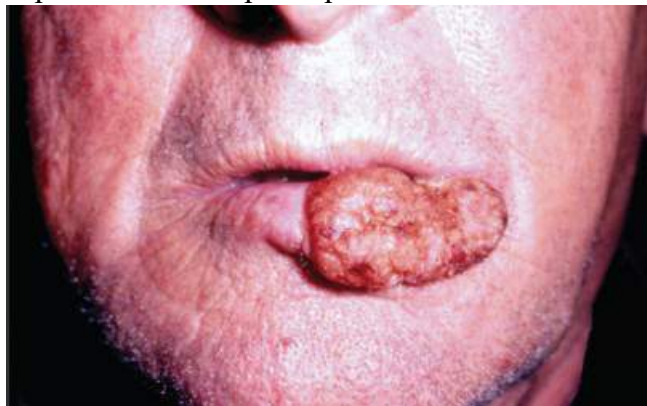



Figura 30.27 Carcinoma de células escamosas. Massa exofítica no lábio inferior.

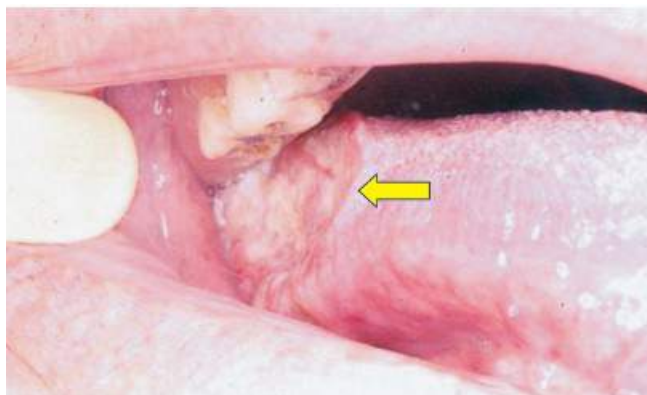



Figura 30.28 Carcinoma de células escamosas. Úlcera de borda elevada, na face lateral da língua (*seta*).

Macroscopicamente, na fase inicial o carcinoma oral tem aspecto de eritroplasia ou de eritroleucoplasia e, mais raramente, de leucoplasia. Mais tarde, com o crescimento da massa neoplásica, as lesões passam a ter forma exofítica ou de úlcera com bordas elevadas, ou adquirem padrão predominantemente infiltrativo (Figuras 30.27 e 30.28). Histologicamente, as neoplasias do lábio tendem a ser bem diferenciadas, e asrestantes, moderadamente diferenciadas. O carcinoma escamoso relacionado com o HPV geralmente é do tipo não ceratinizante, podendo também ser basaloide, papilífero e indiferenciado. Recomenda-se que o grau histológico de malignidade seja avaliado na interface tumor/hospedeiro, que é a área geralmente menos diferenciada da neoplasia. As principais características dos carcinomas escamosos mais comuns da cavidade oral estão resumidas no Quadro 30.5.

O prognóstico e a sobrevida do carcinoma da cavidade oral dependem sobretudo da existência de metástases e do número de linfonodos regionais acometidos, visto que o óbito em muitos casos é devido a doença regional não controlada, frequentemente associada a recorrência local do tumor primário. Na ausência de metástases, 75% dos pacientes têm sobrevida de pelo menos cinco anos, porcentagem que cai para 13% quando há metástases em três ou mais linfonodos. Se a neoplasia

metastática tiver invadido a cápsula do linfonodo e se infiltrado nos tecidos adjacentes, o prognóstico piora mais ainda. Como regra geral, carcinomas associados ao HPV mostram sobrevida maior e controle local da doença. As razões do melhor prognóstico nesses tumores ainda não estão conhecidas. É proposto que ausência de mutação na p53 permitiria resposta ao tratamento radioterápico, pela manutenção da via apoptótica. Alternativamente, também tem sido especulado que, diferentemente do álcool e do fumo, no carcinoma relacionado com o HPV faltaria a cancerização de campo, que é um fator limitante de boa resposta à terapia.

As principais variantes histológicas do carcinoma escamoso com comportamento biológico distinto são carcinoma verrucoso, carcinoma fusocelular e carcinoma escamoso-basaloide. As principais características desses carcinomas estão indicadas no Quadro 30.6.

Tumores de glândulas salivares menores

A neoplasia benigna mais comum das glândulas salivares menores é o adenoma pleomórfico; entre as neoplasias malignas, as mais importantes são carcinoma adenoide cístico, carcinoma mucoepidermoide e adenocarcinoma polimórfico de baixo grau (ver adiante, tumores de glândulas salivares). O palato é o local mais acometido por essas neoplasias, seguido do lábio superior e da mucosa bucal (75% das neoplasias das glândulas salivares menores ocorrem nessas regiões).

Quadro 30.5 Características principais dos carcinomas escamosos mais comuns da cavidade oral

	Locais mais acometidos	Invasão de outras estruturas	Comportamento e prognóstico
Lábio	Lábio inferior	Pele, mucosa bucal e mandíbula	Neoplasia de melhor prognóstico Pior prognóstico: tumor no lábio inferior ou comissura, > 2 cm e pouco diferenciado
Língua	Borda lateral, face ventral	Assoalho da boca, gengiva, mandíbula, base da língua	Maior tendência a metástases Pior prognóstico: tumor na base da língua
Assoalho da boca	Porção anterior	Língua, gengiva, pilar tonsilar anterior, mandíbula	Invasão frequente de estruturas adjacentes

Quadro 30.6 Variantes histológicas do carcinoma escamoso oral

	Local	Aspectos morfológicos	Prognóstico
Carcinoma verrucoso	Mucosa jugal, gengiva, língua, palato e pilar tonsilar	Bem diferenciado, com maturação ordenada e sem atipias celulares Crescimento compressivo	Localmente invasivo, porém não dá metástases
Carcinoma escamoso-basaloide	Base da língua, tonsilas	Lóbulos e ninhos de células basaloides, com focos de diferenciação escamosa abrupta	Agressivo, alta mortalidade
Carcinoma fusocelular	Língua, gengiva e lábio	Bifásico: (a) epidermoide *in situ* ou invasor, (b) componente sarcomatoide	Prognóstico melhor nas lesões polipoides e pouco infiltrativas

▸ Tumores odontogênicos

Neste capítulo serão discutidas apenas as principais neoplasias e lesões pseudoneoplásicas do complexo odontogênico e do esqueleto maxilofacial. Para melhor compreensão das lesões odontogênicas, inicialmente é interessante lembrar alguns aspectos da embriogênese dentária, conforme esquematizados na Figura 30.29.

Os tumores odontogênicos, que se originam no epitélio e/ou no ectomesênquima odontogênico, são pouco comuns, perfazendo 0,003% das biópsias em geral e aproximadamente 9% dos tumores da cavidade oral. No Brasil, os tumores odontogênicos representam 40% das neoplasias primárias de localização óssea gnata. Segundo a OMS (2005), os tumores odontogênicos são classificados tal como se vê no Quadro 30.7.

Ameloblastoma

O ameloblastoma, o mais comum dos tumores odontogênicos, origina-se de remanescentes da lâmina dentária. O tumor não tem predileção quanto ao gênero e pode surgir em qualquer idade, porém a maior incidência está em torno de 30 a 50

anos. A sede preferencial é a mandíbula (80 a 85%), especialmente na região posterior, correspondente ao dente molar e ao ramo ascendente. O aspecto radiográfico é de lesão radiolucente, uni ou multilocular (padrão clássico conhecido como “bolhas de sabão”) (Figura 30.30), podendo haver deslocamento de dentes e/ou reabsorção de raízes dentárias.

O ameloblastoma pode ser: (a) multicístico (infiltrativo); (b) unicístico (encapsulado); (c) periférico. O multicístico é infiltrativo, enquanto o unicístico é encapsulado. O multicístico deve ser tratado com margem de segurança, enquanto o unicístico, que afeta mais indivíduos jovens, pode ter tratamento mais conservador. Embora cavidade cística única seja sugestiva do tipo unicístico, o exame histopatológico da peça cirúrgica é necessário para o diagnóstico definitivo.

Histologicamente, o tumor caracteriza-se por ilhotas ou cordões de epitélio odontogênico semelhante ao germe dentário imersos em estroma fibroso (Figura 30.31 A). As células da periferia lembram ameloblastos e pré-ameloblastos, são colunares, ficam dispostas em paliçada e têm núcleos orientados para o centro do folículo (polaridade reversa, Figura 30.31 B). As células centrais são frouxas e apresentam prolongamentos citoplasmáticos que lembram o retículo estrelado. É nessa área central que ocorrem as principais modificações responsáveis pelos vários subtipos histológicos do tumor: (a) folicular, padrão mais comum, em que o epitélio forma massas ou ilhotas sólidas; (b) plexiforme, cujo epitélio se apresenta como rede ou cordões; (c) acantomatoso, em que as células adquirem aspecto escamoso (Figura 30.31 C); (d) de células granulares, no qual o citoplasma é amplo, granular e acidófilo (Figura 30.31 D); (e) variante de células basais, padrão menos comum, composto por ninhos uniformes de células escuras basaloides que se assemelham ao carcinoma basocelular da pele; (f) desmoplásico, no qual o estroma que envolve o epitélio odontogênico é densamente colagenizado. As lesões volumosas geralmente apresentam mais de um subtipo histológico.

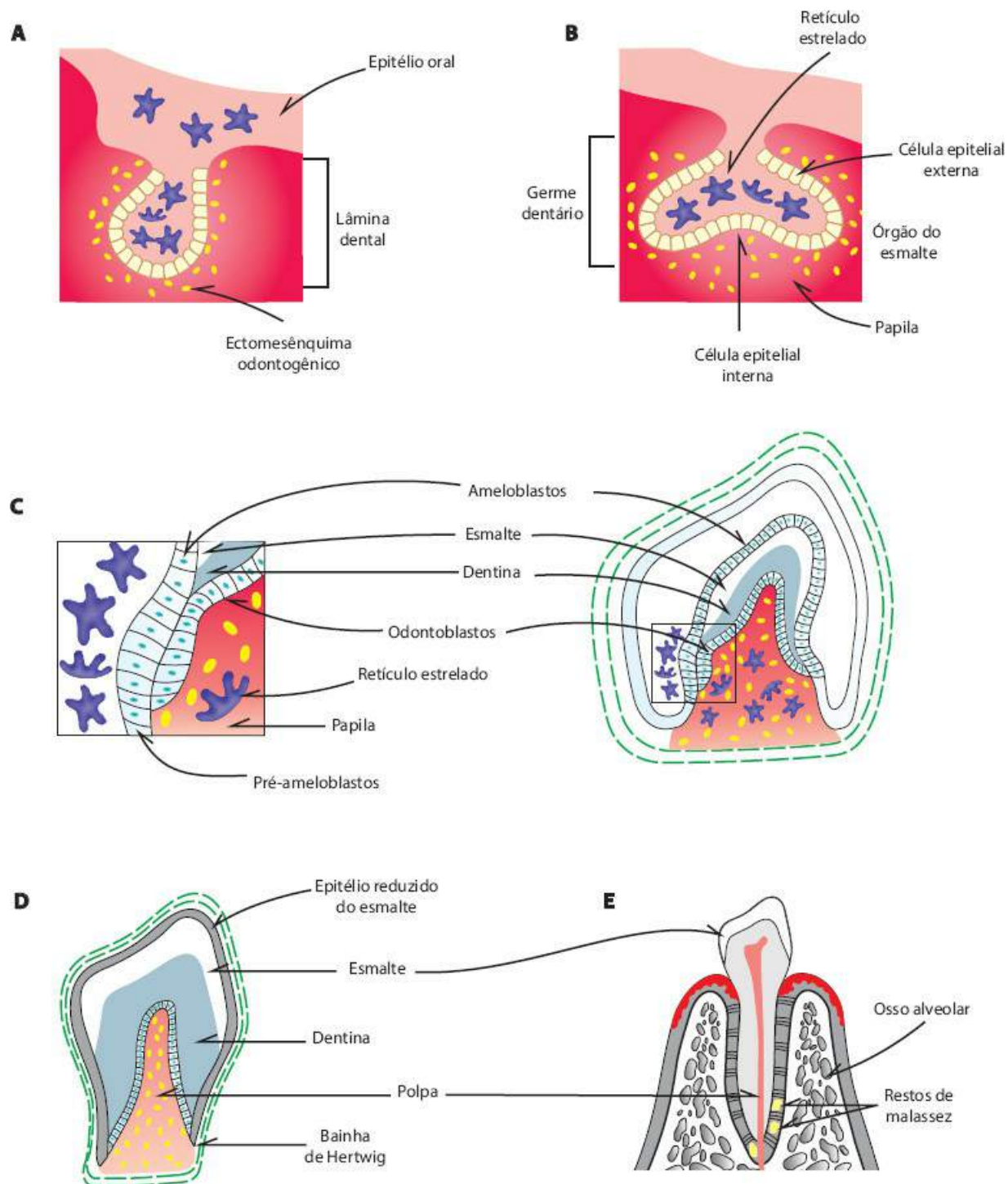



Figura 30.29 Esquema da embriogênese dentária.

O ameloblastoma tem capacidade de invasão e destruição locais. Metástases são raras, tendo como sede os pulmões. O tratamento de escolha consiste em excisão local da lesão. Os diferentes padrões histológicos não têm influência no comportamento biológico; contudo, na variante unicística (Figura 30.31E) o prognóstico é melhor do que o do ameloblastoma clássico, podendo o tumor ser tratado com simples enucleação.O ameloblastoma periférico ou extraósseo é incomum (menos de 10% de todos os ameloblastomas) e, provavelmente origina-se de restos da lâmina dental da mucosa oral ou do epitélio basal da mucosa superficial. Os aspectos morfológicos são semelhantes aos do ameloblastoma intraósseo, mas o comportamento biológico é mais favorável, com boa resposta ao tratamnento cirúrgico excisional e cura na grande maioria dos casos.

Quadro 30.7 Classificação dos tumores odontogênicos*	
I.	**Tumores do epitélio odontogênico**
A	1. Ameloblastoma
	2. Ameloblastoma maligno
	3. Carcinoma ameloblástico

B	Carcinoma odontogênico de células claras
C	Tumor odontogênico adenomatoide
D	Tumor odontogênico epitelial calcificante
E	Tumor odontogênico escamoso
II.	**Tumores do epitélio e do ectomesênquima odontogênico**
A	1. Fibroma ameloblástico
	2. Fibrossarcoma ameloblástico
B	Fibro-odontoma ameloblástico
C	Odontoameloblastoma
D	1. Odontoma composto
	2. Odontoma complexo
III.	**Tumor do ectomesênquima odontogênico**
A	Fibroma odontogênico
B	Tumor odontogênico de células granulares
C	Mixoma
D	Cementoblastoma

*Segundo a OMS (2005), modificada por Neville *et al*. (2009).

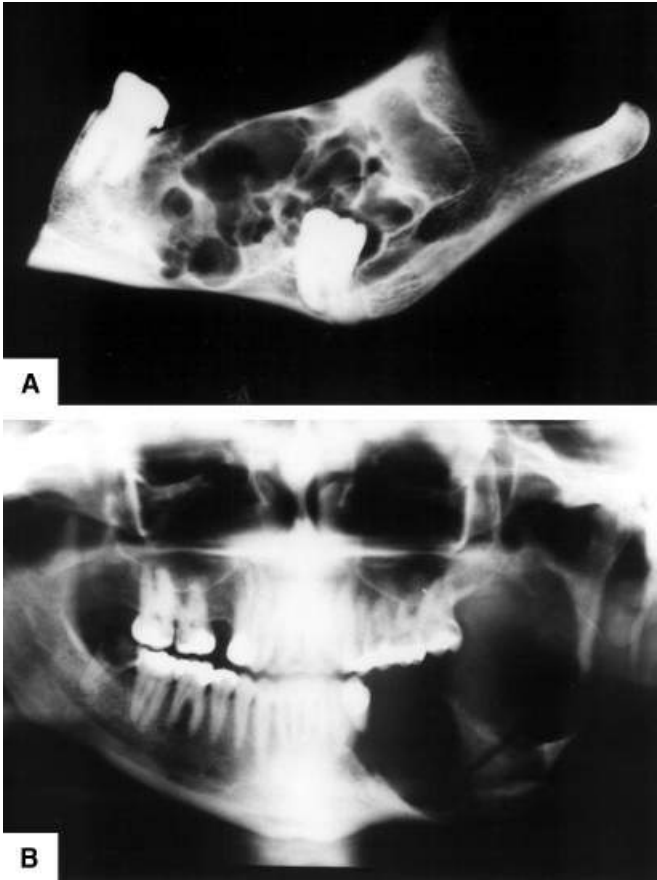



Figura 30.30 Ameloblastoma. **A.** Lesão multilocular, com aspecto clássico em “bolhas de sabão”. **B.** Lesão lítica unilocular extensa.

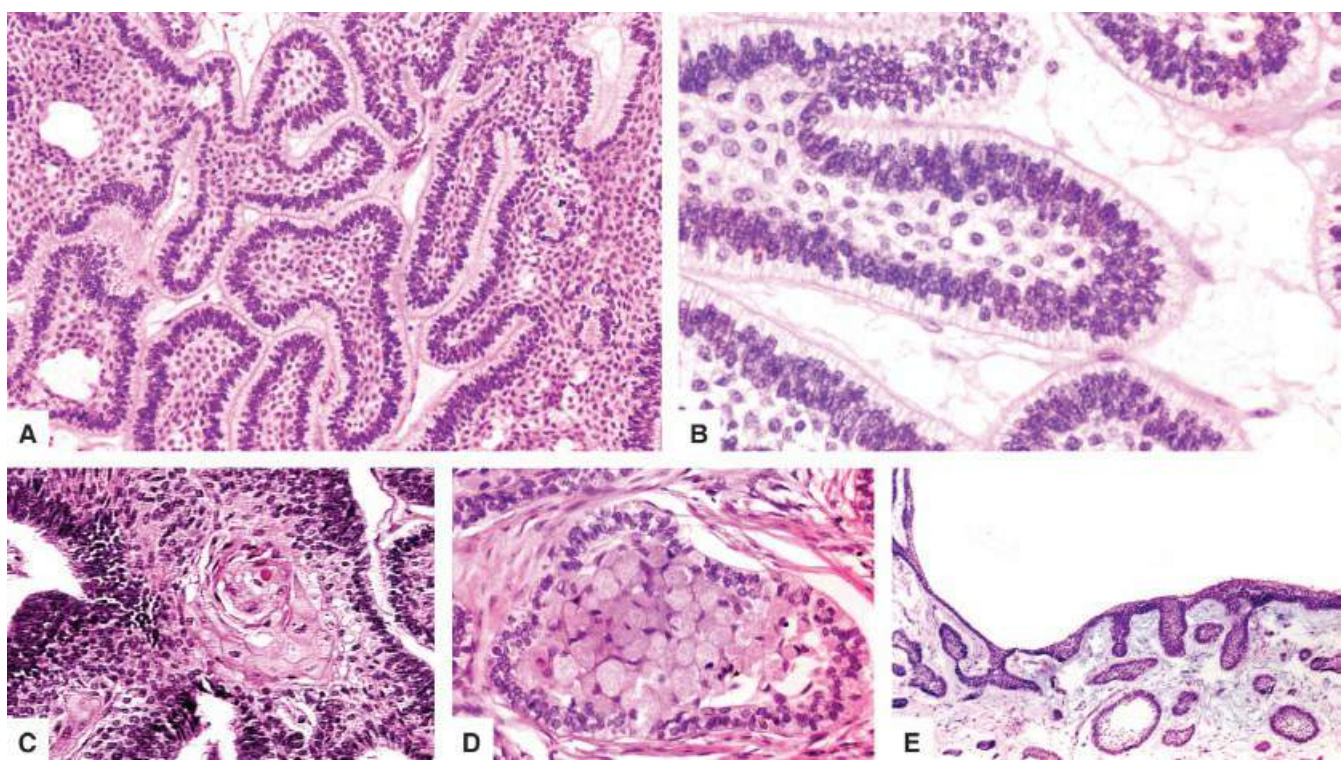



Figura 30.31 Ameloblastoma. **A.** Ilhotas e cordões anastomosados de células epiteliais em arranjo frouxo no centro e colunar na periferia. **B.** Vacuolização citoplasmática das células periféricas (polaridade reversa). **C.** Metaplasia escamosa central. **D.** Células com citoplasma amplo, granular e acidófilo. **E.** Tipo luminal ou cístico, com revestimento e ilhotas de epitélio ameloblástico na parede.

Ameloblastoma maligno e carcinoma ameloblástico são muito raros e de terminologia controversa. Ameloblastoma maligno corresponde ao tumor que tem características morfológicas de ameloblastoma típico tanto na lesão primária como nas metástases; carcinoma ameloblástico refere-se ao ameloblastoma que tem aspectos citomorfológicos de malignidade no tumor primário, no recorrente e nas metástases. O tumor caracteriza-se por ilhotas de epitélio ameloblástico de padrão infiltrativo, com pleomorfismo celular, variação de volume e hipercromasia nucleares, além de necrose e numerosas figuras de mitose (Figura 30.32). A lesão pode ter agressividade local, mas não origina metástases em todos os casos. Recentemente, foi descrita a mutação *BRAFV600E* no ameloblastoma, assim como acontece no melanoma e em outras neoplasias. Tal fato abre a possibilidade de tratamento da lesão com inibidores de BRAF.

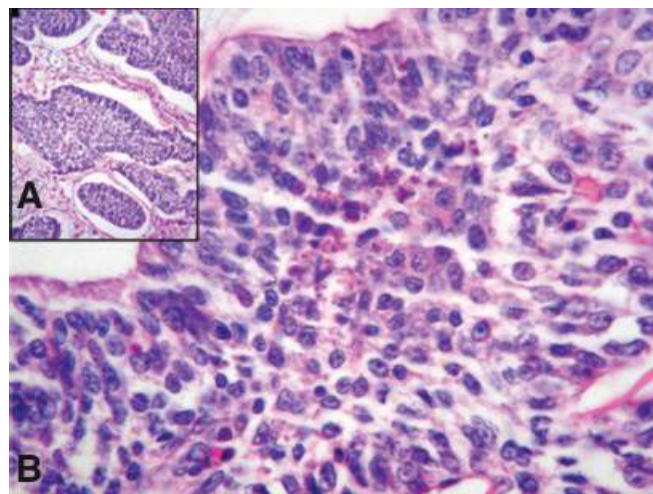



Figura 30.32 Carcinoma ameloblástico. **A.** Blocos de células com padrão histológico de ameloblastoma. **B.** Células atípicas, foco de necrose e figuras de mitose.

Tumor odontogênico de células claras

Descrito em 1985, o tumor odontogênico de células claras tem histogênese incerta, provavelmente odontogênica. Até o momento, são raros os casos documentados. Na maioria das vezes, a lesão é diagnosticada em indivíduos acima de 50 anos, tanto na mandíbula como na maxila. O tumor pode ser assintomático ou manifestar-se com dor, edema e aumento de volume local. Radiograficamente, apresenta-se como lesão radiolucente, uni ou multilocular, com bordas mal definidas. O exame microscópico mostra ninhos e cordões infiltrantes de células epiteliais em meio a estroma fibroso. As células têm citoplasma amplo, claro (Figura 30.33 A) ou levemente eosinófilo e dispõem-se em paliçada na periferia. Estudos histoquímicos e ultraestruturais mostram semelhanças com os ameloblastos pré-secretores, ricos em glicogênio (Figura 30.33 B). A imuno-

histoquímica mostra forte positividade para ceratinas de alto peso molecular (Figura 30.33 C). A lesão tem comportamento agressivo localmente. São comuns perfuração óssea e envolvimento dos tecidos moles ao diagnóstico, bem como tendência a recidiva. Pode haver metástases em linfonodos e pulmões. O tratamento é cirurgia radical.

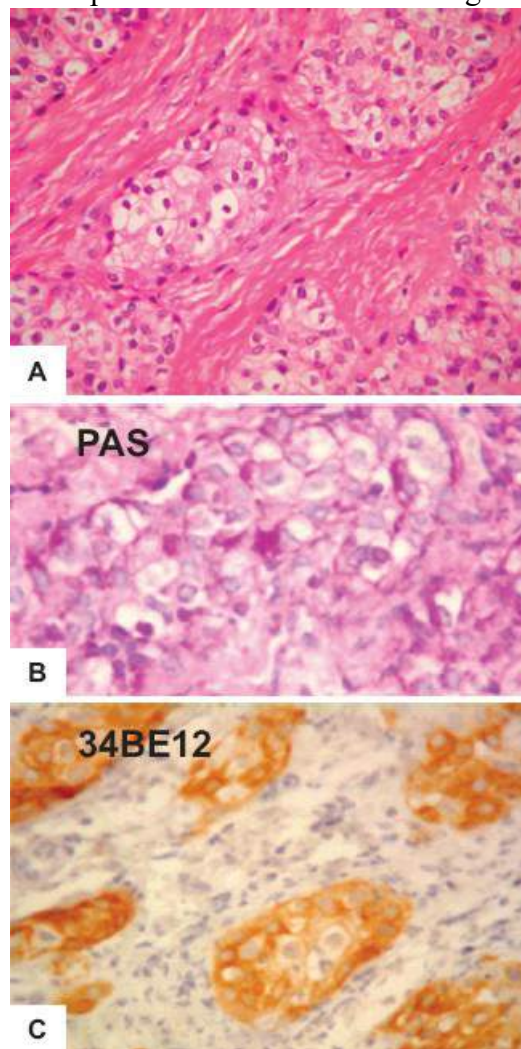



Figura 30.33 Tumor odontogênico de células claras. **A.** Ninhos infiltrantes em estroma fibroso, de células poligonais, com citoplasma amplo e claro devido à riqueza de glicogênio. **B.** Grânulos de glicogênio PAS positivos. **C.** Forte expressão de ceratina de alto peso molecular (34 BE12).

Tumor odontogênico adenomatoide

Representa 3 a 7% dos tumores odontogênicos e parece originar-se do órgão do esmalte, bem como de remanescentes da lâmina dental. O tumor é mais comum em jovens, em geral na segunda década de vida, localiza-se na porção anterior (2 maxila:1 mandíbula) e tem predileção para o gênero feminino, com relação 2:1. Trata-se de neoplasia geralmente pequena e assintomática. À radiografia, a lesão é radiolúcida, envolve a coroa do dente incluso, estende-se ao ápice da raiz (o que ajuda a diferenciá-la do cisto dentígero) e com frequência contém calcificações finas. Histologicamente, a lesão é bem delimitada por cápsula fibrosa com proliferação central de epitélio em estroma fibroso escasso. O epitélio tem arranjo trabecular, tubuloductal ou cribriforme, podendo apresentar estruturas rosetoides formadas por células cuboides ou colunares do tipo pré-ameloblastos, com tendência de polarização dos núcleos oposta à luz (Figura 30.34). As células produzem material eosinofílico fibrilar que pode ter propriedades tintoriais da substância amiloide. Podem estar presentes poucas e pequenas áreas de calcificação distrófica em forma de esférulas, as quais representam possivelmente esmalte abortivo, dentinoide ou cemento. O tumor odontogênico adenomatoide é benigno, e seu tratamento é conservador, com enucleação.

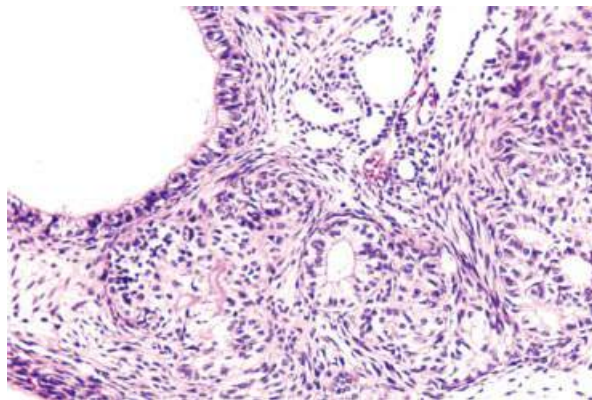



Figura 30.34 Tumor odontogênico adenomatoide. Estruturas epiteliais em arranjo ductal e glandular revestidas por células cuboides e colunares.

Tumor odontogênico epitelial calcificante

Também conhecido como tumor de Pindbord, é lesão rara (menos de 1% dos tumores odontogênicos) e de histogênese incerta. Contudo, com base na morfologia, sua origem provável é o estrato intermediário do órgão do esmalte. Não tem predileção quanto ao gênero, e a idade de acometimento situa-se entre a terceira e a quinta décadas. A maioria dos casos ocorre na mandíbula, na região de molar ou pré-molar. Os achados radiográficos são de imagem radiolucente, uni ou multiloculada, com margens em saca-bocados, contendo estruturas calcificadas de tamanho e densidade variados. Em geral, encontra-se associado a dente impactado. Histologicamente, é formado por células epiteliais poliédricas organizadas em ninhos ou cordões em meio a estroma fibroso. As células neoplásicas possuem citoplasma amplo e acidófilo, com limites nítidos e pontes intercelulares, e os núcleos podem ser pleomórficos e hipercromáticos, com nucléolo evidente. Existem ainda material amorfo e acidófilo extracelular do tipo amiloide, considerado produto de degeneração da lâmina basal, e/ou material semelhante a dentina ou cemento produzido pelas células tumorais (Figura 30.35); esse material sofre progressivamente calcificações concêntricas em forma de anéis (anéis de Liesegang), aspecto característico do tumor. O tratamento e o prognóstico são os mesmos do ameloblastoma. O índice de recorrência é baixo.

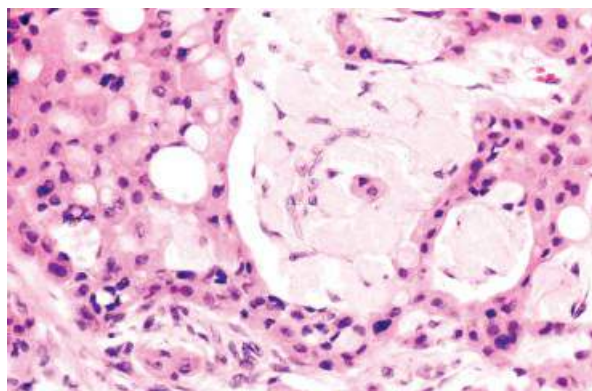



Figura 30.35 Tumor odontogênico epitelial calcificante. Células poliédricas com discreto pleomorfismo nuclear. Massas hialinas intercelulares do tipo amiloide.

Tumor odontogênico escamoso

Entidade rara, origina-se possivelmente de restos da lâmina dental ou talvez de restos epiteliais de Malassez. Aparece em larga faixa etária da primeira à sétima décadas), não tem predileção por gênero e pode surgir tanto na mandíbula como na maxila. O tumor é comumente assintomático, e os achados radiográficos são inespecíficos. Em geral, aparece como área radiolucente bem definida que se estende da porção lateral de uma ou mais raízes de um dente, uma vez que o tumor parece originar-se dentro do ligamento periodôntico justaposto à superfície lateral da raiz dentária. Histologicamente, a lesão é formada por massas sólidas de epitélio escamoso, bem diferenciado, sem atipias, em meio a estroma fibroso (Figura 30.36). Podem surgir ceratinização, vacuolização citoplasmática com formação de microcistos, estruturas globulares eosinofílicas que não se coram para substância amiloide e eventuais corpos laminados calcificados. O principal diagnóstico diferencial é com carcinoma escamoso, mas faltam no tumor odontogênico as atipias comuns deste último. Além disso, o carcinoma escamoso costuma originar-se do epitélio da mucosa oral e só se infiltra no osso secundariamente; dificilmente o carcinoma escamoso dá metástases em ossos gnatos, sítios próprios dos tumores odontogênicos. O tratamento varia desde simples curetagem até excisão conservadora e em bloco com extração dentária, dependendo do tamanho da lesão e do envolvimento dentário. O prognóstico é bom, sem recorrências.

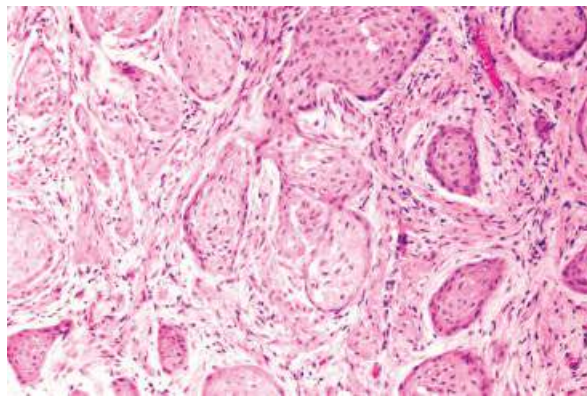



Figura 30.36 Tumor odontogênico escamoso. Ilhotas de epitélio escamoso em estroma fibroso.

Tumores odontogênicos mistos

Tumores odontogênicos mistos correspondem a um grupo de lesões híbridas de espectro amplo, que abrange desde anomalias do desenvolvimento até neoplasias verdadeiras, algumas de natureza ainda incerta. As lesões são formadas tanto por epitélio como por mesênquima odontogênico, em proporções e grau de maturação variados. Os principais tipos estão descritos a seguir.

Fibroma ameloblástico

Considerado um tumor misto verdadeiro, é composto por tecidos tanto epitelial como mesenquimal odontogênico, ambos de natureza neoplásica. Sua real incidência é difícil de ser precisada, uma vez que muitas dessas lesões podem representar a fase inicial de odontomas. Ao contrário do ameloblastoma, é mais frequente em jovens (primeira e segunda décadas), com discreta preferência pelo gênero masculino; 70% ocorrem na região posterior da mandíbula. O aspecto radiográfico é de lesão radiolucente, uni ou multilocular, com margens bem definidas, discretamente escleróticas, associada frequentemente a dente retido (Figura 30.37 A). O tumor é constituído por tecido mesenquimal composto por matriz frouxa, rica em células volumosas, com prolongamentos citoplasmáticos de padrão estrelado, semelhante ao da papila dentária primitiva. De permeio, encontra-se epitélio odontogênico disposto em cordões ou em forma de pequenos agrupamentos sólidos, com uma ou duas camadas de células colunares ou cuboides (Figura 30.37 B).

Cerca de 20% dos casos recorrem após remoção conservadora, recomendando-se excisão cirúrgica ampla. Nas recidivas, pode haver transformação sarcomatosa para fibrossarcoma ameloblástico. Este tumor pode surgir *de novo* ou representar, em metade dos casos, recorrência de um tumor previamente diagnosticado como fibroma ameloblástico ou fibro-odontoma ameloblástico. O fibrossarcoma ameloblástico é mais comum no gênero masculino (2:1) e em indivíduos em torno da terceira década, sendo mais frequente na mandíbula (75% dos casos). O exame radiográfico mostra imagem lítica destrutiva, de bordas mal definidas, sugestiva de lesão maligna. Histologicamente, o componente epitelial é benigno, e a porção mesenquimal é densamente celular, com evidente pleomorfismo e atipias de seus elementos, além de elevado índice mitótico. Dentina displásica e esmalte podem ser formados, merecendo, nesses casos, a denominação dentinossarcoma ameloblástico e fibro-odontossarcoma ameloblástico.

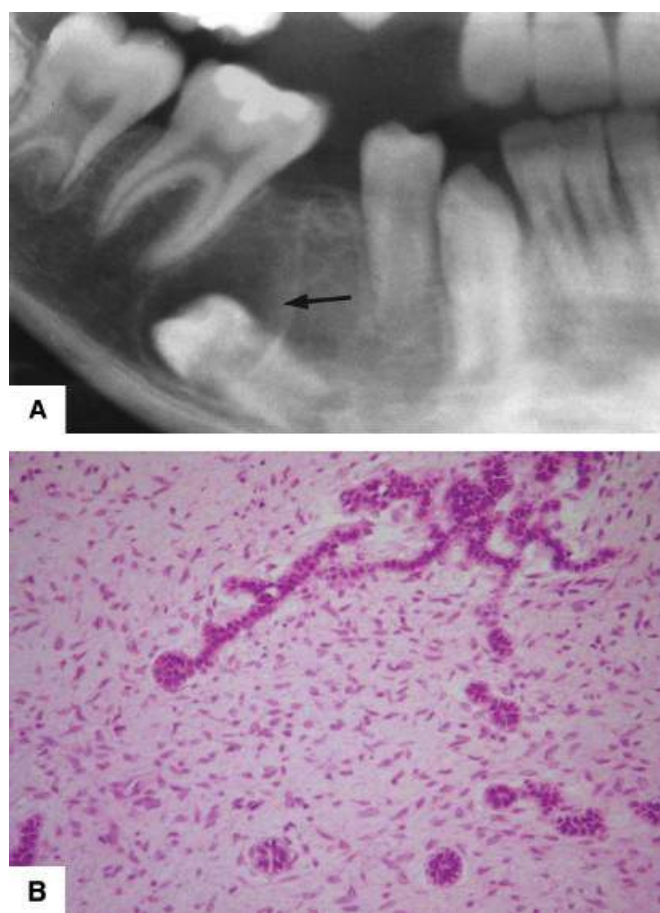



Figura 30.37 Fibroma ameloblástico. **A.** Lesão lítica com bordas discretamente escleróticas. Dente pré-molar inferior retido na profundidade (*seta*). **B.** Aspecto histológico, mostrando cordões anastomosados de epitélio odontogênico em estroma mixoide.

Fibro-odontoma ameloblástico

Trata-se de neoplasia rara que apresenta, simultaneamente, aspectos do fibroma ameloblástico e tecido dentário diferenciado como esmalte e dentina. O tumor ocorre geralmente em crianças, com discreta predileção pelo gênero masculino, e manifesta-se por falha ou retardo na erupção de um ou mais dentes. A lesão origina-se tanto na maxila como na mandíbula, sem predileção quanto à sede. O estudo radiográfico revela lesão radiolúcida, uni ou multilocular, com pequenas massas radiopacas no interior. Os limites são bem definidos e comumente se observa envolvimento de dente(s) retido(s) nas margens. Microscopicamente, encontra-se tecido ameloblástico de padrão plexiforme e folicular, contendo retículo estrelado. O estroma é frouxo e mixoide, semelhante ao da papila dentária, e apresenta áreas hialinizadas lembrando cemento, focos de calcificação e estruturas rudimentares parecidas com germes dentários contendo esmalte e dentina (pequenos odontomas) (Figura 30.38). O tratamento consiste em curetagem ou cirurgia conservadora. O prognóstico é semelhante ao do fibroma ameloblástico. Quando não é totalmente removido, pode haver recorrência, mas metástases não foram descritas.

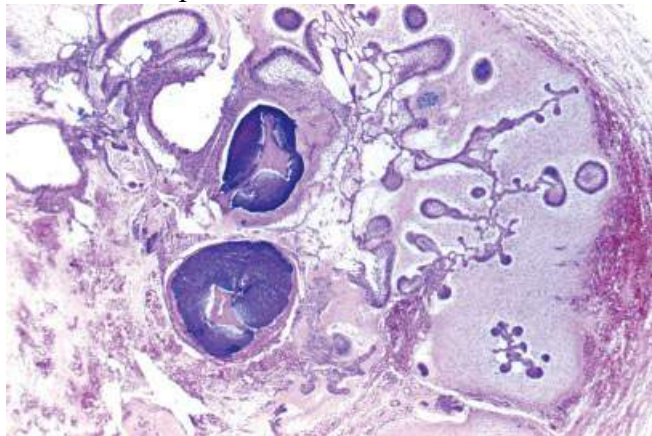



Figura 30.38 Fibro-odontoma ameloblástico. Tecido ameloblástico abundante, folicular e plexiforme, em mesênquima celular contendo estruturas rudimentares (diminutos odontomas).

Odontoma

Considerado mais anomalia do desenvolvimento ou hamartoma do que propriamente neoplasia verdadeira, o odontoma é o tumor odontogênico mais comum. A lesão aparece em geral na primeira ou segunda décadas de vida e não tem preferência quanto ao gênero. Muitas vezes assintomático, o odontoma é descoberto durante exames radiográficos de rotina. O tumor, que

pode atingir grandes dimensões e causar deformidade óssea, é formado por esmalte, dentina e quantidade variável de polpa dentária e cemento. Dependendo da organização desses componentes dentários, o odontoma pode ser dividido em dois tipos: (1) odontoma composto. Localiza-se preferencialmente na maxila anterior e apresenta-se radiograficamente em forma de lesões compostas por pequenas estruturas semelhantes a dentes. O exame histológico mostra que as pequenas estruturas são formadas por tecido mineralizado ordenado lembrando um pequeno dente. A capa de esmalte pode desaparecer com o processo de descalcificação, mas a polpa e as porções da coroa e da raiz são preservadas (Figura 30.39); (2) odontoma complexo. É mais comum na mandíbula, na região do terceiro molar. O aspecto radiográfico é de massa calcificada. Os componentes dentários, formados sobretudo por dentina madura e delgada camada de cemento na periferia, dispõem-se de maneira desordenada. De permeio, podem observar-se fendas deixadas pela remoção do esmalte durante a descalcificação. O tratamento consiste em excisão local simples, sendo o prognóstico excelente.

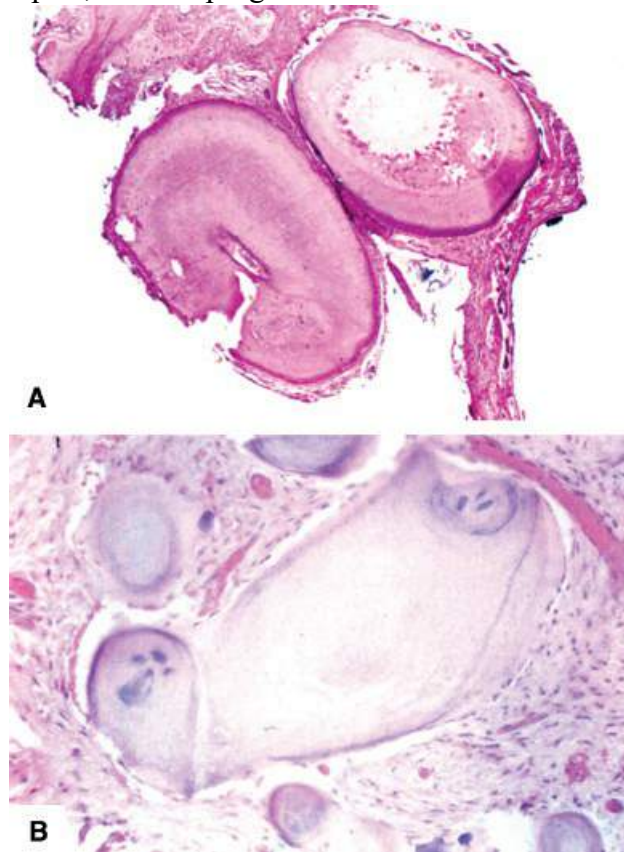



Figura 30.39 Odontoma composto (**A** e **B**). Pequenas estruturas mineralizadas em forma de dente.

Tumores do ectomesênquima odontogênico

Trata-se de tumores constituídos pelo ectomesênquima odontogênico, cujo epitélio pode fazer parte da lesão mas não parece ter papel ativo; os mais importantes estão descritos a seguir.

Fibroma odontogênico

Lesão pouco comum, o fibroma odontogênico surge em qualquer idade, porém jovens são os mais acometidos, com certa predileção pelo gênero feminino. O tumor ocorre tanto na maxila como na mandíbula e pode estar associado a dentes retidos. Reabsorção de raízes e perda de dentes são manifestações comuns. O estudo radiográfico mostra lesão bem definida, radiolucente, uni ou multilocular. Pode haver flocos radiopacos de permeio à lesão (Figura 30.40 A) e, às vezes, bordaesclerótica. Histologicamente, a lesão é fusocelular, fibroblástica, com células distribuídas em feixes ou em espiral, permeadas por estroma de padrão variável e espectral, podendo conter desde áreas predominantemente mixoides (designado como mixofibroma) até fibras colágenas ora finas, ora densamente compactadas e colagenizadas. De permeio, pode haver ninhos isolados ou mesmo cordões de epitélio odontogênico. Quando o componente epitelial é mínimo, o tumor é denominado fibroma odontogênico central do tipo simples (Figura 30. 40 B); quando é exuberante, com padrão mais complexo, é chamado fibroma odontogênico central do tipo celular ou rico em epitélio (Figura 30.41 A). Qualquer um dos tipos pode conter focos de calcificação distrófica ou mesmo material dentinoide ou semelhante ao cemento (Figura 30.40 B). Raramente, pode associar-se a granuloma de células gigantes (Figura 30. 41 B). O tratamento pode ser enucleação ou curetagem. O prognóstico é bom em ambos os tipos morfológicos.

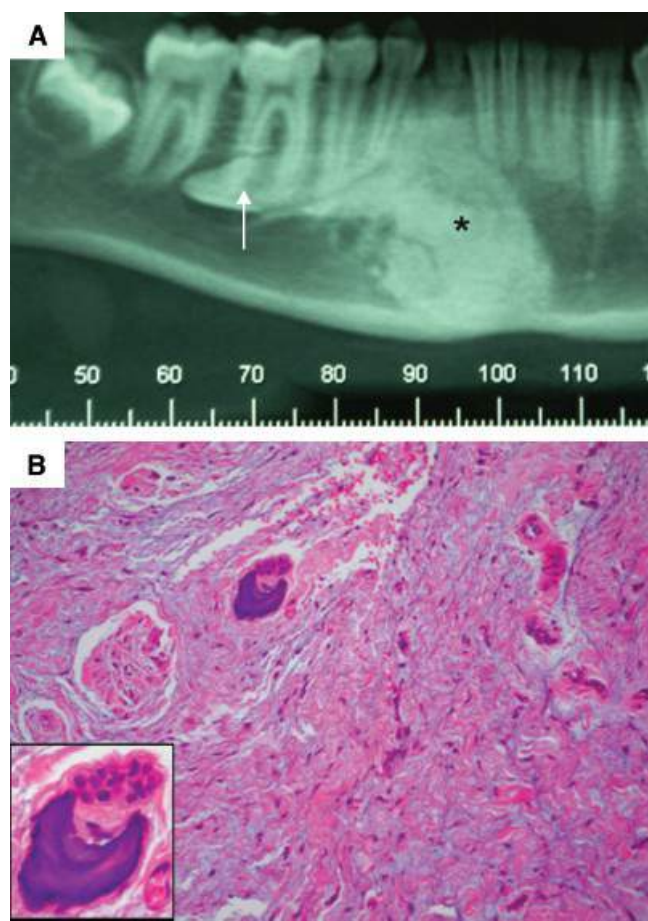



Figura 30.40 Fibroma odontogênico. **A.** Imagem radiodensa granular (asterisco). Dente incluso em posição transversa (*seta*). **B.** Fibroma odontogênico tipo simples. Estroma fibromixoide abundante, pouco celular, com esférula de material calcificado de padrão cementoide justaposta à ilha de epitélio odontogênico (detalhe).

Mixoma odontogênico

Acredita-se que o tumor se origine do ectomesênquima odontogênico da papila dentária. Constitui cerca de 6% dos tumores odontogênicos, com incidência de 0,07 casos por milhão de pessoas por ano. É encontrado preferencialmente nas segunda e terceira décadas de vida e tem discreta predileção para o gênero feminino. Origina-se, preferencialmente, na porção posterior da mandíbula e na região pré-molar damaxila. Lesões volumosas estão associadas a dor e assimetria da área afetada. O estudo radiográfico mostra lesão radiolucente, uni ou multilocular, algumas vezes apresentando imagem em “teia de aranha”. O exame macroscópico, em geral, mostra tumor com aspecto gelatinoso, podendo conter pequenos cistos (Figura 30.42 A). A microscopia exibe lesão formada por fibroblastos ramificados imersos em abundante estroma conjuntivo frouxo, mixoide, rico em glicosaminoglicanos ácidos (Figura 30.42 B). O mixoma não é encapsulado e recidiva em certos casos, porém não origina metástases. O tratamento para lesões pequenas é a curetagem, mas em lesões grandes é necessária ressecção extensa.

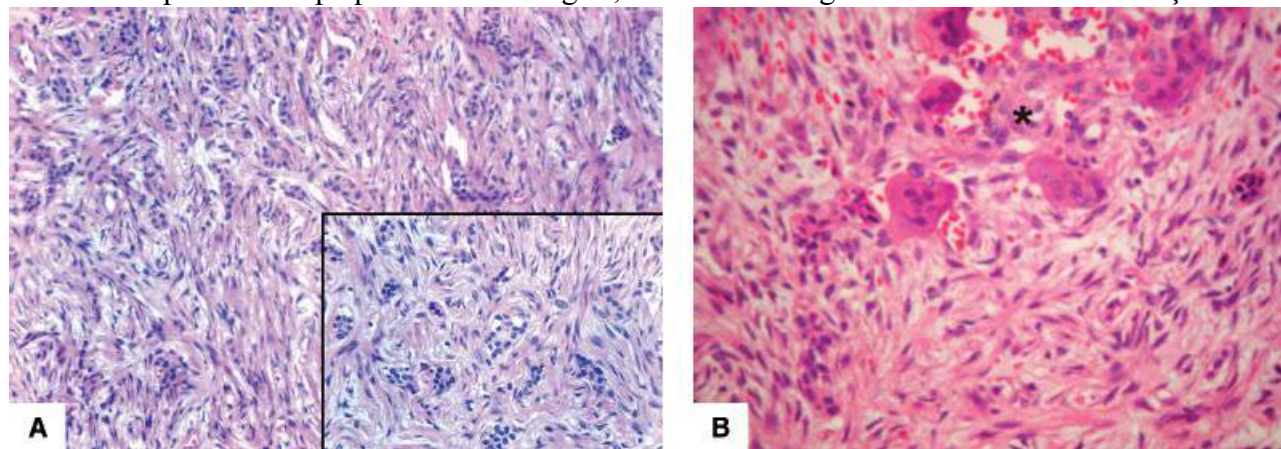



Figura 30.41 Fibroma odontogênico celular. **A.** Lesão com estroma mais celular, fusiforme, com discreta colagenização, tendo de permeio cordões de epitélio odontogênico (*detalhe*). **B.** Granuloma de células gigantes associado (asterisco).

Cementoblastoma (cementoma)

O cementoblastoma ou cementoma verdadeiro é considerado pela OMS um tumor benigno do ectomesênquima odontogênico. A lesão surge preferencialmente em jovens, sem predileção quanto ao gênero. Pela expansão tumoral, pode provocar dor e deformidade óssea. Os achados radiográficos são característicos e consistem em massa densa calcificada,

relacionada intimamente com a raiz dentária, com zona marginal radiolúcida, situada geralmente na região do primeiro molar inferior. Histologicamente, encontram-se massas espessas trabeculadas, mineralizadas, contendo lacunas e linhas basofílicas de reversão, de permeio a tecido vascularizado contendo numerosos cementoblastos. Exceto pela fusão à raiz do dente, o aspecto microscópico simula osteoblastoma. O tratamento consiste em extração cirúrgica do dente afetado com a massa calcificada. O prognóstico é bom, mas recorrências têm sido descritas.

Cistos odontogênicos

Os cistos odontogênicos são de dois tipos: cistos de desenvolvimento e cistos inflamatórios. O Quadro 30.8 mostra a classificação desses cistos de acordo com a OMS (2005), com modificações segundo Neville *et al*. (2009). O ceratocisto odontogênico e o cisto odontogênico calcificante são catalogados pela OMS (2005) como tumores odontogênicos benignos, mas esta posição é controversa na literatura. Neste capítulo, tais lesões são classificadas como cistos de desenvolvimento. Na maioria das vezes, os cistos de desenvolvimento originam-se do epitélio odontogênico, o qual pode ser derivado do germe dentário, do folículo pericoronário, de remanescentes de Malassez ou da lâmina dentária. O diagnóstico de cisto odontogênico depende dos achados morfológicos, dos dados clínicos e dos elementos radiográficos. Aqui, serão descritos apenas os tipos mais comuns.

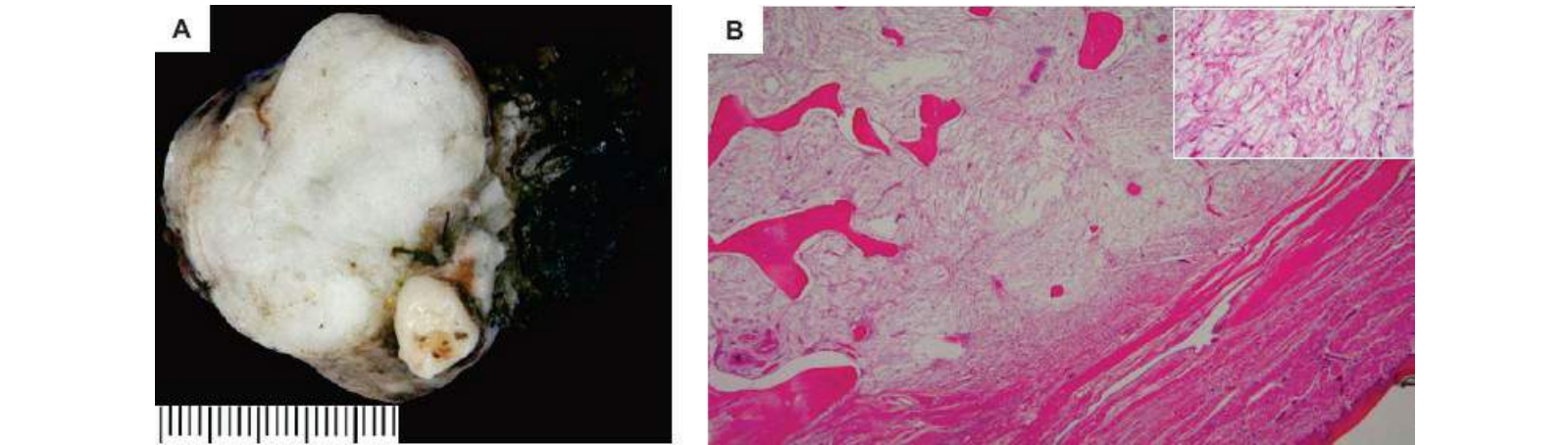



Figura 30.42 Mixoma odontogênico. **A.** Tumor comprometendo maxila e palato duro, brancento, lobulado, firme-elástico com microcistos esparsos de aspecto gelatinoso. **B.** Tumor bem delimitado, não encapsulado, composto por tecido frouxo de padrão mixoide. A lesão preenche os espaços medulares entre as traves ósseas e se estende aos tecidos moles adjacentes. Detalhe: Fibroblastos alongados e ramificados ou "estrelares" e delicadas fibrilas colágenas.

Quadro 30.8 Classificação dos cistos odontogênicos*
Cistos de desenvolvimento
Cisto dentígero
Cisto de erupção
Ceratocisto odontogênico
Cisto gengival da infância
Cisto gengival do adulto
Cisto periodontal lateral
Cisto odontogênico calcificante
Cisto odontogênico glandular
Cistos inflamatórios
Cisto periapical (radicular)
Cisto periapical (radicular) residual
Cisto bucal de bifurcação

*Segundo a OMS (2005), modificada por Neville *et al*. (2009).

Cisto dentígero (folicular)

Também denominado cisto folicular, o cisto dentígero é o cisto de desenvolvimento mais frequente, representando cerca

de 20% dos cistos epiteliais dos maxilares. A lesão origina-se da separação do folículo ao redor da coroa, isto é, resulta do acúmulo de líquido entre o epitélio reduzido do órgão do esmalte e a coroa de dente incluso permanente, sobretudo o terceiro molar e o canino. A lesão surge mais em indivíduos com 10 a 30 anos, com discreta predileção no gênero masculino. O cisto pode ser assintomático ou manifestar-se por ausência de um dente permanente. Os achados radiográficos mostram radiolucência cística unilocular envolvendo a coroa de um dente que não sofreu erupção (Figura 30.43 A). Outras vezes, associa-se a odontoma complexo ou a dente supranumerário. O cisto dentígero pode provocar assimetria por expansão óssea, deslocamento ou reabsorção de dentes. Os achados histológicos isoladamente são indistintos daqueles dos demais cistos odontogênicos e consistem em formação cística revestida por epitélio estratificado escamoso plano, não ceratinizado, de espessura variada (Figura 30.43 B). Pode haver áreas focais com células mucosas (Figura 30.43 C); raramente, apresenta células cilíndricas ciliadas. A cápsula é formada por tecido conjuntivo fibroso com infiltrado inflamatório de intensidade variada. O tratamento consiste em marsupialização ou enucleação completa com remoção do dente envolvido. Raramente, pode associar ao desenvolvimento de ameloblastoma. Transformação carcinomatosa é pouco comum.

Cisto de erupção

Também denominado hematoma de erupção, o cisto de erupção resulta da separação do folículo dentário da coroa de um dente decíduo em erupção, formando uma bolsa entre os tecidos moles e o osso alveolar acima. Em geral, o cisto manifesta-se antes dos 10 anos de idade. Clinicamente, apresenta-se como lesão nodular de coloração arroxeada devida a hemorragia (Figura 30.44). O exame histológico mostra parede cística revestida por delgada camada de epitélio estratificado pavimentoso não ceratinizado. O tratamento consiste em excisão simples da parede do cisto para possibilitar a erupção do dente, uma vez que isso não ocorreu espontaneamente.

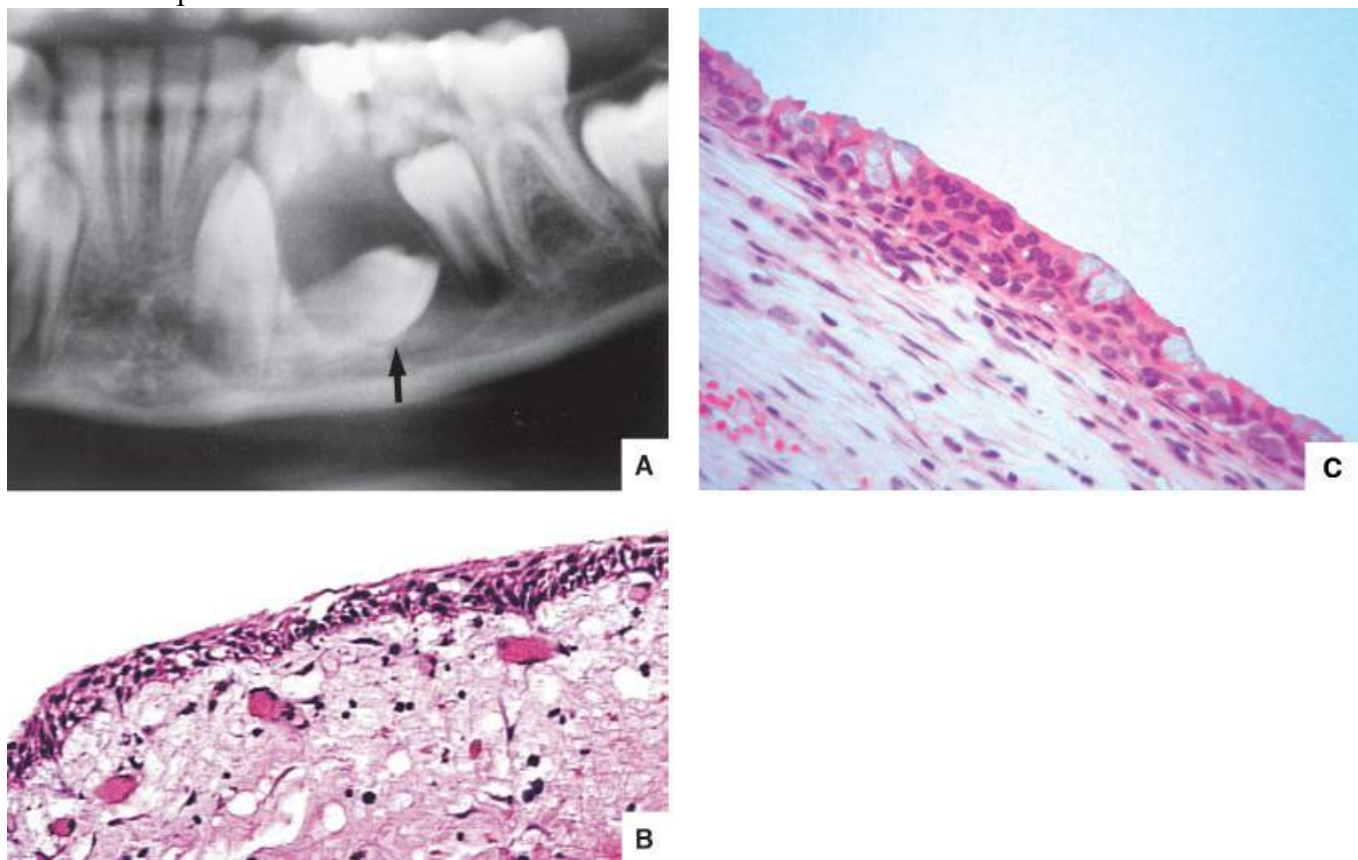



Figura 30.43 Cisto dentígero. **A.** Lesão radiolúcida envolvendo a coroa do primeiro pré-molar E, com o dente incluso (*seta*). **B.** Parede cística revestida por epitélio estratificado escamoso plano, não ceratinizado. **C.** Células mucosas no epitelio de revestimento do cisto.

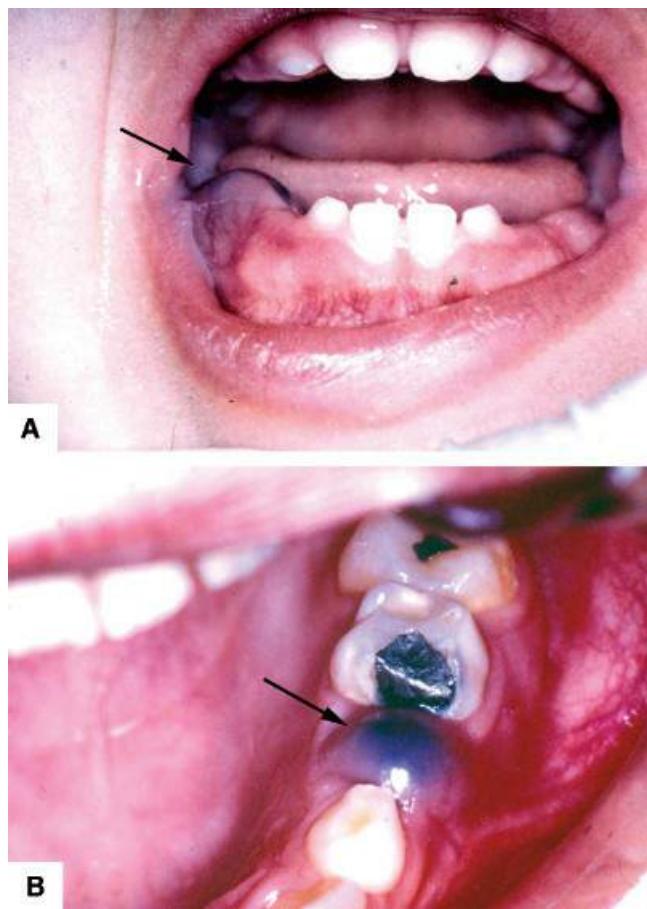



Figura 30.44 Cisto de erupção. **A.** Região do primeiro molar inferior D (*seta*). **B.** Região do primeiro pré-molar superior D (*seta*). Neste, devido à coleção de sangue, a lesão é denominada “hematoma de erupção”. (Cortesia da Dra. Ana Amstalden Franco, Campinas-SP.)

Ceratocisto odontogênico

Por seus aspectos histológicos e seu comportamento biológico, o ceratocisto odontogênico é considerado uma forma distinta de cisto de desenvolvimento. Segundo a OMS (2005), é catalogado como neoplasia cística benigna, sendo denominado tumor odontogênico ceratocístico, designação decorrente da existência de alteração genômica própria de processos neoplásicos. Contudo, alterações gênicas foram documentadas em apenas algumas lesões. Ao lado disso, são poucos os estudos sobre o assunto, e não há comprovação de que tais alterações sejam exclusivas desse tipo de cisto odontogênico. Assim sendo, não se justifica, para muitos estudiosos, mudá-lo de categoria. Acredita-se que a lesão origine-se de remanescentes da lâmina dentária. O cisto é encontrado em qualquer idade, mas principalmente na segunda década e com certa predileção pelo gênero masculino. Lesões grandes podem provocar dor, edema local e drenagem de material pastoso. Em geral, manifesta-se como lesão única; quando múltiplo, faz parte da síndrome de Gorlin (carcinoma nevoide de células basais). Radiograficamente, aparece como lesão radiolucente, uni ou multiloculada, localizada preferencialmente na região posterior da mandíbula e da maxila. Ao microscópio, o cisto é revestido por epitélio estratificado pavimentoso paraceratinizado (Figura 30.45 A), com espessura delgada e uniforme, contendo poucas camadas de células, além de camada basal com núcleos hipercromáticos e polarizados. Interface plana entre o epitélio e a cápsula é achado frequente e importante no diagnóstico. Cistos satélites são encontrados sobretudo nos pacientes com a síndrome do carcinoma basocelular nevoide. Quando a lesão contém grânulos de cerato-hialina e lâminas córneas na superfície ou na luz, é denominada cisto odontogênico ortoceratinizado (Figura 30.45 B). O cisto ortoceratinizado tem melhor prognóstico do que o ceratocisto e não é mais considerado uma variante deste último. O tratamento consiste em curetagem ampla ou ressecção cirúrgica que assegure remoção total do epitélio, pois há recidiva da lesão em até 30% dos casos. Apesar do alto índice de recorrência e do crescimento destrutivo local, o prognóstico é bom; transformação carcinomatosa é muito rara.

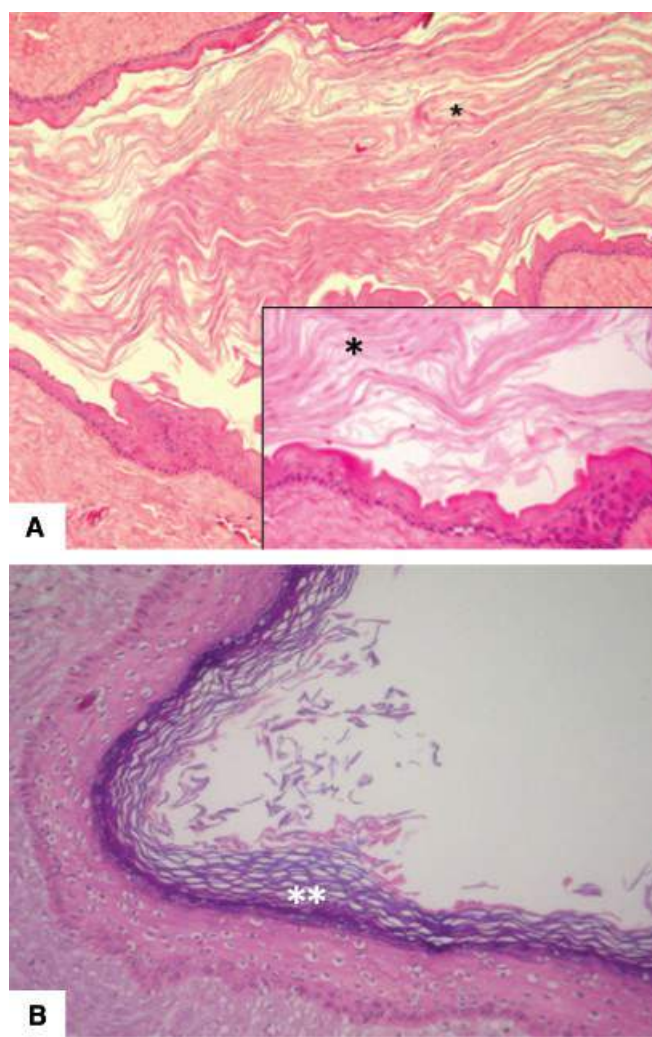



Figura 30.45 Ceratocisto odontogênico. **A.** Parede cística revestida por epitélio estratificado pavimentoso e material córneo contendo núcleos (paraceratótico*). **B.** As células escamosas do epitélio de superfície do cisto contêm grânulos basófilos de cerato-hialina (ortoceratótico**).

Cisto odontogênico calcificante

O cisto odontogênico calcificante, ou cisto de Gorlin, é também catalogado pela OMS como tumor benigno originado no epitélio odontogênico com o ectomesênquima odontogênico. Denominado tumor odontogênico calcificante cístico na classificação da OMS (2005), é amplamente considerado um cisto odontogênico. Consiste em lesão pouco comum que pode associar-se a outros tumores odontogênicos, sobretudo o odontoma. O cisto é mais frequente nas segunda ou terceira décadas de vida e não tem predileção quanto ao gênero. Na sua forma central ou intraóssea, ocorre preferencialmente na região dos dentes caninos ou incisivos, tanto na maxila como na mandíbula. A imagem radiográfica é de lesão cística unilocular, radiolucente, bem delimitada, podendo apresentar estruturas calcificadas. É comum associar-se a dente retido, geralmente canino (Figura 30.46). Histologicamente, a parede cística é revestida por epitélio odontogênico de espessura variada, cuja camada basal é formada por células cuboides ou colunares, semelhantes a ameloblastos. As camadas superiores mostram-se frouxamente conectadas e lembram o retículo estrelado. Há ainda número variável de células “fantasmas”, isoladas ou agrupadas, formando massas acidófilas com calcificação frequente (Figura 30.47). A natureza da célula “fantasma” é controversa. Alguns acreditam que represente necrose de coagulação; para outros, trata-se de uma forma aberrante de ceratinização do epitélio odontogênico. O tratamento consiste em excisão cirúrgica simples. O prognóstico é bom.

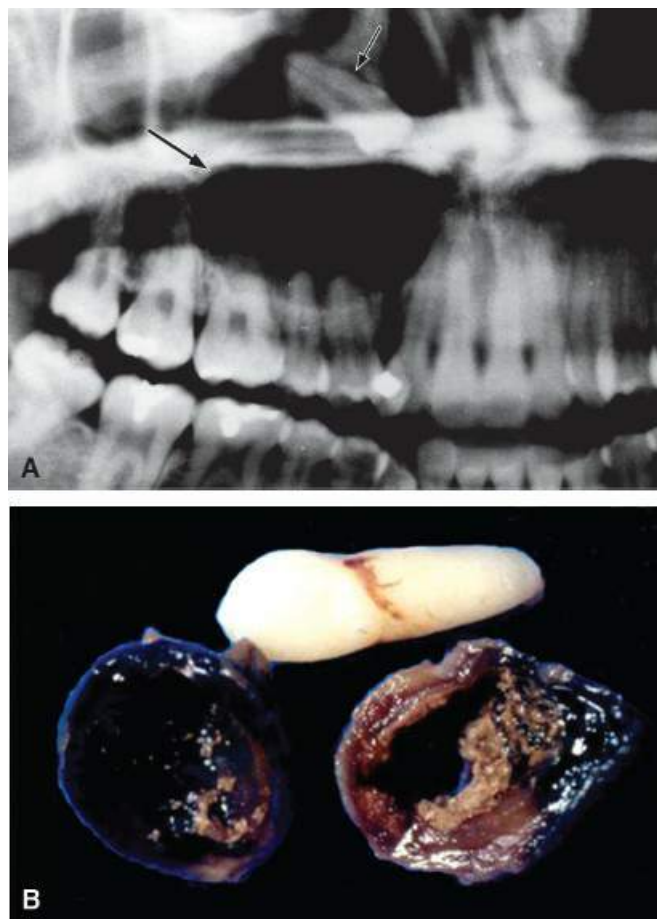



Figura 30.46 Cisto odontogênico calcificante. **A.** Lesão lítica radiolúcida (seta maior) com dente canino superior retido (*seta menor*). **B.** Peça cirúrgica correspondente.

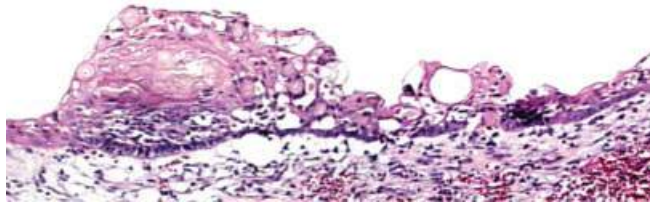



Figura 30.47 Cisto odontogênico calcificante. Epitélio de revestimento de padrão ameloblástico, com aglomerados de células acidófilas, sem núcleo, ou "células fantasmas".

Cisto periodontal lateral

O cisto periodontal lateral aparece à radiografia como lesão policística e com configuração multilocular lembrando "cacho de uva" à macroscopia. Trata-se de cisto odontogênico de desenvolvimento mais raro, com aspecto clínico-morfológico distinto de outros cistos que se originam nessa mesma localização (ao longo da porção lateral da superfície da raiz do dente). Em geral, a lesão é assintomática e detectada em exames radiográficos por outra causa. O cisto acomete indivíduos adultos, mais comumente entre a quinta e sétima décadas da vida e se forma na região de premolar, canino e incisivo lateral, tanto na mandíbula como na maxila. O exame microscópico mostra cavidades revestidas por uma ou mais camadas de epitélio escamoso cuboidal ou plano, associadas a múltiplas áreas de espessamento nodular. Os nódulos contêm células cuboidais distribuídas em "redemoinhos", além de focos de células claras, ricas em glicogênio (Figura 30.48).

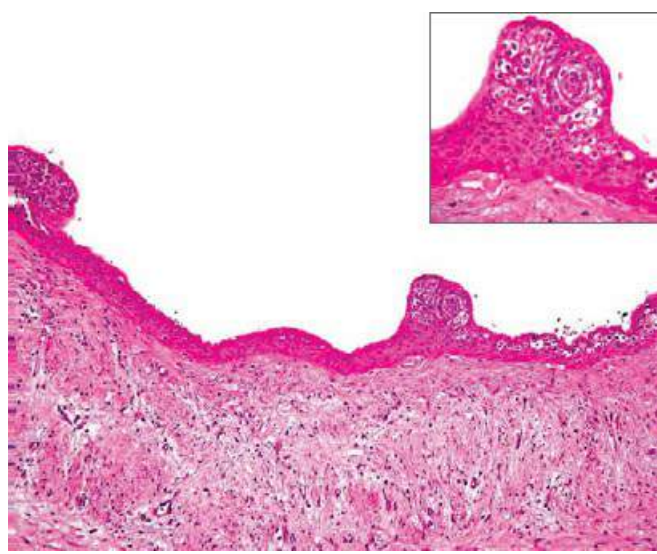



Figura 30.48 Cisto periodontal lateral. Cavidade cística revestida por epitélio escamoso com áreas de espessamento nodular e arranjo celular em redemoinhos (*detalhe*). Notar células claras, ricas em glicogênio.

Cistos epiteliais inflamatórios

O principal cisto inflamatório é o *cisto radicular*, que resulta de necrose pulpar secundária a traumatismo ou cárie. O *cisto residual* resulta de curetagem incompleta de cisto radicular após extração do dente envolvido. O *cisto paradentário inflamatório* associa-se a inflamação na junção epitelial, na porção esmalte/cemento de um dente semi-incluso. O aspecto histológico é o mesmo em todos os cistos inflamatórios e consiste em lesão revestida por epitélio escamoso plano. Este pode apresentar hiperplasia secundária à inflamação, além de intenso infiltrado de mononucleares (Figura 30.49). Corpos hialinos de Rushton e cristais de colesterol podem ser ocasionalmente encontrados. O tratamento consiste em curetagem ou enucleação da lesão. O prognóstico é bom.

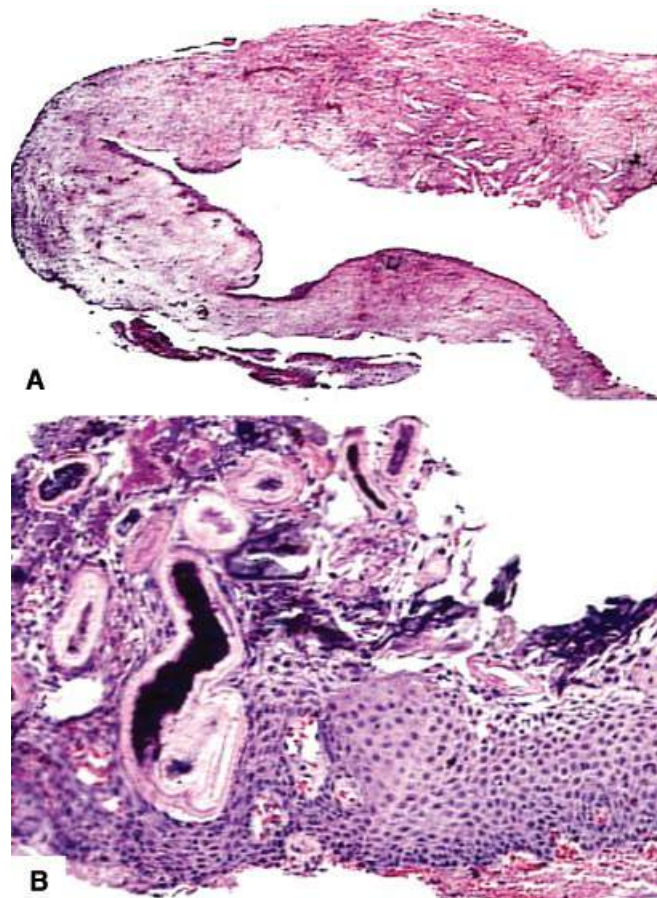



Figura 30.49 Cisto radicular. **A.** Parede cística fibrosa revestida por epitélio estratificado pavimentoso. Áreas hemorrágicas com fendas de colesterol. **B.** Corpos hialinos calcificados no epitélio (corpos de Rushton).

Tumores osteogênicos

Fibroma cemento-ossificante

Trata-se de lesão bem delimitada e ocasionalmente encapsulada, formada por tecido fibroso com quantidade variada de tecido calcificado, lembrando osso (fibroma ossificante), cemento (fibroma cementificante, Figura 30.50) ou ambos (fibroma cemento-ossificante, Figura 30.51). A lesão ocorre preferencialmente em mulheres (5:1), entre a terceira e a quarta décadas,

sendo a região de pré-molar da mandíbula a mais atingida. Lesões volumosas podem resultar em assimetria facial, dor e parestesia. A imagem radiográfica é de lesão bem definida, unilocular, radiolucente, embora contendo calcificações radiopacas em quantidade variável. As bordas podem mostrar esclerose decorrente de proliferação óssea reacional. Histologicamente, a lesão é bem delimitada do tecido ósseo adjacente por cápsula fibrosa (Figura 30.51 A), formada por estroma fusocelular com celularidade variável, contendo material calcificado em forma de trabéculas de osteoide ou esférulas basófilas do tipo cemento (Figura 30.51 B). O tratamento consiste em enucleação simples, facilitada pela boa delimitação do tumor; lesões volumosas e com grande destruição óssea necessitam de ressecção cirúrgica ampliada. O prognóstico é bom, praticamente sem recorrências; transformação maligna não é descrita.

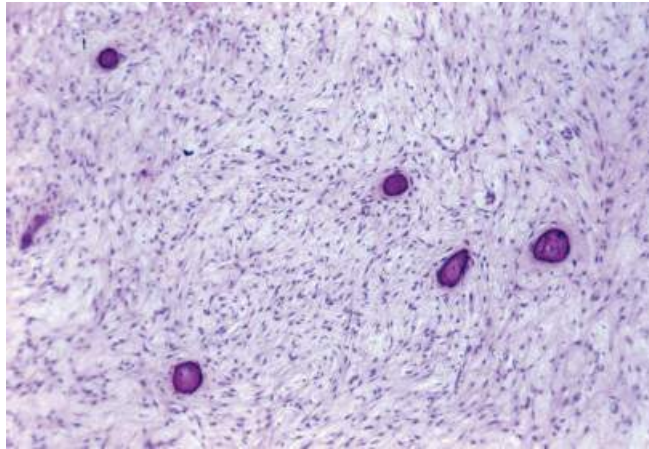



Figura 30.50 Fibroma cementificante. Lesão fusocelular frouxa, contendo esférulas basófilas do tipo cemento.

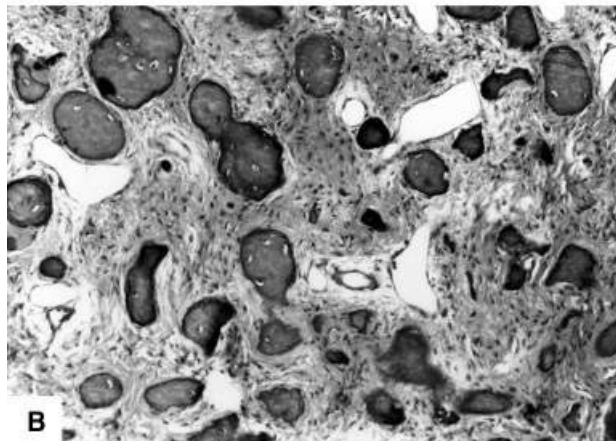
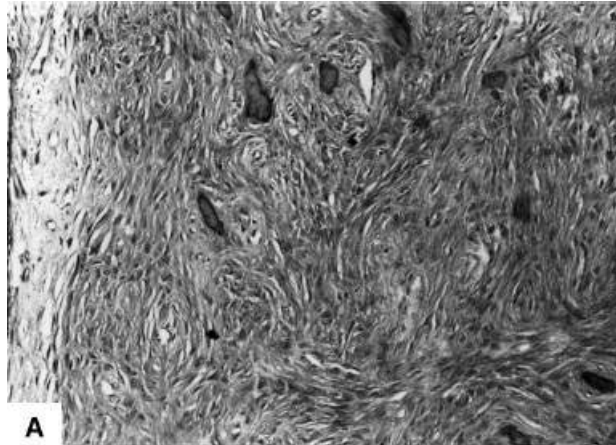



Figura 30.51 Fibroma cemento-ossificante. **A.** Lesão bem delimitada por cápsula fibrosa. **B.** Trabéculas ósseas e de cemento e estroma fibroso moderadamente celular.

Lesões ósseas não neoplásicas

A seguir serão abordadas as principais lesões pseudotumorais que envolvem os ossos gnatos.

Displasia fibrosa

Na maioria das vezes, a displasia fibrosa limita-se a um único osso (forma monostótica); mais raramente, compromete vários ossos (forma poliostótica) ou encontra-se associada à síndrome de McCune-Albright (ver também Capítulo 27). Os ossos craniofaciais, principalmente os maxilares, são comumente afetados. A doença manifesta-se clinicamente sobretudo nas primeira e segunda décadas e não tem predileção quanto ao gênero. Aumento de volume na área afetada é a manifestação mais comum; às vezes, surge dor. Entre os achados de imagens, o mais característico é o aspecto radiopaco em “vidro fosco”; as

margens não são bem definidas, o que dificulta a determinação dos seus limites (Figura 30.52).

Microscopicamente, encontram-se trabéculas de osso imaturo em arranjo curvilíneo, lembrando tipos do alfabeto chinês, em meio a estroma fibroso vascularizado, ora frouxo, ora mais colagenizado, com densidade celular variada de células fusiformes do tipo fibroblastos. Pode haver maturação do tecido ósseo, denotada por lamelação das traves, que é observada geralmente em lesões antigas (Figura 30.53). O tecido ósseo é considerado de origem metaplásica e, portanto, não é evidente a orla de osteoblastos ativos que normalmente envolve as trabéculas, exceto em áreas de tecido ósseo regenerativo secundárias a microfraturas. Muitas vezes, o tratamento esbarra na dificuldade de remoção completa das lesões, já que são difusas. Cerca de 20 a 50% dos pacientes apresentam recidiva pós-cirúrgica. Irradiação é contraindicada devido ao risco de transformação sarcomatosa.

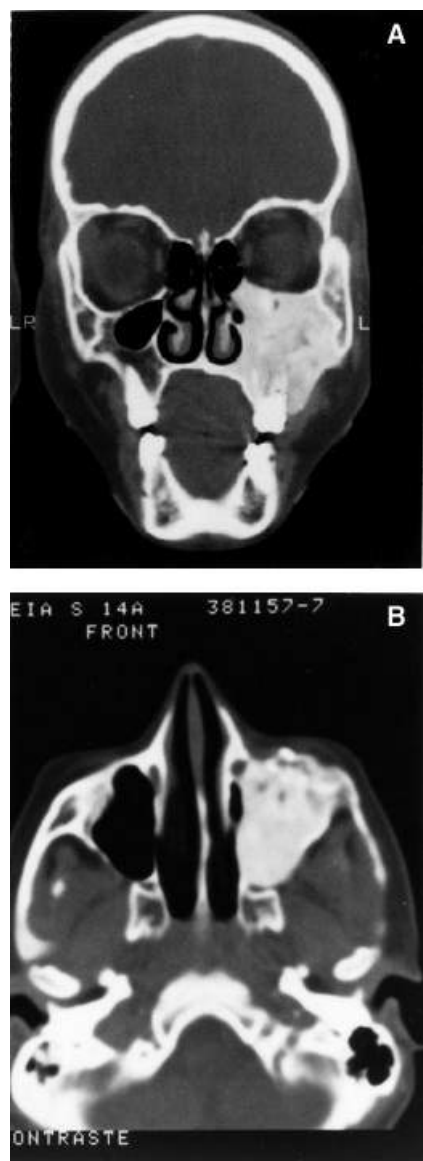



Figura 30.52 Displasia fibrosa (A e B). Tomografia computadorizada com imagem em "vidro fosco" ocupando o maxilar esquerdo.

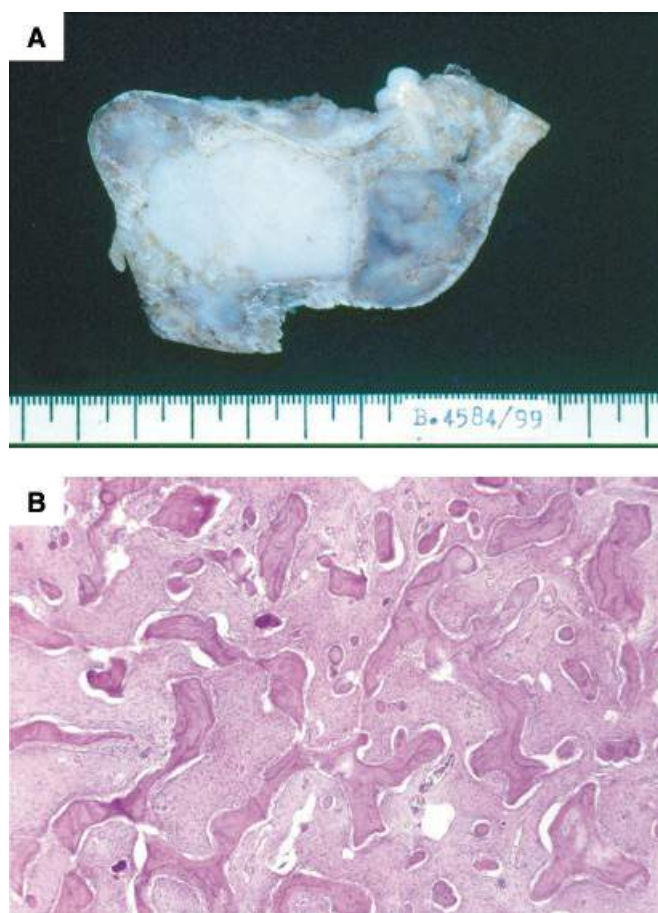



Figura 30.53 Displasia fibrosa. **A.** Lesão branco-acinzentada extensa na medular da mandíbula, de limites irregulares, com alargamento e deformidade óssea. **B.** Trabéculas ósseas curvilíneas sem osteoblastos em meio a estroma fibroso vascularizado.

Displasia cemento-óssea

Trata-se de lesão fibro-óssea de origem indeterminada, encontrada comumente na prática médico-odontológica. Segundo os achados clínicos e radiográficos, há três subtipos da lesão: periapical, focal e florida. Estudos radiográficos e morfológicos indicam que essas lesões tendem a sofrer maturação. Lesões recentes são radiolucentes e consistem em proliferação de tecido fibroso vascularizado, com densidade celular variada e escassa formação de osteoide; nas lesões mais antigas, há deposição progressiva de osso e material semelhante a cemento, podendo formar uma massa mineralizada. Na forma florida da doença, em geral ocorre infecção secundária como resultado de exposição do material calcificado na cavidade oral, o que resulta em osteomielite.

O diagnóstico diferencial entre displasia cemento-óssea e fibroma cemento-ossificante muitas vezes é difícil. O que pode ajudar a distingui-los é que na primeira não há separação nítida entre a lesão e o tecido ósseo envolvente; além disso, as lesões são geralmente menores, e o produto de sua remoção por curetagem consiste em pequenos fragmentos. A localização periapical também favorece o diagnóstico de displasia cemento-óssea. Em contraste, no fibroma cemento-ossificante há tendência a nítida separação entre a lesão e o osso envolvente, a localização é distinta, as lesões são mais extensas, e sua remoção resulta em material abundante e único. A displasia cemento-óssea tem bom prognóstico e não requer tratamento.

Querubismo

Querubismo é uma condição rara caracterizada por comprometimento bilateral dos maxilares com alargamento da face, resultando em aparência semelhante a face de anjo (querubim). A doença pode ser esporádica (sem história familial) ou ser transmitida por herança autossômica dominante, com envolvimento de três ou mais gerações. Em geral, as primeiras manifestações surgem logo na primeira infância, com dor de pequena intensidade e expansão bilateral da porção posterior da mandíbula. Nos casos mais graves, pode haver envolvimento extenso dos maxilares até o assoalho da órbita. Deslocamento de dentes e falha de erupção são comuns. O quadro radiográfico mostra, tipicamente, lesões expansivas, radiolucentes, multiloculadas, de localização mandibular bilateral, podendo envolver outros ossos da face (Fi-gura 30.54).

O quadro microscópico caracteriza-se por proliferação de tecido conjuntivo frouxo, vascularizado, contendo células gigantes multinucleadas; estas, que em geral formam agregados focais, não costumam ser volumosas, como no tumor gigantocelular. É comum haver extravasamento de hemácias, e em alguns casos pode-se encontrar depósito de material hialino na parede de pequenos vasos. Lesões antigas ou em resolução são mais fibrosas, apresentam proliferação óssea regenerativa e possuem poucas células gigantes.

O diagnóstico diferencial se faz com outras lesões que apresentam células gigantes, podendo o quadro histológico ser muito parecido com o da lesão central de células gigantes e do tumor marrom do hiperparatireoidismo. Como ocorre em outras

lesões ósseas, para o diagnóstico de querubismo é essencial a associação dos achados anatomopatológicos com o quadro clínico e os exames de imagens. O prognóstico é imprevisível. Alguns casos tendem a sofrer remissão espontânea e involução após a puberdade; em outros, a doença permanece ativa na vida adulta. Em alguns casos, pode ser necessária cirurgia para reparo estético. Radioterapia está contraindicada, por causa do risco de desenvolvimento de sarcoma.

Lesão central de células gigantes

Esta lesão é também conhecida como granuloma reparador de células gigantes. O termo "reparador", contudo, tem sido abandonado por haver pouca ou nenhuma evidência de processo reparativo, além de algumas lesões terem mostrado comportamento agressivo, semelhante a neoplasia. A lesão pode ser encontrada em qualquer faixa etária, mas a maioria ocorre em indivíduos abaixo de 30 anos. O gênero feminino é mais acometido, na proporção de 3:1, com localização mais comum na porção anterior da mandíbula. De acordo com os achados clínicos e de imagens, a lesão é dividida em duas categorias: (1) não agressiva, na qual os sintomas são praticamente ausentes, o crescimento é lento e não há destruição óssea ou dentária significativa; (2) agressiva, caracterizada por dor associada a crescimento rápido da lesão, com ruptura da cortical óssea e reabsorção de raízes dentárias, além de tendência a recorrência após tratamento (Figura 30.55 A). Os achados radiográficos consistem em lesão uni ou multiloculada, radiolucente, semelhante ao ameloblastoma, com tamanho de 5 mm a 10 cm (nas lesões mais destrutivas). Microscopicamente, observa-se estroma fusocelular fibroblástico de densidade variável envolvendo agrupamentos de células gigantes do tipo "osteoclastos" (Figura 30.55 B), frequentemente centradas em áreas hemorrágicas. As células gigantes são menores e contêm menos núcleos do que as células gigantes do tumor gigantocelular; algumas contêm hemácias e hemossiderina fagocitadas. Trabéculas de osteoide ou tecido ósseo reacionais estão presentes em 75% dos casos.

Os diagnósticos diferenciais histológicos mais importantes são cisto ósseo aneurismático, tumor marrom do hiperparatireoidismo, querubismo e tumor gigantocelular, este menos provável por ser incomum em ossos gnatos. Correlação entre os achados anatomopatológicos e o comportamento biológico é discutível; lesões grandes, com distribuição difusa das células e estroma mais densamente celular, mostram comportamento mais agressivo. Em geral, o tratamento é curetagem; cirurgia radical é indicada somente nas lesões mais agressivas. O prognóstico costuma ser bom; metástases não ocorrem.

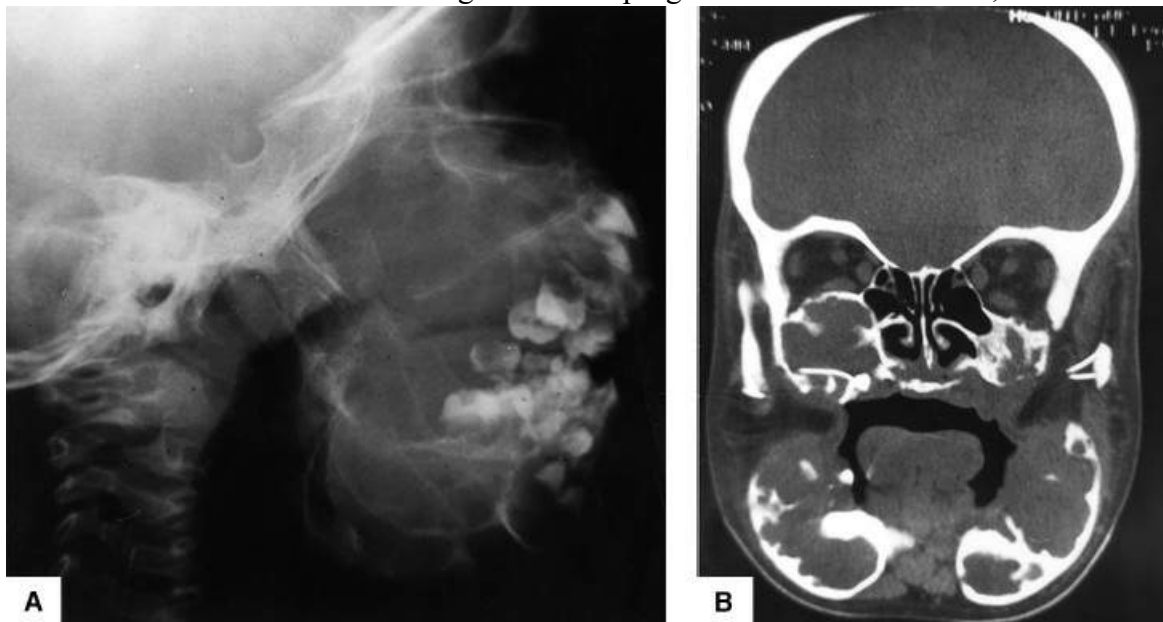



Figura 30.54 Querubismo. **A.** Radiografia. **B.** Tomografia computadorizada. Lesão radiolúcida expansiva e multilocular extensa envolvendo todos os quadrantes. Deslocamento acentuado dos dentes.

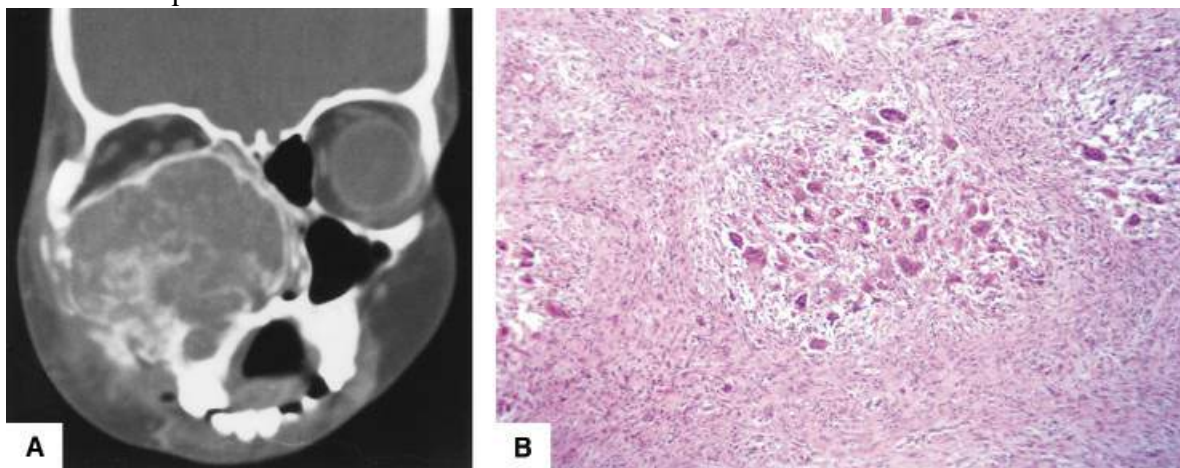



Figura 30.55 Lesão central de células gigantes. **A.** Lesão lítica volumosa na maxila direita, com destruição óssea cortical (porção lateral) e de estruturas dentárias, além de compressão nasal e orbitária. **B.** Aspecto histológico, mostrando feixes de

células fusiformes e agregados de células gigantes centrais.

Cisto ósseo aneurismático

Trata-se de lesão pouco comum em ossos gnatos. A patogênese é incerta, podendo resultar de alteração vascular em lesão preexistente ou surgir *de novo*. O cisto ocorre em indivíduos jovens, nas primeira e segunda décadas, preferencialmente na região molar da mandíbula. O aspecto radiográfico é de lesão radiolucente, uni ou multiloculada, acompanhada de adelgaçamento cortical (Figura 30.56 A). À microscopia, os achados são característicos e representados por espaços císticos preenchidos por sangue e separados por traves fibrosas vascularizadas, às vezes com proliferação osteoide contendo células gigantes margeando os espaços císticos (Figura 30.56 B e C). O tratamento consiste em curetagem. O prognóstico em geral é bom, podendo haver recorrência em alguns casos.

Cisto ósseo simples

De localização comum na diáfise de ossos longos (úmero e fêmur), o cisto ósseo simples é também encontrado em ossos gnatos. A etiologia é desconhecida, embora pareça ser provocado por lesão traumático-hemorrágica. A lesão surge em indivíduos jovens, nas primeira e segunda décadas, com predileção pelo gênero masculino (relação 2:1); localiza-se principalmente na mandíbula (regiões pré-molar e molar). Os achados radiográficos são de lesão lítica de contornos bem definidos, a qual pode variar de 1 a 10 cm de diâmetro e não causa reabsorção ou deslocamento de dentes (Figura 30.57 A).

Quando a lesão é volumosa, o defeito lítico pode fazer projeções digitiformes entre as raízes dentárias. Em geral, não há reação óssea envolvente, mas atrofia da cortical pode estar presente. O exame histológico mostra parede cística revestida por membrana fina formada por tecido fibroso vascularizado e células gigantes ocasionais, mas sem qualquer evidência de revestimento endotelial ou epitelial. Outro achado é depósito de massas basófilas fibrilares murais (Figura 30.57 B). O tecido ósseo adjacente apresenta sinais de remodelação óssea. O tratamento é curetagem. O prognóstico é excelente.

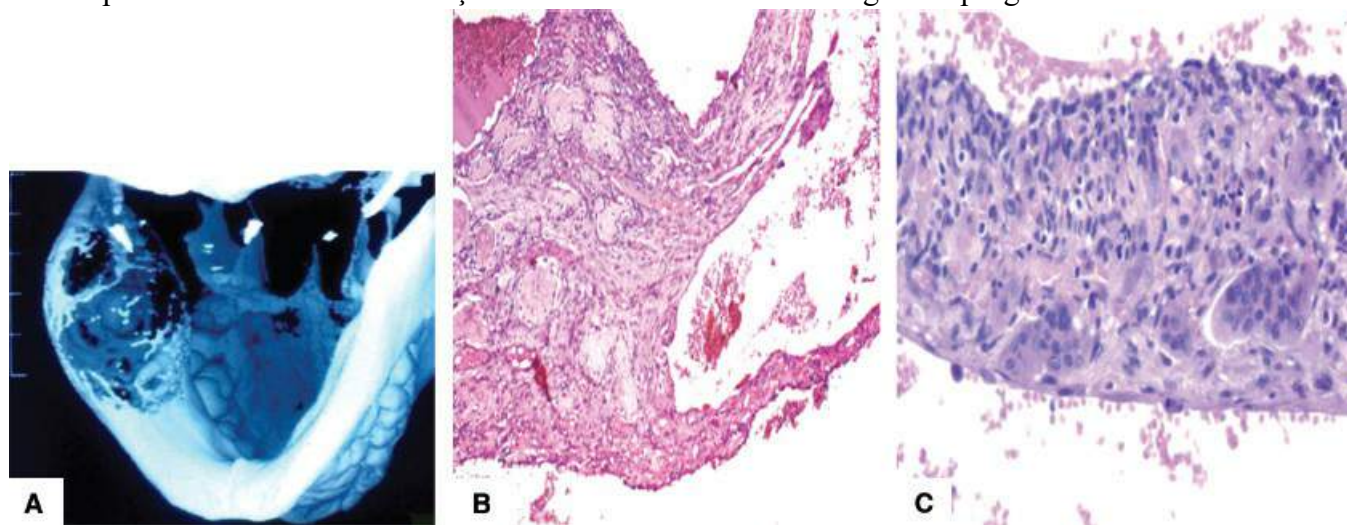



Figura 30.56 Cisto ósseo aneurismático. **A.** Ressonância magnética tridimensional. Lesão cística multiloculada, com expansão óssea no ramo ascendente da mandíbula. **B.** Aspecto histológico. Traves conjuntivas, vascularizadas, com osteoide. Notar espaços císticos contendo sangue. **C.** Detalhe da parede cística, que contém células gigantes.

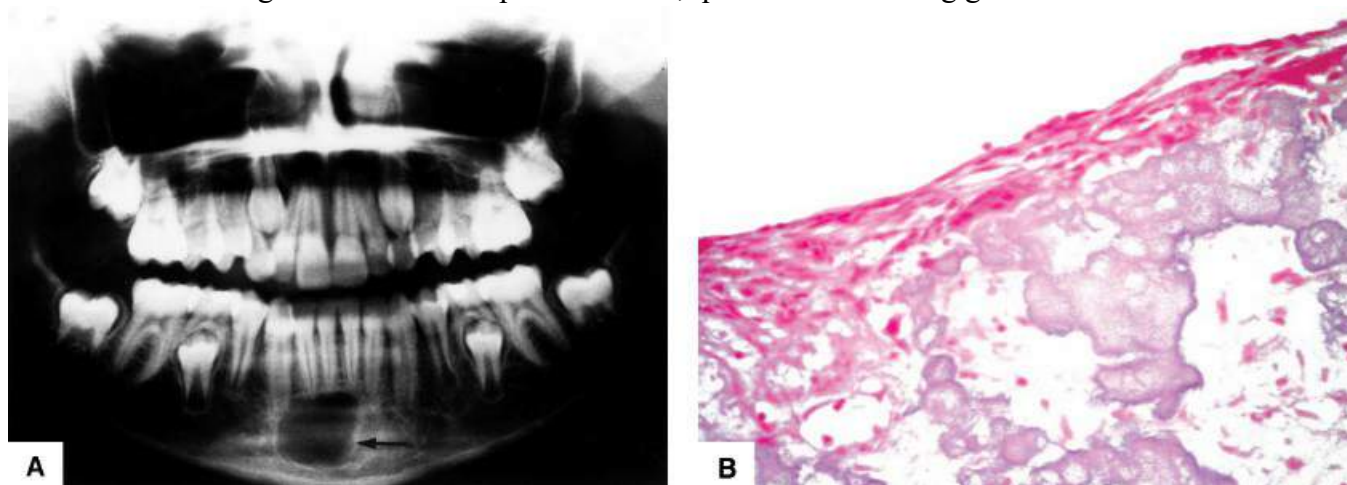



Figura 30.57 **A.** Cisto ósseo simples. Lesão lítica bem delimitada com halo discretamente esclerótico, na região anterior da mandíbula (*seta*). **B.** Parede cística revestida por tecido conjuntivo vascularizado, com células fusiformes do tipo fibroblastos e ocasionais células gigantes multinucleadas. Notar áreas de espessamento mural, compostas por massas basófilas de aspecto cementoide.

Outros tumores de ossos gnatos

Tumor neuroectodérmico melanótico da infância

Trata-se de lesão rara que se origina de células da crista neural e surge no primeiro ano de vida, em geral na maxila. O tumor cresce rapidamente, com tendência a destruição óssea e deslocamento de dentes em desenvolvimento. Pode haver intensa reação osteogênica, simulando, radiograficamente, osteossarcoma. Muitas vezes, o tumor secreta hormônios do tipo noradrenalina que, metabolizados para ácido vanilmandélico, são excretados na urina. Morfologicamente, consiste em duas populações de células: uma representada por células pequenas, redondas, com núcleo hipercromático, e outra de células maiores, epitelioides, com núcleos vesiculosos e citoplasma amplo, contendo frequentemente pigmento melânico (Figura 30.58). Estas se dispõem em ninhos ou em arranjo tubuloalveolar em meio a estroma com colágeno denso. Apesar do crescimento rápido e do poder destrutivo, o tumor tem comportamento benigno. Remoção cirúrgica com margem de segurança é o melhor tratamento.

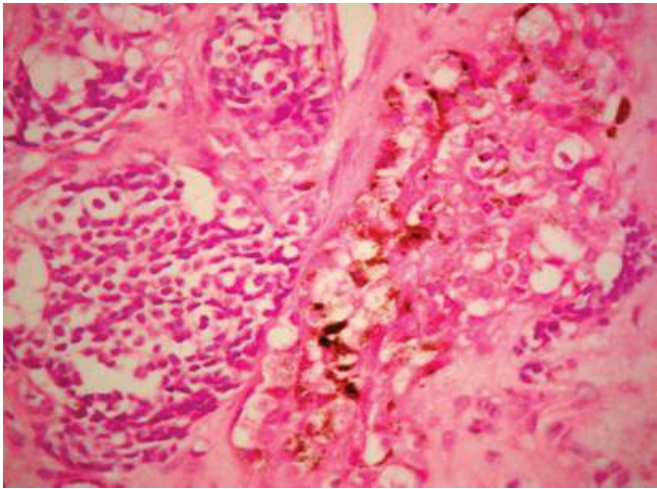



Figura 30.58 Tumor neuroectodérmico melanótico da infância. Agrupamentos de células pequenas e escuras, justapostos a células poligonais, maiores, com pigmento melânico intracitoplasmático.

Glândulas salivares

Aspectos da normalidade

As glândulas salivares são constituídas por três pares de glândulas maiores (parótida, submandibular e sublingual) e numerosas glândulas menores localizadas na submucosa da cavidade oral, da faringe e das vias respiratórias superiores. A saliva produzida atua na preparação do alimento para a digestão, no controle da microbiota da boca e no umedecimento das mucosas do trato aerodigestivo superior. As glândulas salivares são formadas por unidades secretoras e um sistema ductal que, além de levar a secreção para a cavidade oral, controla a concentração de água e eletrólitos na saliva. A unidade secretora é constituída pelos ácinos, que são de três tipos: seroso (secreta amilase), mucoso (secreta sialomucina) e misto, que contém células mucosas e serosas. A glândula parótida é constituída por unidades secretoras serosas, exceto por poucas mucosas. As glândulas submandibular e sublingual são mistas, com predomínio das unidades serosas na primeira e mucosas na segunda. O sistema ductal é complexo e formado por ductos secretores (intralobulares) e excretores (interlobulares). Os ductos secretores são o intercalado, que fica em contato direto com o ácino, e o estriado, ambos com atividade metabólica considerável. As células epiteliais que revestem os ductos são subdivididas em luminais, basais e de reserva e encontram-se esquematizadas na Figura 30.59. As células luminares formam a camada mais interna da luz ductal, e sua morfologia varia conforme o segmento: cúbicas no ducto intercalado, oncocíticas com indentações basais (estrias) no ducto estriado e colunares, caliciformes e escamosas nos ductos excretores e principal. As células mioepiteliais situam-se entre as células epiteliais e a membrana basal das seguintes estruturas: ácino, ducto intercalado e porção inicial do ducto estriado; são achatadas e contêm miofilamentos no citoplasma que permitem sua contração, ajudando no fluxo da saliva, por aumentarem a pressão na unidade excretora. Outra função da célula mioepitelial é contribuir na síntese da membrana basal. Nas glândulas salivares maiores, outro componente é o tecido linfoide, pois participa do sistema imunitário, da histogênese de neoplasias e de doenças desse órgão. O tecido linfoide pode estar distribuído difusamente (células linfoides isoladas no tecido conjuntivo próximo aos ácinos e ductos) ou como folículos linfoides. Estes estão presentes na superfície da parótida, porém ausentes nas outras glândulas salivares.

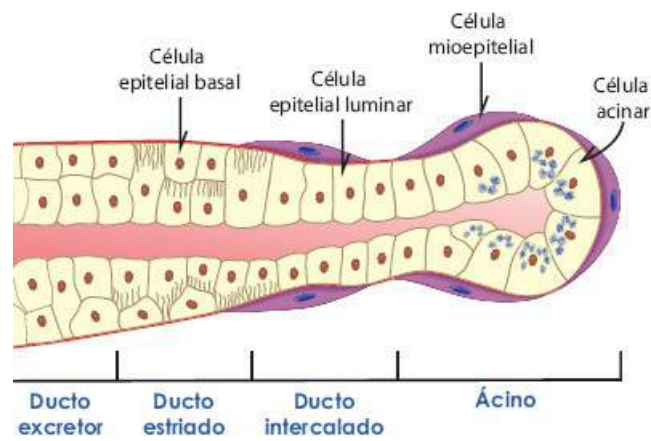



Figura 30.59 Sistema ductal das glândulas salivares.

Sialadenites agudas

Mais frequentes na parótida e na glândula submandibular, sialadenites agudas podem ser causadas por vírus ou bactérias. A *caxumba* é a infecção viral mais comum das glândulas salivares; outros vírus causadores de sialadenites são vírus Epstein-Barr, citomegalovírus, ecovírus, vírus Coxsackie A, parainfluenza tipo C e vírus da coriomeningite linfocitária. Entre as bactérias, *Staphylococcus aureus* é a mais frequente, sendo as demais *Haemophilus influenzae*, *Streptococcus pyogenes* e *Escherichia coli*. As bactérias alcançam a glândula através do ducto excretor; a principal condição predisponente é redução do fluxo salivar por desidratação, medicamentos, radioterapia, síndrome de Sjögren etc. Outras causas são: higiene oral inadequada, estomatites, traumatismo e estase da saliva por obstrução calculosa dos ductos. Morfologicamente, nas sialadenites virais encontra-se infiltrado inflamatório predominantemente de linfócitos e plasmócitos, enquanto nas bacterianas a inflamação inicia-se nos ductos, e o exsudato é rico em neutrófilos. Na sialadenite bacteriana, pode haver destruição progressiva do parênquima e formação de abscessos.

Sialadenites crônicas

Sialadenites crônicas podem ser granulomatosas ou não. Sialadenite granulomatosa é encontrada na tuberculose, doença da arranhadura do gato, sarcoidose e actinomicose, podendo aparecer como lesão isolada ou como parte de doença sistêmica. Sialadenite crônica bacteriana não granulomatosa é a mais frequente e em dois terços dos casos está associada a cálculos, constituindo as sialadenites crônicas obstrutivas. Mais raramente, a obstrução dos ductos é causada por traumatismo, compressão por cisto ou neoplasia e estenose ductal. Histologicamente, encontram-se graus variados de inflamação crônica no parênquima, fibrose intersticial e perda de ácinos. Nos ductos, além de cálculos, pode haver metaplasia do epitélio dos tipos mucoso, oncocítico e/ou escamoso.

Sialometaplasia necrosante

Trata-se de resposta inflamatória a necrose da glândula salivar que, em 75% dos casos, ocorre no palato. A hipótese mais aceita para a lesão do palato é a de infarto na glândula salivar menor por comprometimento do fluxo sanguíneo local que, na maioria dos casos, é de causa desconhecida. Nas demais glândulas salivares menores e nas maiores, a lesão associa-se a radioterapia, procedimentos cirúrgicos e traumatismos. Morfologicamente, caracteriza-se por necrose de coagulação de lóbulos glandulares, metaplasia escamosa de ácinos e ductos residuais, reação inflamatória com infiltrado de mono e polimorfonucleares e hiperplasia pseudoepiteliomatosa da mucosa do palato suprajacente. Clinicamente, a lesão pode simular neoplasia maligna, apresentando-se como úlcera profunda, crateriforme, geralmente unilateral no palato, que se desenvolve rapidamente e evolui para cura espontânea de forma lenta.

Sialolitíase

Sialolitíase consiste em cálculos no sistema ductal das glândulas salivares. Os cálculos são causados por mineralização de restos celulares, colônias bacterianas, rolhas de muco ou corpos estranhos que se acumulam na luz dos ductos e formam o núcleo central das concreções. Cálculos são mais comuns na glândula submandibular (90%), provavelmente devido ao trajeto mais longo e tortuoso do seu ducto e à viscosidade da sua saliva. Sialolitíase pode ser encontrada em qualquer idade, mas predomina em adultos do gênero masculino. A intensidade das manifestações clínicas depende do grau de obstrução do ducto pelo cálculo e da quantidade de saliva retida.

Síndrome de Sjögren | Sialadenite linfoepitelial

A *síndrome de Sjögren* é doença autoimune que se caracteriza por secura na boca (xerostomia) e nos olhos (ceratoconjuntivite seca), devido a proliferação linfoide progressiva e destruição acinar das glândulas salivares e lacrimais. Na forma primária, há comprometimento apenas das glândulas exócrinas, enquanto na secundária, que é mais frequente, a xerostomia e a ceratoconjuntivite seca associam-se a uma outra doença de natureza imunitária, sobretudo a artrite reumatoide.

A proliferação linfoide nas glândulas salivares dos pacientes com síndrome de Sjögren é denominada *sialadenite linfoepitelial* e conhecida pela sigla LESA na literatura inglesa. Esta sialadenite também ocorre em pacientes sem a síndrome de Sjögren e, nesses casos, pode estar associada a outras doenças do tecido conjuntivo (particularmente artrite reumatoide) ou

desenvolver-se como lesão isolada na glândula salivar, sem qualquer outra doença concomitante.

A etiologia e a patogênese dessas entidades ainda não são completamente conhecidas. A infiltração linfocítica da glândula salivar, relacionada ou não com a síndrome de Sjögren, resulta de uma anormalidade imunitária, cuja causa permanece indefinida. A síndrome de Sjögren associa-se a vários autoanticorpos e a alguns antígenos de histocompatibilidade; anti SS-A e anti SS-B (anticorpos antinucleares) são os mais comuns e aparecem em 90% dos casos. O antígeno de histocompatibilidade HLA-DR4 é mais prevalente na forma secundária, enquanto HLA-B8 e HLA-DR3 são mais encontrados na forma primária.

Macroscopicamente, a glândula salivar apresenta-se aumentada de tamanho difusamente ou contém nódulos esbranquiçados. Microscopicamente, a sialadenite linfoepitelial caracteriza-se por infiltrado linfoide circundando e infiltrando-se nos ductos salivares, que apresentam proliferação e desorganização das células epiteliais (lesão linfoepitelial, Figura 30.60). Outros achados histológicos são: hiperplasia linfoide folicular e quantidade variável de plasmócitos nas regiões interfoliculares. O processo é difuso ou multifocal na glândula salivar; a arquitetura lobular permanece conservada, porém há progressiva atrofia acinar.

Cerca de 25 a 80% das glândulas salivares com sialadenite linfoepitelial apresentam evidência morfológica ou imunofenotípica de linfoma tipo MALT de baixo grau. Os linfócitos que circundam e se infiltram nas lesões linfoepiteliais são do tipo monocitoide ou células B da zona marginal, os quais, por apresentarem citoplasma claro e mais amplo do que os linfócitos maduros, formam "halos" largos em torno dessas ilhotas epiteliais. Tais halos podem estender-se, dando a aparência de lençóis que se conectam entre as lesões linfoepiteliais (Figura 30.61). O linfoma MALT da glândula salivar expressa imunoglobulina de superfície monotípica nos linfócitos e células B monocitoides; na maioria dos casos os plasmócitos são monoclonais.

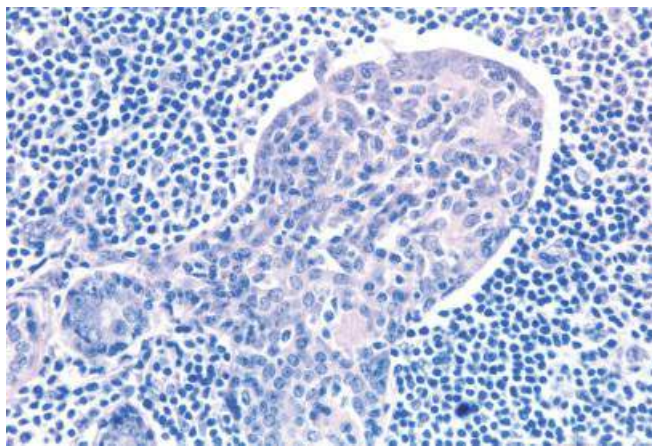



Figura 30.60 Síndrome de Sjögren. Lesão linfoepitelial. Linfócitos circundam e infiltram-se no ducto salivar, que apresenta proliferação e desorganização das células epiteliais.

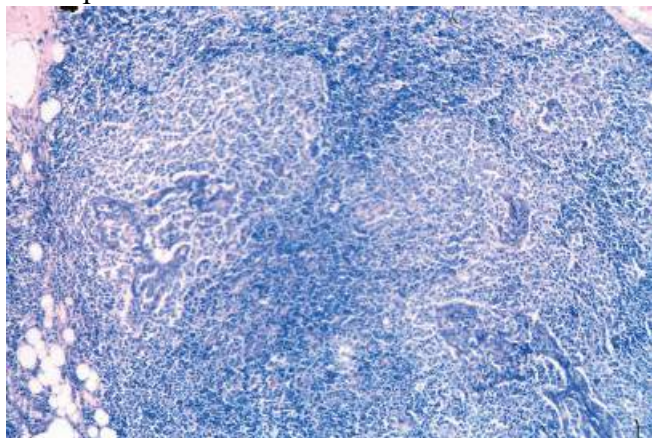



Figura 30.61 Linfoma MALT da glândula salivar. Células B monocitoides e da zona marginal formam halos largos e confluentes em torno de ilhotas epiteliais.

Clinicamente, o aumento de volume da glândula salivar na síndrome de Sjögren pode simular neoplasia. A maioria dos pacientes é de mulheres nas quinta e sexta décadas da vida. O linfoma MALT da glândula salivar é indolente e pode permanecer assintomático por longo período. Entretanto, há risco de disseminação extrassalivar (20 a 40% dos casos) e transformação para linfoma de alto grau.

Doença da glândula salivar associada ao HIV

Em indivíduos infectados pelo HIV podem se formar cistos na glândula parótida que, algumas vezes, são o primeiro sinal da infecção pelo vírus. Esta alteração ocorre sobretudo em pessoas HIV-positivas usuárias de drogas intravenosas. Em geral, os cistos acompanham-se de linfadenopatia cervical e não raramente acometem as duas parótidas. Microscopicamente,

encontra-se hiperplasia folicular florida do tecido linfoide da glândula semelhante à encontrada nos linfonodos dos indivíduos infectados pelo HIV com linfadenopatia generalizada persistente. Os ductos salivares dilatados formam cistos revestidos por epitélio escamoso ou cúbico e são encontrados na intimidade da hiperplasia linfoide, a qual contém ainda ilhotas epimioepiteliais parecidas com as da síndrome de Sjögren. O tratamento só é feito por motivos cosméticos.

▸ Neoplasias

As glândulas salivares maiores e menores dão origem a uma grande variedade de neoplasias, que têm aspecto peculiar mas mantêm certa semelhança morfológica com as estruturas epiteliais acinares e ductais do órgão (Quadro 30.9). As neoplasias das glândulas salivares representam cerca de 2 a 6,5% de todos os tumores da cabeça e do pescoço; a maioria ocorre na parótida (65 a 80%), onde predominam as benignas. Entre as glândulas salivares menores, as do palato são as mais atingidas por neoplasias; contudo, em contraste com as da parótida, a maioria é maligna.

Quadro 30.9 Classificação das neoplasias das glândulas salivares, segundo sua semelhança morfológica com as estruturas epiteliais do órgão*

Estruturas epiteliais da glândula salivar	Neoplasias benignas	Neoplasias malignas
Ácino		Carcinoma de células acinares
Ducto intercalado Células epiteliais Células mioepiteliais	Adenoma pleomórfico Adenomas monomórficos(adenoma de célulasbasais e mioepitelioma)	Carcinoma adenoide cístico Carcinoma epitelial-mioepitelial Adenocarcinoma polimórfico de baixo grau
Ducto estriado Célula epitelial dotipo oncocítico	Tumor de Warthin Oncocitoma	
Ducto excretor Células epiteliaiscolunares, escamosas ecaliciformes		Carcinoma mucoepidermoide

*Não inclui todas as neoplasias das glândulas salivares.

■ Neoplasias benignas

Adenoma pleomórfico

Adenoma pleomórfico é tumor benigno de origem epitelial formado pela proliferação de células ductais, mioepiteliais modificadas e estroma mixocondroide, em quantidades variáveis, o que confere um aspecto histológico heterogêneo (pleomórfico) à lesão. Trata-se da neoplasia mais comum das glândulas salivares, representando 45 a 75% de todos os tumores desses órgãos. O adenoma pleomórfico é comum na parótida e relativamente raro nas glândulas salivares menores. Em muitos casos, o tumor exibe alterações cariotípicas representadas por rearranjos altamente específicos em poucas regiões cromossômicas (3p21, 8q12 e 12q13-15), os quais provavelmente desempenham papel na gênese da neoplasia.

Macroscopicamente, o tumor apresenta-se como nódulo único, encapsulado ou não, bem delimitado, podendo apresentar áreas císticas, mixoides ou translúcidas (Figura 30.62). Na parótida, o tumor surge preferencialmente no lobo superficial. Muitas vezes, existem expansões da lesão para fora da cápsula, formando minúsculos nódulos nos tecidos adjacentes. Microscopicamente, o aspecto é pleomórfico, contendo uma mistura dos três componentes: epitelial ductal, mioepitelial e estroma, o qual pode ser mixoide, mixocondroide ou condroide; todos esses três componentes devem estar presentes para se fazer o diagnóstico de adenoma pleomórfico. As células epiteliais e mioepiteliais apresentam vários padrões de crescimento e formam ductos, pequenos ninhos celulares, cordões anastomosantes e áreas sólidas. As estruturas ductais representam ductos intercalados com luz revestida por uma única camada de células epiteliais e recoberta externamente por células mioepiteliais modificadas. Os componentes mixoide e condroide do estroma são sintetizados pelas células mioepiteliais (Figura 30.63). Mitoses, atipias nucleares e necrose não são comuns.

O adenoma pleomórfico manifesta-se em larga faixa etária, porém é mais frequente entre a terceira e a sexta décadas da vida. Clinicamente, apresenta-se como massa que cresce lentamente por vários anos. Ressecção cirúrgica incompleta, por

causa dos minúsculos nódulos existentes fora do tumor, é responsável pela alta frequência de recidiva, que aparece como nódulos múltiplos, em contraste com o tumor primário, que é único. Transformação maligna ocorre em 2 a 13% dos casos, em forma de carcinoma. Nesses casos, a neoplasia é denominada *carcinoma em adenoma pleomórfico*, sendo necessários achados histológicos do adenoma pleomórfico residual para se fazer tal diagnóstico. O risco de transformação maligna aumenta com o tempo de evolução do adenoma pleomórfico, sendo maior após 15 anos de doença. Quando o componente maligno está confinado dentro da cápsula do adenoma (carcinoma não invasor, carcinoma intracapsular ou carcinoma *in situ*) ou invade minimamente além da cápsula do adenoma (< 1,5 mm), o prognóstico é bom e semelhante ao do adenoma pleomórfico. No carcinoma francamente invasor (> 1,5 mm além da cápsula do adenoma), o prognóstico é geralmente ruim e está relacionado com o grau histológico do carcinoma (alto e baixo grau). Os carcinomas em adenomas pleomórficos mais frequentes são adenocarcinomas, carcinomas do ducto salivar e carcinomas indiferenciados.

Figura 30.62 Adenoma pleomórfico da parótida. Nódulo único, brancacento e delimitado por fina cápsula.

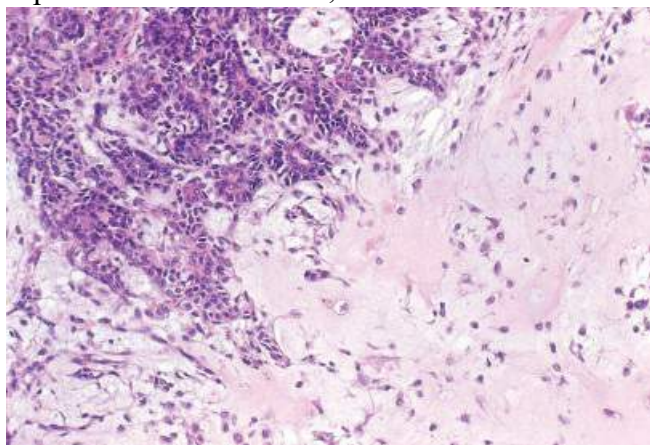



Figura 30.63 Adenoma pleomórfico. Túbulos revestidos por células epiteliais (internas) e mioepiteliais (mais externas). À direita, estroma condroide abundante.

Tumor de Warthin

Também chamado de cistadenoma linfomatoso papilífero, o tumor de Warthin é neoplasia benigna que se origina quase exclusivamente na parótida, correspondendo a 12% das neoplasias benignas dessa glândula e a 5% de todos os tumores das glândulas salivares. O tumor pode ser multifocal, bilateral (5 a 14% dos casos) ou originar-se em linfonodos periparotídeos (8% dos casos), a partir de restos de glândula salivar incluídos em seu interior. Neste último caso, deve-se ter o cuidado de não interpretá-lo como metástase de cistadenocarcinoma.

Há várias teorias patogenéticas, porém a mais aceita é a de que a neoplasia se desenvolve a partir de ductos salivares heterotópicos no interior do tecido linfoide intra ou periparotídeo. Como a parótida é a única glândula salivar que contém tecido linfoide em forma de pequenos linfonodos intraglandulares ou como agrupamentos não organizados de células linfoides, essa hipótese fica reforçada. Quanto à etiologia, há dados mostrando relação do tumor com tabagismo, sendo o risco de desenvolver a neoplasia oito vezes maior em fumantes.

Macroscopicamente, o tumor de Warthin é encapsulado, tem coloração pardo-amarelada e contém múltiplos espaços císticos preenchidos por líquido claro, mucoide ou marrom e, às vezes, por substância pastosa de aspecto caseoso. Histologicamente, a neoplasia contém dois elementos: células linfoides e cistos revestidos por epitélio (Figura 30.64). O epitélio forma projeções papilíferas e é constituído por duas camadas de células, sendo as internas (em contato com a luz do cisto) colunares, com núcleos alongados e em paliçada, e as externas (células basais), cúbicas e com núcleos arredondados.

As células epiteliais possuem citoplasma eosinófilo e granuloso devido à grande quantidade de mitocôndrias (oncócitos). Células caliciformes ou escamosas e glândulas sebáceas também podem ser encontradas no epitélio. O componente linfoide é constituído por linfócitos maduros dos tipos B e T, os quais formam centros germinativos bem evidentes.

O tumor de Warthin é mais comum no gênero masculino e entre a quinta e a sétima décadas de vida. A manifestação clínica mais frequente é massa não dolorosa na região parotídea. Transformação maligna é muito rara e pode se dar como carcinoma ou linfoma não Hodgkin.

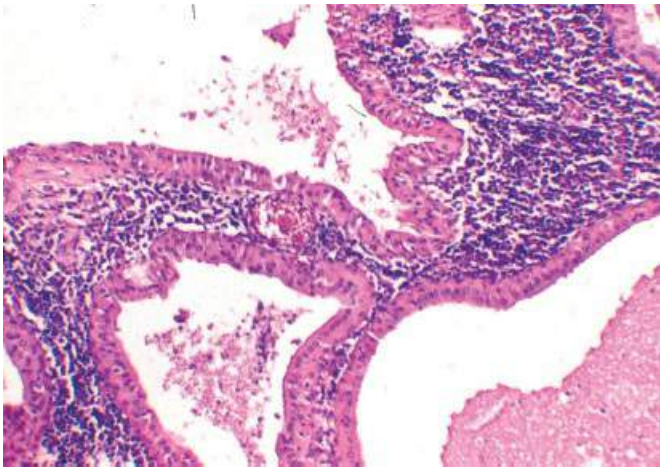



Figura 30.64 Tumor de Warthin. Cistos revestidos por epitélio colunar e estroma rico em linfócitos.

■ Neoplasias malignas

Carcinoma mucoepidermoide

O carcinoma mucoepidermoide é neoplasia epitelial maligna constituída por proporções variadas de células mucosas, escamosas e intermediárias. A maioria origina-se na parótida (45%), sendo o tumor maligno mais comum das glândulas salivares (30% das neoplasias malignas). De acordo com os achados cito e histopatológicos, o carcinoma mucoepidermoide é subdividido em três graus de malignidade: baixo, intermediário e alto, os quais têm correlação com dados clínicos, prognóstico e tratamento. Exposição prévia a radiação ionizante aumenta o risco de desenvolver neoplasia maligna nas glândulas salivares, particularmente o carcinoma mucoepidermoide, sendo o período de latência entre a exposição e o aparecimento do tumor de sete a 32 anos.

O aspecto macroscópico do tumor guarda relação com o seu grau de malignidade. Nas neoplasias de baixo grau, a lesão contém espaços císticos preenchidos por material mucoso, enquanto nas de alto grau predominam áreas sólidas infiltrativas, às vezes associadas a necrose ou hemorragia. Microscopicamente, em todos os graus encontram-se células mucosas, epidermoides e intermediárias. Estas apresentam citoplasma arredondado e menor do que o das epidermoides.

Quadro 30.10 Gradação histológica do carcinoma mucoepidermoide*

Características tumorais	Escore*
Componente cístico < 20%	2
Invasão neural	2
Necrose	3
Quatro ou mais figuras de mitose	3
Anaplasia	4

*Nesse sistema, os tumores de baixo grau apresentam escore de 0 a 4; os intermediários, de 5 a 6; e os de alto grau, de 7 ou mais. Segundo Auclair *et al*. (1992) e Goode *et al*. (1998).

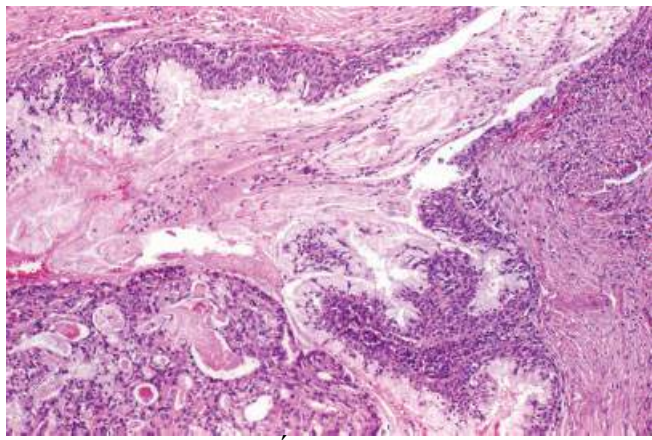



Figura 30.65 Carcinoma mucoepidermoide de baixo grau. Área cística com grande número de células mucosas.

Há vários sistemas para se graduar o carcinoma mucoepidermoide, sendo que a maioria deles utiliza critérios histológicos. Destes, os mais importantes são proporção de áreas císticas, composição celular, número de mitoses, anaplasia celular, necrose e invasão neural, conforme indica o Quadro 30.10. A neoplasia de baixo grau caracteriza-se pela presença de cistos, geralmente grandes, revestidos por uma mistura de células mucosas, intermediárias e epidermoides, com predomínio das mucosas. Pleomorfismo celular, mitoses e necrose estão ausentes (Figura 30.65). Na neoplasia de grau intermediário, também há cistos, mas em geral menores e menos numerosos do que na neoplasia de baixo grau. As células epidermoides e intermediárias são mais numerosas e formam lesão mais celular e com mais áreas sólidas. Pleomorfismo celular e mitoses são mais evidentes. O tumor de alto grau mostra proliferação celular predominantemente sólida com atipias acentuadas que podem simular carcinoma de células escamosas (epidermoide), pois as células mucosas são escassas e difíceis de serem identificadas, necessitando de colorações histoquímicas para muco. A atividade mitótica é elevada e podem ser encontradas necrose, hemorragia e invasão neural.

O carcinoma mucoepidermoide manifesta-se preferencialmente entre a terceira e a sexta décadas de vida, mas pode ser encontrado em crianças. As neoplasias de graus baixo e intermediário crescem lentamente, enquanto as de alto grau evoluem de modo rápido. O prognóstico correlaciona-se com o grau histológico e o estadiamento da doença. O carcinoma mucoepidermoide de baixo grau raramente dá metástases, sendo a média de recorrência de 10%, e a sobrevida de cinco anos, de 90%. Já as neoplasias de alto grau frequentemente recidivam e dão metástases regionais e a distância, para pulmões, esqueleto e cérebro; a média de sobrevida de cinco anos cai cerca de 40%. O tumor de grau intermediário tem comportamento biológico mais próximo do de baixo grau. Exceção deve ser feita aos tumores que surgem na glândula submandibular, que têm comportamento mais agressivo do que na parótida, independentemente do grau histológico.

O tumor pode apresentar a translocação t(11;19)(q12;p13), que pode ser detectada por RT-PCR ou FISH e resulta no gene e proteína de fusão *MECT1-MAML2*, presente em mais da metade dos carcinomas mucoepidermoides; esta alteração associa-se a grau histológico baixo e melhor prognóstico.

Carcinoma adenoide cístico

Trata-se de neoplasia maligna constituída por células epiteliais e mioepiteliais, com predominância das últimas, as quais têm aspecto histológico basaloide, semelhante ao das células do carcinoma basocelular da pele. Invasão de nervos periféricos e evolução clínica lenta são características do tumor. O carcinoma adenoide cístico representa cerca de 12% de todas as neoplasias malignas das glândulas salivares; 55% dos casos originam-se nas glândulas parótida e submandibular; entre as glândulas salivares menores, as mais acometidas são as do palato. A translocação t(6;9)(q22-23;p23-24), que resulta no gene de fusão *MYB-NFIB*, é encontrada em cerca de um terço dessess carcinomas.

Macroscopicamente, o tumor é sólido, brancacento, não encapsulado e infiltra-se no parênquima adjacente. Microscopicamente, as células apresentam-se sob três padrões de crescimento: cribriforme, tubular e sólido. No cribriforme, o mais comum, as células mioepiteliais formam agrupamentos sólidos que contêm espaços pseudocísticos em seu interior, o que lhes confere o aspecto de "queijo suíço"; os espaços pseudocísticos são porções do estroma circundadas pelas células neoplásicas (Figura 30.66). No arranjo tubular, a dupla população celular epitelial e mioepitelial é mais evidente; as primeiras têm citoplasma eosinófilo e revestem luzes pequenas, enquanto as mioepiteliais são mais externas e possuem citoplasma claro e núcleos angulosos. No arranjo sólido, as células mioepiteliais basaloides formam agrupamentos de vários tamanhos e formatos, com pouca tendência a estruturar espaços císticos ou túbulos. Em um mesmo tumor, geralmente encontram-se os três tipos de arranjo, sendo o diagnóstico do subtipo histológico dado pelo componente predominante.

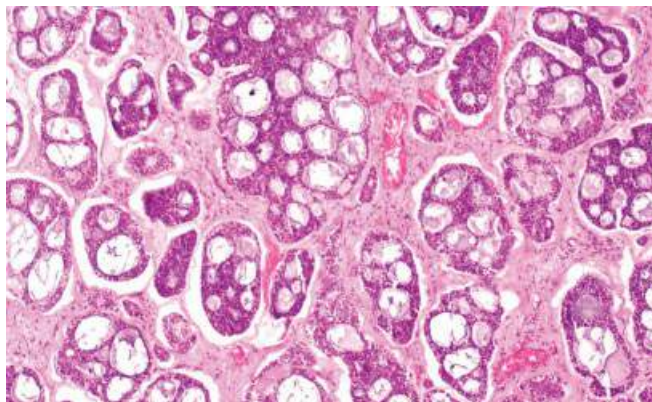



Figura 30.66 Carcinoma adenoide cístico. As células neoplásicas formam agrupamentos sólidos com espaços pseudocísticos em seu interior (arranjo cribriforme).

O carcinoma adenoide cístico surge igualmente em homens e mulheres e predomina nas quinta e sexta décadas de vida. A neoplasia cresce lentamente e as metástases ocorrem tardiamente, sendo aquelas que se formam por via sanguínea (sobretudo nos pulmões) mais frequentes do que as regionais para linfonodos. Fatores relacionados com pior prognóstico são: ressecção incompleta do tumor na primeira cirurgia, arranjo histológico predominantemente sólido, doença recidivante e metástases a distância.

Adenocarcinoma polimórfico de baixo grau

Também conhecido como carcinoma do ducto terminal, é neoplasia de baixo grau de malignidade que se forma quase exclusivamente em glândulas salivares menores, sobretudo no palato. O tumor, mais comum em mulheres entre 50 e 80 anos de idade, não é raro, correspondendo a 8% das neoplasias das glândulas salivares menores e a 19% quando se consideram apenas as neoplasias malignas. Devido a sua semelhança morfológica com o carcinoma adenoide cístico, provavelmente muitos casos foram erroneamente diagnosticados antes do reconhecimento dessa entidade, o que ocorreu em 1983. Macroscopicamente, o tumor apresenta-se como lesão circunscrita, porém não encapsulada, que raramente ulcera a mucosa adjacente. Microscopicamente, a lesão caracteriza-se por padrão arquitetural variado (polimórfico), com áreas sólidas, tubulares, cribriformes, trabeculares, císticas e papilíferas; os núcleos são uniformes, sendo a cromatina fina, clara e homogênea; mitoses são raras (Figura 30.67). A neoplasia tem crescimento infiltrativo, sendo frequente invasão dos nervos adjacentes. O crescimento tumoral é lento, e o prognóstico após remoção cirúrgica completa é bom, porém recidivas aparecem em 25% dos casos e às vezes muitos anos após o tratamento inicial. Metástases em linfonodos regionais ocorrem em 10% dos pacientes, mas metástases a distância e morte atribuída ao tumor são raras.

Adenocarcinoma de células acinares

Adenocarcinoma de células acinares é neoplasia de baixo grau de malignidade que dá metástases em pequeno número de casos. Em diferentes estudos, sua frequência entre as neoplasias das glândulas salivares varia de 0 a 20%. Histologicamente, o tumor é constituído por células semelhantes às de ácinos serosos misturadas a células vacuoladas ou claras, células do tipo epitelial de ductos intercalados e células sem características particulares.

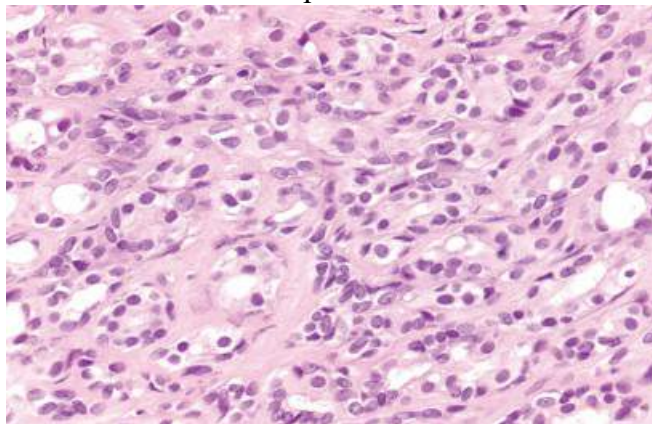



Figura 30.67 Adenocarcinoma polimórfico de baixo grau. As células neoplásicas apresentam núcleo uniforme, com cromatina clara e fina.

▸ Leitura complementar

AUCLAIR, PL, GOODE, RK, ELLIS, GL. Mucoepidermoid carcinoma of intraoral salivary glands. Evaluation and application of grading criteria in 143 cases. *Cancer,* 69: 2021-2030, 1992.

BARNES, L, JOHNSON, JL. Pathology and clinical considerations in the evaluation of major head and neck specimens. *Pathol Annual, part 1*:173-194, 1986.

BARNES, L, EVERSON, JW, REICHART, P, SIDRANSKY, D. WHO histological classification of odontogenic tumours.

World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of head and neck tumors, Lyon, France, 2005, IARC Press, p. 284.
CARBONE, A, GLOGHINI, A, FERLITO, A. Pathological features of lymphoid proliferations of the salivary glands: lymphoepithelial sialadenitis *versus* low-grade B cell lymphoma of the MALT type. *Ann Otol Rhinol Laryngol, 109*:1170-1175, 2000.
CAWSON, RA, LANGDON, JD, EVESON, JW. *Surgical Pathology of the Mouth and Jaws*. Glasgow, Wright, 1996.
ELLIS, GL, AUCLAIR, PL. *Tumors of the Salivary Glands*. Washington, Armed Forces Institute of Pathology, 1996.
EVESON, JW. Granulomatous disorders of the oral mucosa. *Semin Diag Pathol, 13*:118-127, 1996.
GNEPP, DR. Diagnostic surgical pathology of the head and neck. 2. ed. Philadelphia, Elsevier, 2009.
GOODE, RK, AUCLAIR, PL, ELLIS, GL. Mucoepidermoid carcinoma of the major salivary glands: clinical and histopathologic analysis of 234 cases with evaluation of grading criteria. *Cancer*, 82: 1217-1224, 1998.
JAFFE, ES, CHAN, JKC, SU, IJ, FRIZZERA, G, MORI, S, FELLER, AC, HO, FCS. Report of the workshop on nasal and related extranodal angiocentric T/natural killer cell lymphomas. Definitions, differential diagnosis, and epidemiology. *Am J Surg Pathol, 20*:103-111, 1996.
KAYE, FJ, IVEY, AM, DRANE, WE, MENDENHALL, WM, ALLAN, RW. Clinical and radiographic response with combined BRAF-targeted therapy in stage 4 ameloblastoma. *J Natl Cancer Inst, 107*:378, 2015.
MICHAELS, L. Benign mucosal tumors of the nose and paranasal sinuses. *Semin Diag Pathol, 13*:113-117, 1996.
MICHAELS, L. *Ear, Nose and Throat Histopathology*. Berlin, Springer-Verlag, 1987.
NEVILLE, BW *et al*. Odontogenic cysts and tumors. In: *Oral and Maxillofacial Pathology*, 3. ed. St Louis, Saunders. Elsevier, 2009. p. 678-740.
PAI, SI, WESTRA, WH. Molecular pathology of head and neck cancer: implications for diagnosis, prognosis, and treatment. *Annual Review of Pathology, 4*:49-70, 2009.
PHILIPSEN, HP, REICHART, PA, SLOOTWEG, PJ & SLATER, LJ. Neoplasmas and tumour-like lesions arising from the odontogenic apparatus and maxillofacial skeleton. In: BARNES, L, EVERSON, JW, REICHART, P, SIDRANSKY, D. WHO histological classification of odontogenic tumours. World Health Organization classification of tumors: pathology and genetics of head and neck tumors. Lyon, IARC Press, 2005, p. 285-327.
PILCH, BZ. *Head and Neck Surgical Pathology*. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
REMACLE, M, DEGOLS, JC, DELOS, M. Part I: Basics of voice assessment. Exsudative lesions of Reinke's space. An anatomopathological correlation. *Acta Oto-Laryngologica Belg, 50*; 253-264, 1996.
ROSAI, J. *Ackerman's Surgical Pathology*. 9. ed. Philadelphia, Elsevier, 2004
SNOW, AN, LAUDADIO, J. Human Papillomavirus Detection in Head and Neck Squamous Cell Carcinomas. *Adv Anat Pathol,17*:394-403,2010.
SEIFERT, G. Aetiological and histological classification of sialadenitis. *Pathologica, 89*:7-17, 1997.
SEIFERT, G. *Current Topics in Pathology*. Oral Pathology. Berlin, Springer-Verlag, 1996.
SHANMUGARATNAM, K. *Histological Typing of Tumours of the Upper Respiratory Tract and Ear*. 2. ed. Berlin, World Health Organization-Springer-Verlag, 1991.
STERNBERG, SS. *Diagnostic Surgical Pathology*. 4. ed. Philadelphia, Elsevier, 2006.
WENIG, BM. Squamous cell carcinoma of the upper aerodigestive tract: precursors and problematic variants. *Mod Pathol*, 15: 229-254, 2002.
WENIG, BM. *Atlas of Head and Neck Pathology*. 2. ed. Philadelphia, Elsevier, 2008.

31

Olhos

Moisés Salgado Pedrosa ■ Daniel Vitor de Vasconcelos Santos

Este capítulo foi elaborado com a finalidade de descrever as entidades mais encontradas na patologia oftálmica. A preocupação central foi oferecer uma abordagem mais ampla e adequada para estudantes e para médicos generalistas. Informações mais detalhadas sobre muitas das lesões e doenças oftalmológicas de interesse de especialistas deverão ser buscadas em textos especializados. Segundo esse princípio, serão fornecidas informações para se conseguir um posicionamento teórico e uma orientação prática geral frente às principais afecções do olho e de seus anexos. Para facilitar a compreensão de seus principais processos patológicos, nas Figuras 31.1 e 31.2 estão esquematizados os aspectos anatômicos relevantes do olho e da pálpebra.

▸ Pálpebras

A maioria das doenças que acometem as pálpebras origina-se na pele e estão descritas no Capítulo 32. Embora as afecções cutâneas palpebrais não apresentem peculiaridades, algumas entidades dermatológicas são mais frequentes nas pálpebras, como carcinoma basocelular, nevos, hemangiomas, neurofibromas, ceratose actínica, carcinoma de glândulas sebáceas, xeroderma pigmentoso, verruga vulgar, xantelasma, xantogranuloma juvenil, molusco contagioso, ceratoacantoma, tricoepitelioma e siringoma. Além disso, várias dermatopatias generalizadas com frequência envolvem as pálpebras, entre elas penfigoide bolhoso, penfigoide cicatricial, síndrome de Stevens-Johnson, rosácea e distúrbios metabólicos (lipoproteinose, calcinose, amiloidose, xantomas etc.). Neste capítulo, serão feitas considerações apenas sobre as entidades que apresentam características peculiares quando se manifestam nas pálpebras.

Anomalias do desenvolvimento

Cisto dermoide

O cisto dermoide, que acomete mais a pálpebra superior e, ocasionalmente, os tecidos orbitários, apresenta-se como massa que faz protrusão intraorbitária e quase sempre está aderida aos tecidos orbitários e ao periósteo dos ossos da órbita. Embora seu crescimento costume ser lento, quando se rompe pode desencadear inflamação granulomatosa e crescer rapidamente, simulando neoplasia maligna. Microscopicamente, a lesão é revestida por epitélio estratificado escamoso ceratinizado, contendo anexos pilossebáceos na parede (Figura 31.3).

Nevo

Os nevos, que podem originar-se tanto na superfície conjuntival quanto na superfície cutânea das pálpebras, são congênitos, mas muitas vezes não são percebidos até que tenham seu crescimento e pigmentação exacerbados na adolescência ou mais tardiamente. Em geral, aparecem na margem palpebral livre. Podem ser dos tipos juncional, intradérmico e composto. Como em outras localizações, nevo palpebral raramente sofre transformação para melanoma, especialmente em adultos.

Hemangioma

Os hemangiomas são, em geral, pequenas lesões confinadas às pálpebras, mas podem crescer e estender-se profundamente aos tecidos orbitários. Microscopicamente, são similares aos da pele em geral (ver Capítulo 32). De especial interesse é o *nevus flammeus* (hemangioma plano, também chamado *mancha em vinho do porto*), que pode associar-se a malformações de outros sistemas, como ocorre na síndrome de Sturge-Weber. Esta facomatose caracteriza-se por hemangiomas cutâneos na face e no couro cabeludo, além de hemangiomas no cérebro e nas meninges (levando a epilepsia e retardamento mental), no trato uveal (coroide), na conjuntiva e na episclera, todos ipsolaterais; nesses casos, os pacientes desenvolvem glaucoma associado a aumento da pressão venosa episcleral.

Neurofibroma

Neurofibromas, que apresentam crescimento acelerado na adolescência, podem aparecer como lesões palpebrais isoladas ou como parte da neurofibromatose (doença de von Recklinghausen). Na neurofibromatose, as lesões são geralmente numerosas e plexiformes (em contas de rosário), podendo adquirir grandes dimensões e aspecto pendular, causando deformidades na face (elefantíase neuromatosa).Os demais estigmas de neurofibromatose incluem manchas cutâneas café-com-leite e nódulos pigmentados na íris (nódulos de Lisch). Malignização de lesões na neurofibromatose ocorre raramente, resultando em neurofibrossarcomas (tumores malignos da bainha nervosa). Outra neoplasia relacionada com a doença de von Recklinghausen é o schwannoma (neurilemoma).

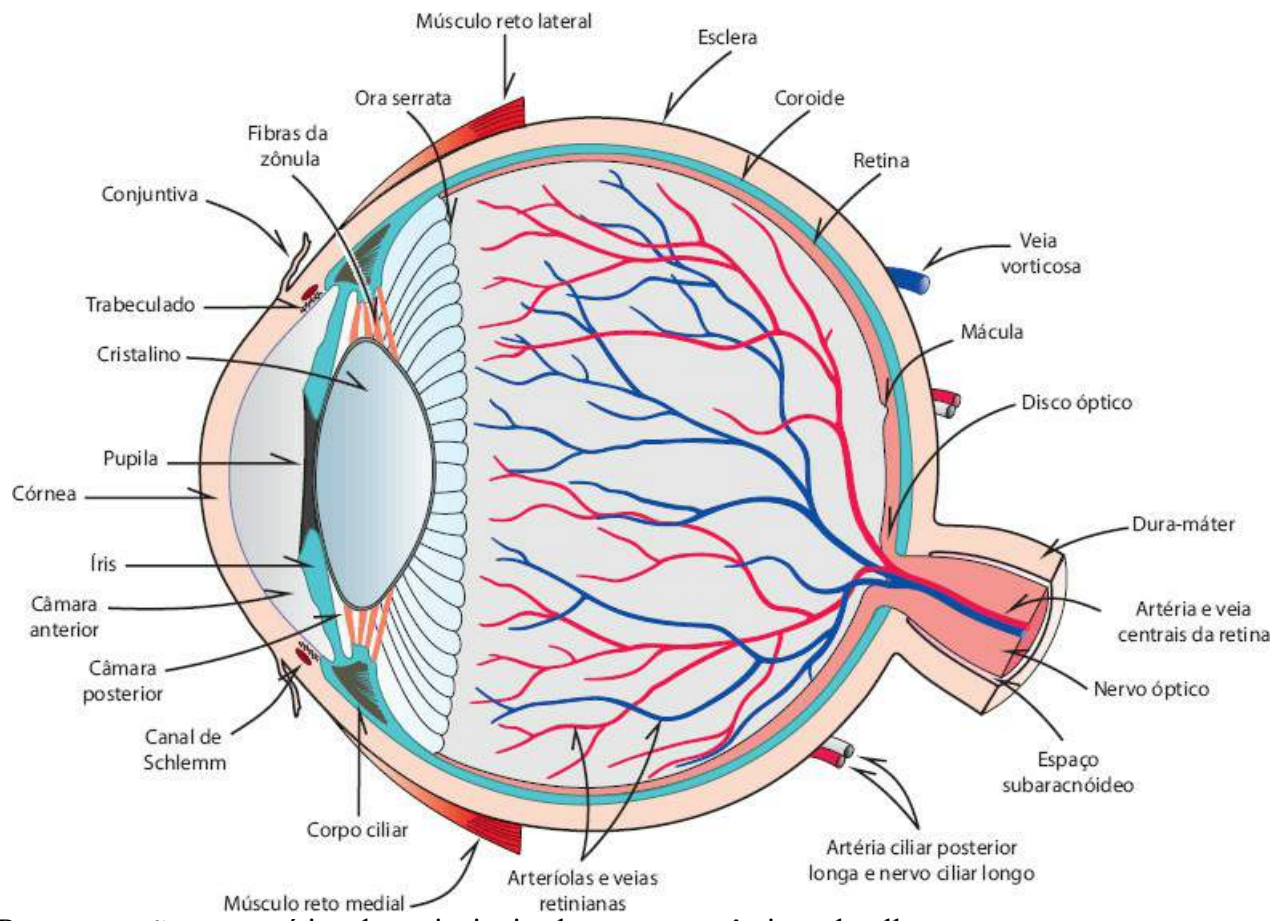



Figura 31.1 Representação esquemática dos principais elementos anatômicos do olho.

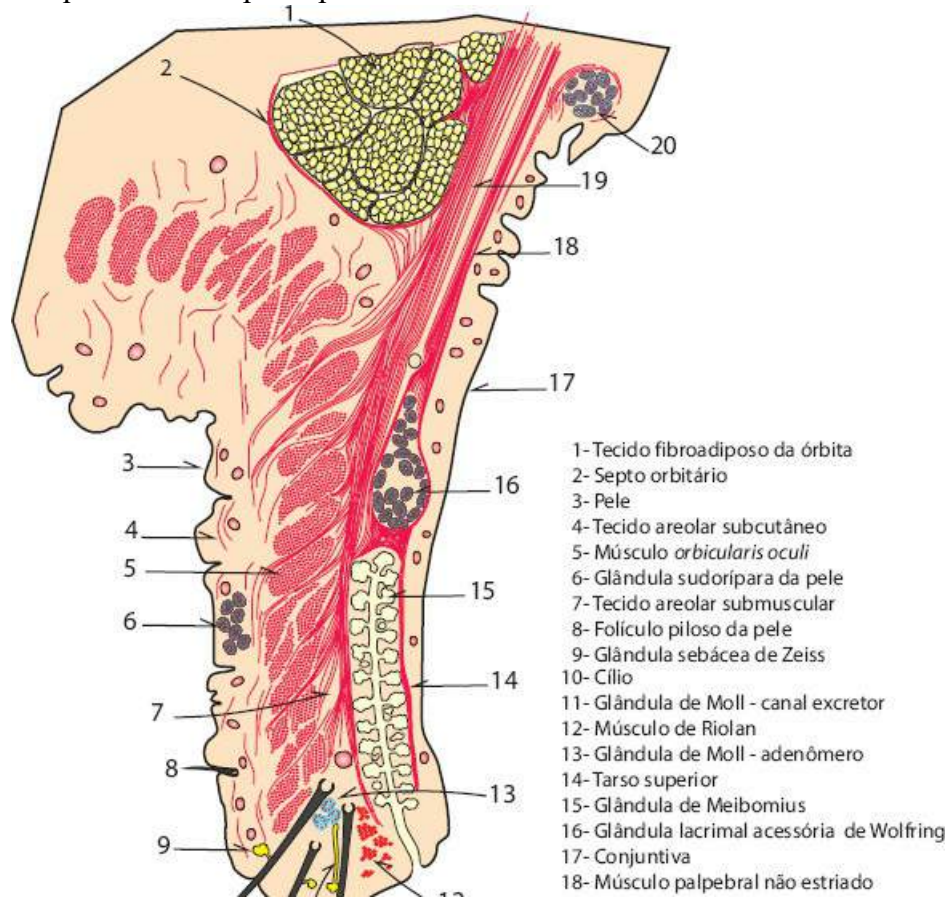



Figura 31.2 Representação esquemática dos principais constituintes da pálpebra.

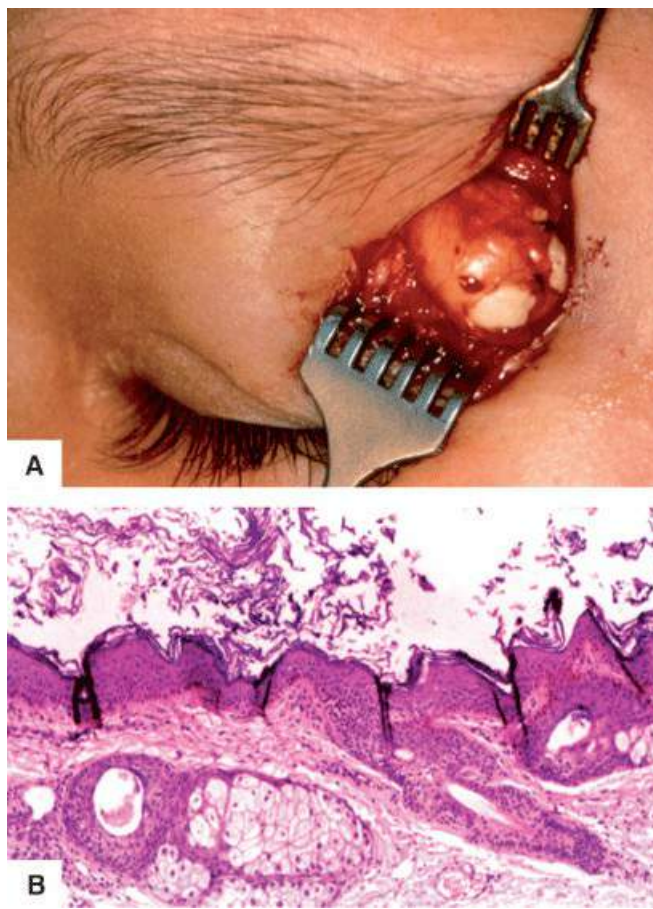



Figura 31.3 A. Cisto dermoide na pálpebra superior. **B.** Microscopicamente, observa-se cisto revestido por epitélio escamoso ceratinizado contendo anexos pilossebáceos na parede.

Inflamações

Inflamações palpebrais são em geral secundárias a infecções por diversos microrganismos (vírus, bactérias, *Chlamydia, rickettsias*, fungos, protozoários etc.), agentes irritantes (químicos e físicos), estados de hipersensibilidade e afecções dermatológicas sistêmicas.

Hordéolo externo

Hordéolo externo é caracterizado por inflamação aguda, supurativa, localizada em estruturas foliculares e glandulares palpebrais (glândulas sebáceas de Zeis e glândulas apócrinas de Moll). Quando acomete as glândulas de Meibomius, é designado *hordéolo interno*. Os agentes etiológicos usuais são bactérias piogênicas, especialmente estafilococos.

Calázio

Calázio representa inflamação crônica granulomatosa, inespecífica, que acomete as glândulas de Meibomius e forma nódulo na pálpebra (Figura 31.4 A). A lesão resulta provavelmente de efeitos combinados de obstrução do fluxo de secreção glandular com infecção da glândula de Meibomius; o resultado é uma reação inflamatória intensa, com diversos macrófagos epitelioides e células gigantes multinucleadas, dispostos frequentemente em torno de gotículas de gordura ou fagocitando-as, formando lipogranulomas (Figura 31.4 B); ocasionalmente, corpúsculos de Schaumann podem ser encontrados. Algumas vezes, é difícil o diagnóstico diferencial entre esta condição e tuberculose, sarcoidose ou reação granulomatosa a corpo estranho ou a cisto dermoide roto. Nesses casos, tem grande valor a presença de gotículas lipídicas no centro da lesão e de permeio à reação inflamatória. A localização característica do calázio é no tarso, onde se localizam as glândulas de Meibomius. Quando a lesão não responde ao tratamento e naquelas recidivantes, associadas a blefaroconjuntivite crônica, sobretudo em pacientes idosos, é importante que se afaste a possibilidade de carcinoma de glândulas sebáceas. Algumas vezes, o calázio aparece como complicação de afecções que acometem a borda palpebral livre. Calázio pode romper-se na superfície conjuntival, o que forma um granuloma piogênico com lipofagocitose, entidade frequentemente confundida, na clínica, com neoplasia conjuntival.

Lesões por alterações do metabolismo

Xantelasma manifesta-se como placas amareladas, salientes, esteticamente incomodativas, que se formam em especial em mulheres. Em certos pacientes, as placas associam-se a distúrbios no metabolismo lipoproteico. A maioria dos pacientes está na quinta ou sexta década de vida, mas indivíduos com hipercolesterolemia familial podem apresentar a lesão mais precocemente. Microscopicamente, o xantelasma corresponde a agrupamentos de macrófagos carregados de lipídeos, com citoplasma vacuolado e dispostos logo abaixo da epiderme.

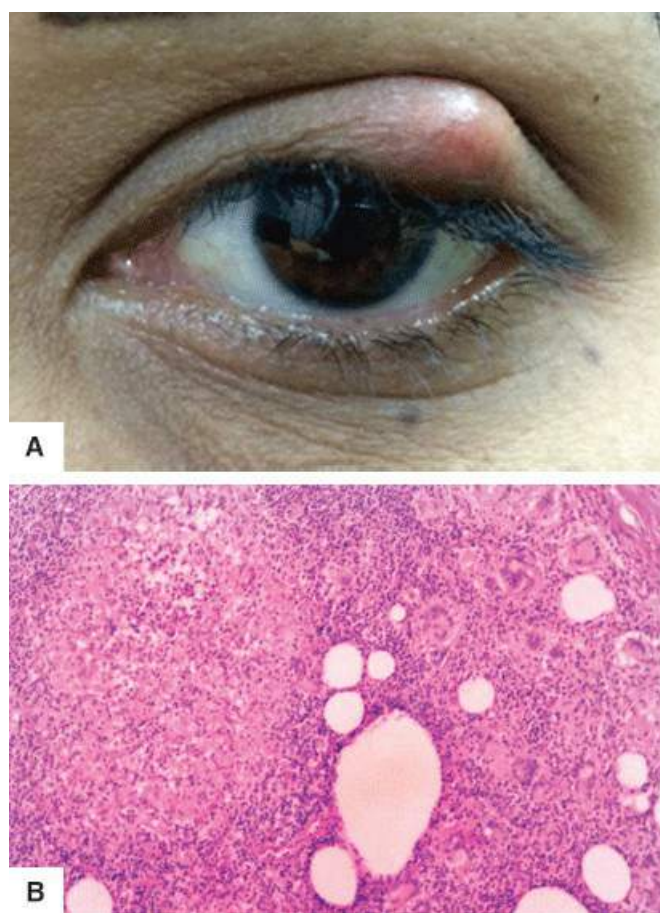



Figura 31.4 Calázio. **A.** Nódulo eritematoso comprometendo o segmento tarsal da pálpebra inferior. **B.** Aspecto microscópico, mostrando tecido de granulação associado a inflamação lipogranulomatosa.

Amiloidose localizada pode acometer as pálpebras e a conjuntiva, apresentando-se como tumefação de longa evolução, assintomática e em geral não associada a amiloidose sistêmica (ver Capítulo 5).

A *lipoproteinose mucocutânea*, também conhecida como doença de Urbach-Wiethe, é entidade de herança autossômica recessiva que se caracteriza pela deposição de lipoproteínas na pele e em mucosas. Apesar de jovens, os pacientes apresentam aparência de indivíduos idosos. Nas pálpebras, aparecem nódulos peroláceos entre os cílios, pela deposição de lipoproteínas; estas se coram fortemente com o PAS e distribuem-se primariamente ao redor de vasos sanguíneos da derme.

Cistos

Cistos benignos da pele palpebral são relativamente comuns, representando mais de um terço de todas as lesões palpebrais removidas cirurgicamente. Os mais comuns são *cistos epidérmicos*, cujo quadro morfológico está descrito no Capítulo 32.

Também conhecido como *cisto ductal de glândulas sudoríparas* (hidrocistoma), o *cisto da glândula de Moll* apresenta-se como vesículas superficiais, de parede fina e transparente, contendo líquido cristalino, localizado na borda palpebral livre. Microscopicamente, o cisto é revestido por epitélio cúbico e prismático simples.

■ Neoplasias

Neoplasias benignas

As neoplasias cutâneas palpebrais são similares às da pele de outras regiões, inclusive lesões originadas na epiderme (papiloma escamoso, ceratose seborreica, ceratose folicular invertida, ceratose actínica etc.), anexos cutâneos (siringoma, tricoepitelioma, pilomatricoma etc.) e derme (hemangioma, neurofibroma etc.). Os aspectos histopatológicos dessas lesões estão descritos no Capítulo 32.

Carcinoma basocelular

O carcinoma basocelular, que é a neoplasia maligna mais frequente das pálpebras, acomete principalmente a pálpebra inferior e o canto medial. A lesão corresponde a 90% dos tumores malignos epiteliais das pálpebras, estando relacionada com exposição prolongada a radiação solar. O tumor pode ser removido cirurgicamente sem deixar sequela, como também pode invadir os tecidos orbitários profundos, seios da face, cavidade nasal e, raramente, estruturas intraoculares. Na maioria das vezes, a neoplasia surge do revestimento cutâneo palpebral. O quadro morfológico está descrito no Capítulo 32.

Carcinoma de células escamosas

Carcinoma de células escamosas é raro nas pálpebras, representando menos de 5% dos seus tumores epiteliais. A lesão é mais comum na pálpebra superior e no canto lateral, tendo as mesmas características dos carcinomas de células escamosas da pele de outras sedes. O tumor pode também surgir em indivíduous jovens com xeroderma pigmentoso e naqueles submetidos a

radioterapia.

Melanoma

Melanoma palpebral é condição rara. Pode surgir como tal, a partir de nevo preexistente, ou de melanose primária adquirida (entidade descrita mais adiante, no item Conjuntiva). Seus aspectos clínicos, histopatológicos e prognósticos assemelham-se aos dos demais melanomas cutâneos (ver Capítulo 32). O melanoma tende a disseminar-se precocemente pelas vias linfática e hematogênica.

Carcinoma de glândulas sebáceas

Carcinoma de glândulas sebáceas origina-se de glândulas de Meibomius (glândulas tarsais), de glândulas de Zeis e de glândulas sebáceas da pele. A lesão corresponde a 1 a 3% de todos os tumores malignos das pálpebras, predominando no gênero feminino, após a sexta década de vida.

O carcinoma de glândulas sebáceas tem diagnóstico clínico difícil, sendo com frequência confundido com blefaroconjuntivite crônica, calázio ou carcinoma basocelular. A neoplasia apresenta-se como nódulo pouco doloroso na placa tarsal, podendo simular calázio, o qual, após curetado, nem sempre é submetido a exame histopatológico. Com frequência, há perda de cílios (madarose) no local da lesão.

Microscopicamente, observa-se substituição dos lóbulos sebáceos por células muito atípicas, com graus variados de vacuolização lipídica. Os tumores com crescimento rápido apresentam extensas áreas de necrose, não raramente têm aspecto de *comedocarcinoma*. Em tumores pouco diferenciados, que podem ser confundidos com carcinoma basocelular, é importante o emprego de colorações especiais para detecção de lipídeos. Migração da neoplasia pelo ducto sebáceo pode disseminar células para a epiderme e para o epitélio conjuntival (invasão pagetoide), produzindo quadro histológico semelhante ao do melanoma amelanótico e sinais clínicos de blefaroconjuntivite crônica (Figura 31.5). O tumor pode também invadir estruturas vizinhas e, em até 25% dos casos, dar metástases em linfonodos regionais (pré-auriculares e/ou cervicais), e, mais raramente, provocar invasão vascular e metástases a distância (pulmões, fígado e cérebro).

▸ Conjuntiva

Anomalias congênitas e do desenvolvimento

Tumor dermoide da conjuntiva bulbar manifesta-se como massa de consistência firme, sólida ou cística, elevada e opaca, de localização preferencial no limbo, em situação temporal. Microscopicamente, a lesão é formada por tecido conjuntivo denso, reproduzindo estruturas da pele e de seus anexos, com quantidade variável de tecido adiposo. Quando este predomina, fala-se em dermolipoma. Quando cística, a lesão é chamada *cisto dermoide*. Cisto dermoide pode associar-se à síndrome de Goldenhar, ou displasia oculoauriculovertebral, que se caracteriza por cistos dermoides bilaterais, apêndices cutâneos pré-auriculares e anomalias vertebrais.

Coristoma conjuntival pode ser simples ou complexo. Exemplo do primeiro é o coristoma ósseo, caracterizado por tecido ósseo lamelar em localização epibulbar ou orbitária, habitualmente no quadrante temporal superior. O coristoma complexo contém mais de um tipo de tecido, como adiposo, cartilaginoso, ósseo e glandular (similar à glândula lacrimal).

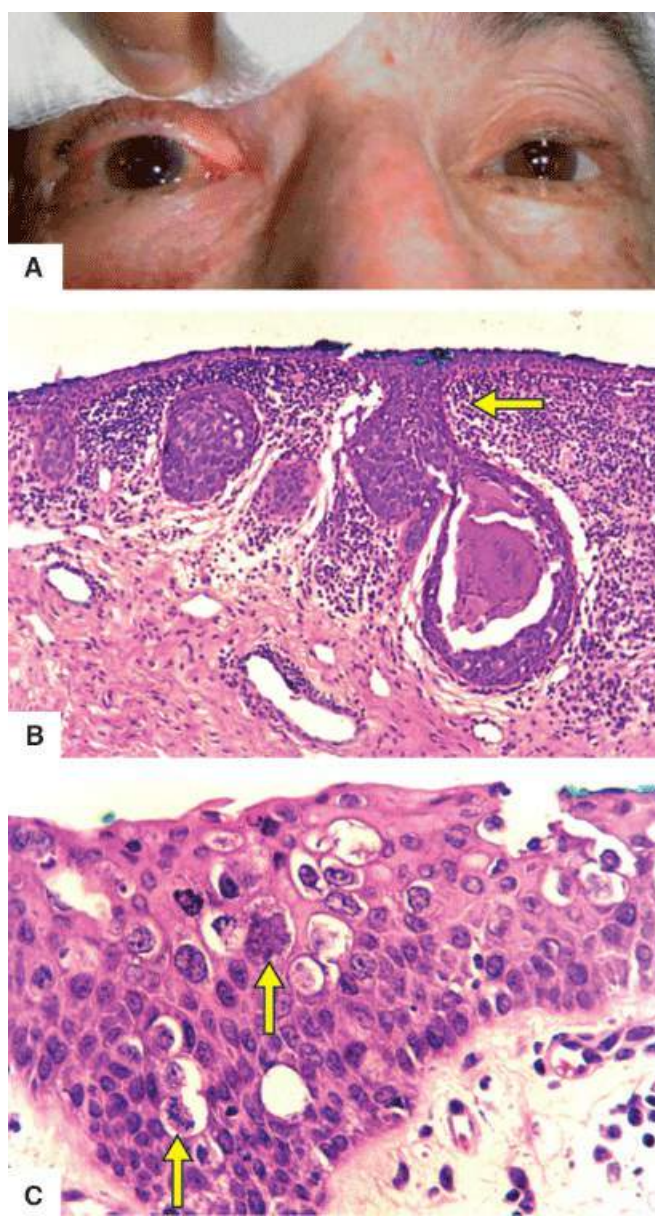



Figura 31.5 Carcinoma de glândulas sebáceas. **A.** Sinais inflamatórios na pálpebra, simulando blefarite crônica. (Cortesia do Dr. Murilo Alves Rodrigues e da Dra. Silvia Andrade Carvalho Rodrigues, Belo Horizonte-MG.) **B.** Carcinoma comprometendo lóbulos glandulares, com disseminação ductal (*seta*) para o epitélio conjuntival. **C.** Disseminação pagetoide, com células glandulares atípicas e vacuoladas (*setas*) no epitélio de superfície.

Nevo

Nevo na conjuntiva bulbar pode aparecer ao nascimento, em crianças, em adolescentes ou em adultos. Em geral, tende a crescer e apresentar hiperpigmentação na puberdade e durante a gravidez. O nevo conjuntival apresenta considerável variação de tamanho, forma, localização e grau de pigmentação (Figura 31.6 A), podendo ser amelanótico em até um terço dos casos. Microscopicamente, em geral a lesão é do tipo juncional ou composto. Com frequência, encontram-se inclusões epiteliais, císticas ou sólidas, que algumas vezes podem chegar a dominar o quadro microscópico (Figura 31.6 B). A presença dessas inclusões de epitélio conjuntival é sinal de benignidade, uma vez que as mesmas são raramente observadas em melanomas. Em crianças, atividade juncional pode ser acentuada e ser causa de confusão diagnóstica com melanoma, tumor raro nessa faixaetária. Devido a hiperplasia epitelial, em algumas áreas pode existir padrão que simula carcinoma de células escamosas invasivo e indiferenciado, que, entretanto, também é raro em crianças.

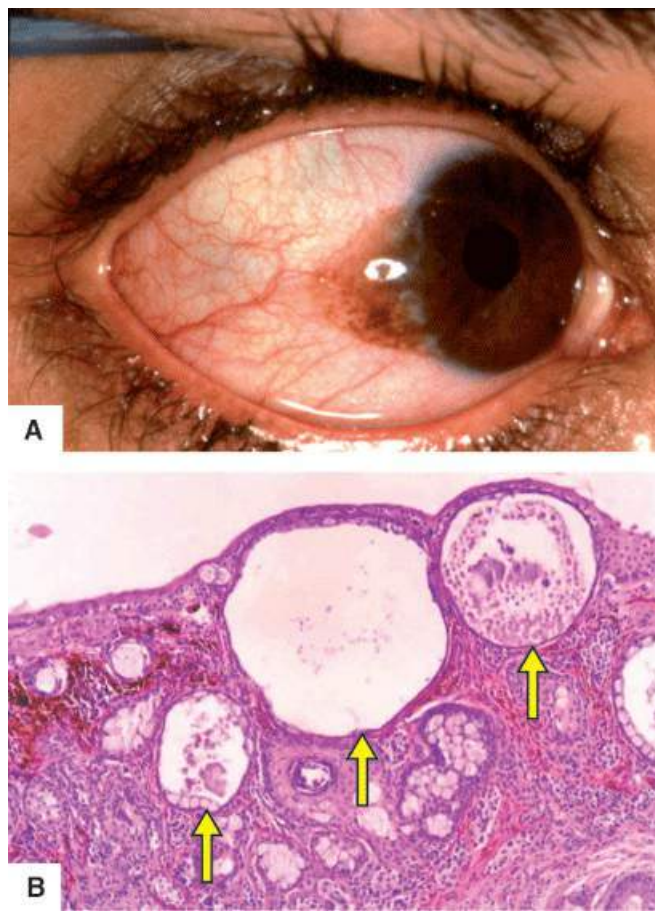



Figura 31.6 Nevo melanocítico conjuntival. **A.** Lesão pigmentada perilímbica. **B.** Nevo melanocítico composto com inclusões epiteliais císticas (*setas*).

Inflamações

Assim como a córnea, a conjuntiva fica habitualmente exposta a um amplo espectro de estímulos agressores de natureza química, física, infecciosa ou alérgica, que podem desencadear ou agravar processos inflamatórios conjuntivais. Grande parte das inflamações conjuntivais não traz problemas diagnósticos para o clínico, não sendo, portanto, retiradas amostras para estudo histopatológico na maioria dos casos.

Inflamações na conjuntiva com frequência levam à formação de papilas e/ou folículos. Papilas conjuntivais resultam de infiltração perivascular do estroma da conjuntiva palpebral por células inflamatórias e edema. Os tufos vasculares estromais levam a irregularidades no epitélio conjuntival adjacente. Papilas conjuntivais são alterações inespecíficas, estando associadas a agentes infecciosos (bactérias, clamídia), quadros alérgicos (conjuntivite primaveril) e estímulos mecânicos (lentes de contato). Os folículos conjuntivais correpondem a agregados linfoides subepiteliais que também fazem saliência na superfície da conjuntiva palpebral ou bulbar. Ao contrário de papilas conjuntivais, os folículos são estruturas essencialmente avasculares. Folículos associam-se a infecções por vírus (conjuntivite por adenovírus, molusco contagioso) e clamídia (tracoma) ou a reações alérgicas por medicamentos tópicos. Na sarcoidose, a presença de granulomas sem necrose na conjuntiva é útil para o diagnóstico da doença (Figura 31.7).

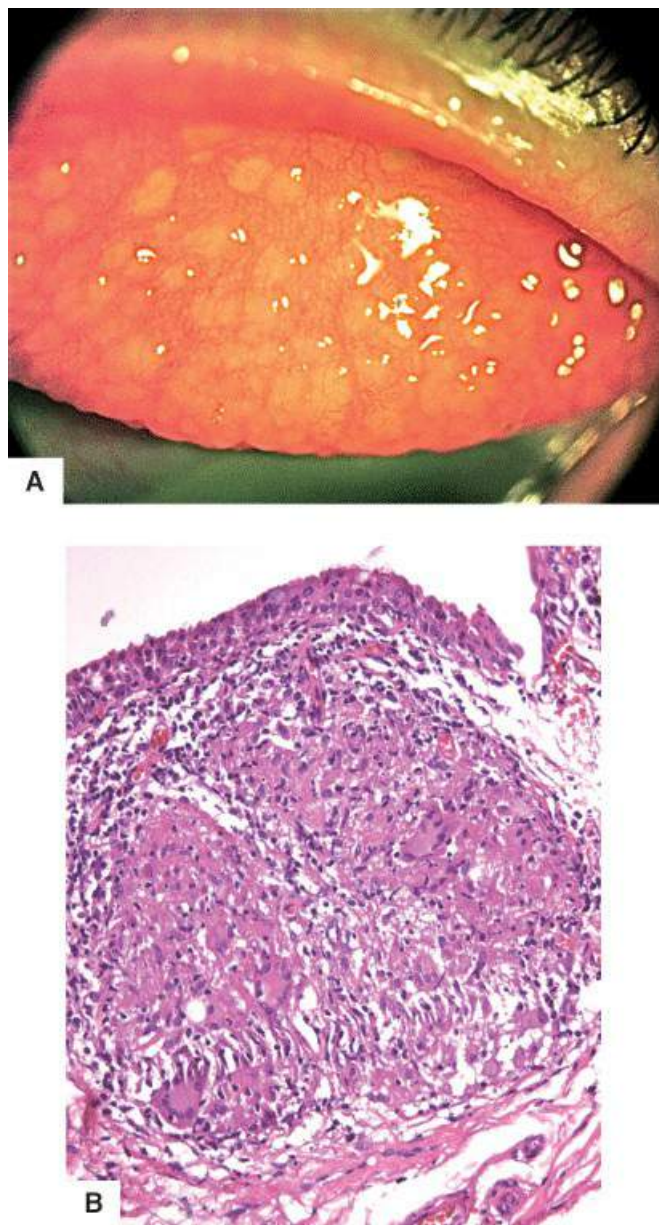



Figura 31.7 Nódulos sarcoides na conjuntiva. **A.** Conjuntiva tarsal superior (mediante eversão da pálpebra) mostrando vários nódulos superficiais com aparência de folículos (cortesia do Prof. Wesley R. Campos, Belo Horizonte-MG). **B.** Granulomas sem necrose caseosa, constituídos por acúmulos de macrófagos epitelioides e células gigantes multinucleadas.

Diversos agentes podem causar infecção na conjuntiva, incluindo bactérias, fungos, parasitos, vírus ou clamídias. *Conjuntivites virais* são, em geral, bilaterais, podendo apresentar-se de forma assimétrica. Tipicamente, cursam com hiperemia de vasos da conjuntiva e quemose (edema conjuntival), associadas a reação folicular e secreção mucoide ou mucopurulenta. Histologicamente, observam-se inflamação não necrosante e edema da conjuntiva, com formação de folículos. Conjuntivites virais podem associar-se ou mesmo suceder a infecção de vias respiratórias superiores e, com frequência, levam a linfonodomegalia pré-auricular. Ceratoconjuntivite epidêmica é causada por adenovírus, podendo provocar petéquias conjuntivais e infiltrados sob o epitélio da córnea que, quando localizados centralmente, levam a baixa de visão. *Conjuntivites bacterianas* são uni ou bilaterais e podem surgir como complicação (infecção secundária) de conjuntivites virais. Associam-se a formação de papilas conjuntivais (e não folículos, como em conjuntivites virais), além de secreção purulenta. Inflamação da conjuntiva pode levar a necrose do epitélio e do estroma. A conjuntivite gonocócica, causa importante de oftalmia neonatal, é caracterizada por quadro hiperagudo com franca secreção purulenta, podendo evoluir para ceratite ulcerativa e perfuração da córnea. *Conjuntivite por clamídia*, que pode ocorrer também no período neonatal, leva classicamente a hiperemia conjuntival com reação folicular. Raspados conjuntivais podem auxiliar no diagnóstico etiológico de conjuntivites. Em infecções por *nematódeos*, surge inflamação conjuntival com aparecimento do fenômeno de Splendore-Hoeplli. Tal reação consiste em inflamação granulomatosa rica em eosinófilos envolvendo material eosinofílico que, por sua vez, pode circundar restos necróticos do parasito.

Conjuntivites alérgicas abrangem dois grupos principais. O primeiro, caracterizado por episódio súbito de inflamação da conjuntiva, com quemose exuberante, segue-se a exposição aguda ao alérgeno (hipersensibilidade do tipo I). O segundo grupo caracteriza-se por episódios recorrentes de inflamação crônica da conjuntiva, associada a prurido, secreção mucoide e alterações variáveis nas conjuntivas palpebral e bulbar, junto ao limbo. Neste grupo, destaca-se a *conjuntivite primaveril*

(*vernal*), que acomete tipicamente crianças e adolescentes, sendo bilateral e levando a hiperemia e edema da conjuntiva, associados à formação de papilas na conjuntiva palpebral e exsudato fibrinoleucocitário. Tipicamente, surgem nódulos na região do limbo (nódulos de Trantas), que podem ulcerar. Tais lesões correspondem microscopicamente a agregados de eosinófilos. A conjuntivite papilar gigante acomete especialmente usuários de lentes de contato, sendo característica a formação de grandes papilas hipertróficas na conjuntiva palpebral.

Pinguécula

Pinguécula constitui alteração do estroma conjuntival induzida pela exposição a radiação ultravioleta solar. O quadro afeta primariamente a conjuntiva bulbar da região interpalpebral, geralmente medial, e manifesta-se como lesão amarelada e elevada, sobre a qual o epitélio está espessado ou atrófico. A progressão é lenta. Histologicamente, a lesão caracteriza-se por transformação basofílica e hialinização do cório, distribuída em faixa subepitelial. Calcificação distrófica, infiltrado inflamatório mononuclear e neovascularização também podem ocorrer (Figura 31.8). Nos casos em que o epitélio exibe acentuada alteração reacional/displásica, fala-se em ceratose actínica, podendo haver confusão diagnóstica com o carcinoma de células escamosas *in situ*. Entretanto, alterações displásicas no epitélio de revestimento da pinguécula são raras e geralmente não evoluem para carcinoma invasor.

Pterígio

O pterígio assemelha-se à pinguécula em termos de patogênese, localização e aspectos histopatológicos. Entretanto, dela difere por estender-se à córnea (Figura 31.9), determinando repercussões mais acentuadas. Invasão da córnea por tecido fibrovascular entre o epitélio e a camada de Bowman (*pannus*) é uma constante nos casos avançados de pterígio. Microscopicamente, a superfície do pterígio é recoberta por lâmina irregular de epitélio que reveste estroma conjuntivo com alterações semelhantes às da pinguécula (degeneração basofílica).

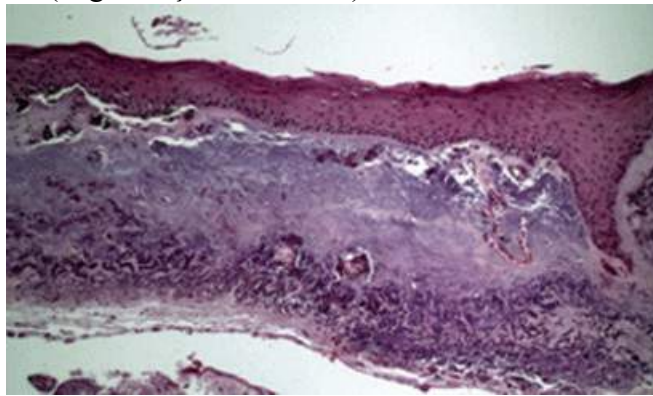



Figura 31.8 Pinguécula. Conjuntiva com intensa transformação basofílica (elastose) e focos de calcificação no cório.

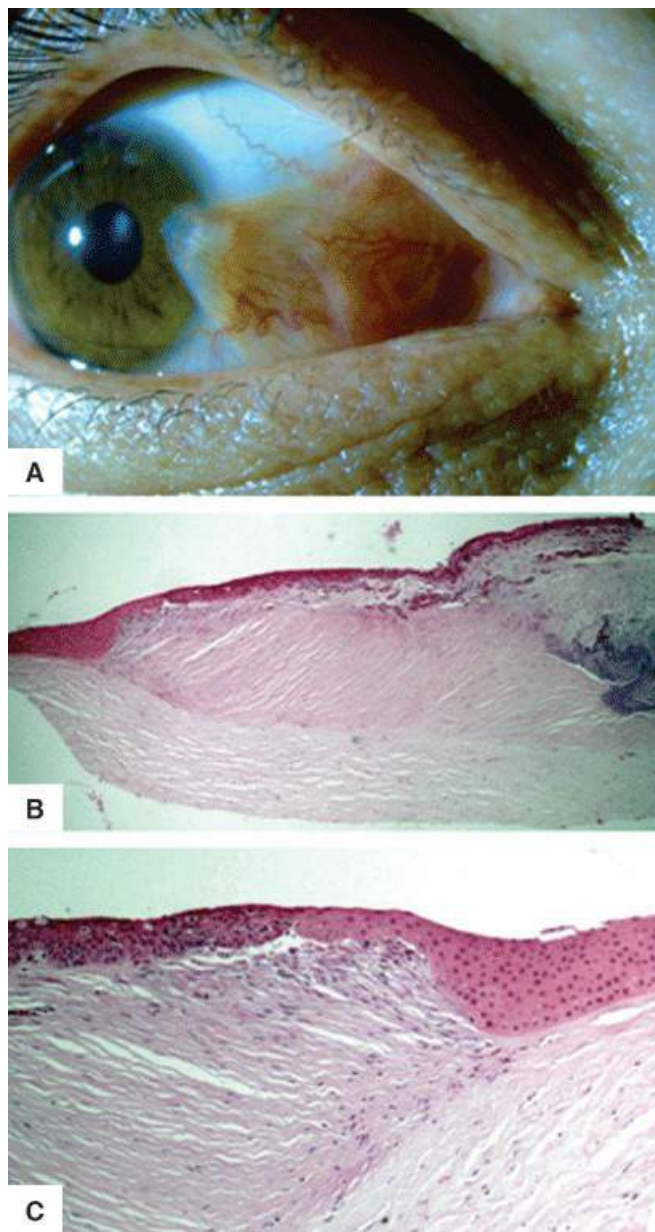



Figura 31.9 Pterígio. **A.** Lesão na conjuntiva bulbar medial, atingindo a periferia da córnea, com formato alado (cortesia do Prof. Joel Edmur Boteom, Belo Horizonte-MG). **B.** Conjuntiva límbica com proliferação fibrovascular e áreas de transformação basofílica (elastose). **C.** Proliferação fibrovascular permeando o estroma corneano.

Cistos

Cisto conjuntival aparece frequentemente após traumatismos cirúrgicos ou acidentais. Seu conteúdo é mucoso, e o revestimento é feito por epitélio do tipo conjuntival, geralmente contendo células mucíparas.

■ Neoplasias

Papiloma

Papilomas são neoplasias benignas relativamente frequentes na conjuntiva que se manifestam em qualquer idade, embora sejam mais comuns na infância. Podem ser uni ou bilaterais, únicos ou múltiplos e apresentam elevada tendência a recorrer após exérese cirúrgica. Podem ser pediculados ou sésseis, estes em especial na conjuntiva bulbar. Microscopicamente, a lesão caracteriza-se por projeções papilíferas de tecido fibrovascular revestidas por epitélio acantótico, com graus variados de ceratinização e de proliferação de células mucíparas. Atipias nucleares podem estar presentes. Vírus do papiloma humano tipos 6 e 11 são encontrados nas lesões.

Ceratose actínica

Ceratose actínica conjuntival corresponde a lesão displásica ceratótica induzida por radiação ultravioleta. Histologicamente, além de acantose e de displasia epitelial encontra-se degeneração basofílica no cório da conjuntiva, atestando o caráter actínico da lesão, que pode evoluir para carcinoma de células escamosas *in situ* ou invasor.

Carcinoma de células escamosas

O carcinoma de células escamosas é mais comum em regiões tropicais, estando intimamente associado a exposição à radiação solar. O tumor acomete preferencialmente homens, sendo mais frequente e mais agressivo em indivíduos infectados pelo HIV. O aspecto clínico varia desde área de leucoplasia até lesão papilomatosa ou que simula pterígio ou pinguécula

(Figura 31.10 A). O aspecto macroscópico mais habitual é de lesão exofítica (Figura 31.10 B). Microscopicamente, o quadro é semelhante ao de carcinoma epidermoide de outras mucosas. O carcinoma de células escamosas pode estar associado ao HPV, principalmente tipos 16 e 18. Nas fases iniciais da lesão, consegue-se controle completo pela simples excisão cirúrgica e crioterapia do leito escleral. O carcinoma de células escamosas da conjuntiva raramente dá metástases, salvo em casos avançados e negligenciados, em que pode também haver invasão de outras camadas do olho e da órbita.

Carcinoma mucoepidermoide

O aspecto morfológico do carcinoma mucoepidermoide é análogo ao de tumores semelhantes das glândulas salivares e das vias lacrimais, nos quais coexistem componentes escamoso, intermediário e glandular. O tumor pode apresentar grau variável de diferenciação histológica, devendo o patologista estar alertado para o fato de que, quando pouco diferenciado, o carcinoma mucoepidermoide pode ser confundido com carcinoma de células escamosas. Em muitos casos, as células mucíparas só são evidenciadas em colorações histoquímicas para muco e após numerosos cortes de fragmentos obtidos de diferentes áreas do tumor. O comportamento biológico do carcinoma mucoepidermoide é bem mais agressivo que o do carcinoma de células escamosas; recidivas e metástases regionais ou a distância não são raras.

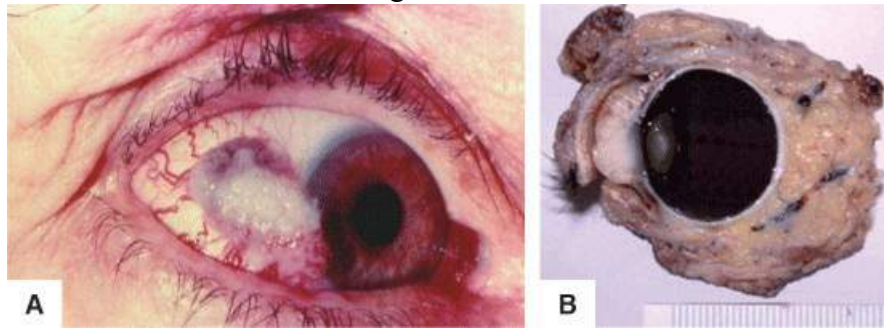



Figura 31.10 Carcinoma de células escamosas da conjuntiva. **A.** Lesão vegetante, esbranquiçada e hipervascularizada na conjuntiva. **B.** Espécime de exenteração, mostrando massa vegetante recobrindo a córnea e fazendo protrusão anterior.

Melanose primária adquirida

Trata-se de condição pré-maligna, que em geral se manifesta em indivíduos leucodérmicos, a partir da quinta década de vida, com evolução tipicamente insidiosa. Clinicamente, apresenta-se como área granular, pigmentada e plana na conjuntiva. Durante sua evolução, não é incomum flutuação espontânea da pigmentação. A sede usual é a conjuntiva bulbar, sendo frequente o envolvimento concomitante da córnea, conjuntiva e pele palpebral. Microscopicamente, observa-se aumento do número de melanócitos ao longo da camada basal, isolados e agrupados, com graus variados de atipias. A melanose primária adquirida é a principal condição predisponente ao melanoma da conjuntiva; o risco de evoluir para melanoma está diretamente relacionado com a presença e o grau de atipia melanocítica. O tratamento consiste em excisão cirúrgica, com ou sem crioterapia.

Melanoma

Além da melanose primária adquirida, que responde por 25 a 75% dos casos de melanoma conjuntival, este pode também originar-se de um nevo preexistente (20 a 30%) ou em áreas de conjuntiva normal (*de novo*), neste caso em 15 a 25% dos pacientes. Macroscopicamente, o melanoma conjuntival em geral forma massa vegetante, pigmentada, que recobre a córnea. Histologicamente, apresenta o mesmo quadro dos melanomas de outras sedes. Seus aspectos evolutivos são variados: lesões límbicas pequenas quase não dão metástases nem recidivam após excisão cirúrgica, enquanto as mal delimitadas, do fórnix e da carúncula podem apresentar inúmeras recorrências e/ou metástases. O prognóstico está, portanto, diretamente relacionado com a localização da lesão e, em especial, com a sua espessura. A mortalidade aumenta duas vezes em lesões com espessura entre 1 e 4 mm e quatro vezes naquelas com mais de 4 mm de espessura. A disseminação local dos melanomas da conjuntiva dá-se primeiramente por via linfática aos linfonodos regionais; em casos mais avançados, metástases por via sanguínea atingem pulmões, cérebro, pele, fígado e ossos.

Não raramente, nevos conjuntivais em crianças podem ser confundidos com melanoma, porque, nessa faixa etária, em geral há grande atividade juncional e associação frequente com inflamação. É importante lembrar que melanomas conjuntivais em crianças são muito raros.

Outras neoplasias

Neoplasias linfoides podem manifestar-se na conjuntiva, sendo análogas às que surgem na órbita e nas pálpebras. Abrangem amplo espectro, que vai desde hiperplasia linfoide reacional até linfomas e infiltrações leucêmicas (ver Capítulo 25). A maioria dessas lesões comporta-se como de baixo grau de agressividade. Estudos imuno-histoquímicos têm grande importância no diagnóstico diferencial e na classificação dessas lesões. Linfomas são monoclonais, enquanto hiperplasias são policlonais.

▸ Córnea

A partir da maior frequência de transplante corneano, penetrante, lamelar ou endotelial, os conhecimentos sobre a

patologia da córnea apresentaram considerável avanço, uma vez que os discos corneanos retirados para transplante passaram a ser objeto comum de estudo anatomopatológico.

Distrofias e degenerações

Distrofias corneanas são afecções de base genética, bilaterais, progressivas, comprometendo, em geral, a região central da córnea e frequentemente não relacionadas com doenças sistêmicas ou de outros locais. Ao contrário, *degenerações* podem ser unilaterais, sem predisposição genética, e tendem a localizar-se perifericamente no disco corneano; além disso, são secundárias a alterações próprias do envelhecimento, processos inflamatórios ou doenças sistêmicas. Existem dezenas de tipos de distrofias e degenerações, que podem acometer qualquer camada da córnea. De acordo com a camada primariamente acometida, as distrofias podem ser classificadas como: (1) distrofias epiteliais; (2) distrofias da camada de Bowman; (3) distrofias do estroma; (4) distrofias endoteliais (do complexo Descemet-endotélio). Os exemplos mais examinados por anatomopatologistas são distrofia de Reis-Bücklers (camada de Bowman), distrofias granular, macular e reticular (estroma) e distrofia de Fuchs (endotélio).

A *distrofia granular*, de herança autossômica dominante, ocorre na primeira década de vida, sendo caracterizada por opacificações bem demarcadas (semelhantes a flocos de neve) de permeio a áreas de estroma normal, na porção central da córnea. Histologicamente, há deposição extracelular de proteínas desnaturadas (material hialino) no estroma, em forma de grânulos que se coram em vermelho pelo PAS e pelos tricrômicos de Masson e de Gomori (Figura 31.11).

A *distrofia macular*, de herança autossômica recessiva, caracteriza-se por opacidades corneanas branco-acinzentadas, confluentes e densas. A lesão inicia-se na primeira década de vida e leva a deterioração visual progressiva. Histologicamente, observa-se deposição intracelular e intersticial de glicosaminoglicanos; os depósitos coram-se fortemente pelo azul de alcião em pH = 0,5 ou 1,0.

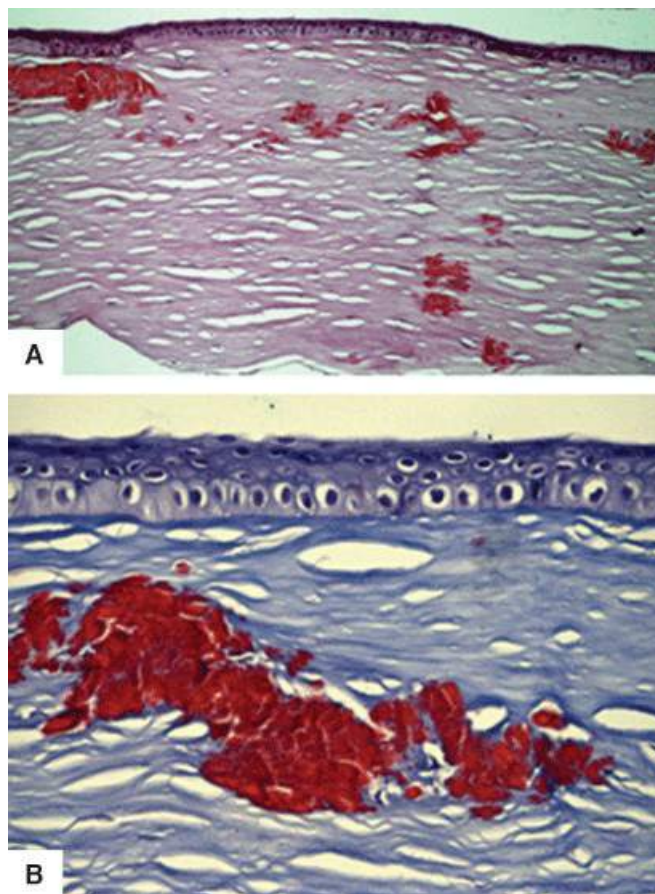



Figura 31.11 Distrofia granular. **A.** Depósitos granulares de material eosinofílico hialino no estroma (HE). **B.** Depósitos granulares de material proteico no estroma, corados em vermelho pelo tricrômico de Masson.

A *distrofia reticular* (*lattice*) da córnea apresenta-se de duas formas: (a) de herança autossômica dominante; (b) de herança autossômica recessiva. A última é pouco comum no Brasil, mas é menos rara no Japão; leva a cegueira precoce e recidiva com frequência após transplantes. Ambas as variantes caracterizam-se pela deposição de material amiloide no estroma corneano. Clinicamente, a primeira manifesta-se por linhas refringentes e translúcidas, com aspecto reticular na porção central da córnea. A segunda exibe massas brancacentas e confluentes de amiloide na porção anterior do estroma.

A *distrofia endotelial de Fuchs* (também conhecida como *cornea guttata*) ocorre preferencialmente em mulheres após 50 anos, sendo bilateral mas nem sempre simétrica. Caracteriza-se microscopicamente por espessamento uniforme da membrana de Descemet, com formação de numerosas excrescências que se estendem do centro à periferia da córnea (semelhantes às verrugas de Hassall-Henle observadas na periferia da córnea com o envelhecimento), além de degeneração e perda progressiva das células endoteliais (Figura 31.12). Na sequência, surge edema do estroma e do epitélio, com formação

de bolhas subepiteliais que podem romper-se, levando a dor intensa, eventual fibrose, cicatrização e perda de visão.

Cirurgias intraoculares (especialmente cirurgia de catarata) podem levar a perda de células endoteliais, com consequente edema estromal e epitelial, além da formação de bolhas – ceratopatia bolhosa. Nesses casos, a membrana de Descemet apresenta espessamento irregular. Casos crônicos evoluem para formação de *pannus*, fibrose do estroma e perda de visão.

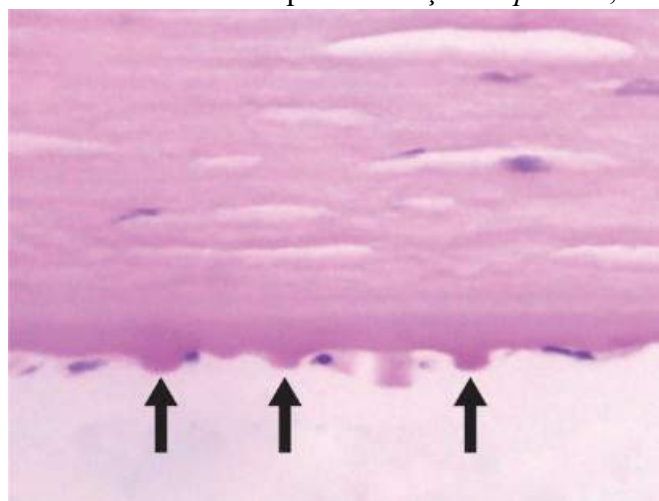



Figura 31.12 Distrofia de Fuchs. Membrana de Descemet com formações verrucosas (*setas*), conferindo aspecto de *córnea guttata.*

A *ceratopatia em faixa*, degeneração relativamente frequente, caracteriza-se pela formação de uma faixa de opacificação horizontal na porção anterior da córnea, podendo ser causada pela deposição de cálcio (ceratopatia em faixa calcificada) ou por elastose solar (ceratopatia em faixa actínica). A lesão acomete primariamente a camada de Bowman e a porção anterior do estroma, iniciando-se na periferia da córnea, às 3 e 9 h. A forma calcificada é geralmente secundária a uveítes crônicas, neoplasias intraoculares necróticas e *phthisis bulbi.* A forma actínica ocorre em pacientes expostos a altos níveis de radiação ultravioleta.

Inflamação, fibrose e neovascularização

Fibrose e neovascularização que levam a opacidade difusa (leucoma) são frequentes em discos corneanos retirados de pacientes submetidos a transplante de córnea. Tal aspecto histopatológico pode corresponder originalmente a cicatrizes traumáticas (acidentais ou cirúrgicas), a queimaduras químicas ou a sequela de ceratites.

Ceratite pelo vírus herpes simplex, relativamente comum, forma vesículas subepiteliais, irregularidades no epitélio, descontinuidade da camada de Bowman, infiltração inflamatória linfoplasmocitária no estroma corneano anterior e profundo e, eventualmente, fibrose e neovascularização. Além desses achados, pode haver reação granulomatosa na membrana de Descemet, com macrófagos epitelioides e células gigantes multinucleadas; corpúsculos intracelulares de inclusão viral são raramente observados.

Infecções bacterianas são causa frequente de ceratites ulcerativas e purulentas, principalmente em usuários de lentes de contato. A penetração de bactérias pode seguir-se também a traumatismo ou mesmo a ruptura de bolhas subepiteliais, em casos de glaucoma descontrolado (ou absoluto) e edema da córnea (distrofia de Fuchs, ceratopatia bolhosa do pseudofácico ou do afácico). Entre as bactérias, destacam-se *Pseudomonas* sp. e *Streptococcus* sp. Ceratites fúngicas associam-se especialmente a traumatismo com vegetais, uso de corticosteroides tópicos ou imunossupressão, sendo os principais agentes fungos dos gêneros *Fusarium, Aspergillus* e *Candida*. Nesses casos, há necessidade de colorações especiais, pois esses microrganismos não são bem identificados em colorações rotineiras (Figura 31.13). Ceratite por *Acanthamoeba* sp. (uma ameba de vida livre) vem sendo descrita como complicação relacionada com o uso de lente de contato e após transplante de córnea (Figura 31.14). Outros agentes mais raros de ceratites infecciosas incluem micobactérias atípicas (associadas a cirurgia refrativa) e *Microsporidium,* ambos corados pela técnica de Ziehl-Neelsen.

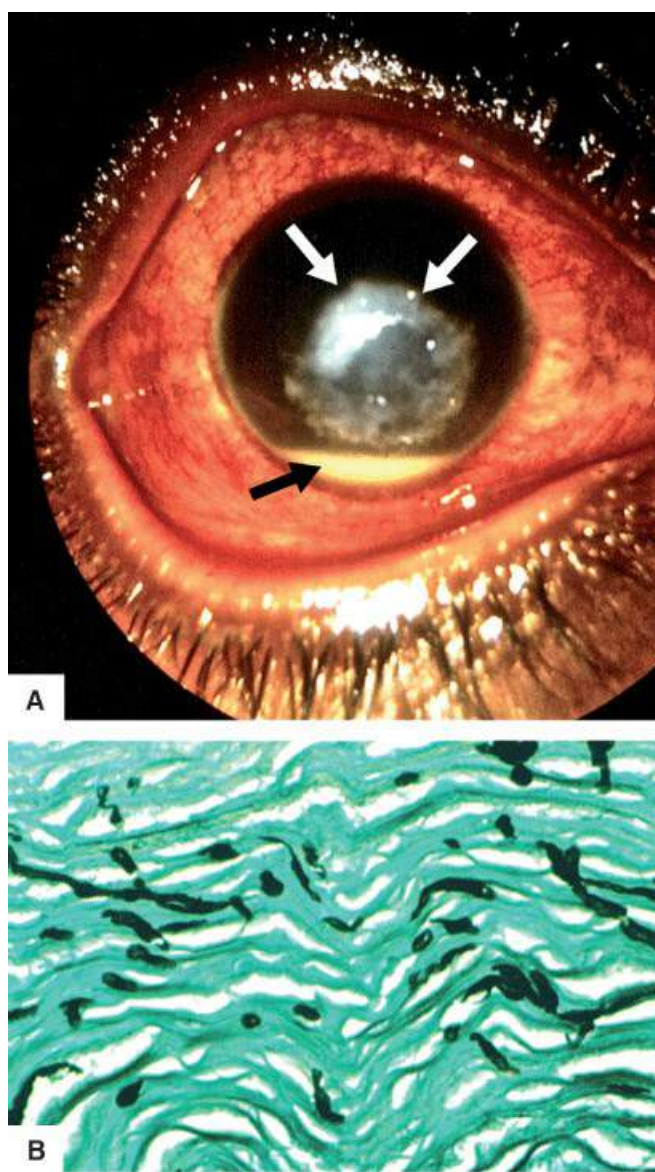



Figura 31.13 Ceratite micótica. **A.** Córnea apresentando úlcera branco-acinzentada e opaca (*setas brancas*), além de exsudato purulento na câmara anterior (hipópio, *seta preta*). **B.** Leveduras e pseudo-hifas de *Candida* sp. em meio a lamelas de estroma (coloração de Grocott).

Ceratocone

Ceratocone constitui uma ectasia corneana central, bilateral (mas nem sempre simétrica) e, ocasionalmente, com distribuição familial (Figura 31.15 A), cujas manifestações clínicas iniciais costumam surgir na adolescência. A evolução tende a ser progressiva, levando a deformidade cônica assimétrica da córnea, distúrbios de refração (astigmatismo irregular) e alterações na transparência (fibrose do estroma); o defeito pode ser corrigido por transplante de córnea. Ceratocone é mais comum em pacientes com osteogênese imperfeita ou com as síndromes de Down, de Marfan e de Ehlers-Danlos. Histologicamente, há adelgaçamento, fibrose e desorganização do estroma da porção central da córnea, associados a focos de fragmentação e descontinuidade da camada de Bowman (Figura 31.15 B). Em muitos casos, há deposição de ferro no epitélio ao redor da base da deformidade em cone, formando o conhecido anel de Fleischer. Em casos avançados, pode ocorrer ruptura na membrana de Descemet e do endotélio, provocando efusão de humor aquoso no estroma, com piora súbita da visão, quadro conhecido como hidropisia ou ceratocone agudo. Após recuperação espontânea do defeito endotelial, há resolução do edema, mas em geral permanece fibrose do estroma, levando a baixa de visão.

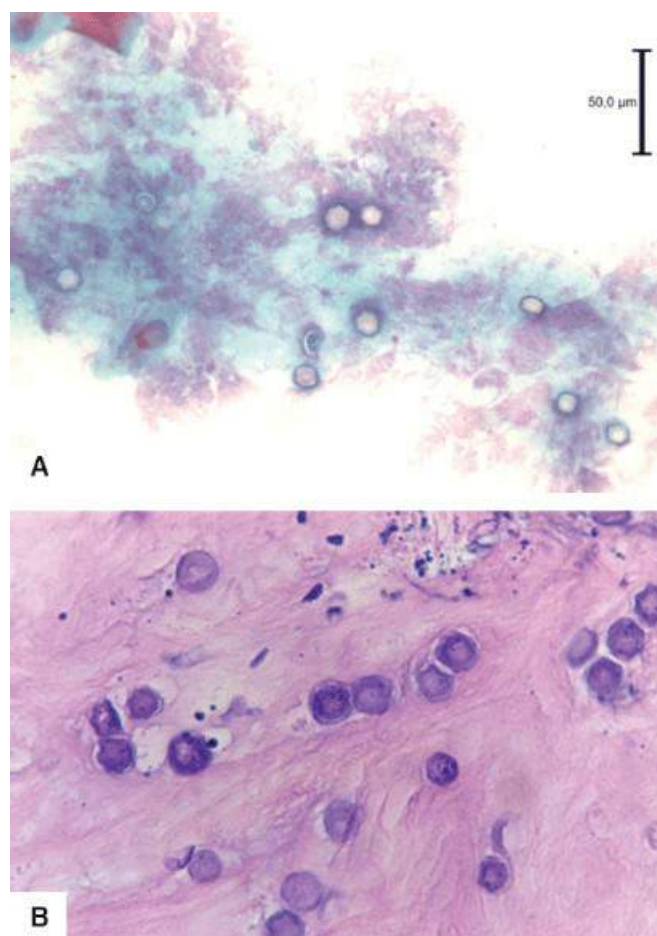



Figura 31.14 Ceratite por *Acanthamoeba* sp. **A.** Exame citológico de raspado de córnea revelando vários cistos do parasito (coloração de Papanicolaou). **B.** Detalhe de corte histológico de disco corneano mostrando cistos do parasito no estroma corneano.

Opacificação de transplante corneano

Opacificação do enxerto pós-transplante de córnea resulta de vários fatores, muitas vezes não bem identificados, entre os quais má preservação do disco doador, problemas na técnica cirúrgica, condições precárias da córnea receptora (córneas muito vascularizadas) e, mais raramente, rejeição do enxerto. Nesses casos, surgem degeneração e perda das células endoteliais e subsequentes edema, fibrose e neovascularização do enxerto. Em até 30% dos casos, forma-se membrana fibrosa retrocorneana. Nos casos de rejeição, pode ser identificado infiltrado inflamatório na interface com o leito receptor.

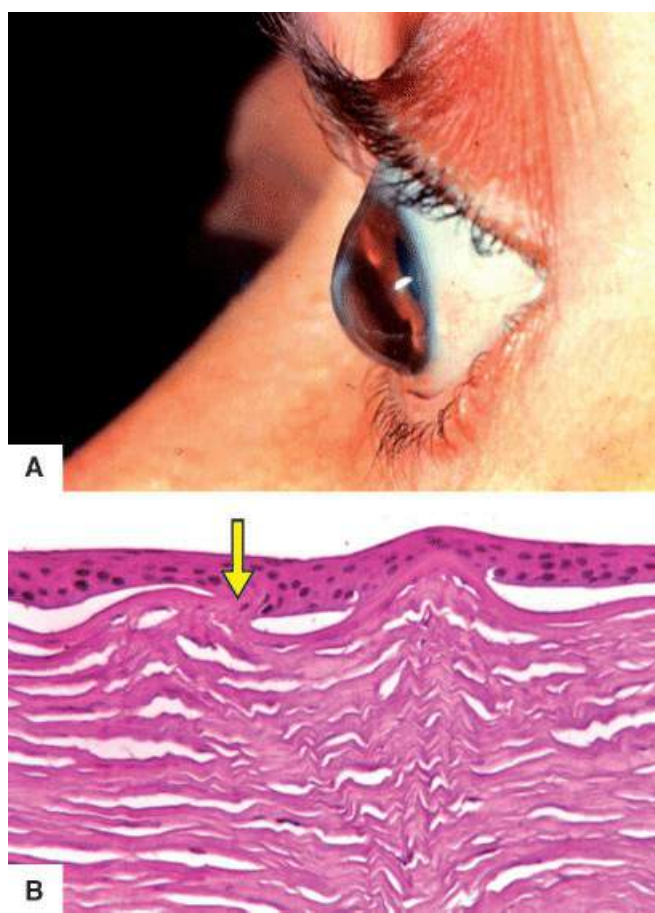



Figura 31.15 Ceratocone. **A.** Ectasia e adelgaçamento da porção central da córnea. **B.** Córnea apresentando fragmentação da camada de Bowman (*seta*) e estroma fibrosado, com lamelas em zigue-zague.

Doenças metabólicas

Alterações metabólicas sistêmicas podem afetar a córnea e provocar lesões que, muitas vezes, auxiliam no diagnóstico clínico da doença principal. Na *doença de Wilson,* formam-se depósitos de cobre de coloração variável (castanho-amarelada e esverdeada) na membrana de Descemet, na periferia da córnea, formando o anel de Kayser-Fleischer (Figura 31.16). Na *cistinose*, observam-se cristais policromáticos de cistina no estroma corneano. Na *ocronose*, ocorre deposição de ácido homogentísico, conferindo coloração acastanhada ao estroma corneano periférico. Na *hipercalcemia* por causas diversas, pode haver depósitos de cálcio na camada de Bowman (ceratopatia em faixa). Em *hiperlipidemias*, pode haver deposição de colesterol e de fosfolipídeos na camada de Bowman, na membrana de Descemet e no estroma corneano, resultando no aspecto clínico de *arco senil*. Em *mucopolissacaridoses*, é comum o encontro de depósitos mucoproteicos no estroma corneano e em células endoteliais, além de coleções de macrófagos xantomizados, que podem interromper focalmente a camada de Bowman.

Neoplasias

Neoplasias primitivas da córnea são raras. Em geral, resultam da propagação de tumores do limbo ou da conjuntiva bulbar, como carcinoma de células escamosas, nevos e papilomas. Alterações displásicas podem ser ocasionalmente vistas no epitélio corneano, podendo associar-se a atipias coilocitóticas e a infecção por HPV.

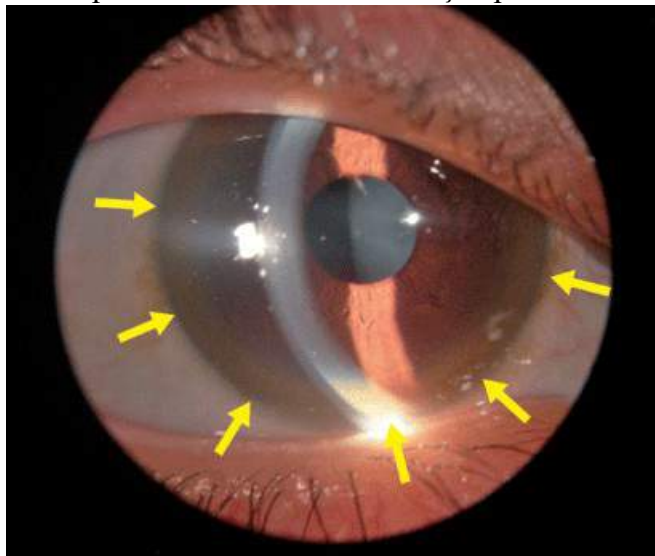



Figura 31.16 Anel de Kaiser-Fleischer na doença de Wilson. Biomicroscopia da córnea, mostrando anel de cor amarelada localizado na periferia da córnea, na altura da membrana de Descemet (*setas*).

Cristalino

O cristalino constitui uma das estruturas do organismo humano com aspectos biológicos dos mais peculiares. Embriologicamente, deriva do ectoderma superficial, a partir do qual uma massa de células modifica-se e torna-se sequestrada precocemente na câmara posterior do olho. Sem estroma conjuntivo e sem vascularização própria, o cristalino depende do humor aquoso circulante para suas oxigenação, nutrição e remoção de catabólitos. Também constitui exemplo único de tecido epitelial cujas células mais velhas não se descamam: simplesmente vão ficando comprimidas na porção mais central (núcleo) do cristalino.

Catarata

Opacificação do cristalino, independentemente da causa, recebe o nome de *catarata*. Quando presente ao nascimento, pode estar associada a fatores genéticos (podendo coexistir com outras anomalias viscerais), doenças metabólicas, infecções intrauterinas (rubéola, toxoplasmose, citomegalovirose) ou ser idiopática. Após o nascimento, catarata pode resultar de traumatismo ocular (cirúrgico ou acidental), representar complicação de processos inflamatórios intraoculares (uveítes), doenças sistêmicas (diabetes melito) ou seguir-se ao uso de medicamentos (catarata cortisônica); associa-se também a estados de intoxicação química (intoxicação por compostos que contenham dinitrofenol), exposição a radiação ionizante, descarga elétrica (eletroplessão) ou, simplesmente, fazer parte do envelhecimento (catarata senil).

Microscopicamente, as alterações são inespecíficas, independentemente da causa, e em geral percebidas por microscopia de luz somente nas fases mais avançadas do processo, quando são nítidas fragmentação e desintegração teciduais.

Na *catarata nuclear*, com a compactação das fibras centrais ocorrem insolubilização, desidratação e pigmentação das proteínas do núcleo cristaliniano, o que leva inicialmente a miopização (por aumento do índice de refração do cristalino) e, posteriormente, a opacificação progressiva do núcleo e subsequente baixa de visão. Em *cataratas subcapsulares*, surgemalterações no córtex subjacente à cápsula que podem associar-se a alteração/migração do epitélio, inclusive metaplasia fibrosa. Na *catarata cortical,* há fragmentação e liquefação do córtex cristaliniano, com precipitação proteica e formação de glóbulos de Morgagni (Figura 31.17). Em estágios mais avançados, o córtex pode liquefazer-se completamente, restando apenas o núcleo cristaliniano imerso no material liquefeito (*catarata morgagniana*). Proteínas do córtex liquefeito podem atravessar a cápsula e chegar à câmara anterior e ser fagocitadas por macrófagos que se acumulam no trabeculado, bloqueando o fluxo de humor aquoso (*glaucoma facolítico*). Intumescimento e eventual aumento do diâmetro anteroposterior do cristalino podem bloquear a circulação do humor aquoso através da pupila ou levar a anteriorização da íris (fechando o ângulo da câmara anterior) e, com isso, crise aguda de glaucoma (*glaucoma facomórfico*).

Ectopia

Distúrbios de posicionamento do cristalino estão em geral associados a fragilidade e subsequente ruptura das fibras zonulares, o que pode levar ao deslocamento parcial do cristalino dentro da câmara posterior do olho (subluxação) ou a seu deslocamento completo (luxação) para a câmara anterior ou para a cavidade vítrea. Tal deslocamento pode ser provocado por traumatismo ocular aberto ou fechado. Ectopia do cristalino pode também ser congênita; nesse caso, acomete ambos os olhos e está em geral associada a doenças sistêmicas, como homocistinúria e síndromes de Marfan, de Weil-Marchesani e, mais raramente, de Ehlers-Danlos.

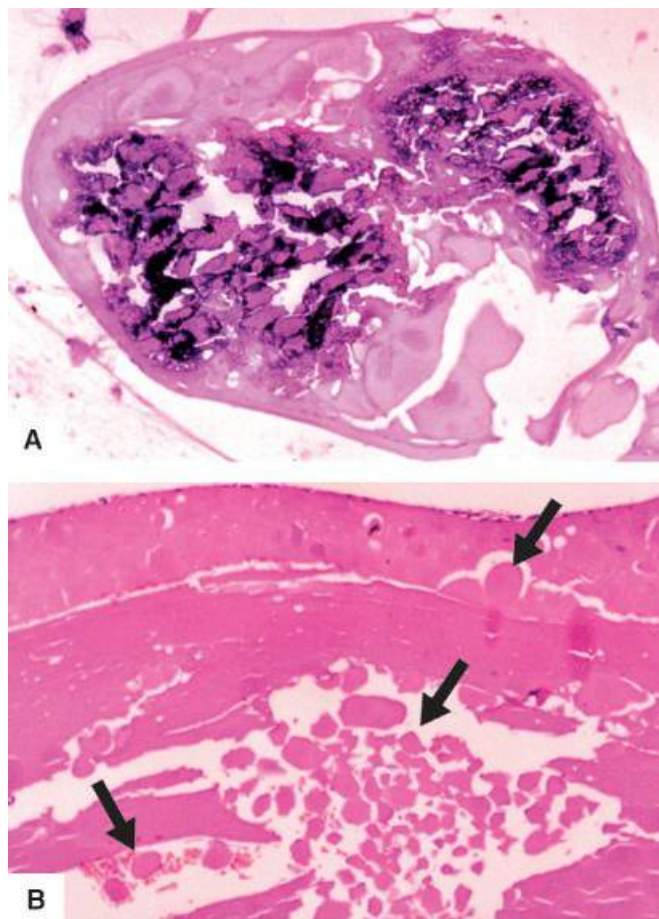



Figura 31.17 Catarata. **A.** Cristalino com acentuada degeneração cortical/nuclear e calcificação distrófica. **B.** Degeneração cortical com numerosos glóbulos de Morgagni (*setas*).

Endoftalmite facoanafilática

Pelo fato de o cristalino ser uma estrutura avascular e estar aparentemente "sequestrado" do restante do organismo na câmara posterior do olho e protegido por membrana basal espessa (cápsula do cristalino), acreditava-se que o sistema imunitário não teria, em condições normais, informações sobre sua constituição antigênica. Assim, o cristalino não seria reconhecido pelo organismo como próprio (*self*). Entretanto, já se demonstrou a expressão de cristalinas (principais antígenos cristalinianos) em vários outros componentes oculares (como a retina) e extraoculares (como o coração). Além disso, anticorpos anticristalinianos podem ser detectados em indivíduos normais, sem qualquer doença ocular. Esses fatos, corroborados também por estudos experimentais de uveíte facoanafilática, sugerem que o que mantém o cristalino livre do ataque do sistema imunitário são mecanismos de imunotolerância, que são suprimidos em casos de ruptura de sua cápsula (traumatismo acidental ou cirúrgico, ruptura espontânea), com liberação de maior quantidade de proteínas do cristalino na câmara anterior do olho e na circulação sistêmica. Instala-se assim a chamada *endoftalmite facoanafilática*, com aparecimento de reação inflamatória granulomatosa intensa, em correspondência com os pontos de ruptura capsular. Essa reação é formada por zona de polimorfonucleares envolta por halo de macrófagos epitelioides, células gigantes multinucleadas e linfócitos (Figura 31.18). A íris apresenta grau variável de infiltração inflamatória, com formação de sinéquias posteriores. Na retina, pode haver infiltrado inflamatório perivascular. A endoftalmite facoanafilática pode associar-se também a uveíte simpática, por ruptura espontânea ou traumática da cápsula do cristalino.

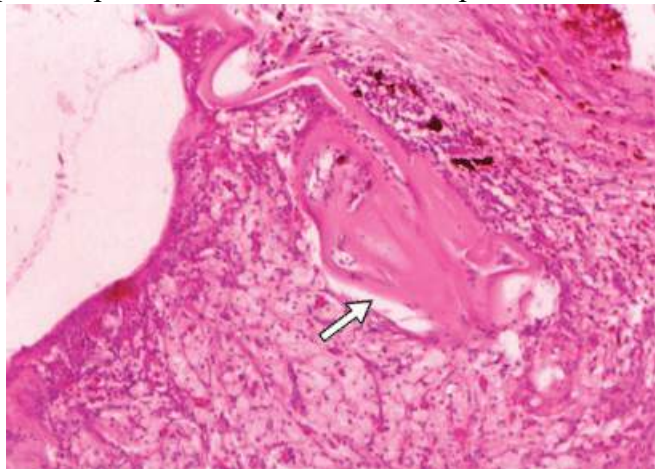



Figura 31.18 Endoftalmite facoanafilática. Reação granulomatosa com macrófagos espumosos permeando cápsula cristaliniana rota (*seta*).

Síndrome de pseudoesfoliação

A síndrome de pseudoesfoliação é doença caracterizada por produção e deposição de material extracelular fibrilar anômalo que se acumula em diversos tecidos oculares e extraoculares. Os depósitos consistem provavelmente em componentes de natureza não colágena da membrana basal e em fibras elásticas oxitalânicas. As principais manifestações oculares da síndrome de pseudoesfoliação incluem deposição de material esbranquiçado na superfície anterior do cristalino e glaucoma, que ocorre em 20 a 60% dos casos. Microscopicamente, observam-se depósitos espiculados, PAS-positivos e perpendiculares em relação à superfície capsular anterior do cristalino, produzindo uma imagem pseudoesfoliativa. Tais depósitos são encontrados também na face posterior da íris, nas fibras zonulares e no epitélio ciliar (Figura 31.19).

Figura 31.19 Pseudoesfoliação capsular. Material espiculado, perpendicular à cápsula cristaliniana.

▸ Úvea

O trato uveal abrange a íris, o corpo ciliar e a coroide, estruturas ricamente vascularizadas e responsáveis, direta ou indiretamente, pela nutrição da maior parte dos componentes intraoculares. O trato uveal é a sede principal de processos inflamatórios intraoculares (uveítes) e de tumores intraoculares primários (melanoma uveal) e secundários (metástases). Além disso, alterações na íris e no corpo ciliar estão associadas à patogênese de alguns tipos de glaucoma, razão pela qual este é também abordado nesta seção.

Inflamações

O termo uveíte abrange processos inflamatórios que envolvem não só a íris, o corpo ciliar e a coroide, como também algumas estruturas adjacentes, como retina e vítreo. De acordo com a localização primária do foco inflamatório, a uveíte pode ser classificada como anterior, intermediária, posterior e panuveíte, ou uveíte difusa (Quadro 31.1).

As uveítes podem também ser subdivididas em infecciosas, não infecciosas e em síndromes mascaradas, que incluem condições não inflamatórias que simulam ou levam secundariamente a processo inflamatório intraocular (Quadro 31.2). Uveítes não infecciosas podem estar associadas ou não a doenças inflamatórias sistêmicas. Inflamações da esclera (esclerites) são também estudadas em conjunto com as uveítes pela sua frequente associação com doenças inflamatórias sistêmicas, como artrite reumatoide e vasculites sistêmicas.

De acordo com a natureza do processo inflamatório, as uveítes podem ser granulomatosas (p. ex., síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada, oftalmia simpática, sarcoidose e uveítes infecciosas, como toxoplasmose, sífilis, tuberculose, herpes e infecções fúngicas e parasitárias) e não granulomatosas (doença de Behçet, uveíte anterior associada ao HLA-B27 e uveíte relacionada com a artrite idiopática juvenil). Causas de uveíte granulomatosa podem provocar também inflamação não granulomatosa, de modo que essa distinção nem sempre é tão precisa.

Quadro 31.1 Classificação anatômica de uveítes, segundo o International Uveitis Study Group, 1987 e 2005

Grupo	Localização da inflamação ao exame clínico	Subtipos
Uveíte anterior	Câmara anterior	Irite
		Iridociclite
		Ciclite anterior
Uveíte intermediária	Vítreo	*Pars* planite
		Ciclite posterior
		Hialite

Uveíte posterior	Retina e coroide	Coroidite focal, multifocal ou difusa
		Coriorretinite
		Retinocoroidite
		Retinite
		Neurorretinite
Panuveíte (ou uveíte difusa)	Câmara anterior, vítreo e retina e/ou coroide	Panuveíte

Quadro 31.2 Classificação etiológica de uveítes, segundo o International Uveitis Study Group, 2008
Infecciosas
Bacteriana
Viral
Fúngica
Parasitária
Outras
Não infecciosas
Doença sistêmica conhecida
Doença sistêmica desconhecida
Síndrome mascarada
Neoplásica
Não neoplásica

As uveítes anteriores são, em sua maioria, idiopáticas e cursam com infiltração de leucócitos primariamente na íris. As células inflamatórias podem alcançar a câmara anterior do olho e a face posterior da córnea e ficar "aderidas" ao endotélio, formando os precipitados ceráticos; quando abundante, o exsudato forma depósito laminar na porção inferior do seio camerular, constituindo o *hipópio*. Entre as uveítes anteriores infecciosas, destaca-se a provocada pelo vírus *Herpes simplex*, que pode ou não associar-se a ceratite; com frequência, esta inflamação leva a hipertensão ocular e a atrofia do estroma da íris (por necrose isquêmica). Das uveítes anteriores não infecciosas, destacam-se as associadas ao HLA-B27 e a espondiloartropatias, que levam a episódios recorrentes e alternantes de inflamação intraocular intensa, não granulomatosa, frequentemente formando hipópio.

Em sua maioria, as uveítes intermediárias são também idiopáticas, embora possam associar-se a agentes infecciosos (*Toxocara canis,* vírus HTLV e *Borrelia* sp., esta o agente etiológico da doença de Lyme), a doenças desmilienizantes (p. ex., esclerose múltipla) e a sarcoidose. Tais uveítes cursam com inflamação do corpo ciliar que leva a infiltração inflamatória também no corpo vítreo, eventualmente formando opacidades mais grosseiras que lembram bolas de neve (*snow balls*) e exsudato inflamatório brancacento cobrindo a região inferior da *pars* plana (*snowbanking*, que caracteriza a *pars* planite). Com frequência, há também edema macular cistoide e perivasculite periférica.

No Brasil, a principal causa de uveíte posterior é a toxoplasmose, que se manifesta tipicamente como foco de retinocoroidite granulomatosa necrosante, adjacente a cicatriz coriorretiniana preexistente (lesão satélite) (Figura 31.20 A). A retinocoroidite toxoplasmótica pode associar-se à forma congênita da doença, frequentemente com envolvimento macular bilateral (Figura 31.20 B). Na toxoplasmose adquirida, principalmente em indivíduos idosos e em imunossuprimidos, as lesões podem ser mais extensas e numerosas. Outras causas comuns de uveíte posterior são *Treponema pallidum* e vírus da família herpes (*Herpes simplex*, varicela-zóster e citomegalovírus, este último em imunossuprimidos). Esses agentes, assim como o *Toxoplasma gondii*, causam inflamação primária da retina, com acometimento variável da coroide. Envolvimento primário da coroide é observado na coroidite multifocal associada ou não à tuberculose, na coroidopatia de Birdshot (ou coroidopatia vitiliginosa) e na coroidite serpiginosa.

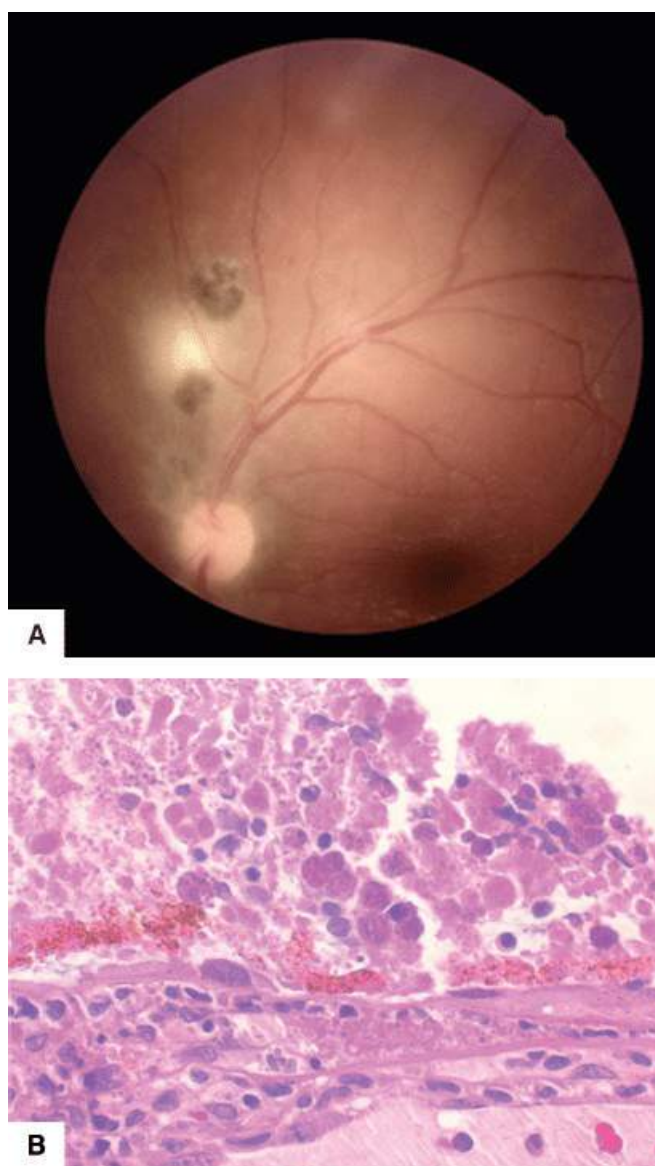



Figura 31.20 Retinocoroidite toxoplasmótica. **A.** Aspecto do fundo de olho, revelando lesão exsudativa brancacenta, adjacente a cicatrizes pigmentadas. **B.** Aspecto microscópico, mostrando necrose da retina (porção superior), associada a numerosos cistos do *Toxoplasma gondii*. Há inflamação também na coroide (porção inferior).

As principais panuveítes são a síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada e a oftalmia simpática, que se caracterizam por inflamação granulomatosa difusa e bilateral do trato uveal, associada a reação autoimune contra melanócitos. A oftalmia simpática associa-se a traumatismo penetrante, cirúrgico ou acidental, que envolve um olho (olho excitante ou simpatizante), a partir do qual inicia-se reação inflamatória também no olho contralateral (olho excitado ou simpatizado), em geral nos primeiros meses após o traumatismo, mas podendo ocorrer até décadas depois. Histologicamente, encontra-se denso infiltrado de mononucleares na coroide, com comprometimento frequente do corpo ciliar e da íris. Os macrófagos podem conter pigmento melânico, sendo típico o encontro de granulomas epitelioides entre a membrana de Bruch e o epitélio pigmentado da retina, denominados nódulos de Dalen-Fuchs. Na fase aguda, há também descolamento exsudativo da retina (Figura 31.21 A e B). Na fase crônica, ocorrem despigmentação da coroide (por perda de melanócitos, o chamado *fundo em pôr do sol*) e alterações do epitélio pigmentado da retina, com áreas de atrofia e outras de hiperplasia e metaplasia fibrosa, resultando em fibrose sub-retiniana. O quadro histológico da síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada é idêntico ao da oftalmia simpática (Figura 31.21 C), distinguindo-se desta apenas pela ausência de história de traumatismo ocular penetrante e pela maior frequência de sinais de despigmentação sistêmica na fase crônica, como vitiligo e poliose. Outras panuveítes de importância clínica incluem aquela da doença de Behçet (associada a úlceras orais, vasculite retiniana oclusiva e uveíte anterior com hipópio), sarcoidose e tuberculose, estas últimas com largo espectro de apresentação clínica.

Infecções oportunísticas podem também levar a quadro inflamatório intraocular. Tais infecções surgem em indivíduos imunodebilitados, como em casos de imunodepressão medicamentosa (corticoterapia em altas doses, transplante de órgãos, quimioterapia para neoplasias malignas), imunodepressão por infecções virais (viroses sistêmicas), desnutrição grave (caquexia) e envelhecimento. Infecções oportunistas aparecem também em imunodeficiências congênitas ou adquiridas, especialmente na AIDS (ver Capítulo 32). Nesta, são frequentes retinite por citomegalovírus (especialmente em pacientes com número de linfócitos T CD4+ $< 100/mm^3$, Figura 31.22), retinites por vírus da família herpes (*Herpes simplex* e zóster), retinocoroidite por toxoplasma, retinite (ou retinocoroidite) sifilítica, coroidites multifocais infecciosas (criptococose,

micobacteriose, pneumocistose) e endoftalmite endógena, especialmente por fungos. As principais alterações intraoculares relacionadas com a AIDS, no entanto, estão representadas pela microangiopatia pelo HIV, com oclusão de pequenos vasos da retina levando a infartos na camada de fibras nervosas (manchas algodonosas, histologicamente representadas pelos chamados corpos citoides) e, mais raramente, hemorragias retinianas. Tumores intraoculares (linfoma primário vitreorretiniano) e extraoculares (sarcoma de Kaposi, linfomas) também podem raramente surgir em pacientes com AIDS.

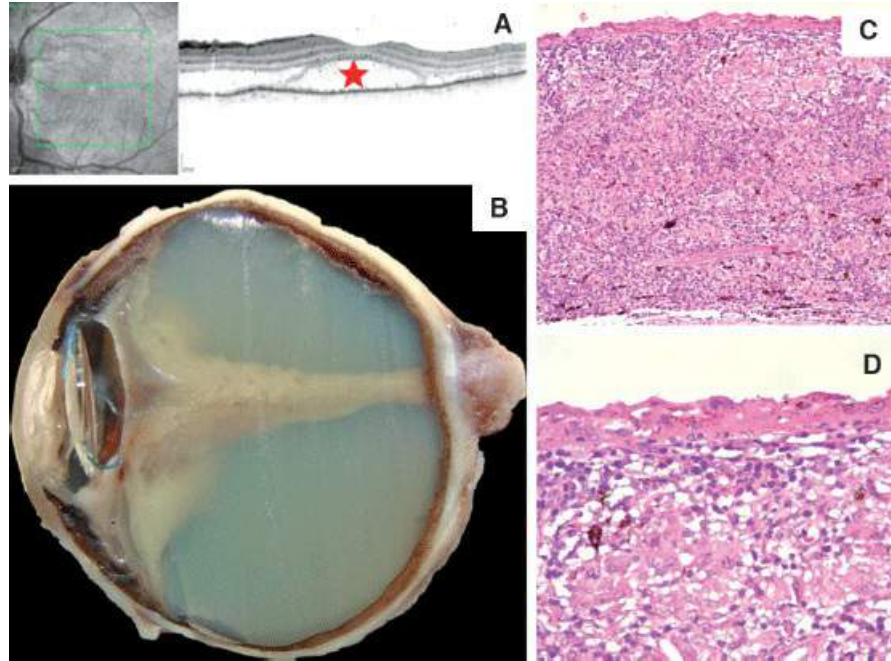



Figura 31.21 Uveíte simpática. **A.** Tomografia de coerência óptica espectral da retina revelando descolamento exsudativo da retina. Nota-se fluido no espaço sub-retiniano (*estrela*). (Cortesia do Centro Brasileiro de Ciências Visuais, Belo Horizonte-MG.) **B.** Macroscopia de olho enucleado. Espessamento uveal difuso, descolamento total da retina em funil fechado, além de lente intraocular (caso relacionado com cirurgia de catarata). **C.** Aspecto microscópico, em que se observam inflamação granulomatosa difusa e espessamento da coroide. **D.** Detalhe mostrando infiltração da coroide por linfócitos, plasmócitos e eosinófilos, além de macrófagos epitelioides fagocitando pigmento. Na parte superior da figura, vê-se epitélio pigmentado da retina.

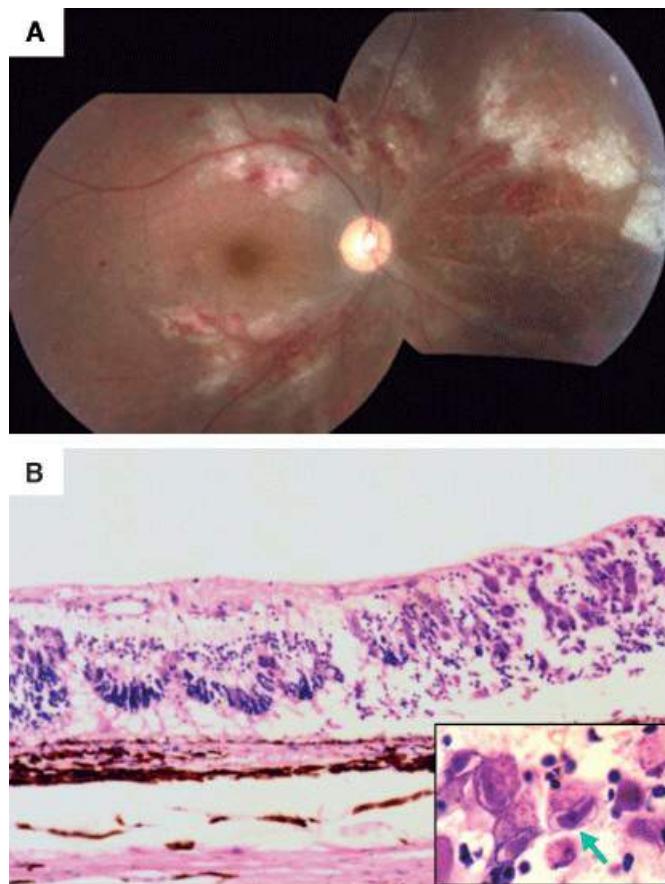



Figura 31.22 Retinite pelo citomegalovírus. **A.** Retinografia da forma hemorrágica/edematosa, mostrando aspecto de "ketchup com mostarda". **B.** Aspecto microscópico, em que se observa necrose da retina e numerosas células com inclusões nucleares

típicas de citomegalia (*no detalhe, seta*).

As *endoftalmites* são caracterizadas por processo inflamatório intraocular grave, geralmente em resposta à invasão de tecidos ou fluidos intraoculares por bactérias, fungos ou, mais raramente, parasitos e protozoários. Nesses casos, há em geral exsudato purulento na câmara anterior (hipópio) e na cavidade vítrea. Quando o processo se estende à esclera, fala-se em *panoftalmite.* As endoftalmites podem ser *endógenas* (por disseminação hematogênica de agentes de outros sítios, que chegam ao olho geralmente pela coroide) ou *exógenas* (por inoculação intraocular de patógenos, seja por traumatismo penetrante, cirúrgico ou acidental, ou por contiguidade, em consequência de processos infecciosos da córnea e/ou da esclera). Histologicamente, observa-se infiltrado de mono e polimorfonucleares no trato uveal, com necrose dos tecidos intraoculares e exsudato fibrinoleucocitário na câmara anterior e na cavidade vítrea. Em alguns casos, os microrganismos podem ser identificados por colorações especiais. Casos graves sem resposta ao tratamento evoluem para uma fase de organização do exsudato e atrofia e desorganização do bulbo ocular (*phthisis bulbi*).

As uveítes podem deixar um largo espectro de sequelas. Uveítes crônicas (como acontece na artrite idiopática juvenil e na sarcoidose) podem levar a cetaropatia em faixa (ver Córnea). Sinéquias anteriores periféricas (entre a íris e a periferia da córnea) podem ocluir parcial ou totalmente o seio camerular, levando a glaucoma secundário (ver Glaucoma). Sinéquias posteriores (entre a íris e o cristalino) causam irregularidade pupilar e, em casos de seclusão da pupila, bloqueio do fluxo do humor aquoso, íris *bombé* e glaucoma secundário, o que pode ocorrer também em casos de membranas fibrosas que ocluem a pupila (membrana pupilar). A inflamação ocular por si mesma e os corticosteroides utilizados para tratá-la levam com frequência a catarata. Membranas fibrosas, vascularizadas ou não, podem também conectar os processos ciliares (membranas ciclíticas), tracionando-os e causando redução da produção de humor aquoso e hipotonia ocular. Proliferação fibroglial na cavidade vítrea pode levar a descolamento tracional ou regmatogênico da retina. Quando localizado apenas na superfície da retina (membrana epirretiniana), esse tecido pode distorcer a superfície da mácula e, junto a edema macular cistoide crônico, resultar na formação de buraco de mácula.

Glaucoma

Glaucoma é o estado patológico caracterizado pela perda das camadas de células ganglionares e de fibras nervosas da retina e do nervo óptico que levam a escavação progressiva do disco óptico e alterações do campo visual, associadas, em geral, a elevação da pressão intraocular (em geral em níveis acima de 20 mmHg). Alguns pacientes, no entanto, podem desenvolver alterações clássicas de glaucoma sem aumento da pressão (glaucoma de baixa tensão ou glaucoma de pressão normal). Elevação da pressão intraocular no glaucoma está associada geralmente a distúrbios na drenagem do humor aquoso, que é produzido pelo epitélio não pigmentado dos processos ciliares e secretado na câmara posterior do olho; flui entre o cristalino e a íris e, após atravessar a pupila, atinge o ângulo da câmara anterior (seio camerular). Ali, após permear a malha trabecular (trabeculado), o humor aquoso alcança o canal de Schlemm e deixa o olho via canais coletores e plexos venosos intra e epiesclerais, localizados ao longo do limbo. O glaucoma pode ser *congênito* (infantil) ou *adquirido*, primário ou secundário.

O *glaucoma congênito primário* associa-se a malformações da malha trabecular e do ângulo da câmara anterior (trabeculodisgenesia), que poupam a córnea e a íris, mas obstruem a drenagem do humor aquoso. A natureza precisa dessas alterações não é bem conhecida, embora, nesses casos, a inserção da íris se dê mais anteriormente, na malha trabecular, e o esporão escleral seja em geral pouco desenvolvido. O glaucoma congênito é detectado geralmente logo após o nascimento ou durante o primeiro ano de vida, sendo bilateral em até 80% dos casos e mais frequente no gênero masculino. Frequentemente é esporádico, mas em alguns casos é transmitido por herança autossômica recessiva ou ligada ao cromossomo X. Elevação da pressão intraocular causa degeneração da retina e do nervo óptico, degeneração e fibrose corneana e aumento global dos diâmetros oculares devido a maior complacência escleral, produzindo quadro conhecido como *buftalmia* (do grego: olho de boi).

Glaucoma congênito secundário associa-se a outras malformações do segmento anterior do olho (anomalias de Peters, de Axenfeld, de Rieger e na aniridia), à síndrome de Marfan e à síndrome alcoólica fetal. Infecções congênitas (p. ex., rubéola), facomatoses (neurofibromatose e síndrome de Sturge-Weber) e xantogranuloma juvenil também podem associar-se a glaucoma infantil. Tumores, como retinoblastoma e meduloepitelioma, também causam glaucoma infantil secundário (Quadro 31.3).

O glaucoma *adquirido* pode ser de ângulo aberto ou fechado. No *glaucoma de ângulo aberto*, o humor aquoso apresenta livre acesso ao seio camerular, estando o processo obstrutivo localizado habitualmente na malha trabecular. No *glaucoma de ângulo fechado*, o seio camerular é ocluído pela porção periférica da íris ou por outro tecido, o que impede o acesso do humor aquoso à malha trabecular.

O *glaucoma adquirido primário de ângulo aberto* (glaucoma crônico simples) é o tipo mais frequente de glaucoma e uma das principais causas de cegueira no mundo todo. O quadro surge em geral na quinta ou sexta década de vida e tem evolução insidiosa, com acometimento quase sempre bilateral. Nesses casos, o trabeculado e o canal de Schlemm apresentam fibrose e hialinização, o que leva a maior resistência ao fluxo de saída do humor aquoso. O ângulo da câmara anterior, entretanto, permanece aberto.

Quadro 31.3 Classificação de glaucomas

Glaucoma congênito (infantil)

- *Primário*
  - Trabeculodisgenesia
- *Secundário*
  - Associado a malformações do segmento anterior
    - Anomalias de Peters, Axenfeld e Rieger, aniridia
    - Síndrome de Marfan, síndrome alcoólica fetal
  - Infecções congênitas
  - Facomatoses
    - Síndrome de Sturge-Weber, neurofibromatose
  - Xantogranuloma juvenil
  - Tumores
    - Retinoblastoma, meduloepitelioma
  - Cortisônico (pseudocongênito)

Adquirido (do adulto)

- *Primário*
  - Ângulo aberto
    - Crônico simples
  - Ângulo fechado (bloqueio pupilar e/ou íris em platô)
    - Agudo
    - Crônico
- *Secundário*
  - Ângulo aberto
    - Bloqueio da malha trabecular por células
      - Leucócitos, hemácias, células tumorais
    - Bloqueio da malha trabecular por partículas
      - Pigmentos, material pseudoesfoliativo, outras proteínas
    - Alteração intrínseca na malha trabecular
      - Lesão traumática, glaucoma cortisônico
    - Bloqueio pupilar
      - Seclusão pupilar (íris *bombé*)
      - Facotópico, facomórfico
      - Glaucoma maligno (mal direcionamento do humor aquoso)
      - Hemorragia maciça, tumores volumosos
    - Aumento da pressão venosa episcleral
      - Fístula carotideocavernosa

Lesões expansivas na órbita
Síndrome de Sturge-Weber
Ângulo fechado
Sinéquias anteriores periféricas
Neovascular
Invasão epitelial da câmara anterior

O *glaucoma adquirido primário de ângulo fechado*, que pode evoluir aguda ou cronicamente e se manifesta após 40 anos de idade, quase sempre é bilateral. Resulta de deslocamento anterior da periferia da íris, que oclui o seio camerular e, portanto, impede o acesso do humor aquoso à malha trabecular. Esse deslocamento da periferia da íris pode dever-se a dois mecanismos: (a) bloqueio pupilar; (b) íris em platô. No primeiro, a aposição da face posterior da íris à face anterior do cristalino bloqueia o fluxo de humor aquoso através da pupila, com aumento da pressão na câmara posterior, em relação à câmara anterior do olho. Em razão desse gradiente de pressão, a periferia da íris projeta-se anteriormente, levando ao fechamento do seio camerular. Isso acontece principalmente em olhos hipermétropes, com câmara anterior rasa e cristalino globoso. Na configuração de íris em platô, a porção central da câmara anterior é profunda, mas sua periferia é muito rasa, em virtude da inserção mais anterior da íris e/ou dos processos ciliares. Assim, o seio camerular é fechado pela periferia da íris. Tanto no glaucoma primário de ângulo fechado associado a bloqueio pupilar quanto naquele associado a íris em platô, o fechamento do seio camerular pode ocasionar elevação súbita da pressão intraocular (crise glaucomatosa aguda), espontaneamente ou precipitada por agentes midriáticos. Nos casos de evolução crônica, desenvolvem-se extensas aderências da íris ao trabeculado (sinéquias anteriores periféricas) resultantes de crises agudas repetidas, as quais podem levar ao fechamento definitivo do seio camerular. A iridectomia cirúrgica ou iridotomia a *laser* tratam e previnem somente o bloqueio pupilar, mas não o mecanismo de fechamento angular associado a íris em platô.

Glaucoma adquirido secundário é em geral unilateral e associa-se a diversas condições, como inflamações, traumatismos, hemorragias, neoplasias e uso de corticosteroides. Patogeneticamente, os glaucomas secundários podem ser: (1) *glaucoma de ângulo fechado*, por: (a) sinéquias anteriores periféricas (goniossinéquias) associadas a uveíte; (b) glaucoma neovascular, em que se forma membrana fibrovascular que cresce e oclui o seio camerular; (c) invasão epitelial da câmara anterior, quando, após traumatismos acidentais ou cirúrgicos, o epitélio córneo-conjuntival invade e atapeta a câmara anterior (Figura 31.23), fechando seu ângulo; (2) *glaucoma de ângulo aberto*, em que o seio camerular permanece aberto, como acontece quando há obstrução da malha trabecular por células (leucócitos, hemácias, células tumorais), por outras partículas (pigmentos, material pseudoesfoliativo, outras proteínas) ou por alteração intrínseca na malha trabecular (glaucoma traumático e glaucoma cortisônico). Pode haver também bloqueio pupilar, seja por formação de membranas pupilares como resultado da organização de hemorragias e de exsudatos, seja por sinéquia posterior extensa que bloqueia a passagem de humor aquoso pela pupila (seclusão pupilar). Nesses casos, o represamento de humor aquoso na câmara posterior leva a abaulamento da superfície da íris (*íris bombé*). Bloqueio pupilar pode dever-se a deslocamento anterior do cristalino (*glaucoma facotópico*) e a catarata intumescente (*glaucoma facomórfico*). Massas e hemorragias intraoculares maciças podem deslocar estruturas anteriormente e bloquear a pupila e o seio camerular. Fato semelhante ocorre no glaucoma maligno (síndrome de mal direcionamento do humor aquoso). Esse tipo de glaucoma, que pode complicar cirurgia de catarata ou, mais comumente, de glaucoma, caracteriza-se por fluxo retrógrado de humor aquoso para a cavidade vítrea, expansão desta e subsequente deslocamento anterior do corpo ciliar e da íris, que culmina em diminuição da profundidade da câmara anterior e em fechamento do seu ângulo. Finalmente, glaucoma por aumento da pressão venosa episcleral pode associar-se a fístulas carotideocavernosas, a compressão por lesões expansivas na órbita ou à síndrome de Sturge-Weber (ver Quadro 31.3).

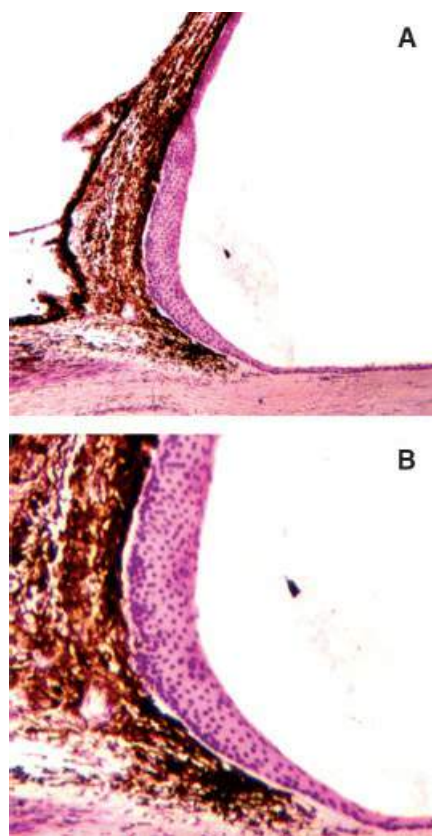



Figura 31.23 Invasão epitelial da câmara anterior levando a glaucoma secundário. **A.** Epitélio estratificado escamoso cobrindo a face posterior da córnea, o ângulo da câmara anterior e a face anterior da íris. **B.** Detalhe do epitélio escamoso na câmara anterior.

Os efeitos do glaucoma sobre os componentes oculares variam de acordo com o tipo de glaucoma e com a duração e o grau de aumento da pressão intraocular. Em todos os casos, porém, há degeneração e perda de células ganglionares da retina e de seus axônios (que constituem a camada de fibras nervosas da retina e as fibras do nervo óptico), com escavação progressiva do disco óptico (Figura 31.24) e alterações do campo visual. Glaucoma congênito habitualmente cursa com aumento do tamanho do olho (buftalmia), além de edema e fibrose do estroma da córnea. Hipertensão ocular pode levar também a ruptura na membrana de Descemet (linhas de Haab). Em casos de glaucoma agudo, há edema microbolhoso na córnea e isquemia das estruturas do segmento anterior, com necrose da íris (estroma, epitélio pigmentado e esfíncter) e do epitélio subcapsular anterior do cristalino. Após a crise, podem surgir áreas de atrofia iriana e opacidades subcapsulares anteriores no cristalino (*glaukomflecken*); a pupila pode ficar irregular, em midríase média, e pouco reativa. Elevação discreta ou moderada da pressão intraocular habitualmente não leva a essas alterações. Casos crônicos e avançados culminam em ceratopatia bolhosa (e subsequente fibrose estromal), estafilomas esclerais (afilamento da esclera com exposição da úvea) e atrofia do trato uveal. Em caráter terminal, ocorrem atrofia e, finalmente, desorganização do bulbo ocular (*phthisis bulbi*).

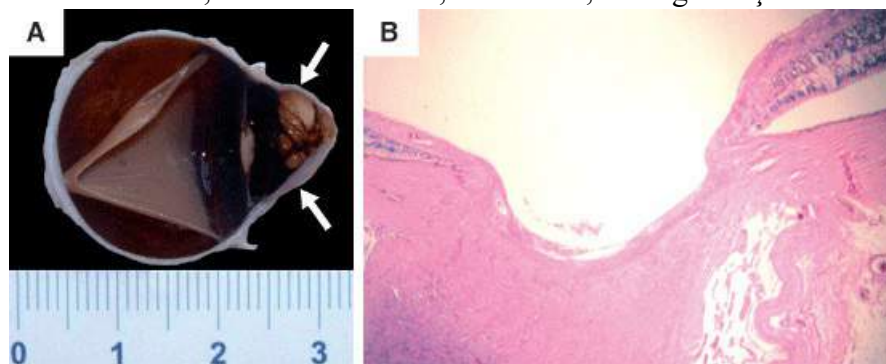



Figura 31.24 Consequências do glaucoma crônico. **A.** Buftalmia e estafiloma corneano (*setas*). Descolamento da retina não relacionado com o glaucoma. **B.** Escavação profunda do disco óptico.

▸ Retina

As doenças da retina são muito importantes não somente pelo risco de baixa de visão que determinam como também por poderem constituir manifestações oculares de diversas afecções sistêmicas.

Anomalias do desenvolvimento

Facomas são malformações hamartomatosas associadas frequentemente a lesões extraoculares e que fazem parte de síndromes clinicopatológicas bem definidas (facomatoses), entre as quais se incluem a doença de Bourneville (esclerose

tuberosa), a doença de von Recklinghausen (neurofibromatose), a síndrome de Sturge-Weber (angiomatose encefalotrigeminal), a doença de von Hippel-Lindau (angiolipomatose), a síndrome de Louis-Bar (ataxia-telangiectasia) e a síndrome de Wyburn-Mason.

Na *esclerose tuberosa*, a lesão intraocular mais característica é a formação de placas e nódulos gliais na camada de fibras nervosas da retina e na cabeça do nervo óptico (hamartomas astrocíticos), às vezes simulando retinoblastoma. Neurofibromas, neuromas plexiformes da pálpebra, da órbita e da úvea e gliomas do nervo óptico são as lesões mais encontradas na *neurofibromatose*. Hemangioma da coroide e hemangioblastoma da retina constituem as lesões intraoculares mais usuais na *síndrome de Sturge-Weber*. Glaucoma ipsolateral, também frequente, acompanha tanto a síndrome de Sturge-Weber como a doença de von Recklinghausen.

A *síndrome de von Hippel-Lindau* caracteriza-se por hemangiomas capilares ou hemangioblastomas na retina. Estes manifestam-se como nódulos retinianos constituídos por vasos arteriais e venosos de grande calibre, com parede irregular e trajeto tortuoso, em conjunto com células gliais de citoplasma rico em lipídeos, com aspecto espumoso. Tal malformação leva com frequência a exsudação intra e/ou sub-retiniana, com descolamento seroso da retina e, eventualmente, hemorragia, fibrose e gliose. Em cerca de 25% dos casos, há hemangioblastoma cerebelar associado. Na *ataxia-telangiectasia* (síndrome de Louis-Bar), há vasos telangiectásicos na conjuntiva, além de alterações cutâneas e cerebelares. Na *síndrome de Wyburn-Mason*, são comuns fístulas arteriovenosas na retina e no tronco cerebral, associadas a nevos faciais e transtornos mentais. Tais vasos malformados são caracteristicamente muito tortuosos, dilatados e não pulsáteis.

Displasia retiniana é anomalia congênita que pode fazer parte de síndromes relacionadas com algumas trissomias (dos cromossomos 13, 15 ou 21) ou manifestar-se em olho malformado, sem um cortejo de anomalias sistêmicas, representando apenas uma diferenciação anômala do neuroectoderma. A retina displásica mostra-se constituída por estruturas tubulares e ductais ramificadas, representadas por elementos abortivos da camada de cones e bastonetes. Às vezes, pode ser confundida, clínica e histologicamente, com retinoblastoma.

Doença de Coats

A doença de Coats, de etiologia obscura, evolui com formação de vasos sanguíneos retinianos anômalos, telangiectásicos e com paredes laminadas, o que facilita o extravasamento de componentes sanguíneos e resulta em descolamento exsudativo da retina. A afecção ocorre sobretudo em crianças do gênero masculino, na primeira década de vida, sendo unilateral em 90% dos casos. Clinicamente, pode ser confundida com retinoblastoma. Os olhos enucleados (geralmente por suspeita de retinoblastoma) apresentam descolamento retiniano por acúmulo de exsudato amarelado e brilhante (Figura 31.25 A). O exsudato inflamatório, que é eosinofílico, PAS-positivo e contém numerosos macrófagos espumosos e cristais de colesterol, concentra-se na retina externa e preenche o espaço sub-retiniano (Figura 31.25 B).

Retinopatia da prematuridade

A retinopatia da prematuridade ocorre caracteristicamente em bebês prematuros e resulta de acentuada e peculiar sensibilidade do endotélio dos vasos sanguíneos ao oxigênio. Embriologicamente, a maior parte da retina periférica de fetos com seis ou sete meses de gestação é avascular. Nesse período, se a retina imatura é submetida a altas concentrações de oxigênio (p. ex., nascimento prematuro), ocorrem constrição e obliteração vascular, e a vascularização dessa porção retiniana periférica não se completa; tal alteração ocorre principalmente na retina temporal. Segue-se uma fase de neoformação vascular. Tais vasos neoformados acabam por se proliferar na superfície da retina sob o vítreo, podendo sangrar e levar a gliose e descolamento tracional da retina. Casos mais graves, com descolamento total da retina e organização vítrea, formam massa brancacenta retrocristaliniana (fibroplasia retrolental), o que provoca leucocoria capaz de simular retinoblastoma. Glaucoma secundário e *phthisis bulbi* são complicações terminais.

Retinopatia hipertensiva

Retinopatia hipertensiva é encontrada caracteristicamente em pacientes com hipertensão arterial crônica, sobretudo maligna ou acelerada, eclâmpsia, poliarterite nodosa e lúpus eritematoso sistêmico, em que se encontra redução progressiva da luz de arteríolas secundária a vasoespasmo e/ou a hialinização da parede vascular (arterioloesclerose). Tais alterações modificam o padrão da circulação sanguínea ao exame de fundo de olho, produzindo, inicialmente, vasos em *fios de cobre* e, nos casos mais avançados de hialinização da parede, vasos em *fios de prata*. As arteríolas espessadas podem comprimir as veias nos pontos de cruzamento dos dois vasos (entalhamento arteriovenoso). Além disso, são frequentes áreas de microinfartos envolvendo principalmente a camada de fibras nervosas da retina, com formação de corpos citoides (fibras degeneradas), estruturas vistas ao exame fundoscópico como *manchas algodonosas*. Podem surgir ainda hemorragias nas camadas retinianas superficiais, associadas ou não a áreas de edema intersticial, com deposição de exsudatos lipídicos (*exsudatos duros*).

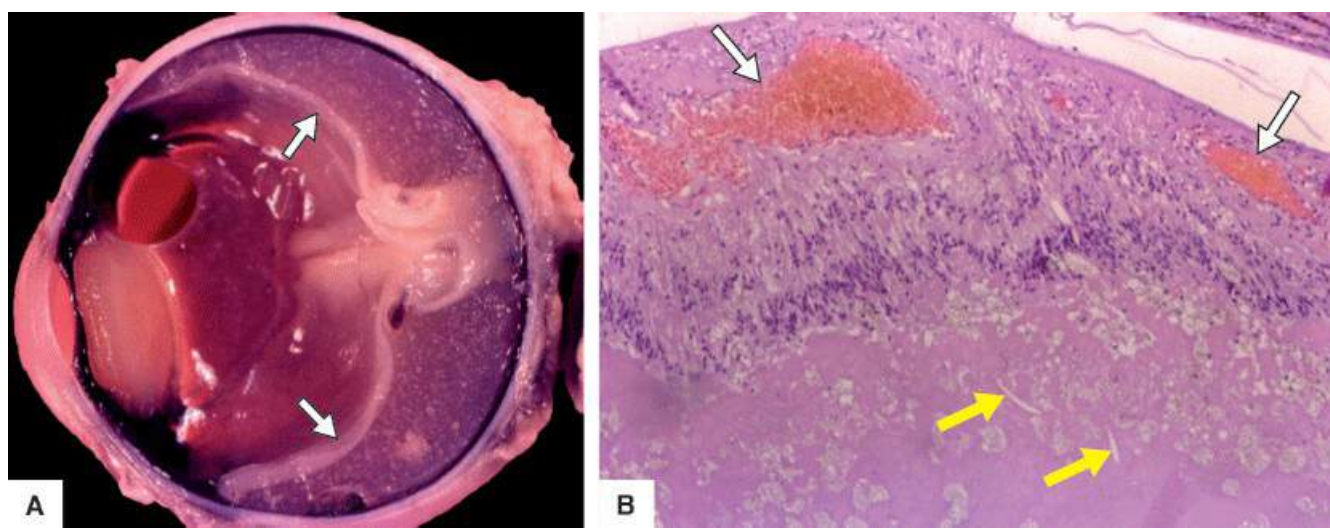



Figura 31.25 Doença de Coats. **A.** Exsudato sub-retiniano volumoso e brilhante, causando descolamento da retina (*setas*). **B.** Retina contendo vasos sanguíneos telangiectásicos (*setas brancas*) e exsudato sub-retiniano eosinofílico rico em macrófagos espumosos e fendas de colesterol (*setas amarelas*).

Retinopatia diabética

O diabetes melito de longa duração constitui uma das causas mais importantes de cegueira no mundo todo. A doença evolui com alterações vasculares progressivas que levam a hemorragia, exsudação, isquemia retiniana e neovascularização (para os achados morfológicos dessa lesão, ver Capítulo 29). Outras alterações histológicas frequentes em pacientes com diabetes melito são espessamento na membrana basal do epitélio ciliar e vacúolos de glicogênio ao longo do epitélio pigmentado da íris.

Degenerações e distrofias retinianas

A *degeneração macular relacionada com a idade* (DMRI) é uma das principais causas de cegueira em países desenvolvidos. Embora sua etiologia permaneça desconhecida, existe uma multiplicidade de fatores genéticos, ambientais (incluindo fototoxicidade, tabagismo e aspectos nutricionais) e inflamatórios que parecem contribuir para a doença. A DMRI compromete principalmente as estruturas responsáveis pela nutrição dos fotorreceptores, incluindo o epitélio pigmentado da retina (EPR), a membrana de Bruch e a coriocapilar (camada vascular mais interna da coroide). Na *forma seca da DMRI*, ocorrem inicialmente espessamento e depósitos nodulares na membrana de Bruch, conhecidos como drusas, associados a áreas com atrofia e outras de proliferação do EPR. Quando há também degeneração progressiva da retina externa, constitui a atrofia geográfica, que pode levar a significativa baixa de visão. Na *DMRI exsudativa*, ocorre também formação de membrana neovascular sub-retiniana (tipo 2) ou sub-EPR (tipo 1), que se insinua a partir da coroide através da membrana de Bruch. Esta membrana leva a sangramento e exsudação sub e intrarretinianos na região da mácula, também reduzindo sobremaneira a acuidade visual central. Nos estágios mais avançados, há considerável fibrose sub-retiniana e desorganização da retina externa. Outras doenças degenerativas podem ser causadas por medicamentos (p. ex., retinopatia por cloroquina), neoplasias e distúrbios metabólicos e genéticos.

As *distrofias retinianas* são doenças de base genética, bilaterais, que cursam com progressiva degeneração e atrofia da retina, com subsequente baixa de visão. A mais importante é a *retinose pigmentária* (*retinitis pigmentosa*), que se caracteriza oftalmoscopicamente pela tríade palidez do disco óptico, afilamento vascular e degeneração retiniana com formação de espículas pigmentadas na periferia da retina. A doença surge em geral por distúrbio genético relacionado com os genes de opsinas (moléculas-chave da cascata de transdução visual), o que leva a degeneração e morte progressiva dos fotorreceptores (principalmente dos bastonetes), com subsequente cegueira noturna e perda progressiva do campo visual, inicialmente periférico (escotoma anular) e depois central.

Lesões traumáticas

Lesões traumáticas dos olhos e seus anexos podem ser cirúrgicas ou acidentais. Os traumatismos oculares acidentais dividem-se em fechados (com integridade da parede ocular) e abertos (com lesão da espessura completa da parede ocular). Estes últimos podem subdividir-se em traumatismos penetrantes (somente com ferida de entrada), perfurantes (com ferida de entrada e de saída) e rupturas do bulbo ocular (em que agressão por objeto condundente leva a aumento agudo da pressão intraocular, com subsequente ruptura da esclera em áreas de maior fragilidade, mais comumente junto à inserção dos músculos retos). Além dos danos diretos decorrentes do traumatismo, são frequentes alterações secundárias, como hemorragias intraoculares, uveíte traumática, glaucoma secundário, descolamento de retina, infecções, epitelização da câmara anterior e atrofia com desorganização do conteúdo ocular (*phthisis bulbi*). No estudo histopatológico, deve ser sempre feita busca de corpos estranhos, geralmente localizados de permeio às estruturas oculares (fragmentos de metal, material orgânico etc.). Infecção associada a corpos estranhos orgânicos (p. ex., fragmentos de madeira) em geral é grave, podendo levar a perda do olho afetado, principalmente em infecções fúngicas e por microrganismos de maior virulência (como bactérias do gênero

Bacillus). Além dessas, podem ocorrer outras complicações relacionadas com o traumatismo, como oftalmia simpática, endoftalmite facoanafilática, hemorragia intraocular, descolamento de retina, glaucoma secundário e *siderosis bulbi*.

Atrofia do bulbo ocular | *Phthisis bulbi*

Atrofia do bulbo ocular e *phthisis bulbi* (olho tísico) representam, respectivamente, estágio avançado e terminal de processos intraoculares degenerativos, inflamatórios, vasculares ou traumáticos. A atrofia decorre de redução na produção de humor aquoso secundária a disfunção (por hipotrofia) dos processos ciliares. Assim, há queda na pressão intraocular e subsequente redução do volume do bulbo ocular, inicialmente com relativa preservação da sua estrutura interna (atrofia do bulbo ocular), mas posteriormente com desorganização e fibrose do conteúdo ocular (*phthisis bulbi*); na fase avançada, pode haver calcificação distrófica ou ossificação (metaplasia óssea do epitélio pigmentado da retina) (Figura 31.26). Algumas vezes, a retina sofre gliose reacional (reação fibroglial), o que pode simular neoplasia intraocular.

Figura 31.26 *Phthisis bulbi* (olho tísico). Bulbo ocular reduzido de volume, deformado e com esclera espessada. Nota-se desorganização do conteúdo intraocular, com fibrose extensa e focos de calcificação.

▸ Neoplasias intraoculares

■ Neoplasias primárias

As neoplasias intraoculares primárias originam-se de elementos do bulbo ocular; as mais frequentes são *melanoma*, em adultos, e *retinoblastoma*, em crianças.

Melanoma

O melanoma uveal constitui a neoplasia maligna intraocular primária mais comum em adultos. O tumor pode originar-se de melanócitos presentes em qualquer porção do trato uveal (coroide = 80% dos casos, corpo ciliar = 12% e íris = 8%). Apesar de serem habitualmente esporádicos, muitos melanomas uveais desenvolvem-se a partir de um nevo preexistente, não sendo raro o encontro concomitante das duas lesões. Estima-se que, anualmente, um em cada 10 a 15 mil nevos da coroide sofra transformação maligna. Essa taxa é bem mais alta em casos de melanose congênita (ocular ou oculodermal – nevo de Ota): cerca de um em 400 ao longo da vida. Os melanomas uveais são muito mais frequentes em indivíduos caucasianos (oito a nove vezes mais), com pico de incidência entre a sexta e a sétima décadas de vida.

A apresentação clínica do melanoma uveal depende da sua localização. Quando na íris, geralmente é percebido pelo próprio paciente (ou por pessoas de seu contato), como mancha pigmentada. Assim, o diagnóstico costuma ser mais precoce do que o de melanomas do corpo ciliar ou da coroide. Os primeiros levam a sintomas visuais apenas tardiamente, quando já são volumosos. Na coroide, podem manifestar-se antes, particularmente quando acometem o polo posterior e se associam a descolamento exsudativo da retina, com perda do campo visual e baixa de visão. Outras complicações menos comuns que levam a manifestações tardias incluem sangramento na cavidade vítrea, catarata, glaucoma e uveíte, esta principalmente em tumores com necrose extensa. Uma parcela de melanomas uveais é descoberta acidentalmente ao exame anatomopatológico de olhos cegos e dolorosos, enucleados por outras razões (glaucoma absoluto, hemorragia intraocular maciça, endoftalmite). Assim, em olhos sem visão, é fundamental que se investigue a presença de melanoma oculto, antes da cirurgia. Quando esta estiver indicada, prefere-se enucleação à evisceração, pelo fato de a primeira permitir pronta detecção do tumor e completa remoção da lesão.

Melanoma da coroide forma massa discoide, geralmente pigmentada, que cresce entre a esclera e a retina. Quando rompe

a membrana de Bruch, o tumor invade o espaço sub-retiniano e adquire forma de cogumelo, levando com frequência a descolamento exsudativo da retina (Figura 31.27 A).

Microscopicamente, os melanomas uveais podem ser divididos de acordo com a classificação de Callender, que tem significado prognóstico importante. Três tipos celulares são reconhecidos (Figura 31.27 B a D): (a) células fusiformes do tipo A (hoje reconhecidas como prováveis células névicas, distintas do tipo B pela ausência de nucléolos); (b) células fusiformes do tipo B (com nucléolo proeminente); (c) células epitelioides. Quando há combinação de células epitelioides e células fusiformes, fala-se em melanoma misto. A classificação de Callender inclui também: (a) melanoma do tipo fascicular, formado por células fusiformes do tipo B cujos núcleos se organizam perpendicularmente a vaso central (vasocêntrico) ou por outras células fusiformes (geralmente do tipo A) organizadas em feixes, com núcelos alinhados formando paliçadas (Verocay-símile); (b) tumores com necrose extensa em que não é possível fazer a distinção do tipo celular; neste último, pode haver regressão espontânea do tumor.

A célula fusiforme do tipo A é afilada e tem núcleo pequeno e fusiforme, sem nucléolo; nela existe caracteristicamente uma prega longitudinal na membrana nuclear que forma uma estria (ou barra) longitudinal de cromatina. Figuras de mitose são infrequentes. Em geral, esse aspecto citológico não sugere malignidade, de modo que há tendência a classificar como nevos os tumores constituídos exclusivamente por esse tipo celular.

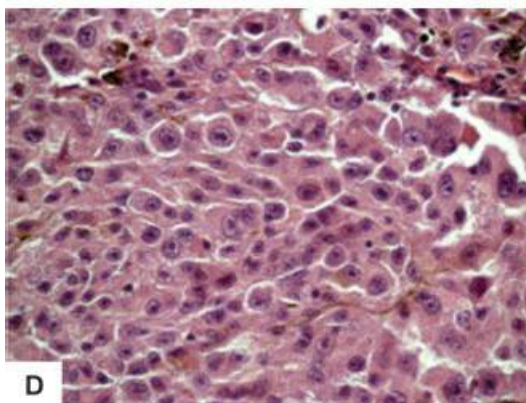
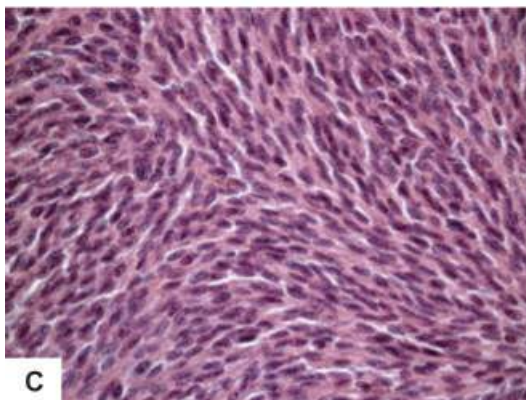
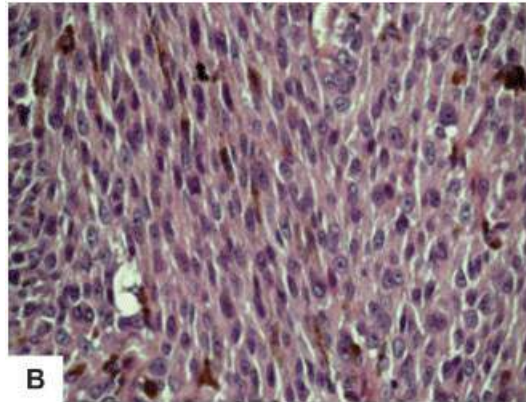
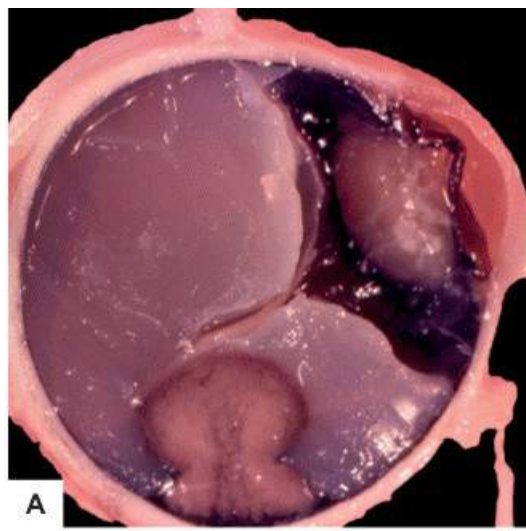



Figura 31.27 Melanoma uveal. **A.** Massa pigmentada em forma de cogumelo, originada na coroide. **B.** Células fusiformes tipo A de Callender. **C.** Células fusiformes tipo B de Callender. **D.** Células epitelioides.

A célula fusiforme do tipo B é maior e mais pleomórfica e possui um grande núcleo ovoide, em geral com nucléolo evidente. Figuras de mitose são mais frequentes. Ambos os tipos celulares fusiformes costumam estar presentes concomitantemente em uma mesma neoplasia, variando a proporção relativa entre um tipo celular e outro, de área para área.

As células epitelioides são globosas e maiores que as fusiformes e têm forma mais irregular, com menos coesividade que as células fusiformes. O citoplasma é abundante, e multinucleação é frequente. O núcleo é volumoso, ovoide e central, e o nucléolo é proeminente e em geral eosinofílico. Em alguns casos, núcleos de aspectos bizarros podem ser vistos. Além do tipo

epitelioide clássico, existe um pequeno número de casos em que a população celular assume aspecto de células epitelioides de pequeno volume. Quando há combinação de células fusiformes e epitelioides na mesma lesão, o tumor é classificado como misto.

Do ponto de vista prático, o que pode ser extraído da classificação citológica de Callender é que o melanoma de células fusiformes constitui tumor menos agressivo, enquanto o melanoma de células epitelioides, em especial, mas também o do tipo misto, representam neoplasias potencialmente mais agressivas, com marcada tendência a metastatização precoce. É bom lembrar que é pouco comum a presença de um único tipo celular; em geral, há concomitância dos tipos celulares básicos, sendo a classificação feita de acordo com a população celular predominante.

Além do tipo celular, o prognóstico dos melanomas uveais depende sobretudo do tamanho do tumor e do local de seu crescimento. De modo geral, quanto maior a neoplasia, pior é o prognóstico. Quanto à localização, os melanomas que surgem na íris têm melhor prognóstico; isso é particularmente verdadeiro em melanomas pequenos, diagnosticados na fase inicial e tratados convenientemente por iridectomia ou iridociclectomia. Melanomas da coroide, especialmente do corpo ciliar, independentemente do padrão citológico, tendem a ter crescimento mais acelerado, comprimindo e descolando a retina e, com menor frequência, crescendo no sentido da órbita.

Também pioram o prognóstico presença de necrose, atividade mitótica elevada (que se correlaciona com maior rapidez de crescimento), proeminência nucleolar, padrão vascular do tumor e infiltração intratumoral de linfócitos. A intensidade de pigmentação não influi no prognóstico. Invasão de estruturas intraoculares (especialmente dos canais esclerais e das veias vorticosas) e extensão extraescleral também se associam a pior prognóstico. São também preditivos de metástases determinadas aberrações cromossômicas, em especial monossomia do cromossomo 3 e de expressão de certos microRNA (ver Capítulos 10 e 12).

Estudos imuno-histoquímicos podem ser necessários para se determinar a origem melanocítica de lesões não pigmentadas. Os melanomas uveais são geralmente positivos para as proteínas S-100, HMB-45, Melan-A/MART-1, vimentina e ceratinas de baixo peso molecular.

Os melanomas uveais disseminam-se localmente para a órbita através dos canais esclerais, podendo ainda infiltrar-se no nervo óptico. As metástases, muitas vezes tardias, ocorrem pela via hematogênica principalmente para fígado, ossos e pulmões. A enucleação é o tratamento mais empregado na maioria dos melanomas uveais grandes e para aqueles com glaucoma secundário. O *Collaborative Ocular Melanoma Study* mostrou resultados semelhantes com radioterapia da órbita para esses tumores. Em tumores menores, braquiterapia e termoterapia transpupilar são alternativas eficazes, possibilitando a preservação do bulbo ocular. Exenteração é reservada apenas para os casos de invasão maciça da órbita.

Retinoblastoma

O retinoblastoma, que é a neoplasia maligna intraocular primária mais comum na infância, origina-se de células retinianas não completamente diferenciadas (retinoblastos), oriundas da camada interna do cálice óptico. Retinoblastos podem diferenciar-se em fotorreceptores ou células de Müller; em retinoblastomas, a diferenciação em geral ocorre no sentido da linhagem celular de cones. Em geral, o tumor não é percebido clinicamente até que atinja volume considerável. Na maioria dos casos, o diagnóstico é feito entre um e dois anos de idade.

Embora a maioria (60%) dos casos seja de manifestação esporádica, sem história familial, nos restantes (40%) o tumor tem componente hereditário bem definido (ver Genes supressores de tumor, Capítulo 10). Nesses casos, a neoplasia é multicêntrica e frequentemente bilateral. Além disso, nos casos hereditários podem ocorrer os chamados retinoblastomas "trilaterais", em que tumores retinianos bilaterais são concomitantes com tumor citologicamente semelhante localizado na região da glândula pineal ("terceiro olho filogenético").

Os pacientes com retinoblastoma apresentam leucocoria (reflexo pupilar branco, Figura 31.28 A) e, menos frequentemente, estrabismo (nos casos em que o tumor ocupa a região da mácula). Hiperemia ocular e buftalmia associam-se a glaucoma secundário. Em casos avançados, com invasão da órbita, a manifestação inicial pode ser proptose (simulando celulite orbitária) ou massa exofítica, exteriorizando-se através das pálpebras.

Oftalmoscopicamente, o retinoblastoma pode assumir forma plana ou elevada. É frequente a identificação de focos multicêntricos, sobretudo em pacientes com retinoblastoma do tipo hereditário. O tumor pode protrundir na cavidade vítrea (padrão endofítico), com disseminação frequente em forma de sementes vítreas, ou crescer entre a retina neurossensitiva e o epitélio pigmentado (padrão exofítico). Raramente, provoca espessamento difuso da retina (padrão infiltrativo difuso). São comuns focos de necrose e de calcificação distrófica (Figura 31.28 B), sendo estes últimos perceptíveis à ecografia, à radiografia simples do olho e, em especial, à tomografia computadorizada.

Histologicamente, a neoplasia é constituída por massas densas de células basofílicas de pequeno volume, com núcleo esférico e hipercromático e citoplasma escasso. Nas formas mais diferenciadas, observam-se arranjos em rosetas de Flexner-Wintersteiner (formando luz central) ou em floretes (estruturas em forma de bulbo, assemelhando-se aos segmentos internos dos fotorreceptores) (Figura 31.28 C e D).

A consideração prática mais importante que se deve ter ao examinar um olho enucleado por retinoblastoma é verificar se há invasão do nervo óptico, bem como o nível de invasão (até a lâmina cribrosa, além da lâmina cribrosa sem atingir a

margem de ressecção ou que atinge a margem de ressecção cirúrgica). O prognóstico é bastante reservado nos tumores que têm comprovada invasão do nervo até a margem de ressecção, bem como naqueles que se estendem além da lâmina cribrosa. Nesses casos, há forte tendência a extensão das células neoplásicas para o sistema nervoso central. Invasão do espaço subaracnóideo, disseminação liquórica e infiltração maciça da coroide (Figura 31.28 E) constituem outros elementos preditivos de prognóstico desfavorável.

Na maioria dos casos de tumor unilateral, o diagnóstico é feito somente quando a neoplasia já atinge tamanho considerável, devendo o olho ser enucleado. Em casos avançados, devem ser feitas radioterapia local e quimioterapia sistêmica. Nos casos de retinoblastoma bilateral, o olho menos acometido é tratado com irradiação combinada com quimioterapia sistêmica, tentando-se com isso preservar a visão. Recentemente, resultados animadores foram obtidos mediante quimioterapia intra-arterial, com canulação seletiva e injeção do agente quimioterápico na artéria oftálmica.

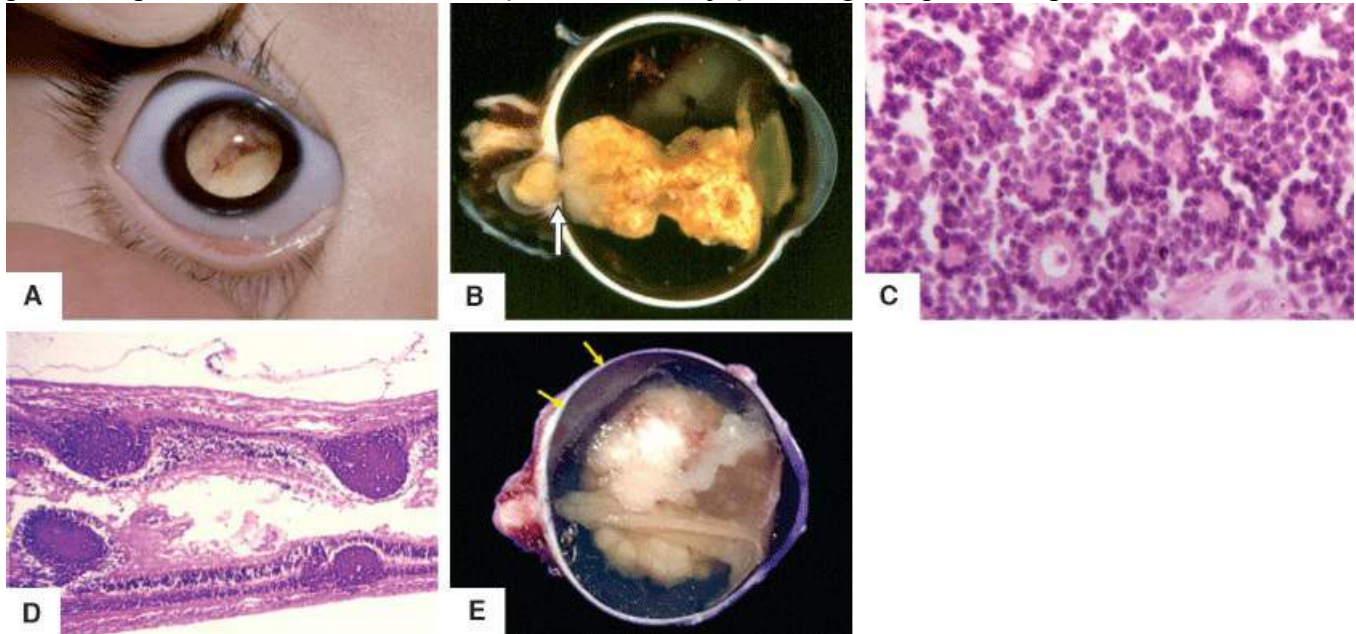



Figura 31.28 Retinoblastoma. **A.** Leucocoria em criança com retinoblastoma. **B.** Massa intraocular brancacenta, necrótica e calcificada, infiltrando-se no nervo óptico (*seta*). **C.** Retinoblastoma bem diferenciado, com células pequenas formando rosetas de Flexner-Wintersteiner. **D.** Retinoblastoma multicêntrico (hereditário). **E.** Retinoblastoma com infiltração maciça da coroide (*setas*).

Linfoma

Linfoma primário vitreorretiniano (linfoma primário intraocular) é linfoma não Hodgkin de células B grandes que acomete em especial indivíduos com mais de 60 anos (ocorre também em pessoas jovens com AIDS). O tumor tem forte associação com linfoma no sistema nervoso central (até 80% dos pacientes acabam desenvolvendo também o tumor no SNC). Entre os pacientes com neoplasia primária no SNC, 25 a 40% apresentam acometimento ocular. Caracteristicamente, a doença ocular manifesta-se em forma de infiltração celular no corpo vítreo (simulando uveíte), geralmente bilateral e associada a múltiplos focos de células neoplásicas, de localização profunda na retina. Posteriormente, ocorrem infiltração da retina pelas células neoplásicas e necrose isquêmica da mesma, em razão de vasculopatia oclusiva, o que pode simular retinite/retinocoroidite infecciosa.

O diagnóstico faz-se em geral por exame microscópico do vítreo, confirmado por fenotipagem imuno-histoquímica que demonstra neoplasia monoclonal de linfócitos B. Em casos de exame negativo do vítreo, pode ser necessária biópsia retiniana.

Meduloepitelioma

O meduloepitelioma é neoplasia embrionária rara, originária do neuroepitélio e que recapitula elementos da vesícula óptica primitiva. O tumor, localizado quase sempre no corpo ciliar, manifesta-se na primeira década de vida (idade média de cinco anos ao diagnóstico). Manifestações clínicas mais frequentes são glaucoma secundário, perda visual secundária a catarata ou subluxação cristaliniana e leucocoria. Não há fatores genéticos conhecidos.

Macroscopicamente, a neoplasia forma massa de coloração branco-acinzentada, com pigmentação variável, que compromete inicialmente o corpo ciliar. Microscopicamente, o tumor é constituído por neuroepitélio primitivo contendo elementos que podem assemelhar-se a epitélio pigmentado da retina, epitélio ciliar (pigmentado e não pigmentado) e neurônios imaturos. Em 60 a 70% dos casos, a lesão tem componente cístico. Meduloepiteliomas podem ser benignos (33%) ou malignos (67%), teratoides (33%) ou não teratoides (67%). As variantes teratoides contêm elementos heterólogos, como cartilagem, músculo esquelético e tecido encefálico.

Outras neoplasias

Adenomas e adenocarcinomas do epitélio ciliar são raros e mais prevalentes em adultos. Histologicamente, são

constituídos por epitélio pigmentado ou não pigmentado que forma estruturas tubulopapilíferas às vezes permeadas por material mucopolissacarídeo (semelhante a vítreo). Ao contrário do meduloepitelioma, elementos neuroepiteliais primitivos e neuroblásticos estão ausentes. Neoplasias adquiridas do epitélio ciliar são geralmente pequenas e de bom prognóstico.

■ Neoplasias metastáticas

Carcinomas metastáticos no olho são relativamente comuns em adultos e mais frequentes do que as neoplasias malignas intraoculares primárias. Tal fato é comprovado por estudos histopatológicos de olhos obtidos de necrópsias ou de peças de enucleação, principalmente em hospitais oncológicos.

As neoplasias primárias que mais frequentemente dão metástases oculares são carcinomas da mama e broncopulmonar, seguindo-se carcinomas do trato digestivo e do rim. Às vezes, as metástases oculares podem constituir a manifestação clínica inicial de uma neoplasia primária até então oculta. Nesses casos, o padrão histológico nas metástases oculares pode dar elementos que sugiram a sede do tumor primitivo.

Em geral, os tumores metastáticos chegam ao bulbo ocular através da coroide e do corpor ciliar ou, raramente, através da íris. Espessamento difuso da coroide, em ambos os lados do nervo óptico, é aspecto comum de crescimento de metástases oculares. Metástases podem formar grandes massas intraoculares, lembrando melanoma uveal.

Linfomas e leucemias podem também envolver secundariamente os olhos e as estruturas extraoculares. Acometimento ocular é relatado em até cerca de 50% dos casos fatais de leucemias e outras doenças mieloproliferativas, afetando principalmente o trato uveal.

▸ Órbita

A órbita é uma cavidade de forma piramidal delimitada por paredes ósseas que contém o bulbo ocular e seus anexos (inclusive os músculos extraoculares e a glândula lacrimal), além de tecidos fibroso e adiposo, vasos sanguíneos e nervos.

Diversos processos inflamatórios, neoplásicos e degenerativos podem acometer os tecidos orbitários. Além disso, a órbita pode ser também sede de depósitos. O Quadro 31.4 lista as principais doenças/lesões da órbita por faixa etária. Quando a lesão ocupa espaço na órbita, o olho pode sofrer deslocamento anterior e protrusão pela fenda palpebral (proptose). Na orbitopatia de Graves, tal deslocamento recebe o nome de exoftalmia.

Anomalias do desenvolvimento

Angioma

Angiomas são tumores orbitários relativamente comuns, sendo os hemangiomas mais frequentes do que os linfangiomas. Em crianças, os hemangiomas estendem-se para as pálpebras ou apresentam-se difusamente nos tecidos orbitários, tornando sua exérese completa praticamente impossível. Em geral, ocorre remissão espontânea desses hemangiomas ainda na primeira infância. Em adultos, tais tumores são geralmente bem delimitados, o que torna mais fácil sua remoção cirúrgica. Em crianças, o tipo mais comum é hemangioma capilar e, em adultos, hemangioma cavernoso (ver Capítulo 16). Linfangiomas, embora benignos, são mal delimitados e apresentam recidivas frequentes após ressecção incompleta.

Quadro 31.4 Principais doenças da órbita em adultos e em crianças

Crianças	Adultos
Celulite orbitária	Orbitopatia de Graves
Pseudotumor inflamatório	Pseudotumor inflamatório
Cistos dermoide/epidermoide	Tumores dos seios da face
Hemangioma capilar	Tumores metastáticos
Linfangioma	Hemangioma cavernoso
Rabdomiossarcoma	Tumores da glândula lacrimal
Glioma do nervo óptico	Linfoma
Neurofibroma	Meningioma
Sarcoma granulocítico	Mucocele dos seios da face
Tumores metastáticos	Cisto dermoide/epidermoide

Neoplasias de nervos periféricos

Os tumores de nervos periféricos que se manifestam na órbita são lesões hamartomatosas que, na maioria dos casos, representam manifestações da doença de von Recklinghausen; raramente, tais lesões aparecem como manifestação isolada.

■ Manifestações orbitárias em doenças sistêmicas

Orbitopatia de Graves

A orbitopatia de Graves constitui a principal causa de protrusão do bulbo ocular em adultos (exoftalmia). Do ponto de vista funcional, os pacientes apresentam hiper, hipo ou normotireoidismo; mais frequentemente, exoftalmia associa-se a hipertireoidismo (doença de Graves). Trata-se de distúrbio autoimune em que os pacientes apresentam anticorpos contra a musculatura extraocular. Embora geralmente bilateral, pode haver acometimento orbitário unilateral, sendo importante o diagnóstico diferencial com neoplasias orbitárias. Histologicamente, o que chama atenção são edema difuso devido ao aumento de substância amorfa intercelular (glicosaminoglicanos) e inflamação crônica inespecífica nos tecidos orbitários; os músculos extraoculares exibem espessamento (Figura 31.29 A) e fibras aumentadas de volume, com focos de degeneração e de hialinização.

Os pacientes apresentam exoftalmia (Figura 31.29 B), retração da pálpebra superior por aumento do tônus simpático e proptose. Algumas vezes, ocorre sofrimento acentuado dos constituintes oculares, por compressão e exposição prolongada da superfície ocular em decorrência da exoftalmia. Nos casos mais graves, pode ocorrer luxação do bulbo ocular.

Histiocitoses

Pertencem a este grupo a histiocitose de células de Langerhans (doença de Hand-Schüller-Christian), a doença de Rosai-Dorfman, a doença de Erdheim-Chester, o xantogranuloma do adulto, o xantogranuloma juvenil e o xantogranuloma necrobiótico. Tais afecções raramente determinam proptose, uni ou bilateral, mas na doença de Hand-Schüller-Christian proptose chega a ser considerada um dos principais elementos clínicos da síndrome.

A *doença de Rosai-Dorfman*, também conhecida como histiocitose sinusal com linfadenopatia maciça, é proliferação histiocitária benigna, de causa desconhecida, mais frequente em jovens de cor negra. Os casos clássicos caracterizam-se por linfonodomegalia volumosa, geralmente cervical, acompanhada de febre, leucocitose e gamopatia policlonal. Acometimento extranodal é relatado em 28 a 43% dos casos, incluindo órbita, tecidos moles da pálpebra e bulbo ocular (Figura 31.30 A e B). A doença forma massas constituídas por histiócitos volumosos, linfócitos, plasmócitos e tecido fibroso, sendo característico o encontro de histiócitos englobando células inflamatórias – emperipolese (Figura 31.30 C). Os histiócitos apresentam marcação imuno-histoquímica positiva para proteína S-100 e, ao contrário da histiocitose de células de Langerhans, negatividade para CD1a. O prognóstico é geralmente bom.

Figura 31.29 Orbitopatia de Graves. **A.** Tomografia computadorizada mostrando espessamento dos músculos extraoculares, bilateralmente. **B.** Exoftalmia e retração das pálpebras superiores. (Cortesia da Dra. Ana Rosa Pimentel de Figueiredo, Belo Horizonte-MG.)

A *doença de Erdheim-Chester* constitui histiocitose idiopática rara, com maior prevalência entre a quinta e a sétima

décadas de vida e elevada mortalidade, caracterizada por comprometimento ósseo, geralmente simétrico, que leva a osteoesclerose (histiocitose esclerosante poliostótica). Acometimento extraósseo é relatado em diversos órgãos, inclusive pulmões, coração, retroperitônio, mama, sistema nervoso e globos oculares (pálpebra e órbita). A doença forma massas de histiócitos xantomizados, com tendência a fibroesclerose progressiva.

O *xantogranuloma juvenil* corresponde a proliferação histiocitária benigna que acomete geralmente crianças (80% abaixo de 2 anos), manifestando-se como pápulas cutâneas avermelhadas ou pardo-amareladas na cabeça, no pescoço, tronco e extremidade dos membros, com tendência a regressão espontânea. O olho corresponde a um dos sítios extracutâneos mais frequentes, podendo haver comprometimento da íris e da câmara anterior, levando a hifema e a glaucoma secundário. Microscopicamente, encontram-se macrófagos xantomizados, células gigantes multinucleadas do tipo Touton e infiltrado inflamatório com frequentes eosinófilos (Figura 31.31).

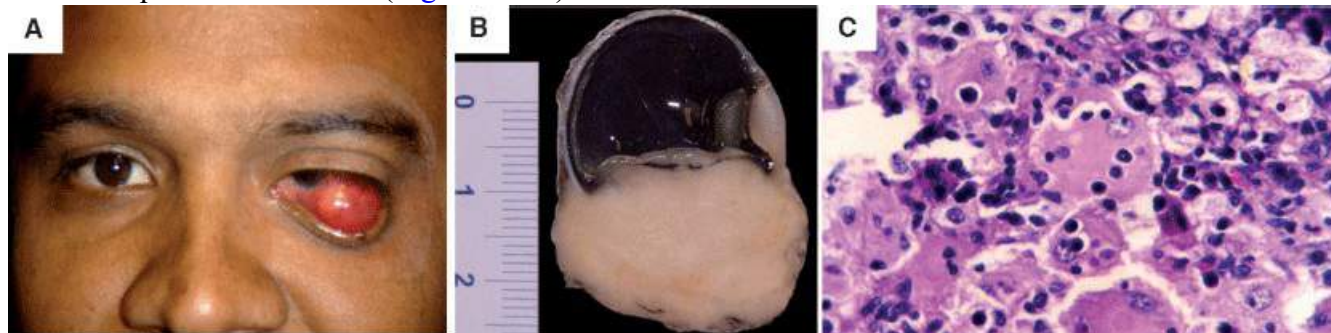



Figura 31.30 Doença de Rosai-Dorfman ocular. **A.** Massa subconjuntival temporoinferior, rechaçando o bulbo ocular. (Cortesia do Dr. Célio Sérgio Guimarães Ferreira e da Dra. Eliane Prosdócimo Lamounier, Belo Horizonte-MG.) **B.** Lesão esbranquiçada, com aderência e infiltração do bulbo ocular. **C.** Aspecto microscópico, mostrando infiltrado linfoplasmocitário e macrófagos englobando células inflamatórias (emperipolese).

O *xantogranuloma do adulto*, que é a forma menos agressiva de lesões xantogranulomatosas da órbita, se caracteriza pelo acúmulo de histiótitos xantomizados na porção anterior e pré-septal da órbita. Alguns pacientes apresentam manifestações asmatiformes.

O *xantogranuloma necrobiótico* constitui processo inflamatório com placas amareladas e ulceradas envolvendo as pálpebras e a porção anterior da órbita, às vezes acompanhado de episclerite, ceratite e uveíte. A doença acomete adultos (pico na sexta década), havendo associação com doenças autoimunes, paraproteinemias monoclonais, linfomas e mieloma múltiplo. Microscopicamente, encontra-se inflamação xantogranulomatosa e granulomas necrobióticos.

Inflamações

A órbita pode ser acometida por extensão de lesões primariamente localizadas na face, no nariz, nos seios da face, nos ossos orbitários, no sistema nervoso central e no bulbo ocular. *Inflamações granulomatosas*, como tuberculose, sarcoidose e poliangiite com granulomas, raramente atingem a órbita. *Inflamações crônicas inespecíficas* (*pseudotumor inflamatório idiopático*) são muito mais comuns do que as *inflamações específicas*; representam um grupo heterogêneo dos pontos de vista etiológico e patogenético. As características morfológicas são: (a) massa orbitária de consistência firme, que frequentemente acomete estruturas oculares; (b) reação tecidual, com edema, neoformação vascular, proliferação e hialinização de tecido conjuntivo fibroso, infiltrado inflamatório de granulócitos e mononucleares; (c) ausência de agentes etiológicos demonstráveis morfologicamente ou de qualquer outro elemento diagnóstico específico. A proporção relativa desses elementos varia de caso para caso. Em alguns pacientes, observa-se intensa hiperplasia linfoide reacional que pode simular linfoma orbitário. A proliferação linfoide pode assumir aspecto difuso ou folicular, fazendo com que sua diferenciação com linfomas seja algumas vezes difícil. Além dos elementos morfológicos habituais, os critérios utilizados na diferenciação baseiam-se em marcadores imuno-histoquímicos.

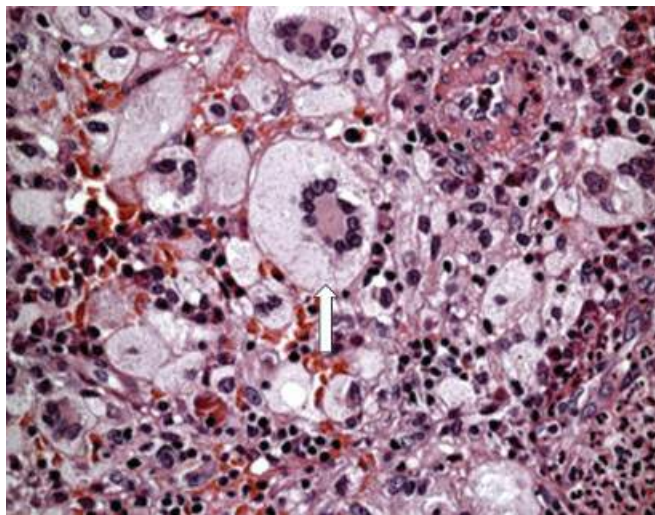



Figura 31.31 Xantogranuloma juvenil ocular. Aspecto microscópico mostrando histiócitos xantomizados, células gigantes multinucleadas tipo Touton (*seta*) e infiltrado inflamatório misto.

Algumas vezes, o quadro clínico do pseudotumor inflamatório assemelha-se muito à exoftalmia da orbitopatia de Graves. Outras vezes, surgem áreas de necrose do tecido adiposo orbitário. Também podem aparecer áreas com depósitos de cristais de colesterol de permeio a células gigantes multinucleadas e a macrófagos com citoplasma de aspecto espumoso. Outras vezes, domina o quadro uma angiite de tipo alérgico, com numerosos eosinófilos e mastócitos se infiltrando na parede vascular. Em sua maioria, os pacientes encontram-se entre a terceira e a quinta décadas de vida e exibem bom estado geral, sem evidências de doença sistêmica. A proptose é referida como de rápida e súbita evolução, às vezes acompanhada de dor e edema palpebral. Diplopia aparece secundariamente à restrição da motilidade ocular. A acuidade visual não é habitualmente afetada, salvo nos casos de compressão do nervo óptico.

Doença orbitária relacionada com a IgG4

A doença esclerosante relacionada com a IgG4 constitui uma entidade relativamente recente, de provável natureza autoimune, caracterizada por inflamação esclerosante com infiltrado rico em plasmócitos IgG4-positivos. Trata-se de uma doença sistêmica com pico de incidência na quinta e sexta décadas de vida, podendo acometer diversos órgãos, incluindo pâncreas, glândulas salivares, linfonodos, trato hepatobiliar, pulmões, pele e retroperitônio. Nos globos oculares, a doença afeta principalmente as glândulas lacrimais e os tecidos moles da órbita, incluindo musculatura extraocular, sendo responsável por até 50% dos pseudotumores da órbita. O envolvimento simultâneo de glândulas lacrimais, glândulas submandibulares e parótidas constitui a *doença de Mikulicz*. Os pacientes apresentam proptose com ou sem diplopia, além de elevação dos níveis séricos de IgG, IgG4, IgE e globulinas. Microscopicamente, a lesão é formada por massa de tecido fibroso com padrão estoriforme, contendo infiltrado linfoplasmocitário, além de ocasionais eosinófilos, folículos linfoides reacionais e reação xantogranulomatosa (Figura 31.32 A). Na glândula lacrimal, o diagnóstico requer pelo menos 100 plasmócitos IgG4-positivos por campo de grande aumento e relação de IgG4/IgG superior a 0,4 (Figura 31.32 B). Em geral, há boa resposta à corticoterapia, exceto em lesões mais antigas e com intensa esclerose.

Mucormicose

A *mucormicose* ou *ficomicose* acomete a órbita como infecção oportunista, especialmente em indivíduos imunossuprimidos, diabéticos descompensados ou com algum tipo de imunodeficiência. Mucormicose subcutânea raramente acomete a órbita; o envolvimento desta ocorre por extensão de inflamação dos seios da face. O quadro inflamatório é devastador, associando-se a invasão da parede vascular pelos fungos e extensas áreas de necrose. O infiltrado inflamatório é rico em polimorfonucleares, com arterite/tromboflebite e áreas de necrose. Pode haver, ainda, reação granulomatosa necrosante. Em geral, o exame microscópico permite a identificação de hifas não septadas, de paredes espessas e formas irregulares.

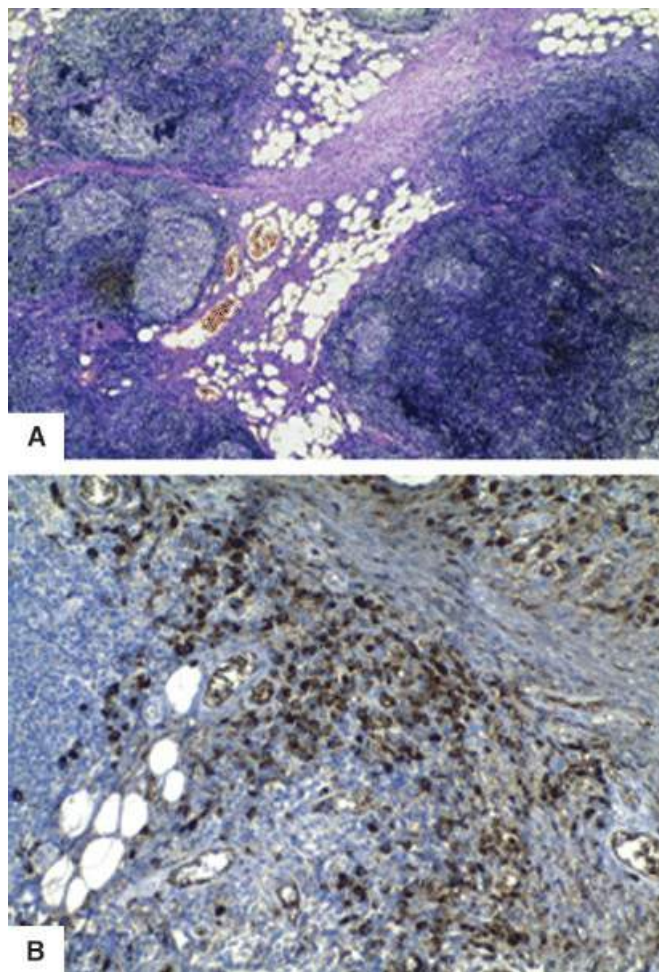



Figura 31.32 Doença orbitária relacionada com a IgG4. **A.** Tecido fibroadiposo da órbita contendo denso infiltrado linfoide, com folículos linfoides e centros germinativos evidentes. **B.** Plasmócitos com marcação para IgG identificados por imuno-histoquímica. (Cortesia do Dr. Gil Patrus Pena, Belo Horizonte-MG.)

Neoplasias

Neoplasias mesenquimais da órbita, benignas ou malignas, são raras. O *rabdomiossarcoma* é a neoplasia orbitária maligna primitiva mais comum em crianças (Figura 31.33). O tumor manifesta-se caracteristicamente entre cinco e 15 anos de vida como massa orbitária de crescimento rápido e progressivo, podendo ser secundário a irradiação da órbita para tratamento de retinoblastoma. A lesão pode surgir em qualquer localização orbitária, sendo mais frequente na porção nasal superior, levando a proptose e deslocamento do olho para baixo e para fora. Microscopicamente, o tumor lembra rabdomiossarcoma de outras localizações e em geral tem padrão embrionário. Os tipos pleomórfico e alveolar também ocorrem na órbita.

Entre as neoplasias mesenquimais fusocelulares de adultos, merecem atenção histiocitoma fibroso, hemangiopericitoma, tumor fibroso solitário e angiofibroma de células gigantes, entidades relativamente raras e que podem apresentar aspectos histológicos superponíneis.

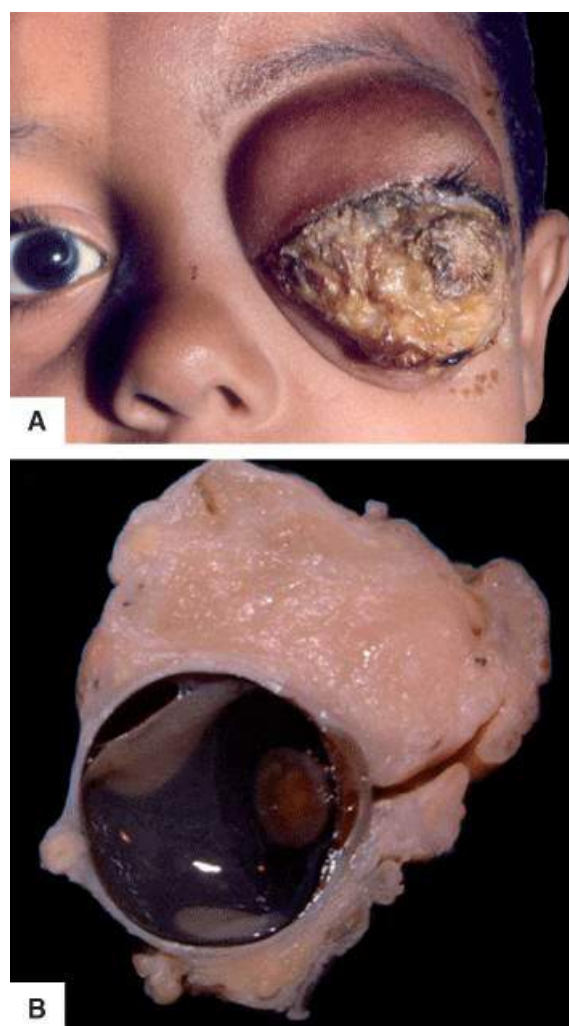



Figura 31.33 Rabdomiossarcoma da órbita. **A.** Paciente com proptose. **B.** Peça cirúrgica de exenteração com volumosa massa esbranquiçada envolvendo o bulbo ocular.

O *histiocitoma fibroso da órbita* é o tumor orbitário mesenquimal mais frequente em adultos; pode ser benigno ou maligno (baixo, moderado e elevado grau de malignidade; agressividade apenas local ou disseminação metastática) e localiza-se geralmente nas porções superior e nasal da órbita. Histologicamente, é constituído por células que lembram fibroblastos e histiócitos, dispostas em padrão estoriforme.

O *hemangiopericitoma* e o *tumor fibroso solitário* são neoplasias derivadas de células perivasculares, ambas com imunopositividade para CD-34 e BCL-2, que surgem geralmente em adultos (pico entre 40 e 50 anos). O hemangiopericitoma é constituído por células fusiformes que formam feixes e contornam vasos sanguíneos ramificados (vasos com padrão em "chifre de veado"); o tumor fibroso solitário pode apresentar áreas com padrão hemangiopericítico, além de áreas com fibras colágenas espessadas (tipo queloide). O hemangiopericitoma apresenta taxa de recorrência de 30% e metástases em 15% dos casos. O tumor fibroso solitário, embora geralmente benigno, também pode apresentar curso clínico agressivo.

O *sarcoma alveolar de tecidos moles* é neoplasia maligna de histogênese indefinida que pode comprometer a órbita de crianças e adultos jovens. A lesão apresenta curso clínico indolente, com crescimento lento e metástases tardias, muitas vezes 10 anos ou mais após o tratamento inicial. Microscopicamente, o tumor é formado por células poliédricas ou globosas, com citoplasma eosinofílico granular, dispostas em arranjos alveolares; algumas células podem conter cristaloides eosinofílicos que se coram positivamente pelo PAS.

Neoplasias linfoides da órbita podem ser de difícil diagnóstico diferencial com *pseudotumor inflamatório orbitário*, sobretudo quando ocorrem em pacientes com bom estado geral e sem evidências clínicas aparentes de linfoma ou de leucemia. Por outro lado, acometimento orbitário por linfomas disseminados ou leucemias não é raro e pode ser facilmente reconhecido. Microscopicamente, as proliferações linfoides na órbita pertencem a três grupos: lesões malignas (linfomas geralmente não Hodgkin), hiperplasia linfoide reacional (pseudotumor inflamatório orbitário) e lesões de difícil diagnóstico diferencial, que incluem linfomas de baixo grau e hiperplasias linfoides reacionais atípicas. De modo geral, a avaliação histológica e imuno-histoquímica permite a diferenciação entre proliferações linfoides benignas e malignas. Felizmente, a maioria dessas lesões regride após pequenas doses de radioterapia, não havendo a curto prazo recorrência e disseminação. Certos linfomas de baixo grau, como os do tipo MALT, podem sofrer diferenciação plasmocitária e infiltração por outras células (neutrófilos e eosinófilos), produzindo um padrão polimórfico de difícil diferenciação com o pseudotumor inflamatório. Nesses casos, o acompanhamento dos pacientes é a melhor conduta. Em geral, tais linfomas têm progressão lenta, embora alguns poucos casos

possam evoluir rapidamente (em meses) para formas mais agressivas.

Gliomas do nervo óptico constituem neoplasias de crescimento lento, relativamente raras e que acometem qualquer porção do nervo óptico, quase sempre em crianças. A neoplasia (geralmente astrocitoma) apresenta variação citológica considerável, mas, de maneira geral, as atipias nucleares são raras, confundindo-se, às vezes, áreas de gliose reacional com neoplasia verdadeira. Tipicamente, aparecem áreas de transformação mucinosa no estroma do tumor, ficando difícil o encontro de células neoplásicas no interior do material mucinoso. Os gliomas de grande volume estendem-se frequentemente em direção ao olho e ao encéfalo, havendo destruição completa das fibras do nervo óptico e atrofia óptica secundária, observada ao exame oftalmológico. O tipo histológico mais comum é o astrocitoma pilocítico, que frequentemente exibe diversas estruturas eosinofílicas alongadas em forma de charuto, denominadas fibras de Rosenthal. Tumores com grande volume provocam alargamento considerável do canal óptico, sinal radiológico importante para seu diagnóstico; outro sinal valioso é infiltração da pia-máter, que se manifesta por acentuado espessamento da aracnoide. Tal fato deve-se não só à infiltração neoplásica como também à proliferação reacional de células aracnóideas, o que pode dificultar o diagnóstico diferencial entre meningioma e glioma. Os gliomas do nervo óptico manifestam-se tipicamente na primeira década de vida, com proptose mínima, atrofia do disco óptico e papiledema. A tomografia computadorizada mostra espessamento característico do nervo óptico. Não é incomum associação dessa neoplasia com neurofibromatose.

O *meningioma da órbita*, que pode surgir nas meninges que recobrem o nervo óptico (Figura 31.34) e tem comportamento mais agressivo do que o dos meningiomas em geral, quase sempre causa proptose, atrofia óptica e perda da acuidade visual. O tumor é encontrado comumente em adultos jovens, e, ao microscópio, exibe padrão meningoendotelial. Pode ser confundido, clinicamente, com neurite óptica.

Carcinomas e *sarcomas secundários* a irradiação são importantes em indivíduos que tiveram a órbita irradiada por motivos terapêuticos (sobretudo crianças tratadas por retinoblastoma). A neoplasia secundária pode surgir cinco a 20 anos após radioterapia.

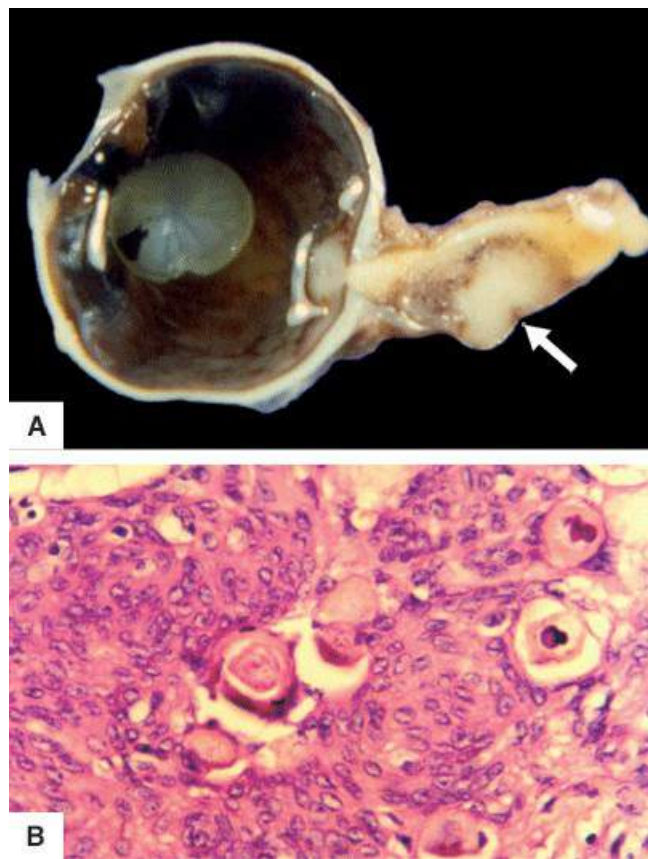



Figura 31.34 A. Meningioma do nervo óptico. Espessamento irregular, com formação de nódulo (*seta*) no nervo óptico. **B.** Células meningoteliais em arranjos vorticilares e vários corpos psamomatosos.

Outras neoplasias malignas podem acometer a órbita por extensão direta a partir de estruturas adjacentes, ou podem derivar de disseminação hematogênica. Extensão direta a partir de estruturas vizinhas ocorre em neoplasias malignas intraoculares, como retinoblastoma e melanoma uveal. Invasão orbitária pode ser a manifestação clínica inicial de carcinomas dos seios paranasais. Disseminação neoplásica para a órbita por via hematogênica pode acontecer nas mais variadas neoplasias, embora raramente seja a manifestação inicial desses tumores. Deve-se chamar a atenção para o rabdomiossarcoma embrionário da órbita, que, algumas vezes, pode ser erroneamente interpretado como metástase. Outra neoplasia que, com frequência, acomete secundariamente a órbita, sobretudo em crianças, é leucemia aguda, em que a infiltração orbitária pode constituir a manifestação clínica inicial. Nos casos sem acometimento inicial do sangue periférico, o tumor é denominado sarcoma granulocítico ou cloroma (cor esverdeada à macroscopia, pela presença de mieloperoxidase nos leucócitos). Os

pacientes em geral manifestam quadro sistêmico de leucemia, dois a 12 meses após o quadro orbitário.

Estudos imuno-histoquímicos vêm sendo cada vez mais utilizados em neoplasias da órbita, contribuindo na definição da histogênese de neoplasias indiferenciadas (de células fusiformes ou redondas), na determinação da natureza de infiltrados linfoides (linfoma ou hiperplasia linfoide reacional), em melhor classificação de linfomas e na determinação de sítios primários em neoplasias metastáticas.

Mucocele

Mucocele dos seios frontal e etimoidal quase sempre simula neoplasia orbitária. O processo acaba por erodir as paredes ósseas desses seios, com consequente rechaço inferolateral do bulbo ocular. A evolução clínica é caracteristicamente lenta. Histologicamente, observa-se massa cística recoberta por mucosa mucossecretora, concomitantemente a fibrose e inflamação do estroma conjuntivo.

Outras lesões

Lesões fibro-ósseas (displasia fibrosa, fibroma ossificante e fibroma cementificante) podem estender-se à órbita e simular neoplasia orbitária.

▸ Glândula lacrimal

As glândulas lacrimais são sede frequente de processos inflamatórios, infecciosos ou não; mais raramente, surgem neoplasias, benignas ou malignas.

Canaliculite e dacriocistite

Canaliculite e dacriocistite resultam da disseminação de processos inflamatórios de estruturas vizinhas (conjuntiva e seios paranasais) ou, mais frequentemente, do acometimento primário do saco lacrimal/sistema canalicular. Tais inflamações podem ser agudas ou crônicas, granulomatosas ou não granulomatosas, supurativas ou necrosantes; fistulização é frequente. Quando há hiperplasia reacional do epitélio, especialmente em casos de longa evolução, podem surgir problemas no diagnóstico diferencial com neoplasia. Raramente, podem ser encontrados agentes infecciosos, em especial colônias de *Actinomyces* sp. exteriorizando-se no sistema canalicular.

Dacrioadenite

Dacrioadenites agudas são em geral de etiologia viral e cursam com aumento de volume da glândula lacrimal, dor e lacrimejamento. Nas dacrioadenites crônicas, também ocorre aumento da glândula lacrimal, embora muitos casos sejam detectados apenas tardiamente, quando há acentuada perda do parênquima glandular. Doenças como sarcoidose, doença esclerosante associada a IgG4 e pseudotumor inflamatório da órbita também podem associar-se a infiltração inflamatória crônica da glândula lacrimal. A *síndrome de Sjögren* caracteriza-se por inflamação e destruição dos ácinos das glândulas lacrimais e salivares, com subsequentes ceratoconjuntitive seca e xerostomia. Além do infiltrado inflamatório, encontram-se áreas de fibrose e hialinização associadas a hiperplasia de células mioepiteliais (hiperplasia linfoepitelial). A síndrome de Sjögren é mais comum em mulheres após a menopausa e pode associar-se a outras doenças, como artrite reumatoide.

Mucocele

Mucocele ou dacriopo de glândula lacrimal constitui complicação de inflamação crônica das vias lacrimais. O conteúdo do cisto é geralmente mucoso ou aquoso e tem aspecto variado, de caso para caso, podendo estar infectado ou não.

Dacriolitíase

Quando não associada a inflamações crônicas, a *dacriolitíase* (presença de concreções nas glândulas lacrimais) tem etiologia e patogênese obscuras.

Atrofia

Atrofia de glândula lacrimal aparece como sequela da síndrome de Sjögren, em razão do desaparecimento progressivo das células secretoras. Consequentemente, desenvolve-se ceratoconjuntivite seca, mas também xerostomia por acometimento semelhante das glândulas salivares.

Neoplasias

Neoplasias de glândulas lacrimais e estruturas associadas, benignas ou malignas, são raras. O papiloma, que pode aparecer em qualquer ponto das *vias lacrimais*, tem aspecto similar ao do papiloma conjuntival. Entre as neoplasias malignas, o carcinoma de células escamosas é o tipo mais comum. Tumores mesenquimais são raros.

A maioria das neoplasias das *glândulas lacrimais* aparece na porção orbitária temporal, onde o osso restringe o crescimento neoplásico. Desse modo, sem possibilidade de expansão, a neoplasia cresce deslocando o olho para baixo e nasalmente. Os tipos histológicos de neoplasias das glândulas lacrimais são os mesmos dos tumores das glândulas salivares. Adenoma pleomórfico constitui a neoplasia mais comum (50 a 60%). Entre as neoplasias malignas, destacam-se carcinoma adenoide cístico (25%), tumor misto maligno (12%), adenocarcinoma e carcinoma mucoepidermoide (este tem aspectos biológicos similares aos do tumor mucoepidermoide de outras localizações).

Além de tumores primitivos, pode ocorrer infiltração das glândulas lacrimais por linfomas e leucemias, às vezes constituindo a manifestação inicial dessas neoplasias. Infiltração linfocitária de natureza inflamatória, quando intensa e difusa,

pode levar a confusão diagnóstica com linfoma orbitário. A imuno-histoquímica pode ser valiosa no diagnóstico diferencial, pela demonstração de marcadores de superfície celular.

Leitura complementar

AASTARITA, RW *et al*. Orbital and adnexal lymphomas. *Am J Clin Pathol, 73*:615, 1980.

BAMBIRRA, EA *et al*. Mucoepidermoid tumor of the lacrimal sac. *Arch Ophthalmol, 97*:2149, 1981.

CHEUK, W, CHAN JK.IgG4-related sclerosing disease: a critical appraisal of an evolving clinicopathologic entity. *Adv Anat Pathol, 17*(5):303-32. 2010.

DESHPANDE, V et al. Consensus statement on the pathology of IgG4-related disease. *Modern Pathol, 25*, 1181–1192, 2012.

FERRY, A *et al*. Carcinoma metastatic to the eye and orbit. *Arch Ophthalmol, 92*:276, 1974.

FOLBERG, R *et al*. Recommendations for the Reporting of Tissues Removed as Part of the Surgical Treatment of Common Malignancies of the Eye and its Adnexa. *Mod Pathol,* 16:725-730, 2003.

FONT RL, CROXATTO JO, RAO NA. Tumors of the eye and ocular adnexa. In: AFIP. Atlas of Tumor Pathology. 4. series. Washington DC: American Registry of Pathology, 2006.

FOUCAR, E *et al*. Sinus histiocytosis with massive lymphadenopathy (Rosai-Dorfman disease): review of the entity. Semin, Diagn, Pathol, 7(1): 19-73,1990.

FRIEDMANN, A *et al*. Cytomegalovirus retinitis: a manifestation of AIDS. *Brit. J. Ophthalmol., 67*:372, 1983.

GAMEL, JW *et al*. Biologic distinctions between cure and time to death in 2892 patients with intraocular melanoma. *Cancer*, *71*:2299-2305, 1993.

GASS, JD. Stereoscopic atlas of macular diseases. St Louis, 1997, Mosby.

GREER, CH. Orbital Tumors. In: *Ocular Pathology*, Capítulo 12, p. 219. Blackwell Scientific Publications, Oxford, 1979.

HEEGAARD,S,GROSSNIKLAUS,H. Eye Pathology, An illustrated Guide. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2015.

KALIKI, S, SHIELDS, CL, SHIELDS, JA. Uveal melanoma: estimating prognosis. Indian J Ophthalmol;63(2):93-102. 2015.

KERSTETTER,J, WANG J. Adult Orbital Xanthogranulomatous Disease: A Review with Emphasis on Etiology, SystemicAssociations, Diagnostic Tools, and Treatment. *Dermatol Clin, 33*(3):457-63,2015.

KNOWLES, DM *et al*. Orbital Lymphoid Neoplasms. *Cancer, 46*:576, 1980.

LEE, CS, HAROCOPOS, CJ, KRAUS, CL et al. IgG4-associated orbital and ocular inflammation. *J Ophthal Inflam Infect, 5*:15, 2015.

McLEAN, I *et al*. Reappraisal of Callender's spindle A type of malignant melanoma of choroid and ciliary body. *Am,J, Ophthalmol, 86*:557, 1978.

MIRANDA, D *et al*. Adenocarcinoma sebáceo da pálpebra. *Ver, Brasil, Oftal, 26*:783, 1977.

MIRANDA, D *et al*. Estudo comparativo entre retinoblastoma e melanoma uveal. *Arq, Brasil,. Oftal, 45*:164, 1982.

RAO, NA, VASCONCELOS-SANTOS, DV. Lens-Induced Uveitis and Related Intraocular Inflammation. In: Tasman, William; Jaeger, Edward A (org.). Duane's Ophthalmology. 16 ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2009.

ROSAI, J. Rosai and Ackerman's Surgical Pathology, vol. 2. Mosby, 2004.

SHIELDS, JA *et al*. Classification and incidence of space-occupying lesions of the orbit. A survey of 645 biopsies. *Arch, Ophthalmol, 102*(11):1606-11, 1984.

SHIELDS, JA *et al*. Survey of 1264 patients with orbital tumors and simulating lesions: the 2002 Montgomery Lecture, part 1. *Ophthalmology, 111*(5):997-1008, 2004.

SHIELDS, JA, SHIELDS, CL. Eyelid, conjunctival and orbital tumors: an atlas and text. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

SHIELDS, JA, SHIELDS, CL. Intraocular tumors: an atlas and text. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2007.

SPENCER, W. Ophthalmic Pathology. An Atlas and Textbook, vol. 1 a 4. Philadelphia: W.B. Saunders Company, 1996.

YANOFF, M & SASSANI, JW. Ocular Pathology, Philadelphia, 2014, Elsevier Saunders.

32

Pele

Antônio Carlos Martins Guedes

A pele e seus anexos têm enorme importância para os animais. Como invólucro de revestimento, a pele constitui a primeira barreira protetora do indivíduo, pois isola as estruturas internas do meio exterior. A pele atua também como componente do sistema imunitário, uma vez que ceratinócitos produzem citocinas e células de Langerhans são apresentadoras de antígenos. Apesar de sua complexidade e sua diferenciação, a pele responde de maneira limitada aos diversos agentes agressores, ou seja, agressões por agentes muito diversos provocam doenças com alterações clínicas e/ou morfológicas emelhantes. Por outro lado, quadros clínicos e histológicos diferentes podem ter a mesma causa. A fim de facilitar os diagnósticos diferenciais, necessário se faz agrupar as dermatoses de acordo com as suas características clínicas, etiológicas e histopatológicas. Finalmente, deve-se lembrar que, na grande maioria das lesões cutâneas, a avaliação macroscópica é realizada no próprio paciente.

Ao lado de suas afecções próprias, a pele é sede de muitas manifestações de outras doenças e, não raramente, a lesão tegumentar fornece a chave para o diagnóstico da afecção primária. A acantose nigricante, por exemplo, uma afecção cutânea aparentemente sem maior importância, associa-se, em cerca de 50% dos casos, a neoplasia de órgãos internos.

A histopatologia das afecções cutâneas pode ser estudada mais facilmente do que a de outros órgãos pela facilidade de se realizar biópsia da pele, pela maior oportunidade de se estabelecer correlação entre lesões clínicas e microscópicas e pela possibilidade de se acompanhar de perto a evolução da doença.

O primeiro passo para um diagnóstico histológico é a observação das lesões elementares que compõem a erupção, ou seja, o estudo das lesões macroscópicas *in vivo*. O corte histopatológico deve ser examinado com uma visão amadurecida pela experiência clínica, pois em muitas dermatoses as manifestações clinicomacroscópicas são mais características e distintivas do que as microscópicas. Com exceção de neoplasias, são relativamente poucas as dermatoses com quadro histológico diagnóstico. Entretanto, a correlação do quadro microscópico com a história clínica e com o exame dermatológico possibilita, com frequência, a valorização de alterações estruturais mínimas, muitas vezes de ordem apenas quantitativa, tornando-se possível um diagnóstico histológico; tal ocorre, por exemplo, no grupo das dermatoses inflamatórias inespecíficas, na psoríase, no líquen plano e no lúpus eritematoso discoide. Por isso mesmo, é essencial que o espécime submetido a exame histopatológico seja acompanhado de informações clínicas completas.

A obediência a certos requisitos na execução da biópsia contribui para o sucesso do exame histológico. Cumpre selecionar uma lesão representativa da erupção quanto à configuração, à fase evolutiva e à localização. Traumatismos, infecção secundária e processos degenerativos ou regenerativos muitas vezes dificultam o reconhecimento das alterações fundamentais. Se o quadro é polimórfico, torna-se muitas vezes conveniente obter mais de uma amostra, não apenas para comparação, mas também para se verificar se há associação mórbida. Aconselha-se remover um fragmento da borda da lesão de modo que se inclua também pele normal, possibilitando a apreciação dos limites das alterações patológicas. A biópsia deve ter, em média, 10 a 15 mm de diâmetro, e atingir a hipoderme, muitas vezes sede de alterações características. Xilocaína a 2%, em solução fisiológica, constitui o melhor anestésico local, sendo superior à cloretila, que provoca hiperemia local e altera a cor da pele, dificultando o reconhecimento dos limites da lesão. Antes de se colocar o espécime no fixador, deve-se distender o fragmento em papel-filtro ou papelão, preocupando-se ainda com os métodos de coloração a serem usados, pois alguns deles exigem fixadores particulares (ver Capítulo 2).

A fim de facilitar a compreensão do conteúdo do capítulo, no Quadro 32.1 estão descritos os principais termos e expressões clínicas e histopatológicas referentes às lesões cutâneas.

■ Doenças congênitas (genodermatoses)

Ictiose

O termo ictiose (do grego *ichthys*, peixe) aplica-se a doenças caracterizadas por ceratinização anormal. O quadro clínico varia desde envolvimento discreto, como pele seca (xerose), até descamação acentuada e disseminada levando a desconforto e dificuldade no convívio social. As escamas distribuem-se mais como agrupamentos de células do que células isoladas. A patogênese é complexa, havendo dois padrões: (1) retenção de corneócitos (ictiose vulgar; ictiose recessiva ligada ao X); (2) hiperplasia da epiderme (eritrodermia ictiosiforme congênita, ictiose bolhosa, síndrome de Sjögren-Larson, doença de Refsum). As dermatoses ictiosiformes classificam-se nos grupos: (1) doenças congênitas em que o quadro cutâneo predomina; (2) variantes em que as lesões cutâneas são parte de uma doença sistêmica grave; (3) variante adquirida heterogênea.

Quadro 32.1 Termos histopatológicos e clínicos das lesões da pele

Termos histopatológicos	Termos clínicos

Epiderme

Acantólise. É a perda de coesão entre as células espinhosas, com formação de clivagens, vesículas e bolhas intraepidérmicas. Ao se individualizarem, as células tornam-se arredondadas, o núcleo cora-se uniformemente e o citoplasma mostra condensação eosinofílica na periferia: célula acantolítica.

Acantose. Refere-se ao aumento de espessura da camada espinhosa.

Alteração vacuolar da camada basal/degeneração de liquefação. Consiste em espaços mínimos acima e abaixo da membrana basal, na junção dermoepidérmica. A confluência desses espaços forma clivagens na junção dermoepidérmica.

Atrofia. É a redução das células espinhosas, com adelgaçamento da epiderme e retificação dos cones epiteliais.

Disceratose. É a ceratinização precoce das células epidérmicas, que mostram citoplasma eosinofílico e núcleo picnótico e escuro. Os corpos de Civatte, citoides ou hialinos são células disceratóticas que aparecem em especial no líquen plano e no lúpus eritematoso discoide; na derme superior, representam uma forma de apoptose.

Edema intracelular. É o acúmulo de água no citoplasma, que se torna claro, podendo ocorrer degeneração baloniforme. Nos casos mais graves, pode haver ruptura das membranas celulares, levando à formação de bolhas intraepidérmicas multiloculares (degeneração reticular).

Espongiose (edema intercelular). É o edema entre as células espinhosas, podendo resultar na formação de vesículas intraepidérmicas.

Hiperceratose. É o aumento da espessura da camada córnea. Pode ser absoluta, quando inquestionável, ou relativa, quando comparada com a camada espinhosa; é ortoceratótica quando totalmente cornificada. Tem três padrões: em cesta (verruga plana), compacta (líquen simples crônico) e laminada (ictiose vulgar).

Hipergranulose. É o aumento do número de células na camada granulosa (p. ex., líquen plano).

Hiperplasia. Consiste no aumento do número de células da epiderme, que se mostra espessada. Há quatro padrões: psoriasiforme (psoríase), irregular (líquen plano), papilar (verruga vulgar) e pseudocarcinomatoso (infecções micóticas profundas).

Abscesso. Acúmulo localizado de pus, com mais de 1,0 cm.

Atrofia. Diminuição da espessura da pele, em especial da derme e, mais raramente, do subcutâneo. Quando se associa a telangiectasia, hipo ou hiperpigmentação, denomina-se poicilodermia.

Bolha. Elevação circunscrita com mais de 1,0 cm de diâmetro e repleta de líquido.

Cicatriz. Reparação de processo destrutivo da pele associado a atrofia, fibrose e discromia. Tem aspecto variável, saliente ou deprimido, móvel ou aderente, retrátil.

Cisto. Cavidade contendo fluido ou material sólido e revestida por epitélio.

Comedão. Dilatação da região infundibular do folículo piloso, que fica repleta de material sebáceo, microrganismos e células cornificadas.

Crosta. Placa irregular que se forma na superfície cutânea por dessecamento de exsudato composto por células e serosidade. Pode ter aspecto melicérico (p. ex., impetigo), hemorrágico ou vegetante (p. ex., pênfigo vegetante).

Equimose. Hemorragia que aparece como mancha azulada ou arroxeada mais extensa do que púrpura.

Erosão. Perda parcial ou completa da epiderme. Por não envolver a derme, cura-se sem deixar cicatriz.

Escama. Camada de células cornificadas na superfície cutânea. Pode ter aspecto micáceo (psoríase), graxento (dermatite seborreica), farináceo (pitiríase versicolor), aderente (ictiose) ou grosseiro (poroceratose).

Esclerose. Área de induração detectável à palpação (p. ex., esclerodermia).

Fissura. Solução de continuidade linear que se estende da superfície epidérmica até a derme.

Hematoma. Acúmulo de sangue na derme profunda ou no subcutâneo.

Liquenificação. Aumento da espessura da

Hipogranulose. É a diminuição do número de células na camada granulosa (p. ex., ictiose vulgar).

Paraceratose. Ocorre quando núcleos picnóticos são retidos na camada córnea hiperceratótica. É achado comum em doenças em que o trânsito de ceratinócitos na epiderme encontra-se acelerado, com diminuição da espessura ou ausência da camada granulosa (p. ex., psoríase, carcinoma escamoso).

Pústula espongiforme. É o acúmulo de neutrófilos entre as células epidérmicas.

Derme

Esclerose. Aumento e desarranjo das fibras colágenas, que se apresentam homogêneas, eosinofílicas, hialinizadas e com diminuição do número de fibroblastos.

Fibrose. Aumento de fibroblastos e colágeno, que se mostra desarranjado.

Hialinização do colágeno. Consiste na confluência das fibras e aumento da eosinofilia do colágeno.

Infiltrado celular. Pode ser monomórfico, misto, linfo-histiocítico ou liquenoide (em faixa logo abaixo da epiderme). Quando a coleção de células inflamatórias é bem circunscrita, fala-se em infiltrado nodular. Fragmentação nuclear, em especial de leucócitos, é característica de infiltrado leucocitoclásico.

Papilomatose. É a projeção de papilas dérmicas acima do nível da superfície cutânea (p. ex., verruga vulgar).

Transformação do colágeno. Consiste em alterações estruturais e tintoriais do colágeno. Pode ocorrer hialinização (p. ex., líquen escleroso e atrófico) ou transformação basofílica (p. ex., necrobiose lipoídica).

epiderme, com acentuação dos sulcos cutâneos, dando aspecto quadriculado. Pode associar-se a hiperpigmentação e descamação.

Mácula. Alteração da coloração normal da pele.

Nódulo. Elevação arredondada com mais de 1,0 cm de diâmetro.

Papiloma. Lesão formada por projeções digitiformes e papilíferas acima da superfície cutânea, recoberta por epiderme hiperplásica.

Pápula. Lesão sólida elevada com até 1,0 cm de diâmetro.

Petéquia. Hemorragia puntiforme.

Pigmentação. Coloração cutânea por aumento da quantidade de pigmentos, principalmente de melanina.

Placa. Lesão sólida, elevada, plana e com mais de 1,0 cm de diâmetro.

Púrpura. Sangramento na pele maior do que petéquia (até 1 cm de diâmetro) e que permanece quando se faz vitropressão.

Pústula. Coleção localizada de pus (neutrófilos e detritos celulares), com até 1,0 cm.

Telangiectasia. Dilatação de capilares, vênulas ou arteríolas, que se tornam visíveis na superfície cutânea.

Úlcera. Perda completa da epiderme e parte da derme, resultando em cicatriz ao se curar.

Urtica. Placa ou pápula rósea, evanescente, que se torna branca com a diascopia e pode ter pseudópodes na periferia.

Vesícula. Elevação circunscrita com até 1,0 cm de diâmetro e com líquido no interior.

A **ictiose vulgar**, de herança autossômica dominante e causada por mutações na filagrina, é a mais comum (1:250 a 1:1.000 nascidos) e surge meses após o nascimento. Pode manifestar-se como ceratose pilar nos braços, nas nádegas e nas coxas ou em forma de manifestações atópicas-símile. A doença caracteriza-se por espessamento, secura e aspereza difusas da pele, que se destaca em lâminas, sendo poupadas as dobras flexurais. Uma forma não herdada é encontrada em pacientes com linfoma de Hodgkin ou carcinomas broncopulmonar, da mama ou do colo uterino, lúpus eritematoso, sarcoidose e uso de certos medicamentos, como ácido nicotínico. As lesões devem-se à deficiência de profilagrina, principal componente dos grânulos de cerato-hialina. Em cultura de ceratinócitos de indivíduos com ictiose vulgar, o mRNA da profilagrina é instável e tem meia-vida mais curta. Histologicamente, encontra-se hiperceratose moderada, associada a camada granulosa delgada ou ausente; ocasionalmente, há hiperceratose folicular resultando em tampões córneos foliculares. A derme mostra-se normal.

A **ictiose ligada ao X**, por deficiência da enzima esteroide sulfatase, de herança recessiva, em 90% dos casos resulta de deleção gênica. A doença afeta 1:6.000 nascimentos masculinos, que apresentam a forma mais grave da doença, embora mulheres heterozigotas sejam frequentemente afetadas. As escamas são mais largas e escuras, em especial no tronco e na superfície extensora das extremidades, no couro cabeludo, na região pré-auricular e no pescoço. Envolvimento do tronco e do pescoço confere aparência de sujeira ao paciente. Raramente presentes ao nascimento, as lesões são generalizadas, poupando apenas as regiões palmoplantares. Na infância, nota-se espessamento progressivo das escamas, que são aderentes; associa-se opacidade da córnea característica. Por deficiência da enzima esteroide sulfatase, ocorre aumento sérico do sulfato de colesterol. Histologicamente, são vistas hiperceratose e camada granulosa normal ou pouco aumentada; a epiderme pode estar discretamente espessada e mostra índice normal de proliferação de ceratinócitos.

A **hiperceratose epidermolítica,** doença hereditária de herança autossômica dominante, caracteriza-se por eritema generalizado desde o nascimento; poucos dias após, surge descamação verrucosa de cor marrom. As dobras têm acometimento acentuado, com hiperceratose intensa que forma sulcos. Vesículas, bolhas e erosões são encontradas apenas nos primeiros anos de vida. O quadro histológico caracteriza-se por hiperceratose epidermolítica ou degeneração granular, que ocorre tanto em áreas bolhosas como não bolhosas e mostra espaços claros de tamanhos variados ao redor dos núcleos nas áreas superiores das camadas espinhosa e granulosa. Os grânulos de cerato-hialina acumulam na periferia dos espaços claros, que são pouco distintos. O estrato granuloso é espesso e tem grânulos de cerato-hialina irregulares e hiperceratose compacta. Se presentes, as bolhas são intraepidérmicas; na derme superior, há infiltrado de mononucleares. Há aumento de figuras de mitose. A doença associa-se a defeitos nos genes de ceratinas (*KRT1* e *KRT10*).

A **eritrodermia ictiosiforme congênita** é doença de herança autossômica recessiva. Ao nascimento, é frequente membrana coloide. Após a descamação, a criança apresenta eritrodermia generalizada intensa. A doença é menos grave do que as anteriores e mostra escamas brancas finas nas superfícies extensoras das pernas, no couro cabeludo, na face, nas extremidades superiores e no tronco. Pode complicar com ectrópio discreto, eclábio e, às vezes, ceratodermia palmoplantar. Raramente, associa-se a retinose pigmentar. O risco de carcinoma basocelular ou escamoso é maior do que na população em geral. As lesões associam-se a aumento da epidermopoese. A patogênese está relacionada, em parte, com distúrbio na distribuição dos grânulos lamelares e acúmulo intracitoplasmático de transglutaminase 1. Histologicamente, a lesão caracteriza-se por hiperceratose, paraceratose focal e acantose; a camada granulosa pode ser normal ou espessa.

Algumas síndromes podem estar associadas à ictiose, todas de caráter recessivo: *síndrome de Refsum* (ataxia, paresia progressiva das extremidades e retinose pigmentar); *síndrome de Rud* (epilepsia e infantilismo); *síndrome de Netherton* (eritrodermia ictiosiforme congênita ou ictiose linear circunflexa e anomalias dos pelos do couro cabeludo – *trichorrhexis invaginata*); e *síndrome de Sjögren-Larson* (eritrodermia ictiosiforme congênita, paresia espástica e retardamento mental). Há ainda uma dermatose rara e característica, conhecida como *síndrome CHILD* (***c**ongenital **h**emidysplasia with **i**chthyosiform **e**rythrodermal and **l**imb **d**efects*), de herança dominante ligada ao X e cujos pacientes mostram, ao nascimento, eritrodermia ictiosiforme unilateral e falta de desenvolvimento dos membros do lado correspondente. A doença manifesta-se apenas no gênero feminino, pois é letal no masculino.

Epidermólise bolhosa

Epidermólise bolhosa (EB) compreende um grupo heterogêneo de doenças caracterizadas por vesículas na pele e, às vezes, nas mucosas, ao menor traumatismo; em conjunto, recebem a denominação de dermatoses mecanobolhosas. Trata-se de doenças raras, com incidência de 1:20.000. Em todas as formas, é transmitida por herança autossômica dominante, exceto em uma variante autoimune adquirida, a chamada epidermólise bolhosa adquirida. Tradicionalmente, a EB é dividida em três grupos: (1) EB simples, tendo nível de clivagem nos ceratinócitos basais; (2) EB juncional, com nível de clivagem na lâmina lúcida; (3) EB distrófica, cujo nível de clivagem é abaixo da lâmina densa. O Quadro 32.2 relaciona as variantes de EB.

Quadro 32.2 Tipos e subtipos de epidermólise bolhosa

EB tipo *major*	Subtipo EB *major*	Sistema Proteína/gene envolvido
EBS (EB epidermolítica)	EBS-WC	Ceratina 5, ceratina 14
	EBS-K	Ceratina 5, ceratina 14
	EBS-DM	Ceratina 5, ceratina 14
	EBS-MD	Plectina
EBJ (EB juncional)	EBJ-H	Laminina 5 (α_3, β_3, γ_2)
	EBJ-nH	Laminina 5; colágeno tipo VII
	EBJ-PA	Integrina $\alpha_6\beta_4$

EBD (EB dermolítica)	EBDD	Colágeno tipo VII
	EBDR-HS	Colágeno tipo VII
	EBDR-nHS	Colágeno tipo VII
EBH (EB hemidesmossômica)		BP 180
		Integrina $\alpha_6\beta_4$
		Plectina

Estudos moleculares nem sempre são possíveis em todos os casos de EB, podendo o doente ser classificado inicialmente com base na avaliação clínica, na presença ou ausência de manifestações extracutâneas, no modo de herança, no mapeamento do imunoepítopo e/ou na microscopia eletrônica. A avaliação clínica inclui idade de início das manifestações, natureza e distribuição das lesões cutâneas e presença ou ausência de cicatrizes e/ou contraturas, devendo-se pesquisar acometimento extracutâneo em olhos, orofaringe, laringe, tratos gastrointestinal e genitourinário e sistema musculoesquelético. Lesão na arcada dentária (hipoplasia do esmalte, anodontia, hipodontia), atresia do piloro e distrofia muscular podem apontar para determinada variante de EB. O heredograma é importante.

A *EB simples* (epidermolítica) caracteriza-se por separação na intimidade da epiderme. Em todas as suas variantes, existe mutação nos genes das ceratinas 5 e 14. A bolha desenvolve-se em consequência de citólise de células da camada basal. O plano de clivagem situa-se abaixo do núcleo dos ceratinócitos, deixando delgados remanescentes do citoplasma basocelular ao longo do assoalho da cavidade da bolha, que é intraepidérmica. As bolhas antigas mostram-se subepidérmicas devido à ação contínua de alterações líticas no citoplasma residual dos ceratinócitos. Pela imunoperoxidase, podem-se identificar ceratina, laminina e colágeno tipo IV ao longo do assoalho da bolha, confirmando sua localização intraepidérmica. Estudos ultraestruturais mostram perda de tonofilamentos como evento precoce.

A *EB juncional* caracteriza-se por clivagem na lâmina lúcida e resulta de mutação no gene da laminina 5. O achado histológico é de bolha subepidérmica sem infiltrado inflamatório evidente. Os hemidesmossomos podem estar malformados, diminuídos em número ou ausentes.

Na *EB hemidesmossômica* (pseudojuncional), a clivagem ocorre nos hemidesmossomos. Neste grupo estão incluídas a EB com início tardio de atrofia muscular (mutação na plectina), a EB benigna generalizada atrófica (mutação BP180) e a EB com atrofia pilórica (mutação na integrina αβ). O defeito primário ocorre em componentes dos hemidesmossomos. O aspecto histológico é de bolha subepidérmica livre de células.

Na *EB distrófica* (dermolítica), que é herdada por padrões variados e deve-se a mutação no gene do colágeno tipo VII, a clivagem forma-se pouco abaixo da lâmina densa, na região das fibrilas de ancoragem. Forma-se vesícula ou bolha subepidérmica, sem infiltrado inflamatório. Os diferentes subtipos mostram o mesmo aspecto histológico, podendo a derme adjacente ter aspecto cicatricial devido a bolhas prévias. EB distrófica recessiva associa-se a carcinoma escamoso bem diferenciado que pode, às vezes, apresentar-se com aspecto verrucoso. Nas formas dominantes e em algumas recessivas, as fibrilas de ancoragem podem estar diminuídas em número. Mílio, mais comum na EB distrófica, mostra-se como pequenos cistos na derme superior contendo massa escamosa ceratinizada e circundada por parede de epitélio escamoso, como pequeno cisto epidermoide.

Xeroderma pigmentoso

Trata-se de genodermatose de herança recessiva que afeta ambos os gêneros, com incidência de 1:250.000. O transtorno consiste em defeito nos mecanismos de reparo do DNA (ver Capítulo 10). A doença caracteriza-se por hipersensibilidade à luz solar, que resulta em alterações precoces na pele. Por ação da radiação ultravioleta (UV), surgem modificações estruturaisno DNA que não são corrigidas. Um dos efeitos dessa radiação é a formação de dímeros entre pirimidinas adjacentes (p. ex., timina) em uma fita do DNA. Nos indivíduos normais, o reparo do DNA garante que esses dímeros sejam excisados e substituídos, restaurando a estrutura correta do DNA (ver Figura 10.36). A persistência desses dímeros interfere na replicação do DNA e favorece mutações. A incapacidade de reparação dos dímeros tem efeito nas células da camada basal da epiderme, resultando em neoplasias cutâneas e oculares. Fototeste em pacientes com xeroderma pigmentoso indica que o espectro de ação do eritema inflamatório cutâneo ocorre entre 290 e 340 nm.

Há sete grupos diferentes de complementação (A a G), cada qual associado a um sítio distinto de deficiência no reparo por excisão de nucleotídeo genômico global (GG-REN), ou seja, deficiência de remoção do dano no DNA em qualquer local no genoma. XPA a XPG representam proteínas diferentes na via REN. Mutações nos genes *XPB, XPD* e *XPG* associam-se a fenótipos diferentes, enquanto mutações nos genes *XPD* e *XPD* estão relacionadas à tricotodistrofia. A variante XP, cujo REN é normal, deve-se a mutações no gene que codifica a DNA polimerase-η, enzima responsável por desviar o fotoproduto de DNA não reparado durante a replicação da molécula. As mutações resultam da inserção de resíduos errados durante a replicação.

Na pele, são reconhecidas três fases. No início, surgem eritema difuso, descamação e lesões que lembram efélides. Na

fase seguinte, instalam-se atrofia cutânea, pigmentação mosqueada e telangiectasias, levando ao aspecto de radiodermite. Ceratose solar surge em algumas áreas. Na terceira fase, aparecem lesões tumorais (carcinoma espinocelular, epitelioma basocelular, fibrossarcoma, melanoma e outras). Às vezes, estão associadas conjuntivite, ceratite e opacidade da córnea. Cerca de 20% dos pacientes desenvolvem sintomatologia neurológica por perda neuronal progressiva; a manifestação mais grave é a rara *síndrome de Sanctis-Cacchione*, que consiste em lesões da pele acompanhadas de microcefalia e deficiência mental progressiva, retardo do crescimento e do desenvolvimento sexual, perda de audição, coreoatetose, ataxia cerebelar e quadriparesia com encurtamento do tendão do calcâneo. Alterações oculares ocorrem em 40% dos pacientes, que apresentam fotofobia acentuada, ceratite, opacificação e vascularização da córnea. Frequentemente, há também perda de cílios, ectrópio, carcinoma escamoso e melanoma nas regiões fotoexpostas dos olhos.

As alterações histológicas na primeira fase são inespecíficas, embora seja sugestivo o achado de alterações de pele idosa em indivíduos jovens, como hiperceratose, hipotrofia da epiderme, infiltrado inflamatório na derme superior e distribuição irregular de melanina na camada basal, com ou sem aumento do número de melanócitos. Na segunda fase, acentuam-se a hiperceratose e a hiperpigmentação irregular. A epiderme mostra atrofia entremeada com áreas de acantose e, às vezes, alterações nucleares lembrando ceratose actínica. Ocorre ainda transformação basofílica do colágeno na derme superior. A terceira fase tem o aspecto histológico de cada tumor formado.

Mastocitose

Manifesta-se por lesões pardacentas cujo atrito ou fricção produz hiperemia urticariana, característica da afecção (sinal de Darier). Mastocitose pode manifestar-se do nascimento até a idade adulta, podendo acometer somente a pele, especialmente em crianças, ou outros órgãos, como a medula óssea, o fígado, o baço e/ou linfonodos em adultos. Daí haver duas formas da doença. Na caracterização de *mastocitose sistêmica*, há critérios maiores e menores. Os maiores são distribuição multifocal das lesões e infiltrado denso de mastócitos (15 ou mais células em agregados) na medula óssea e/ou em outro órgão extracutâneo, confirmado por imuno-histoquímica para triptase. Os critérios menores são: (a) em biópsias de medula óssea ou de órgão extracutâneo, mais de 25% dos mastócitos são fusiformes ou mostram morfologia atípica, ou o esfregaço de aspirado de medula óssea apresenta mais de 25% de mastócitos imaturos ou atípicos; (b) mutação puntiforme no códon 816 do gene *KIT* na medula óssea, no sangue ou em outro órgão extracutâneo; (c) mastócitos na medula óssea, no sangue ou em outro órgão extracutâneo que coexpressam CD117 com CD2 e/ou CD25; (d) triptase no soro total persistentemente >20 ng/mL, exceto se houver associação com doença mieloide clonal. O diagnóstico de mastocitose sistêmica deve incluir um critério maior e um menor, ou três critérios menores completos. *Mastocitose cutânea* caracteriza-se pela ausência dos elementos citados e por nível sérico normal de triptase. As formas cutâneas incluem mastocitoma, urticária pigmentosa e mastocitose cutânea difusa.

Os mastócitos localizam-se ao redor de pequenos vasos dérmicos. Podem ser ovais, fusiformes ou dendríticos e caracterizam-se por grânulos intracitoplasmáticos identificáveis por Giemsa ou azul de toluidina ou por meio de imuno-histoquímica para triptase. Expressam também *KIT* (CD117) e, no início da doença sistêmica, CD2 e CD25. Os mastócitos desgranulam ao menor traumatismo, dificultando sua identificação histológica. Cuidados devem ser tomados no momento da biópsia para se reduzir o traumatismo. A pele é a estrutura mais envolvida na mastocitose; quando se trata de doença sistêmica, a medula óssea é o órgão mais afetado.

Os *mastocitomas* formam lesão solitária ou em pequenos grupos. Compreendem 10 a 15% dos casos de mastocitose e são mais encontrados em crianças, acometendo tronco e extremidades. Alguns tumores estão presentes ao nascimento, e a maioria torna-se evidente nos primeiros três meses de vida; apresentam-se como nódulos vermelho-acastanhados, róseos ou amarelados, ou como placas, medindo 1,0 cm de diâmetro. Bolhas podem estar presentes. Em sua grande maioria, regridem espontaneamente.

Urticária pigmentosa é a forma mais comum de manifestação cutânea, incidindo em 1:1.000 a 1:8.000 nascimentos. Acomete ambos os gêneros e está presente ao nascimento ou nos primeiros anos de vida. Apresenta-se como placas, pápulas ou máculas pruriginosas, eritematosas a vermelho-marrom, redondas ou ovais, com 2 a 3 cm. As lesões predominam no tronco e escurecem gradualmente pela pigmentação melânica. A maioria dos casos regride em cinco a seis anos. *Mastocitose cutânea difusa* é variante rara que acomete sobretudo crianças. A pele mostra-se eritrodérmica e de consistência pastosa.

Histologicamente, exceto pela telangiectasia macular eruptiva persistente, o aspecto é semelhante para todas as variantes. Encontra-se infiltrado predominante de mastócitos, sobretudo na derme papilar, de permeio com eosinófilos (Figura 32.1). Quando presentes, as bolhas formam-se na junção dermoepidérmica e contêm mastócitos e eosinófilos na luz. A pigmentação é devida ao acúmulo de melanina na camada basal, havendo, raramente, aumento de melanófagos dérmicos.

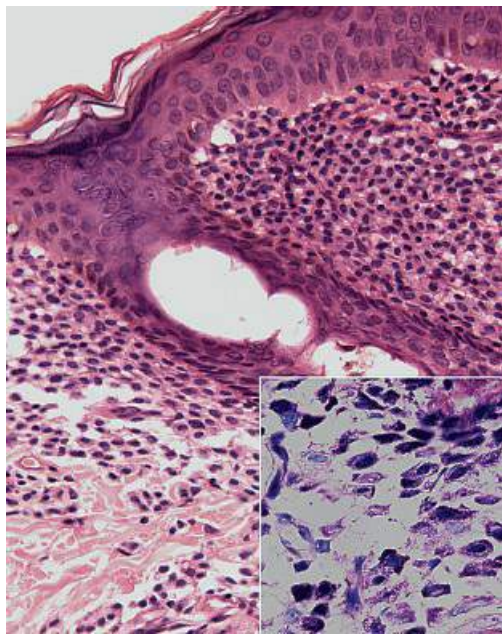



Figura 32.1 Mastocitose cutânea. Grande número de mastócitos na derme superior e na região perifolicular. No detalhe, notar granulação citoplasmática na coloração por azul de toluidina.

Pênfigo familial benigno

Também chamado doença de Hailey-Hailey, é raro e de herança autossômica dominante, cujo defeito consiste em mutações múltiplas no gene *ATP2C1*, situado na região 3q21-24, que codifica proteína associada com bomba de cálcio. Os mecanismos envolvidos na anormalidade da bomba de cálcio que leva a acantólise são desconhecidos. A doença, que acomete igualmente ambos os gêneros, inicia-se da segunda à quarta décadas de vida. Em dois terços dos doentes, existe história familial. As lesões caracterizam-se por vesículas e bolhas recidivantes em áreas de traumatismo ou fricção, de preferência no pescoço, nas axilas, na região inguinocrural, na porção superior do tronco e na área anterocubital. As lesões evoluem por extensão periférica, formando figuras circinadas, tendendo a cura central com hiperpigmentação. O sinal de Nikolsky pode ser positivo. Com adesão anormal entre as células na epiderme, fricção pode induzir novas lesões. Calor e suor podem exacerbar a doença, com piora clínica no verão. Embora radiação UV não se relacione a piora da doença, dados recentes mostram que a expressão de mRNA do *ATP2C1* é suprimida pela UVB. Infecção por estafilococos potencializa a acantólise, podendo levar a piora clínica e a formação de bolhas difusamente.

Há duas variantes clínicas: o *tipo segmentar 1*, associado a mutação pós-zigótica, constitui doença grave; o *tipo 2* ocorre em poucos pacientes, que mostram área segmentar de acometimento mais acentuado por perda somática do alelo.

O achado característico é acantólise acentuada; as células acantolíticas são frouxamente unidas, dando o aspecto de *muro dilapidado* (Figura 32.2). Em consequência, forma-se bolha intraepidérmica ao lado de acentuada disceratose. A imuno-histoquímica mostra que proteínas desmossômicas maiores e glicoproteínas são sintetizadas e distribuídas ao longo das membranas plasmáticas na epiderme não envolvida. Na pele lesada, há acentuada marcação para desmoplaquinas (DpI, DpII), desmogleínas (Dsg2, Dsg3) e desmocolinas.

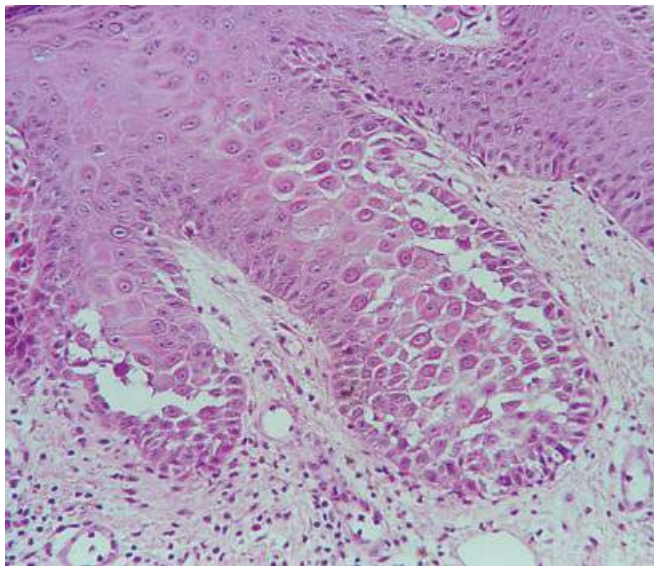



Figura 32.2 Pênfigo familial benigno. Clivagem suprabasal e acantólise acentuada; as células acantolíticas são frouxamente unidas.

Pseudoxantoma elástico

Trata-se de doença generalizada de fibras elásticas, que se tornam distorcidas e agregadas com depósitos de cálcio. A doença, de herança autossômica recessiva, associa-se a mutações no gene *ABCC6* que levam a perda da função do *MRP6* transportador ABC-cassete, que tem homologia com proteínas associadas à resistência a vários medicamentos. Ausência ou expressão anormal de MRP6 na doença parece resultar no acúmulo de substâncias com afinidade para fibras elásticas. A prevalência estimada é de 1: 25.000 a 1:100.000. As manifestações iniciam-se na segunda década de vida. Outros órgãos podem estar envolvidos, como trato digestivo, olhos e coração. O espectro fenotípico é amplo, encontrando-se casos disseminados comprometendo a pele e órgãos internos e outros em que apenas um órgão ou sistema está acometido. A doença manifesta-se por pápulas amareladas, às vezes discretamente violáceas e de consistência elástica, nas regiões laterais do pescoço, nas axilas, nas virilhas, no umbigo, nos punhos e nas fossas anterocubitais e poplíteas. Em alguns pacientes, as lesões cutâneas estão ausentes, dependendo o diagnóstico do reconhecimento de estrias angioides (muito sugestivas da doença) ou de outras manifestações. Pode haver perda da visão. Envolvimento vascular pode levar a angina do peito, cardiomiopatia restritiva, infarto do miocárdio, hipertensão arterial, claudicação intermitente, estenose e insuficiência mitral, insuficiência aórtica, aneurisma e hemorragia intracerebral. Lesões gastrointestinais resultam em hematêmese ou melena; o estômago é o órgão mais acometido.

As lesões consistem em alterações degenerativas de fibras elásticas na derme média. Ao contrário da pele normal, na doença as fibras elásticas são facilmente identificáveis na coloração de HE por sua aparência basofílica e irregular, como material granuloso disperso de forma difusa em meio a fibras colágenas normais. Cada fibra individualmente mostra-se espessada, fragmentada e com aspecto bizarro, sendo mais bem visualizada em colorações para fibras elásticas (técnica de von Kossa – Figura 32.3), confirmando a presença de fosfatos ou carbonatos. Calcificação da membrana de Bruch, que separa a coroide do epitélio pigmentar da retina, resulta em estrias angioides e hemorragias que podem levar a cicatrizes ou descolamento da retina. As lesões vasculares consistem em fragmentação e alterações degenerativas das lâminas elásticas, com fraqueza vascular, tendência a ruptura e formação de aneurismas.

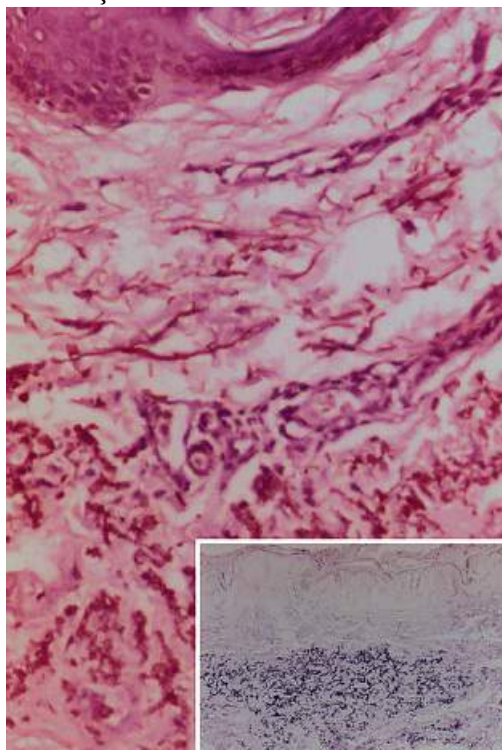



Figura 32.3 Pseudoxantoma elástico. Fibras elásticas fragmentadas e em mas-sas irregulares nos dois terços inferiores da derme (coloração de Verhoeff-van Gieson). No detalhe, cálcio nas fibras (coloração de von Kossa).

Incontinência pigmentar

Incontinência pigmentar ou síndrome de Bloch e Sulzberger é doença de herança dominante ligada ao cromossomo X. Predomina no gênero feminino (37:1); homens acometidos têm morte intrauterina, com raros casos de sobrevida. Em homens, associa-se ao mesmo mosaicismo fenotípico feminino, e na maioria dos casos encontra-se associada à síndrome de Klinefelter. As manifestações cutâneas estão presentes ao nascimento ou nas primeiras semanas de vida. Em 80% dos casos, podem estar afetados cabelos, dentes, unhas, olhos, esqueleto e sistema nervoso central.

A doença apresenta-se sob quatro estágios sucessivos: (1) eritema e vesiculação no tronco e extremidades, em disposição linear, que surgem logo ao nascimento ou durante as primeiras duas semanas de vida, poupando a face; coexiste leucocitose com acentuada eosinofilia sérica; em média, essa fase bolhosa se resolve em quatro meses; (2) incomum e transitório, manifesta-se por placas e pápulas verrucosas, hiperceratóticas, de arranjo linear nas extremidades (Figura 32.4) ou em locais de lesões bolhosas prévias, podendo lembrar nevo epidérmico; se presente, este estágio inicia-se da segunda à

sexta semana de vida e se resolve em seis meses; (3) patognomônico da doença, por apresentar pigmentação reticulada bizarra, que surge entre a 12ª e a 26ª semanas após o nascimento e pode aparecer sem as fases prévias. Surgem pigmentações castanho-acinzentadas, salpicadas e listradas e redemoinhos (alfabeto chinês-símile) no dorso e nas extremidades. Os mamilos são caracteristicamente hiperpigmentados, sendo as virilhas e axilas também acometidas. A pigmentação desenvolve-se independentemente das lesões bolhosas ou verrucosas e segue as linhas de Blaschko. A resolução das lesões associa-se a atrofia, tornando-se a pigmentação imperceptível na idade adulta; (4) alterações residuais, como atrofia ocasional, manchas ou linhas reticuladas hipopigmentadas e sem pelos, são observadas nos membros inferiores, sendo às vezes consideradas o quarto estágio da doença. Em cerca de 80% dos casos, a afecção pode associar-se a outras anomalias congênitas, como paralisia espástica, retardamento mental, convulsões, estrabismo, cegueira, catarata, atrofia do nervo óptico, cardiopatia congênita, condrodisplasia e alterações nos dentes, nas unhas e no couro cabeludo.

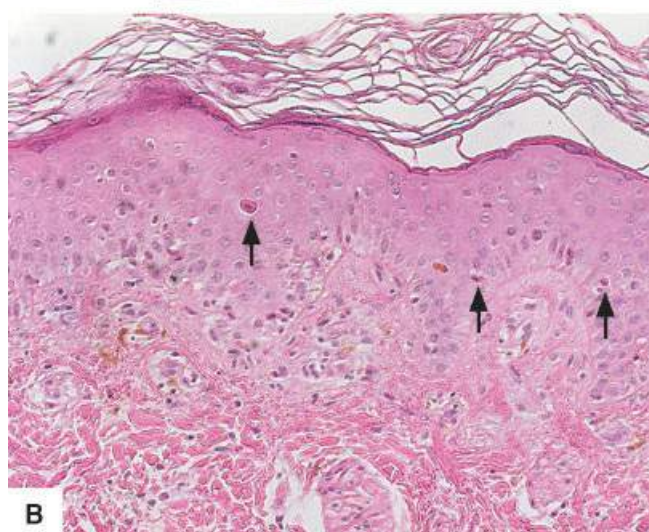



Figura 32.4 Incontinência pigmentar. **A.** Lesões ceratóticas pigmentadas e lineares no membro inferior. **B.** Hiperceratose, acantose, células disceratóticas (*setas*), vacuolização de células basais e dispersão pigmentar.

Análises genéticas demonstram dois locos para incontinência pigmentar, ambos situados no braço longo do cromossomo X, Xq11 (IP1) e Xq28 (IP2). Mutações no gene para o fator nuclear kappa B (NFκB), que tem papel na inibição do fator de necrose tumoral (TNF), indutor de apoptose, são responsáveis pela doença. Na pele afetada, NFκB é expresso fortemente na epiderme suprabasal; sua expressão coincide com o acúmulo na epiderme superior de eosinófilos, sugerindo papel patogenético.

Microscopicamente, no primeiro estágio encontram-se vesículas intraepidérmicas e espongiose. Há numerosos eosinófilos e, às vezes, células disceratóticas isoladas. Na derme, há infiltrado mononuclear com eosinófilos. Na segunda fase, encontram-se hiperceratose, papilomatose irregular, acantose e ceratinização intraepidérmica, com maior número de células disceratóticas do que na fase anterior. As células basais mostram vacuolização e decréscimo de melanina. Na derme, há discreto infiltrado de mononucleares e melanófagos. As lesões pigmentadas do terceiro estágio mostram melanófagos na

derme superior e, às vezes, degeneração basocelular com diminuição da pigmentação.

Na *incontinentia pigmenti achromians* (hipomelanose de Ito) e na *incontinentia pigmenti* existe envolvimento do sistema nervoso central; em ambas há alterações pigmentares cutâneas sem lesões bolhosas ou verrucosas.

Poroceratose

Poroceratose caracteriza-se por lesões circinadas ou ovalares com centro atrófico e bordas elevadas, verrucosas, prismáticas, atravessadas por sulco estreito, no qual se forma uma crista córnea dificilmente destacável, projetada em ângulo obtuso. Na forma disseminada actínica, as lesões localizam-se simetricamente em áreas expostas ao sol e caracterizam-se por elastose solar e atrofia da epiderme. A maioria dos casos é esporádica, mas pode haver a forma com herança autossômica dominante. Há duas formas principais: (1) de Mibelli, que se apresenta como placa durante a infância; (2) actínica superficial disseminada, mais comum e que se manifesta por múltiplas pápulas finas que acometem mais comumente as pernas de mulheres adultas. A doença pode acometer também mucosas e provocar distrofias ungueais e placas de alopecia.

Histologicamente, encontram-se hiperceratose e acantose. Na borda da lesão, existe rolha córnea contendo no centro uma coluna de células paraceratóticas (lamela cornoide – Figura 32.5) que raramente se relaciona com o poro do ducto écrino, podendo envolver o folículo.

Disceratose folicular (doença de Darier)

Caracteriza-se por pápulas verrucosas, escuras, isoladas ou confluentes, em placas, às vezes cobertas de crostas, com distribuição simétrica e de preferência no tronco, no pescoço (Figura 32.6 A), na face, na região retroauricular, no couro cabeludo, nas axilas e, ocasionalmente, nas mucosas da boca, laringe, faringe e vulva. As lesões coçam e raramente doem; podem ser induzidas ou exacerbadas por estresse, calor, sudorese ou maceração. A doença pode ser transmitida por herança autossômica dominante, embora em cerca de 50% dos casos não tenha caráter hereditário; nesses casos, parece tratar-se de mutações novas ou de penetrância incompleta. O gene da doença de Darier localiza-se na posição 12q23-q24; a mutação responsável ocorre no gene *ATP2A2*, que codifica a proteína SERCA 2b, componente da bomba de cálcio do retículo endoplasmático envolvida em transmissão intracelular. A doença acomete igualmente ambos os gêneros, mas os homens são mais atingidos. As lesões iniciam-se na primeira ou segunda década, com pico na puberdade; com frequência, surgem após exposição a luz solar, podendo formar lesões bolhosas. Os pacientes são mais suscetíveis a infecções bacterianas, em especial por *Staphylococcus aureus*, dermatofitoses e infecções virais. Existem os seguintes subtipos: (1) forma hemorrágica acral, com lesões bem demarcadas nas palmas e plantas e dorso das mãos (hemorragias em vesículas acantolíticas); (2) formas segmentares tipos 1 e 2. O subtipo 1 é o mais comum e tem distribuição unilateral; no subtipo 2, os pacientes têm a forma generalizada e apresentam área localizada com acometimento mais grave.

Histologicamente, além de hiperceratose, predominantemente folicular, há acantose, papilomatose e um tipo peculiar de ceratinização, caracterizado pela formação de grãos e corpos redondos. Os *grãos* são células com ceratinização parcial e prematura. Os *corpos redondos* caracterizam-se por ceratinização periférica do citoplasma; o núcleo é grande, redondo e intensamente basofílico. Observam-se ainda, sobretudo acima da camada basal, lacunas ou fendas que, além de grãos e corpos redondos, contêm vilosidades e células epidérmicas acantolíticas (Figura 32.6 B). Pode haver infiltrado inflamatório de mononucleares perivascular na derme superficial. As lesões orais, faríngeas, laríngeas e esofágicas são similares às da pele, embora menos exuberantes. Há casos com lesão única, denominado disceratoma verrucoso.

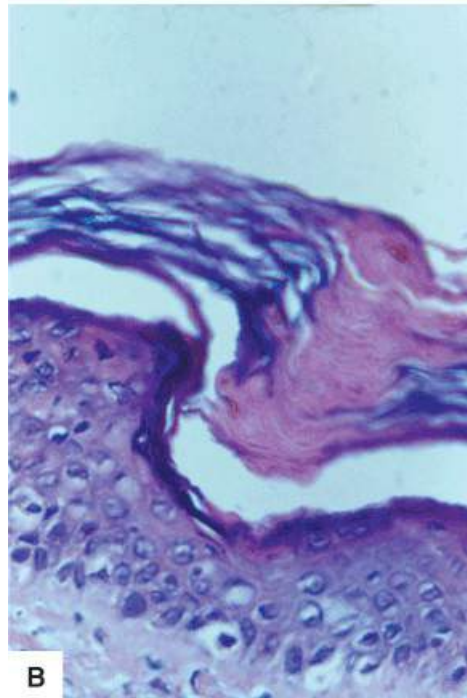
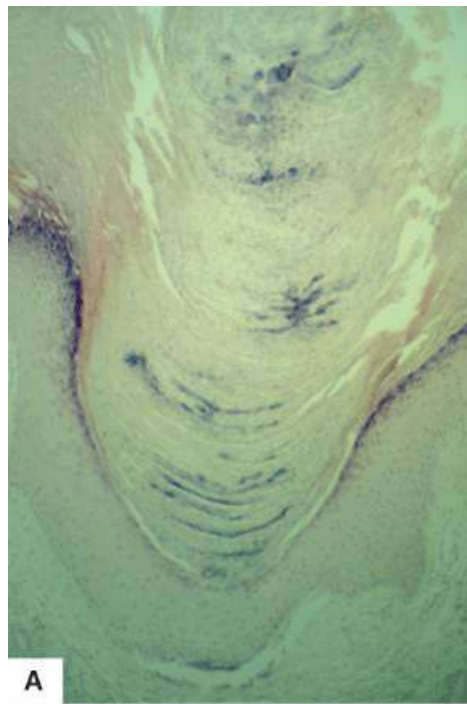



Figura 32.5 A. Poroceratose de Mibelli. Lamela cornoide mostrando coluna de paraceratose e ausência da camada granulosa subjacente. **B.** Poroceratose actínica.

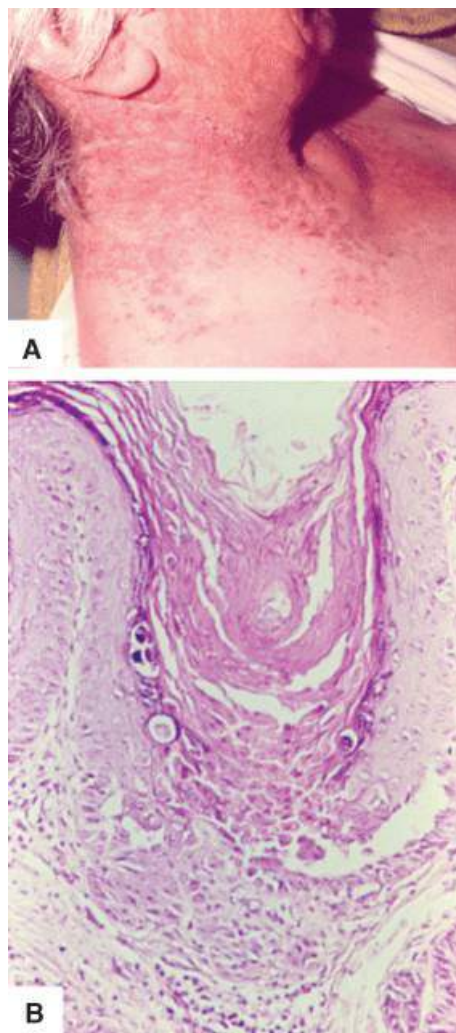



Figura 32.6 Doença de Darier. **A.** Pápulas ceratóticas foliculares cervicais isoladas e confluentes. **B.** Hiperceratose, acantose, acantólise suprabasal, lacunas, células acantolíticas e disceratose acentuada, além de corpos redondos (células ceratinizadas com núcelos bem corados) e grãos.

■ Doenças vesicobolhosas não infecciosas

Erupções eczematosas

O conceito de eczema (do grego *ekzema* = efervescência) tem variado desde o uso do termo, *lato sensu*, como sinônimo de *dermatite*, até sua abolição completa. Morfologicamente, refere-se a inflamação aguda, subaguda ou crônica da pele caracterizada por eritema e vesículas ou, às vezes, pápulas e pústulas, acompanhada de prurido e que resulta em exsudação, crostas, descamação e, às vezes, liquenificação.

O quadro histológico dos eczemas é inespecífico, e as várias fases evolutivas permitem apenas o diagnóstico de dermatite aguda, subaguda ou crônica. Na dermatite aguda, predominam vesículas intraepidérmicas formadas por exsudação inflamatória. A lesão inicia-se com edema intracelular que causa lise de duas ou três células espinhosas, formando as vesículas primordiais. Estas aumentam de tamanho e se unem, rompem-se as tonofibrilas pelo edema intersticial (espongiose) e forma-se a vesícula. Se o número de vesículas é grande e se o edema é intenso, formam-se cavidades separadas por septos, representados por células epidérmicas edematosas (degeneração reticular), originando-se bolha multilocular.

Eczema atópico

Trata-se de dermatite atópica, crônica e recidivante, que se inicia geralmente a partir da sexta semana de vida e se apresenta sob as formas lactente, infantil e adulta. Em 75% dos pacientes, há história familial de atopia; em 50% dos casos, associa-se a asma. A doença piora no inverno, com maior incidência de dermatite de contato nas mãos. O eczema pode associar-se a ictiose, catarata, conjuntivite e intolerância ao suor, a alimentos e a lã. Na *forma do lactente*, as lesões aparecem na cabeça, face, pescoço, região de fralda e superfícies extensoras dos membros. Histologicamente, encontra-se dermatite aguda. Na *forma infantil*, predomina o comprometimento flexural; queilite é frequente. Prurido é constante e intenso, levando a escoriações e infecções secundárias (por bactérias, vírus e fungos dermatófitos). Em 50% dos pacientes, a doença melhora com a idade (na adolescência). Na *forma do adulto* as lesões ocorrem predominantemente nas flexuras, mas áreas extensoras da pele podem estar acometidas.

A dermatite atópica tem base genética. As lesões, que se associam a eosinofilia periférica e a excesso de IgE sérica, surgem em resposta a antígenos ambientais comuns (resposta predominantemente Th2). Clinicamente, a doença responde a corticosteroides tópicos e a inibidores tópicos da calcineurina.

Eczema de contato

Surge por reação a agentes externos, seja por estímulo alérgico ou por irritantes químicos. *Dermatite de contato alérgica* é uma idiossincrasia por reação imunitária mediada por células em resposta a alérgenos ambientais. São exemplos comuns sensibilidade ao níquel, componentes da borracha e medicamentos. A lesão pode levar décadas para se instalar. Os ceratinócitos têm papel importante porque liberam citocinas após exposição ao estímulo. A lesão depende de sensibilização prévia a determinada substância (sensibilização adquirida), e a reação cutânea só se desenvolve após reexposição à substância estimuladora. Eczema de contato pode ser agudo, subagudo ou crônico. O agudo e o subagudo caracterizam-se por eritema, vesiculação, edema, exsudação e crostas. No crônico, predominam eritema, descamação e liquenificação. As lesões localizam-se nas regiões em contato com o alérgeno, mas podem estender-se a outras áreas ou generalizar-se. Ocasionalmente, ingestão ou inalação de antígenos por pessoa sensibilizada previamente por absorção cutânea pode levar a quadro clínico similar ao da dermatite de contato alérgica. O teste de contato continua sendo o padrão-ouro para o diagnóstico.

Dermatite de contato deve ser diferenciada da *dermatite por irritantes*, como ácidos, álcalis e solventes, que atuam como agentes citotóxicos. Estes induzem reações eczematosas já no primeiro contato, conforme sua concentração e duração da agressão.

Disidrose

Consiste em erupção recidivante em que se formam vesículas palmoplantares, geralmente acompanhadas de hiperidrose. Trata-se de quadro sindrômico, de etiologia variada, sendo suas causas principais as mícides (hipersensibilidade, a distância, a infecções micóticas), infecções bacterianas, contactantes e medicamentos (penicilina). Na grande maioria dos casos, não se encontra uma causa aparente, admitindo-se a existência de fator emocional. O quadro histológico é de dermatite aguda com vesícula intraepidérmica resultante de espongiose. O termo *disidrose* é impróprio, pois a vesícula não tem relação com as glândulas sudoríparas.

Eczema de estase

Trata-se de lesão frequente em adultos com deficiência de drenagem venosa nos membros inferiores de longa duração, principalmente por varizes, mas também por outras afecções venosas, como edema crônico, dermatite ocre, úlcera venosa e paniculite esclerosante. A patogênese é desconhecida, podendo estar relacionada com hipóxia por aumento da pressão venosa ou por outros distúrbios circulatórios. A lesão pode complicar-se com dermatite de contato alérgica, sendo uma das causas mais comuns de eczema disseminado. A lesão apresenta-se como nódulos e máculas purpúricas, às vezes como placas verrucosas no dorso dos pés e dos dedos. Microscopicamente, existe dermatite subaguda ou crônica, com infiltrado de mononucleares, deposição de hemossiderina e fibrose na derme. Há ainda proliferação vascular intensa, que pode simular sarcoma de Kaposi.

Dermatite asteatósica

É encontrada em idosos, especialmente no inverno, e em pessoas com ictiose discreta. Pode ser precipitada por banhos excessivos, exposição a detergentes, temperaturas frias e baixa umidade. As regiões afetadas são inflamadas, estriadas, fissuradas e com descamação fina (aspecto semelhante a leito de rio seco). As áreas preferenciais são tornozelos, flanco inferior e linha posterior das axilas. A lesão pode associar-se a várias neoplasias malignas (doenças linfoproliferativas ou tumores sólidos). O aspecto histológico é de dermatite espongiótica com alterações dérmicas e epidérmicas.

Pênfigo

Pênfigo (do grego *pemphix, pemphigos* = bolhas) constitui um grupo de afecções bolhosas crônicas que se formam como resposta a autoanticorpos dirigidos contra proteínas desmossômicas. A doença não é frequente, sendo mais comum na população judia, nela afetando 1,6 a 3,2/100.000 das pessoas; judeus asquenaze são os mais acometidos. Não há predileção por gênero. O quadro clínico e a classificação dependem do nível da lesão na epiderme. Pênfigos vulgar e vegetante mostram bolhas suprabasais; pênfigos foliáceo, eritematoso e fogo selvagem têm bolha intraepidérmica alta. Além de serem encontrados em humanos, os pênfigos são descritos também em cachorros, gatos, cabras e cavalos.

▶ **Pênfigo vulgar.** Acomete sobretudo adultos entre 40 e 60 anos. Em 50 a 70% dos casos, a doença inicia-se na boca como erosões dolorosas ou bolhas e, semanas a meses depois, surgem lesões na pele. As lesões cutâneas aparecem como bolhas frágeis e flácidas na pele normal ou eritematosa; rompem-se facilmente, deixando áreas crostosas, sangrantes e dolorosas (Figura 32.7 A). As bolhas são mais comuns no couro cabeludo, na face, nas virilhas e, às vezes, de modo generalizado. Bolhas ou erosões podem ser induzidas por pressão tangencial na pele aparentemente normal adjacente às áreas lesadas – *sinal de Nikolsky*. Pressão direta no centro da bolha leva a sua extensão lateral – *sinal de Asboe-Hansen*. A cura acompanha-se de hiperpigmentação pós-inflamatória. Pode associar-se a outras dermatoses bolhosas autoimunes, como penfigoide bolhoso, lúpus eritematoso, timoma e miastenia.

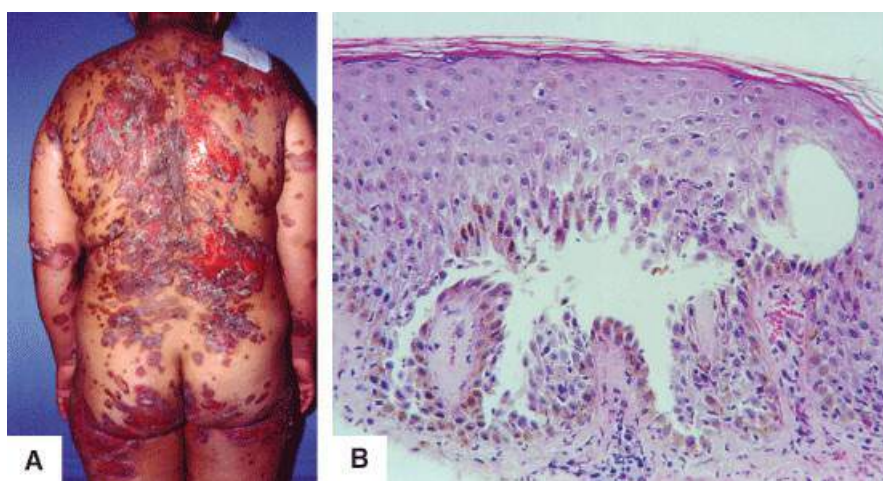



Figura 32.7 Pênfigo vulgar. **A.** Bolhas, erosões e crostas na região dorsal. **B.** Bolha acantolítica suprabasal, tendo células acantolíticas na luz, vilosidades na base e infiltrado inflamatório na derme superior, com eosinófilos.

O pênfigo vulgar é doença mediada por fatores imunitários. Por imunofluorescência direta (IFD) da pele perilesional, encontram-se IgG (IgG_1 e IgG_4) e, frequentemente, complemento (C3) nos espaços intercelulares da epiderme. A imunofluorescência indireta (IFI) revela no soro anticorpos circulantes da classe IgG (IgG_1, IgG_4 e, raramente, IgG_3), que não são específicos, podendo aparecer em queimaduras graves, reações à penicilina ou após radioterapia. Há paralelismo entre nível sérico de IgG e aspecto clínico da doença. Títulos de IgG_4 diminuem nas remissões e sua elevação antecede as recidivas. Os autoanticorpos atravessam a barreira placentária e podem levar a doença transitória em neonatos. Anticorpos séricos do pênfigo vulgar tendem a ligar-se mais na parte inferior da epiderme, enquanto no pênfigo foliáceo isto se faz nas porções superiores, correlacionando-se com as áreas de clivagem.

O anticorpo do pênfigo vulgar é dirigido ao domínio extracitoplasmático de uma caderina desmossômica epitelial de 130 kD, a desmogleína 3 (Dsg3), que forma complexo com a placoglobina (85 kD). Muitos pacientes possuem anticorpos que se ligam ao antígeno do pênfigo foliáceo, a desmogleína 1 (Dsg1), um polipeptídeo de 160 kD. A Dsg3 é expressa primariamente na mucosa oral, o que explica a existência de lesões bucais. A Dsg1 é um antígeno cutâneo e, na presença de anticorpos específicos, leva à formação de lesões cutâneas e não mucosas (pênfigo cutâneo). No Quadro 32.3 estão listados os antígenos envolvidos na patogênese dos pênfigos.

A patogênese da acantólise é incerta, mas acredita-se em ação local de enzimas proteolíticas. Linfócitos T são também importantes na gênese da acantólise mediada por anticorpos. Há ainda evidências de influência genética na suscetibilidade ao pênfigo, havendo forte associação com HLA-DRβ1*0402, HLA-DRβ1*1401 e HLA-DQβ1*0503.

No pênfigo vulgar, a bolha se rompe facilmente, sendo fundamental para o diagnóstico o exame de uma lesão recente e sem infecção secundária. A acantólise destrói as pontes intercelulares, formando as células acantolíticas, que são arredondadas, com citoplasma eosinofílico, núcleo picnótico e halos perinucleares. Com isso, formam-se clivagens e bolhas suprabasais contendo células acantolíticas em grupos ou isoladas na luz (Figura 32.7 B). O assoalho da lesão é recoberto por camada única de células basais intactas. A derme papilar pode fazer protrusão na base da bolha, gerando vilosidades. Nas lesões precoces, pode haver espongiose eosinofílica e envolvimento dos anexos cutâneos. As bolhas contêm poucas células inflamatórias, especialmente eosinófilos; na derme superior, há discreto infiltrado inflamatório de mononucleares, às vezes com eosinófilos. As lesões mucosas são semelhantes.

Quadro 32.3 Antígenos-alvo nos pênfigos*

Tipo de pênfigo	Autoantígeno
Pênfigo vulgar	Dsg3 (mucosa); Dsg1 (cutâneo); Dsc; penfaxin; receptor de α_9-acetilcolina
Pênfigo vegetante	Dsg3; Dsc1 e Dsc2 em alguns casos
Pênfigo foliáceo	Dsg1
Pênfigo eritematoso	Dsg1
Fogo-selvagem	Dsg1, raramente também Dsg3
Pênfigo IgA	Dsc1, Dsg1 ou Dsg3
Pênfigo herpetiforme	Dsg1, raramente também Dsg3
Pênfigo paraneoplásico	Desmoplaquina I e II, envoplaquina, periplaquina, BP230, Dsg1 e Dsg3

Pênfigo induzido por drogas	Dsg1 ou Dsg3

Dsg = desmogleína; Dsc = desmocolina. *Martel P, Joly P. *Clinical Dermatology*, 19:667, 2001.

▸ **Pênfigo vegetante.** É uma variante crônica do pênfigo vulgar, mais comum em adultos e de melhor prognóstico, às vezes com remissão espontânea. Estima-se que represente 1 a 2% dos casos de pênfigo. Clinicamente, manifesta-se de início por bolhas e erosões nas áreas flexurais, como axilas, virilhas, região inframamária, umbigo e comissuras labiais; o couro cabeludo também pode ser afetado. Logo em seguida, surgem vegetações hipertróficas e pústulas na periferia das bolhas. A cavidade oral é comprometida, e a língua mostra aspecto escrotal ou cerebriforme; outras mucosas podem estar envolvidas. Há eosinofilia no sangue periférico. Existem dois subtipos: (1) *variante de Neumann*, forma mais grave que surge em lesões prévias de pênfigo vulgar, formando vegetações em áreas erosadas; (2) *variante Hallopeau*, que se inicia como lesões pustulosas que evoluem para placas vegetantes verrucosas; é a forma mais discreta, podendo sofrer involução espontânea.

O quadro histológico mostra acantólise suprabasal e proliferação acentuada do epitélio escamoso, às vezes com hiperplasia pseudoepiteliomatosa. Existe também intenso infiltrado inflamatório com grande número de eosinófilos, formando abscessos intraepidérmicos. Outras vezes, há espongiose eosinofílica. Nos espaços intercelulares, encontram-se depósitos de IgG e C3.

▸ **Pênfigo foliáceo de Cazenave.** Mais raro do que o pênfigo vulgar, acomete pessoas idosas e raramente jovens e crianças. Manifesta-se por vesicobolhas superficiais e frágeis que se rompem facilmente, deixando áreas erosadas, esfoliativas ou crostosas. As lesões podem persistir por longo tempo no couro cabeludo, na face e no tronco, lembrando dermatite seborreica ou lúpus eritematoso; podem também disseminar-se na pele, chegando ao quadro de eritrodermia. As mucosas são poupadas.

A imunofluorescência direta (IFD) da pele perilesional mostra IgG ou C3 intercelular na epiderme e na bainha externa do pelo. A imunofluorescência indireta (IFI) revela IgG intercelular, predominando IgG_4 e IgG_1 em 60 a 70% dos casos. O anticorpo do pênfigo foliáceo liga-se a uma caderina desmossômica de 160 kD, a desmogleína 1 (Dsg1), que predomina na epiderme superficial.

A clivagem ou bolha no pênfigo foliáceo ocorre na camada granulosa, logo abaixo do estrato córneo, levando a um teto que se rompe facilmente. Acantólise é discreta, mostrando células acantolíticas no teto ou no assoalho da bolha. Infiltrado inflamatório com numerosos neutrófilos pode ser evidente. Pode haver ainda espongiose eosinofílica.

▸ **Pênfigo foliáceo endêmico (PF brasileiro, fogo-selvagem).** É endêmico no Brasil e em outros países das Américas Central e do Sul. A doença afeta sobretudo crianças e adultos jovens (Figura 32.8 A), havendo casos de ocorrência familial. Na forma localizada em áreas seborreicas, as lesões lembram lúpus eritematoso. Na forma generalizada, apresenta-se sob as formas esfoliativa bolhosa, esfoliativa eritrodérmica ou como as variantes em placas ou nodular. Ao regredirem, as lesões sofrem hiperpigmentação por incontinência pigmentar. Os aspectos imunitários, histológicos e de imunofluorescência são indistinguíveis dos do pênfigo de Cazenave. As placas verrucosas e os nódulos que podem ser vistos nas formas localizadas ou crônicas do fogo-selvagem mostram hiperceratose, paraceratose, papilomatose e acantose, além de acantólise (Figura 32.8 B).

▸ **Pênfigo herpetiforme.** Trata-se de variante de pênfigo que, clinicamente, lembra dermatite herpetiforme, mas com achados histológicos e de imunofluorescência de pênfigo. O quadro histológico é variável e, muitas vezes, inespecífico. São típicos espongiose eosinofílica ou espongiose com mistura de neutrófilos e eosinófilos ou com predomínio de neutrófilos. Formam-se vesículas ou pústulas intraepidérmicas, podendo haver microabscessos neutrofílicos na derme. Células acantolíticas podem ser encontradas e, às vezes, várias biópsias devem ser feitas para se chegar ao diagnóstico.

▸ **Pênfigo eritematoso (síndrome de Senear-Usher).** É uma forma discreta e localizada de pênfigo superficial, tendo aspectos histológicos e de imunofluorescência de pênfigo foliáceo associados a achados de lúpus eritematoso. Clinicamente, as lesões ocorrem na cabeça, no pescoço e no tronco, lembrando pênfigo foliáceo; na face, as lesões têm aspecto de vespertílio, simulando lúpus eritematoso. Há casos associados ao uso de drogas, como D-penicilamina, propranolol, captopril e heroína. A doença pode associar-se também a timoma. Além de deposição de IgG intercelular, encontra-se banda lúpica granulosa na região da membrana basal com IgG e C. O quadro histológico é idêntico ao do pênfigo foliáceo.

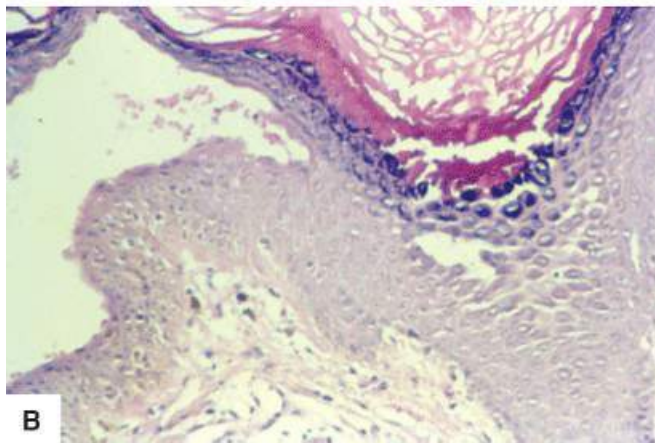



Figura 32.8 Pênfigo foliáceo endêmico. **A.** Erosões e crostas em adolescente. **B.** Lesão antiga apresentando hiperceratose, hipergranulose, acantose e cliva-gem com células acantolíticas na camada granular.

▸ **Pênfigo paraneoplásico.** Consiste em variante de pênfigo bem diferente tanto do foliáceo quanto do vulgar. Pode associar-se a doenças linfoproliferativas de células B, doenças hematopoéticas, doença de Castleman, macroglobulinemia de Waldenström, timoma, linfoma de Hodgkin, carcinomas e sarcomas; linfoma é a neoplasia mais associada. A lesão surge em larga faixa etária (7 a 83 anos), com predomínio no gênero masculino. A taxa de mortalidade é alta. Clinicamente, caracteriza-se por erosões mucosas dolorosas e erupção cutânea polimórfica associada a neoplasia oculta ou confirmada. Histologicamente, encontram-se ceratinócitos necróticos, acantólise intraepidérmica e dermatite vacuolar de interface. A IFD mostra IgG intercelular e complemento, acompanhados de depósito linear ou granuloso de complemento na junção dermoepidérmica. A IFI mostra anticorpos circulantes contra epitélio da pele e de mucosas.

Os achados histopatológicos variam bastante, sendo caracterizados por mistura de acantólise suprabasal, lembrando pênfigo vulgar, com clivagem ou vesícula, às vezes envolvendo anexos, e alterações na interface, com degeneração da camada basal, ceratinócitos disceratóticos e exocitose de linfócitos. Espongiose é comum. Na derme superficial, há infiltrado inflamatório de mononucleares perivascular ou liquenoide. Eosinófilos são raros; incontinência pigmentar é evidente. Alterações acantólise-símiles podem ocorrer no epitélio brônquico, podendo surgir quadro de bronquiolite obliterante-símile.

▸ **Pênfigo IgA.** Refere-se a variante rara de pênfigo que responde ao tratamento com sulfona e que se caracteriza por depósito intercelular de IgA e, clinicamente, por lesões pustulosas mais que bolhosas ou vesiculares. A maioria dos pacientes é mais idosa, sendo a doença rara em crianças. Há dois subtipos principais: variante dermatose pustular subcórnea (pênfigo foliáceo IgA) e variante dermatose IgA neutrofílica intraepidérmica (pênfigo vulgar IgA).

▸ **Pênfigo induzido por medicamentos.** É provocado por grande número de medicamentos, principalmente penicilamina e captopril; também são implicados enalapril, penicilinas, cefalosporinas, rifampicina e pirazolonas. A penicilamina pode desencadear tanto o pênfigo foliáceo como o vulgar, mas o primeiro é mais comum. Na maioria dos casos, o quadro histológico lembra pênfigo foliáceo, com IFD positiva; raramente, apresenta lesões do pênfigo vulgar.

▸ **Pênfigo por contato.** Resulta do contato com substâncias tópicas, principalmente níquel, pesticidas, sulfato de crômio, tintura de benjoim, fenol, diclofenaco e di-hidrodifeniltricloretano. Não se tem certeza se o fenômeno tem relação com absorção sistêmica ou dermatite de contato alérgica ou tóxica. A maioria dos casos tem aspecto histológico similar ao do pênfigo vulgar; a imunofluorescência mostra IgG intercelular e, às vezes, C3.

Penfigoide bolhoso

Penfigoide bolhoso não é entidade única, pois apresenta muitos subtipos e é primariamente cutâneo, mas com variantes em mucosas; pode ser generalizado ou localizado. O *penfigoide cutâneo generalizado* caracteriza-se por bolhas grandes e tensas que se rompem deixando áreas erosadas; em vez de se estenderem como no pênfigo vulgar, as lesões regridem e cicatrizam. Localizam-se no abdome inferior, nas virilhas, axilas e superfícies extensoras dos antebraços. Há áreas eritematosas bem delimitadas e de limites irregulares com centro claro. Lesões ulceradas na mucosa oral são vistas em 24% dos casos; em 7%, há lesões genitais. A doença acomete preferencialmente pessoas idosas e, em menor proporção, crianças e adultos jovens. Eventos prodrômicos são frequentes, como fases eritematosas (penfigoide eritrodérmico ou pruriginoso), urticarianas e, raramente, eczematosas. Associação com neoplasias malignas é descrita, embora possa ser coincidência, refletindo a idade de incidência de ambas as doenças. As variantes clínicas do penfigoide generalizado incluem penfigoide bolhoso urticariforme, penfigoide vesicular, penfigoide polimórfico, penfigoide vegetante, penfigoide seborreico, penfigoide nodular e penfigoide disidrosiforme. O penfigoide bolhoso generalizado é doença grave, com mortalidade em 10 a 20% dos casos.

O *penfigoide cutâneo localizado* divide-se nos tipos penfigoide Brunsting-Perry, que afeta predominantemente a cabeça e o pescoço e está associado a cicatriz, e cutâneo localizado e não cicatricial, que predomina na área pré-tibial em mulheres. Há ainda uma forma localizada de penfigoide oral que se manifesta como gengivite descamativa. As lesões caracterizam-se por bolhas tensas que surgem em pele normal ou eritematosa. Microscopicamente, nas lesões prodrômicas podem ocorrer alterações discretas de interface, com degeneração hidrópica da camada basal. O achado típico é bolha subepidérmica não acantolítica, permanecendo o contorno da derme papilar (aspecto festonado) que se projeta como sentinelas na cavidade bolhosa. Nas lesões antigas, pode haver regeneração da epiderme no assoalho da bolha, simulando localização intraepidérmica. Na derme, há infiltrado inflamatório discreto perivascular, de mononucleares e eosinófilos. É característico o achado de microabscesso papilar composto de eosinófilos, predominantemente na periferia das lesões bolhosas.

A microscopia eletrônica das lesões recentes mostra clivagem dermoepidérmica entre a membrana citoplasmática dos ceratinócitos e a lâmina densa (a lâmina densa localiza-se no assoalho da bolha; com o método da peroxidase, observa-se deposição de IgG e C3 acima da lâmina lúcida, na placa dos hemidesmossomos). A IFI revela anticorpos IgG, comumente IgG_4, em 75 a 80% na zona da membrana basal. Depósitos de outras imunoglobulinas são observados, inclusive de IgE. Não há relação entre os títulos de anticorpos e os aspectos clínicos; ultimamente, contudo, tem-se observado associação entre anticorpos séricos contra BP 180 NC16A e atividade da doença. A IFD mostra aspecto linear na junção dermoepidérmica em 90% dos casos, predominando C3. Os dois antígenos principais do penfigoide bolhoso, reconhecidos por *western blot* e por imunoprecipitação, são BPAG1 (230 kD) e BPAG2 (180 kD), que são produtos de genes distintos.

Dermatite herpetiforme

Dermatite herpetiforme (doença de Duhring-Brocq) e doença celíaca são afecções inter-relacionadas, sendo preferível considerá-las manifestações diversas de uma mesma doença. Clinicamente, trata-se de afecção pruriginosa crônica e recidivante que se manifesta por vesículas ou pápulas agrupadas, circundadas por eritema e localizadas, de modo simétrico, nas superfícies extensoras das extremidades, nos ombros e nas nádegas. Lesões bolhosas são raras, e a mucosa oral não é afetada. Frequentemente encontrada em adultos jovens, da segunda à quarta décadas, pode iniciar-se em qualquer idade, inclusive na infância. Há resposta muito boa ao tratamento com sulfona e com dieta isenta de glúten; esta pode manter a remissão da doença por longo tempo ou diminuir a dose diária de sulfona. Cerca de 65 a 75% dos doentes apresentam evidência histológica de doença celíaca, mas apenas 20% têm manifestação clínica de má absorção intestinal.

A área de escolha para biópsia é a pele eritematosa. Ao microscópio, observam-se microabscessos nas papilas dérmicas formados quase exclusivamente por neutrófilos (Figura 32.9 A), com alguns eosinófilos. Às vezes, há deposição de fibrina, dando aspecto necrobiótico. Por distensão e separação, por edema, da junção dermoepidérmica, formam-se vesículas subepidérmicas. A cavidade das vesículas contém edema, fibrina em arranjo reticular e numerosos neutrófilos. Ao contrário do penfigoide bolhoso, o assoalho da vesícula mostra apagamento da derme papilar. Na derme superior, há moderado infiltrado inflamatório de mononucleares perivascular, com grande número de neutrófilos, poeira nuclear e alguns eosinófilos. Os capilares mostram edema endotelial, mas sem sinais de vasculite.

A IFD evidencia depósitos de IgA na junção dermoepidérmica, nas áreas adjacentes às vesículas. Os depósitos são microgranulosos em 80% dos casos (Figura 32.9 B) e lineares em 12 a 18%, quase sempre associados a C3. A pesquisa de anticorpos circulantes por IFI mostra IgA com depósitos granulosos em 2% dos casos e com depósitos lineares em um terço dos pacientes. Doença celíaca está presente em todos os pacientes com dermatite herpetiforme com depósitos granulosos, mas ausente quando os depósitos são lineares. Nos casos de padrão granuloso, a porcentagem de HLA-B8 (80 a 90%), HLADR3 (90 a 95%) e HLA-DQ2 (95 a 100%) é diferente daquela da população normal (21%, 23% e 40%, respectivamente); nos casos de depósito linear, HLA-B8 está presente em 30 a 35%.

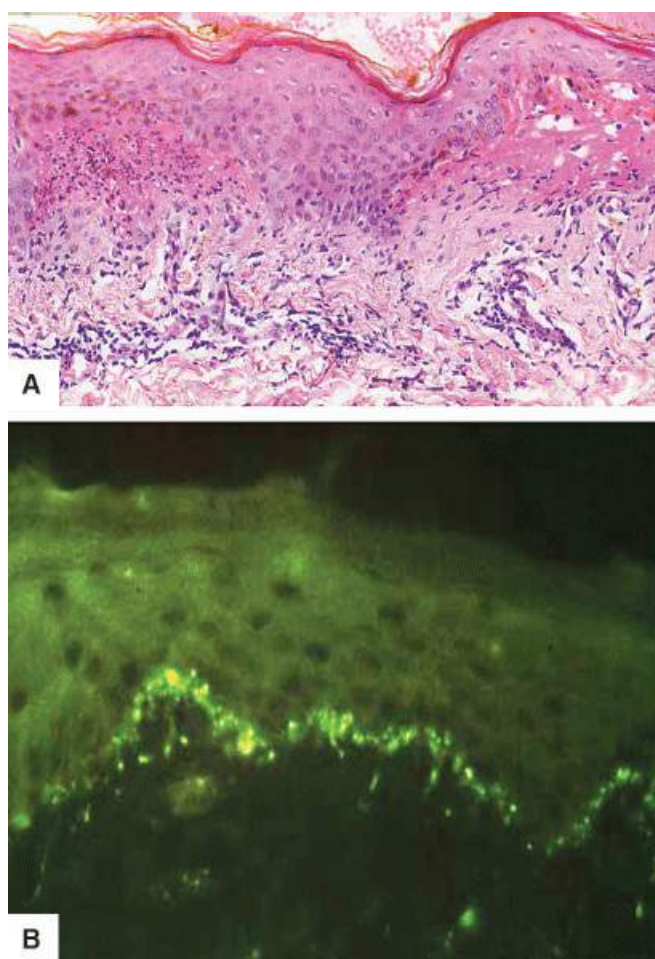



Figura 32.9 Dermatite herpetiforme. **A.** Bolha repleta de fibrina na junção dermoepidérmica; na papila dérmica à esquerda, notar microabscesso com neutrófilos e fibrina. **B.** Imunofluorescência direta mostrando depósitos granulosos de IgA nas papilas dérmicas.

Doença IgA linear

Corresponde a um grupo de doenças mediadas por IgA com especificidades diferentes para antígenos da zona de membrana basal. Algumas vezes, há depósito linear de IgA na epiderme da região da membrana basal; nesses casos, a doença é classificada como penfigoide bolhoso IgA ou epidermólise bolhosa adquirida IgA, desde que os anticorpos tenham especificidade, respectivamente, para BPAg1 e colágeno tipo VII. Há duas formas clínicas: uma com base na idade do paciente e no aspecto das lesões (doença IgA linear do adulto e doença IgA linear da infância) e outra associada a fármacos.

A *forma adulta* manifesta-se com vesicobolhas em indivíduos acima de 40 anos de idade, sendo o quadro menos simétrico e pruriginoso do que na dermatite herpetiforme, embora com localização similar. Lesões oculares e orais estão presentes em 50% dos casos. O aspecto histopatológico é idêntico ao da dermatite herpetiforme, mas com menor tendência à formação de microabscessos papilares e com infiltração de neutrófilos uniforme ao longo da derme papilar. A imunofluorescência define a doença, pois revela IgA em depósito linear ao longo da zona da membrana basal na pele perilesional em 100% dos casos. Quando IgG e IgA estão presentes, há necessidade de estudo imunológico mais detalhado para diferenciá-la do penfigoide bolhoso.

A *forma infantil* é mais comum na fase pré-puberal ou pré-escolar e, raramente, mais tardia. Algumas vezes, as lesões surgem após tratamento, com penicilina, de infecções das vias respiratórias superiores. O gênero feminino é o mais acometido. Vesicobolhas desenvolvem-se em pele normal ou eritematosa (Figura 32.10 A), às vezes com aspecto em “colar de pérolas”, em que as lesões mostram vesículas periféricas em placa policíclica. São envolvidos nádegas, abdome inferior, genitália e região perioral; pode haver lesões orais. Em 12% dos casos, as lesões persistem após seis a oito anos de idade. O quadro histopatológico é similar ao do tipo adulto; alguns casos lembram o penfigoide bolhoso pela presença de eosinófilos. Em todos os pacientes, a imunofluorescência direta mostra depósito linear de IgA ao longo da zona de membrana basal da pele perilesional (Figura 32.10 B).

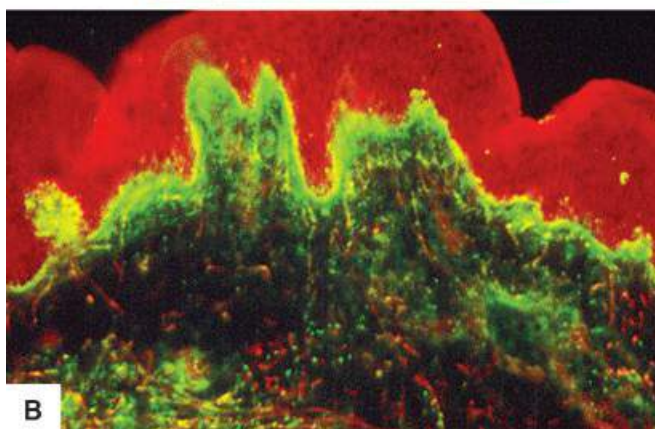



Figura 32.10 Doença IgA linear. **A.** Vesículas nas pernas em arranjo herpetiforme. **B.** Imunofluorescência direta mostra depósito de IgA linear ao longo da camada basal.

A doença IgA linear associa-se a aumento da expressão de HLA-Cw7, B8, DR2, DR3 e DQ2. A associação com HLA-B8 varia de 28 a 56% dos casos. Há referências de associação da doença IgA linear com neoplasias malignas, como linfomas. Doença IgA linear associada a medicamentos não é rara; é descrita após tratamento com vancomicina, lítio, diclofenaco, captopril e somatostatina. O aspecto histopatológico é idêntico ao da doença IgA linear idiopática, e às vezes pode mostrar linfócitos e eosinófilos em associação com neutrófilos.

Eritema multiforme

Trata-se de síndrome caracterizada por lesões eritematosas e exsudativas eritematopapulosas e vesicobolhosas que tendem a confluir em placas ou anéis com disposição concêntrica muito peculiar, localizadas habitualmente no dorso das mãos, nos antebraços, na nuca e na região esternal. Tipicamente, o centro das lesões é isquêmico e produz coloração azulada (lesão em alvo ou íris), podendo resultar em vesícula. As lesões podem persistir por sete dias, e a doença, por seis semanas ou menos. A resolução das lesões pode associar-se a hiperpigmentação pós-inflamatória. Muitos pacientes mostram episódios recorrentes, em torno de cinco crises por ano, sendo invariavelmente relacionados com o herpes-vírus simples. Muitos pacientes têm doença subclínica. Há dois tipos de lesão em alvo: (1) lesões típicas, que mostram três zonas distintas; (2) lesões atípicas, com apenas duas zonas distintas e/ou uma borda mal definida. As lesões em alvo predominam nas regiões acrais. Existem duas formas da doença: (a) o *eritema multiforme menor* tem lesões papulares em alvo típicas e às vezes atípicas, envolvimento de mucosas ausente ou raro e ausência de manifestações sistêmicas; (b) no *eritema multiforme maior* predominam lesões em alvo típicas, comprometimento de mucosas e manifestações sistêmicas. O diagnóstico requer correlação clinicopatológica e não é baseado apenas em achados histológicos.

A maioria dos casos tem relação com infecção presente ou passada pelo *Herpes simplex* tipo 1 ou 2 (HSV-I, HSV-II), eventualmente por *Mycoplasma*. Muitas outras infecções virais ou bacterianas podem estar envolvidas, como orf, varicela, vírus Epstein-Barr, estreptococos, meningococo, histoplasma e vacinas imunizantes. Vários medicamentos podem ser responsabilizados, como sulfonamidas, sulfametoxazol-trimetoprima, penicilina, barbitúricos e anticoncepcionais. Neoplasias malignas internas, como linfomas, podem associar-se às lesões, que podem surgir também após radioterapia. Os casos associados ao vírus do *Herpes simplex* mostram lesões recorrentes em forma de alvo que afetam inicialmente as

extremidades. Casos induzidos por medicamentos envolvem o tronco e apresentam-se como lesões maculopurpúricas em alvo atípicas. A associação de eritema multiforme e lúpus eritematoso sistêmico ou discoide, rara, predomina em mulheres e caracteriza a *síndrome de Rowell*. Eritema multiforme associa-se a maior prevalência de HLA-B15 (B62), HLA-B35 e HLA-DR53, em especial em pacientes com doença recorrente.

Eritema multiforme é o protótipo da forma vacuolar de dermatite de interface. A camada córnea é ortoceratótica devido à evolução aguda da doença. As alterações precoces incluem vacuolização da camada basal, linfócitos ao longo da junção dermoepidérmica, discreto infiltrado linfoide superficial perivascular, espongiose e exocitose. Necrose de ceratinócitos isolados é característica. Linfócitos intraepidérmicos em íntima associação com ceratinócitos necróticos é habitual. Edema na derme papilar, espongiose e inflamação acentuada são encontrados nas lesões papulares e edematosas. Às vezes, observam-se vesículas intraepidérmicas associadas a exocitose.

No eritema multiforme associado a medicamentos, pode haver eosinófilos, além de necrose de ceratinócitos isolados, vesículas microscópicas e incontinência pigmentar. Nos casos associados ao *Herpes simplex*, encontram-se mais espongiose, exocitose, degeneração de liquefação da camada basal e edema da derme papilar; tardiamente, poeira nuclear pode ser vista na derme papilar.

Nas lesões em alvo, encontram-se bolha subepidérmica e grande número de ceratinócitos necróticos. Eritrócitos extravasados na cavidade das bolhas são comuns, enquanto melanófagos na derme papilar são vistos nas lesões antigas. Estudos imunológicos de lesões com menos de 24 h demonstram IgM e C3 na parede de vasos dérmicos superficiais. Depósitos granulosos de C3, IgM e fibrinogênio podem estar presentes na junção dermoepidérmica.

Necrólise epidérmica tóxica (síndrome de Lyell) | Síndrome de Stevens-Johnson

Trata-se de doenças raras por hipersensibilidade grave a medicamentos, especialmente em adultos, exceto nos casos de doença do enxerto contra o hospedeiro, cuja patogênese envolve resposta imunitária contra o hospedeiro, como a que ocorre em indivíduos que recebem transplante de medula óssea. A distinção entre elas baseia-se na extensão do acometimento cutâneo. Na síndrome de Lyell, há lesão de 30% ou mais da pele, enquanto na síndrome de Stevens-Johnson é de menos de 10%. Tais doenças não têm predominância racial e ocorrem em indivíduos mais idosos, mas podem aparecer em qualquer idade. Em crianças, o acometimento de mucosas pode ser a única manifestação clínica.

Os doentes podem apresentar sintomas prodrômicos como febre, dor de garganta, mialgia, cefaleia, anorexia, náuseas, vômitos, queimação nos olhos e, logo em seguida, *rash* cutâneo doloroso generalizado que se inicia na face, no pescoço e nos ombros, antes de disseminar-se para o tronco e os membros. Os achados consistem em lesões em alvo atípicas, eritematosas, purpúricas, até mesmo necróticas, planas, e às vezes do tipo exantema ou erupção morbiliforme; lesões em alvo típicas podem estar presentes. Rapidamente surgem bolhas flácidas que ulceram, levando a erosões sensíveis semelhantes a *pele escaldada*. Trata-se de doenças sistêmicas que acometem as mais diversas mucosas, com mortalidade de 5% para a síndrome de Stevens-Johnson e de 40% para a de Lyell.

As duas doenças representam reação adversa a medicamentos como sulfonamidas, anticonvulsivantes (fenitoína, barbitúricos e carbamazepina), antibióticos (aminopenicilinas, quinolonas e cefalosporinas), anti-inflamatórios não hormonais (fenilbutazona, piroxicam) e alopurinol, além da doença do enxerto contra o hospedeiro (ver Capítulo 11). Há também casos relacionados com infecção por *Mycoplasma pneumoniae* (crianças), infecção pelo HIV, lúpus eritematoso sistêmico e, raramente, hepatite A. A patogênese não é completamente conhecida. A esfoliação deve-se a destruição de ceratinócitos por apoptose, esta mediada pela ligação da molécula Fas ao seu receptor (ver Capítulo 5). Na necrólise epidérmica tóxica, há maior prevalência de HLA-B12.

O aspecto histológico é variado, sendo encontrados degeneração hidrópica da camada basal e apoptose de ceratinócitos, que resultam em vesículas subepidérmicas. Pode haver ainda exocitose de linfócitos, que ficam próximos das células mortas. Os ductos das glândulas écrinas estão envolvidos e, menos frequentemente, os folículos. Na derme superficial, edemaciada, há discreto infiltrado inflamatório de mononucleares, perivascular, com raros eosinófilos.

Dermatose pustular subcórnea

Trata-se de doença crônica que se manifesta com pústulas estéreis com arranjo anular ou serpiginoso, localizadas principalmente no abdome, nas axilas e nas regiões inframamária e inguinal. A doença acomete mais mulheres (4:1) adultas; pode associar-se a pioderma gangrenoso ou a gamopatia monoclonal, especificamente uma paraproteinemia IgA benigna ou maligna (40%) e, eventualmente, a mieloma múltiplo. A causa é desconhecida. A pústula encontra-se logo abaixo da camada córnea; na luz há grande número de neutrófilos e raros eosinófilos (Figura 32.11). Nas pústulas maiores, o pus acumula-se na metade inferior da lesão. Espongiose e exocitose discretas são encontradas na epiderme sob a pústula. Na derme, os capilares estão dilatados e circundados por infiltrado rico em neutrófilos, raros eosinófilos e células mononucleadas. As enzimas proteolíticas do conteúdo pustular causam acantólise tardia, resultando em raras células acantolíticas, em especial na base da pústula. Quando existe IgA intercelular à IFD ou anticorpos IgA circulantes, trata-se de pênfigo IgA. Na dermatose pustular subcórnea, a imunofluorescência é negativa.

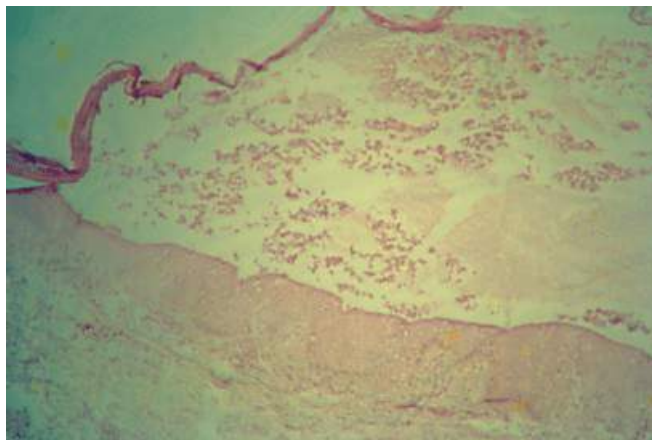



Figura 32.11 Dermatose pustular subcórnea. Pústula abaixo da camada córnea.

■ Doenças eritematodescamativas e papulares não infecciosas

Dermatite seborreica

Trata-se de dermatose frequente que acomete 1 a 2% da população, mais comum em homens, muitas vezes com história familial. A doença afeta regiões ricas em glândulas sebáceas, determinando lesões vermelho-pardacentas, circunscritas, cobertas de escamas gordurosas, às vezes exsudativas, de preferência nas regiões pré-esternal e interescapular, na fronte, sobrancelhas, pálpebras, ouvidos, couro cabeludo e, algumas vezes, em áreas de dobras. O padrão morfológico é variado: eczemátide figurada esteatoide, psoriasiforme, pitiriasiforme ou eritrodérmica. Histologicamente, encontra-se dermatite crônica inespecífica que lembra, às vezes, a psoríase, da qual se distingue pela presença de espongiose.

Em indivíduos infectados pelo HIV, a doença geralmente é grave e persistente (considerada sinal de infecção pelo HIV). Além dos demais achados, encontram-se ceratinócitos disceratóticos e plasmócitos no infiltrado dérmico. Dermatite seborreica associa-se também a doença de Parkinson, siringomielia e traumatismos do nervo trigêmeo. A lesão facilita a colonização pelo fungo lipofílico *Malassezia furfur*.

A dermatite seborreica generalizada que surge na infância é chamada *doença de Leiner*. Outra variedade é a *doença familial de Leiner*, frequentemente fatal, que se caracteriza por diarreia intensa, infecções sistêmicas ou localizadas e debilitação progressiva. Nela, há disfunção da fração C5 do complemento, ao lado de alterações da imunidade celular e humoral. Septicemia é a principal causa de óbito.

Psoríase

Psoríase (do grego *psora* = sarna) é afecção crônica caracterizada por placas avermelhadas cobertas de escamas prateadas, micáceas, tendendo a distribuição simétrica nas superfícies extensoras das extremidades, especialmente nos joelhos e cotovelos. Este é o tipo clássico (psoríase em placas), cujas lesões podem localizar-se também em outras áreas do tegumento. A doença acomete 1 a 2% da população caucasiana e pode ocorrer em qualquer idade, sendo mais frequente em adolescentes e no início da idade adulta (tipo I); um segundo pico surge na sexta década (tipo II). Ao serem removidas, as escamas (sinal da vela) originam o sinal do orvalho sangrante (*sinal de Auspitz*), pela amputação dos capilares no topo das papilas dérmicas. Lesões lineares (psoríase linear) devem-se a traumatismos prévios – *fenômeno de Koebner*.

A erupção pode generalizar-se, com quadro de dermatite esfoliativa (*psoríase esfoliativa, eritrodermia psoriática*), às vezes associada a artrite (*psoríase artropática*), que é oligoarticular e afeta pequenas articulações das mãos e dos pés. As lesões podem ter vários aspectos: *psoriasis guttata* ou eruptiva, psoríase inversa, psoríase pustulosa generalizada ou localizada, psoríase pustulosa palmoplantar e acrodermatite contínua (acropustulose).

A etiologia da doença não é completamente conhecida. Predisposição genética é bem evidente, havendo relação com HLA-C, especialmente HLA-Cw*0602. A doença é mediada por linfócitos T CD4+. Anormalidades na interação de linfócitos T e B e, às vezes, deles com as células envolvidas na imunidade inata resultam em inflamação com proliferação de ceratinócitos, que é o elemento dominante na doença (acantose).

A biópsia deve ser obtida de lesões recentes ou na borda de lesões antigas. As lesões fundamentais são: (1) paraceratose difusa; (2) ausência ou escassez da camada granulosa; (3) acantose e alongamento uniforme das porções interpapilares, que são arredondadas em sua parte distal, podendo interdigitar na parte inferior; (4) aspecto claviforme das papilas, com edema e ectasia capilar; (5) achatamento das porções suprapapilares da camada espinhosa, que explica os pontos hemorrágicos após curetagem, ou sinal de Auspitz; (6) microabscesso de Munro, formado de acúmulo de neutrófilos e localizado na camada córnea ou logo abaixo (Figura 32.12); (7) pústula espongiforme, no topo das papilas dérmicas. Na derme superior, há infiltrado inflamatório de linfócitos e histiócitos. Na psoríase pustulosa, há pústulas intraepidérmicas, por aumento das pústulas espongiformes.

Parapsoríase

Trata-se de dermatite crônica superficial que se caracteriza por placas eritematosas, persistentes e descamativas,

sobretudo nos membros e no tronco. As lesões são redondas, ovais ou digitiformes. Em geral, as placas têm poucos centímetros no maior eixo. A descamação é fina, brancacenta, amarelada ou castanho-amarelada. A doença acomete adultos e predomina em homens.

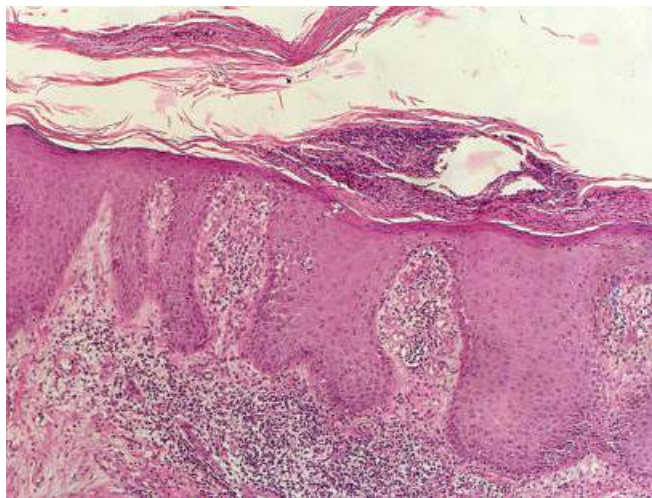



Figura 32.12 Psoríase. Hiperceratose, paraceratose, microabscesso de Mun-ro, ausência da camada granulosa, acantose com alongamento dos cones epiteliais, atrofia da epiderme suprapapilar, capilares dilatados nas papilas e infiltrado inflamatório mononuclear na derme superior.

O quadro histológico apresenta: (a) espongiose focal e paraceratose em faixas lineares confluentes sobre múltiplos cones epiteliais; (b) infiltrado linfocitário perivascular, sem atipias, formado por linfócitos T CD4+ e T CD8+. Em poucos casos, a relação CD4/CD8 é de 2:4; (c) macrófagos CD68+ e células de Langerhans CD1+. O diagnóstico diferencial clínico mais importante é com micose fungoide. Espongiose favorece parapsoríase, embora micose fungoide possa eventualmente apresentar espongiose. Linfócitos atípicos, epidermotropismo e linfócitos alinhados ao longo da camada basal da epiderme sugerem micoise fungoide. Parapsoríase em grandes placas e variegada são consideradas estágios iniciais de linfomas cutâneos de células T.

Líquen plano

O líquen plano (do grego *leichen* = musgo), que acomete cerca de 1% da população, é erupção subaguda ou crônica de pequenas pápulas poligonais, brilhantes, violáceas, em geral pruriginosas, de preferência nas faces de flexão de punhos, antebraços e pernas. As mucosas são também comumente atingidas, podendo ser manifestação isolada da doença (Figura 32.13 A). A mucosa oral é acometida em 60% dos doentes com lesões cutâneas, predominando em mulheres. Até 10% dos acometidos podem desenvolver carcinoma escamoso nas lesões orais. A erupção pode ser localizada ou generalizar-se, sendo comum o fenômeno de Koebner. A superfície das pápulas apresenta rede de linhas brancacentas, conhecidas como estrias de Wickham.

Em variantes da doença, as lesões tornam-se verrucosas (líquen plano hipertrófico) ou surgem vesículas (líquen plano vesicular) ou bolhas (líquen plano penfigoide). O *líquen plano pilar* tem arranjo folicular de algumas ou todas as lesões, e às vezes causa alopecia. O *líquen plano ulcerativo* mostra bolhas, erosões e ulcerações dolorosas nos dedos. O *líquen plano actínico* ou pigmentoso aparece em áreas expostas ao sol, principalmente na face. Na síndrome de sobreposição de líquen plano e lúpus eritematoso, tanto clínica como histologicamente as lesões da pele mostram aspectos de ambas as doenças. As unhas são envolvidas em 10% dos pacientes; distrofia das 20 unhas pode associar-se ao líquen plano.

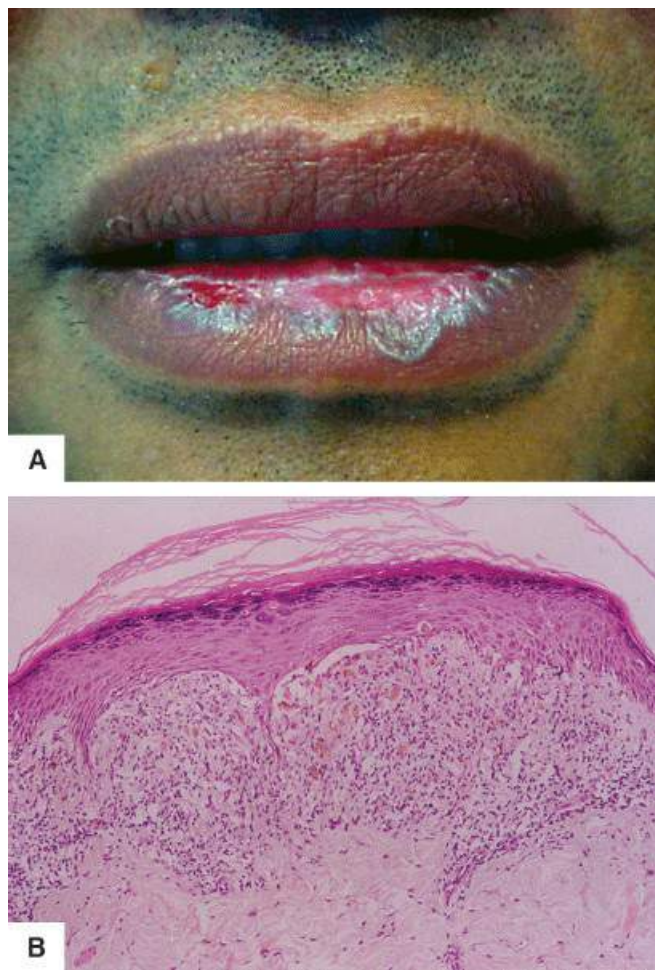



Figura 32.13 Líquen plano. **A.** Lesões liquenoides no vermelho do lábio inferior. **B.** Hiperceratose ortoceratótica, hipergranulose, acantose em "dentes de serra", corpo coloide, infiltrado inflamatório mononuclear em faixa na derme e incontinência pigmentar.

A etiologia da lesão é desconhecida. São propostas teorias infecciosa (bacteriana e viral), autoimune, metabólica, psicossomática e genética. Acredita-se que a lesão seja uma reação anormal de hipersensibilidade tardia a um neoantígeno epidérmico, ainda desconhecido. Dá suporte a essa ideia a associação de líquen plano com várias infecções virais, como hepatites B e C, HIV, bem como com numerosos medicamentos, como inibidores da enzima conversora da angiotensina (ECA), diuréticos tiazídicos, antimaláricos, quinidina e sais de ouro.

Histologicamente, encontram-se hiperplasia de todas as camadas epidérmicas, isto é, hiperceratose, hipergranulose e extremidades interpapilares alongadas e afiladas (aspecto em "dentes de serra"). Na derme, há infiltrado predominantemente linfocitário, em faixa, unido à epiderme e bem demarcado em seu limite inferior. As células inflamatórias invadem as partes inferiores da epiderme, apagando-se a camada basal e tornando-se imprecisos os limites da junção dermoepidérmica. Entre as alterações precoces, encontram-se corpos apoptóticos ou citoides (corpos de Civatte) e incontinência pigmentar (Figura 32.13 B). A imunofluorescência indireta mostra faixa linear fibrilar de fibrina na junção dermoepidérmica. Nos corpos citoides encontram-se anticorpos (IgM, IgG e IgA) e C3. Um antígeno específico do líquen plano, presente na camada espinhosa e granulosa, pode ser demonstrado por imunofluorescência indireta no soro dos pacientes, usando-se pele fetal como substrato.

Líquen nítido

É erupção predominante em crianças e adultos jovens, caracterizada por pápulas puntiformes, róseas ou eritematovioláceas, brilhantes, em grupos, sem se coalescerem, principalmente no pênis, na face de flexão dos antebraços e no abdome. O fenômeno de Koebner está presente. A evolução é lenta, e regressão espontânea é a regra. Histologicamente, notam-se áreas circunscritas subepidérmicas de infiltrado de linfócitos e macrófagos e, às vezes, células epiteloides e raras células gigantes tipo Langhans. A epiderme acima do infiltrado é achatada e, lateralmente, acantótica. A camada córnea pode apresentar paraceratose. Líquen nítido pode coexistir com líquen plano; lesões líquen plano-símiles podem ser observadas em doentes com quadro típico de líquen nítido, mas é improvável que essas entidades sejam relacionadas.

Pitiríase rubra pilar

Consiste em doença papuloescamosa e eritematosa caracterizada por tampão folicular, em especial no dorso das mãos e dos pés, eritema perifolicular (Figura 32.14 A) que se torna confluente, hiperceratose palmoplantar e *pityriasis capitis*. Homens e mulheres são acometidos igualmente, e os picos de ocorrência são a primeira e a quinta décadas. Há predomínio na população caucasiana. A doença apresenta-se sob cinco tipos:

I. Pitiríase rubra pilar clássica do adulto (50% dos doentes): tem bom prognóstico, com resolução em três anos em

80% dos casos;

II. Pitiríase rubra pilar atípica do adulto (5% dos pacientes): tem quadro morfológico atípico e longo período de duração, acima de 20 anos; 20% dos casos têm resolução em três anos;

III. Pitiríase rubra pilar juvenil clássica, que acomete crianças acima de dois anos; tem bom prognóstico, a maioria clareando em um ano;

IV. Pitiríase rubra pilar circunscrita (25% dos casos): acomete crianças pré-púberes;

V. Pitiríase rubra pilar juvenil atípica (5% dos casos): longo período de duração e que às vezes mostra aspecto ictiosiforme; pés e mãos mostram-se espessados, com aspecto escleroderma-símile.

A etiologia da doença permanece obscura, sendo aventadas relação com deficiência de vitamina A, doença autoimune, disfunção imunitária, neoplasias malignas e infecções; é relatada associação com infecção pelo HIV.

Histologicamente, as lesões eritematosas bem desenvolvidas mostram acantose com cones epiteliais curtos e largos, espongiose discreta, epiderme suprapapilar espessa, hipergranulose focal ou contínua e ortoceratose entremeada com paraceratose vertical e horizontal. Na derme, há discreto infiltrado linfocitário perivascular. As pápulas foliculares mostram infundíbulo dilatado com tampão ortoceratótico (Figura 32.14 B) e paraceratose em colarinho. Nas lesões eritrodérmicas, a camada córnea pode ser fina e a granulosa diminui. Nas lesões hiperceratóticas palmoplantares, observam-se hiperceratose, paraceratose focal e acantose discreta. Nas lesões precoces, o diagnóstico é difícil.

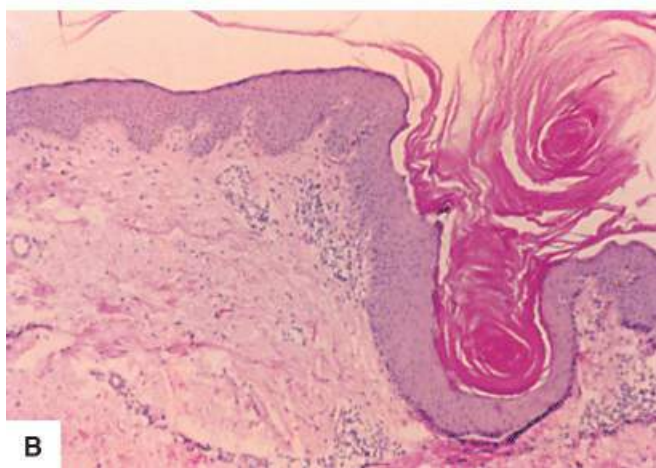



Figura 32.14 Pitiríase rubra pilar. **A.** Pápulas ceratóticas foliculares com eritema na base. **B.** Tampão córneo folicular e discreto infiltrado inflamatório na derme superior.

■ Manifestações cutâneas em doenças de outros sistemas

Acrodermatite enteropática

É doença de herança autossômica recessiva causada por deficiência de absorção intestinal de zinco. O quadro inicia-se na infância e caracteriza-se por lesões eritematosas, descamativas, erosivas e crostosas, especialmente em áreas periorificiais e extremidades distais. Diarreia, cabelos quebradiços e sem brilho e alopecia parcial ou difusa são frequentemente encontrados, enquanto paquioníquia e estomatite são menos comuns. Pode acompanhar-se de baixa estatura, manifestações

psiquiátricas e fotofobia. Podem ocorrer ainda infecções crônicas, em especial bacterianas e fúngicas, mostrando a importância do nível normal de zinco para a integridade do sistema imunitário. Uma forma adquirida da doença aparece em indivíduos submetidos a hiperalimentação parenteral, na doença de Crohn, na nefropatia da AIDS e em prematuros. Na maioria dos casos, o zinco sérico encontra-se em níveis baixos. O quadro histológico é inespecífico, variando com o estágio da doença. Nas lesões precoces, as alterações são discretas, com paraceratose focal alternada com ortoceratose. Em lesões evoluídas, a paraceratose torna-se mais evidente e confluente, e a camada granulosa decresce ou torna-se ausente. Os ceratinócitos na epiderme superior mostram citoplasma pálido, havendo focos de espongiose e raras células disceratóticas. Na fase tardia, vacuolização citoplasmática e necrose podem levar à vesiculação ou à formação de bolhas. Pústulas subcórneas indicam infecção secundária.

Doença de Behçet

Afecção relativamente rara, caracteriza-se pela associação de uveíte e ulcerações orais e genitais recorrentes. No entanto, trata-se de doença sistêmica com lesões em articulações e sistemas nervoso central, circulatório, respiratório, digestivo e urogenital. A doença é mais comum no gênero masculino e em orientais, com pico de incidência na terceira década. As lesões cutâneas incluem nódulos semelhantes aos do eritema nodoso, vesículas, pústulas, pioderma gangrenoso, síndrome de Sweet, reação pustular a traumatismo com agulha (patergia), tromboflebite migratória superficial, ulceração, eritema infiltrativo, lesões papulonodulares purpúricas acrais e foliculite acneiforme. As manifestações extracutâneas consistem em aftas orais e genitais, lesões vasculares, oculares, entéricas, neurológicas e renais, além de artrite.

Para o diagnóstico, são necessárias ulceração oral recorrente ou ulceração herpetiforme que recorre por três vezes em um período de 12 meses. O diagnóstico completa-se com o achado de duas das seguintes alterações: ulcerações genitais recorrentes, lesões oculares (uveíte anterior, uveíte posterior, vasculite retiniana ou células no vítreo), lesões cutâneas (eritema nodoso, pseudofoliculite, papulopústulas, nódulos acneiformes) ou teste positivo de patergia. O alelo HLA-B51, presente em mais de 80% dos asiáticos e em apenas 15% dos caucasianos de países ocidentais, parece representar fator de risco para as populações de algumas regiões da Ásia. Etiologia infecciosa é admitida desde tempos antigos, sendo considerados vírus *herpes simplex*, vírus da hepatite C, parvovírus B19 e, recentemente, no Japão, alguns estreptococos.

O quadro histológico cutâneo pode ser de três tipos: vascular, acneiforme e extravascular. O espectro cutâneo da vasculopatia compreende: (a) vasculite de células mononucleadas (francamente granulomatosa) ou vasculite linfocítica com depósito de fibrina na luz ou na parede vasculares; (b) vasculopatia trombogênica paucicelular; (c) reação vascular neutrofílica envolvendo capilares e veias de todos os calibres. A reação vascular neutrofílica lembra a síndrome de Sweet ou vasculite leucocitoclásica. Células mononucleadas e/ou neutrófilos extravasculares podem ser vistos difusamente na derme e/ou na hipoderme. Os neutrófilos produzem grande quantidade de superóxidos e enzimas lisossômicas, aumentando a quimiotaxia e resultando em danos teciduais. Níveis circulantes elevados de TNF-α, IL-1β e IL-8 ativam neutrófilos, aumentando as interações celulares entre neutrófilos e células endoteliais. Foliculite supurativa ou supurativa e granulomatosa, com ou sem vasculite, caracteriza as lesões acneiformes. Lesões purpúricas papulonodulares acrais mostram-se como dermatite linfocítica de interface com exocitose linfocítica, disceratose e infiltrado mononuclear perivascular.

As lesões histológicas extracutâneas lembram as da pele. Alterações renais incluem nefropatia IgA, glomerulonefrite proliferativa focal ou difusa e amiloidose. As lesões pulmonares caracterizam-se por vasculite da artéria pulmonar, às vezes afetando veias e capilares. No sistema nervoso, encontram-se infiltrado linfocítico perivenular e, tardiamente, desmielinização extensa semelhante à da esclerose múltipla.

Doença de Crohn

É doença inflamatória crônica que acomete caracteristicamente o trato digestivo e manifesta-se sobretudo de 20 a 40 anos. Em 30% dos pacientes, as lesões perianais estendem-se às nádegas, ao períneo, à região crural e à parede abdominal. Envolvimento cutâneo é mais comum (80%) quando há acometimento colônico. Comprometimento anogenital pode manifestar-se anos antes da doença gastrointestinal. Na pele, as lesões consistem em eritema, edema, fibroma mole, placas eritematosas e ulcerações. Em 20% dos casos, há associação com aftas. Ocorrem ainda lesões do tipo poliarterite nodosa, vasculite nodular, eritema nodoso, pioderma gangrenoso e baqueteamento dos dedos. Em cerca de 20% dos pacientes, o diagnóstico é feito após o aparecimento das lesões cutâneas. Histologicamente, as lesões perianais, cutâneas, orais e intestinais são semelhantes, consistindo em granulomas sem necrose circundados por células mononucleadas na derme e, às vezes, no subcutâneo.

Pioderma gangrenoso

Inicia-se como pústulas foliculocêntricas (às vezes necróticas) ou nódulos flutuantes que ulceram e têm bordas violáceas necróticas e subminadas, circunscritas e elevadas, com base purulenta ou vegetante. As úlceras são grandes (10 cm ou mais de diâmetro) e dolorosas ou sensíveis e podem persistir por meses a anos. Há quatro formas clínicas principais: ulcerado, bolhoso, pustular e granulomatoso superficial. A doença é mais frequente em adultos, entre 30 e 50 anos, sendo rara na infância. Afeta nádegas, região perianal, cabeça e pescoço. Inicialmente considerado patognomônico da colite ulcerativa, hoje se sabe que se associa, em metade dos casos, a grande variedade de afecções, como doença de Crohn, outras doenças inflamatórias, gamopatia monoclonal e doenças hematológicas, reumatológicas e hepáticas. Pode ocorrer na gravidez, além de acompanhar a síndrome autossômica dominante conhecida como PAPA (*pyogenic sterile arthritis, pyoderma gangrenosum*

and acne). Em 50% dos casos, as lesões surgem em locais de traumatismo (patergia), como cirurgia, sítios de injeção, acupuntura ou picada de insetos. Parece que as lesões devem-se a disfunção imunitária que resulta em vasculite. Histologicamente, o quadro é inespecífico, com úlceras e abscessos. No centro da lesão, há inflamação supurativa necrosante com ulceração, enquanto na periferia existe reação vascular linfocítica, sem fibrina ou necrose. A imunofluorescência direta pode demonstrar IgM e complemento na parede dos vasos na borda da úlcera.

■ Dermatoses metabólicas

Pelagra

Causada por deficiência de ácido nicotínico (niacina, vitamina B_3) ou seu precursor (triptofano), a pelagra caracteriza-se por diarreia crônica, demência e dermatite. Em países subdesenvolvidos, surge por deficiência nutricional. Em países desenvolvidos, aparece em consequência de alcoolismo, condições socioeconômicas de privação, anorexia nervosa, má absorção intestinal, colite por citomegalovírus, doença de Hartnup ou uso de medicamentos, como isoniazida, 6-mercaptopurina e 5-fluoruracila. Na síndrome carcinoide, o triptofano é redirecionado para a síntese de serotonina. As lesões cutâneas ocorrem sobretudo nas regiões expostas à luz solar, mas áreas irritadas do tegumento também podem ser acometidas. Inicialmente, o aspecto é de queimadura solar; mais tarde, a pele torna-se áspera, seca, descamativa e hiperpigmentada (ver Figura 13.4). É bem característico o aspecto semelhante a verniz. As lesões são geralmente simétricas e bem delimitadas. Lesão no pescoço (*colar de Cajal*, Figura 32.15) é bem característica. Microscopicamente, as alterações são inespecíficas. Há hiperemia, edema das papilas e infiltrado de mononucleares na derme; os ceratinócitos são vacuolados. As regiões mais atingidas podem ter hiperceratose, paraceratose focal, acantose moderada e hiperpigmentação. As lesões antigas podem ter aspecto psoriasiforme.

Figura 32.15 Pelagra. Lesão eritematodescamativa em forma de colar no pescoço. (Cortesia do Prof. Ennio Leão, Belo Horizonte-MG.)

Mucinoses

São doenças em que há acúmulo de glicosaminoglicanos ácidos (mucinas), em especial ácido hialurônico e, em menor intensidade, sulfato de condroitina e heparina. Mucinose aparece em várias dermatoses, especialmente paraproteinemia, diabetes melito, tireoidopatias (mixedema pré-tibial) e doenças autoimunes (lúpus eritematoso, dermatomiosite). As mucinoses cutâneas podem ser: (1) primárias, em que o depósito de mucina é a principal característica e causa lesões diversas; (2) secundárias, em que o depósito de mucina é achado histológico isolado. As mucinoses cutâneas primárias são divididas nas formas degenerativo-inflamatória dérmica ou folicular e na forma hamartomatosa-neoplásica (Quadro 32.4).

Mixedema

Mixedema (do grego *myka* = muco) *generalizado* aparece no hipotireoidismo e consiste no acúmulo de substância mucoide nos tecidos, simulando edema. A pele torna-se espessada, seca, pálida e cérea, devido à combinação de edema, anemia e carotenemia; esta última, por defeito na conversão de betacaroteno em vitamina A no fígado, ocorre especialmente nas palmas, plantas e áreas nasolabiais. Nariz alargado e grosso e lábios intumescidos configuram fácies característica, com aspecto inexpressivo. Os cabelos são secos, grossos e frágeis, e as unhas, finas e quebradiças. As glândulas écrinas e sebáceas apresentam redução da secreção, resultando em xerose, ictiose ou eczema aesteatósico. Envolvimento da orofaringe e da laringe leva a voz rouca. Há risco aumentado de hiperlipidemia, podendo resultar em xantoma eruptivo ou tuberoso.

Quadro 32.4 Classificação das mucinoses cutâneas primárias*
Mucinoses degenerativo-inflamatórias
Dérmicas
Escleromixedema (líquen mixedematoso esclerodermiforme generalizado ou mucinose papular)
Variantes localizadas do líquen mixedematoso
Forma papulosa discreta
Mucinose papular persistente acral (vista também em indivíduos infectados pelo HIV)
Mucinose cutânea da infância
Forma nodular
Mucinoses cutâneas autolimitadas
Tipo juvenil
Tipo adulto
Escleredema
Mucinoses associadas a alteração da função da tireoide
Mixedema localizado (pré-tibial)
Mixedema generalizado
Mucinose eritematosa reticulada
Mucinose cutânea do lúpus eritematoso
Mucinose cutânea focal (cisto mixoide)
Miscelânea
Foliculares
Mucinose folicular (Pinkus)
Mucinose folicular semelhante à urticária
Mucinoses hamartomatosas-neoplásicas
Nevo mucinoso
(Angio)mixoma
*Segundo Bolognia JL *et al*., 2011.

Mixedema localizado (*pré-tibial*) caracteriza-se por nódulos ou placas amareladas ou róseo-amareladas, duras, com folículos pilosos proeminentes, quase sempre na face anterior da perna (Figura 32.16 A). A lesão constitui um dos três sinais clássicos (os outros são exoftalmia e sinais acrais) de hipertireoidismo (ver Capítulo 29). O *líquen mixedematoso* manifesta-se por erupção disseminada de pápulas amareladas e moles ou de depósitos circunscritos de mucina na derme. O *cisto mixoide*, impropriamente chamado de cisto sinovial, é lesão nodular cística mole ou flutuante na região dorsal distal das articulações interfalangiana, metacarpofalangiana ou, mais raramente, metatarsofalangiana.

Histologicamente, o mixedema caracteriza-se por depósitos de mucina na derme, em forma de grânulos, filamentos ou massas que separam as fibras colágenas (Figura 32.16 B). As fibras colágenas tornam-se intumescidas e fragmentadas.

Histiocitoses

Compreendem um grupo de doenças proliferativas que compartilham um progenitor celular comum na medula óssea, envolvendo três tipos celulares: células de Langerhans, macrófagos/monócitos e dendrócitos dérmicos (ver também Capítulos 25 e 27). As primeiras são células dendríticas (S-100, CD1a, CD45, CD21 e CD35 positivas) que migram da e para epiderme e atuam, predominantemente, na apresentação de antígenos, enquanto macrófagos/monócitos são células fagocíticas (expressam lisozima, α_1-antitripsina, CD11c, CD14, CD68, HAM56), que migram da ou em direção à derme e possuem propriedades fagocíticas e de apresentação de antígenos. As histiocitoses são entidades fortemente inter-relacionadas, sendo

as de células de Langerhans representantes de um grupo de doenças e as de células não Langerhans de outro. Acredita-se que, dentro de um grupo, as várias desordens sejam fases diferentes do espectro da mesma doença. Muitas das lesões histiocitárias benignas mostram acentuada sobreposição histológica, podendo algumas simular outras. A classificação das histiocitoses depende de aspectos clínicos e de achados histológicos (Quadro 32.5).

Figura 32.16 Mixedema pré-tibial. **A.** Nódulos e placas róseo-amarelados, duros e com folículos pilosos proeminentes na face anterior da perna. **B.** Mucina na derme com metacromasia por azul de toluidina.

Histiocitose de células de Langerhans

Histiocitose de células de Langerhans (HCL), mais comum em homens, caracteriza-se por proliferação de histiócitos dendríticos ou células de Langerhans. Quando surge nos primeiros anos de vida (0 a 2 anos), tem envolvimento visceral potencialmente fatal e apresenta-se como forma disseminada aguda (*doença de Letterer-Siwe*); couro cabeludo, flexuras e tronco são os sítios cutâneos mais comuns, além de lesões viscerais e ossos. Na infância (2 a 6 anos), manifesta-se no couro cabeludo, áreas de flexura, tronco e gengiva, com lesões ósseas, diabetes insípido e exoftalmia; o envolvimento é mais discreto, classificando-se como doença multifocal e crônica (*doença de Hand-Schüller-Christian*). Em crianças maiores (7 a 12 anos) e em adultos, mostra uma ou poucas lesões ósseas, sendo do tipo crônico e focal (*granuloma eosinofílico*). Os melhores indicadores de prognóstico da HCL incluem: (a) idade de início (quanto mais jovem, pior); (b) número de órgãos envolvidos; (c) disfunção do principal órgão afetado. Há três estádios na doença: (1) doença isolada, incluindo um único órgão (granuloma eosinofílico); (2) doença múltipla (doença de Hand-Schüller-Christian); (3) doença sistêmica com disfunção de órgãos (fígado, pulmões, medula óssea etc. – doença de Letterer-Siwe).

Na maioria dos casos da *doença de Letterer-Siwe*, na pele surgem petéquias, pápulas e pústulas ou placas, cobertas de escamas e crostas, de preferência no couro cabeludo, na face e no tronco. Na *doença de Hand-Schüller-Christian*, há acometimento cutâneo em menos de um terço dos casos; as lesões são semelhantes às da doença de Letterer-Siwe, ou aparecem xantoma disseminado, xantelasma ou pigmentação bronzeada. O *granuloma eosinofílico* afeta predominantemente os ossos.

Quadro 32.5 Características clínicas das histiocitoses*

Histiocitoses	Idade usual	Sítios mucocutâneos mais comuns	Outros achados

Histiocitoses de células de Langerhans			
Doença de Letterer-Siwe	0 a 2 anos	Couro cabeludo, áreas de flexura, tronco	Lesões viscerais e ósseas
Doença de Hand-Schüller-Christian	0 a 2 anos	Couro cabeludo, áreas de flexura, tronco e gengiva	Diabetes insípido, lesões ósseas, exoftalmia
Granuloma eosinofílico	2 a 6 anos	Lesões cutâneas raras	Lesões ósseas
Doença de Hashimoto-Pritzker	7 a 12 anos congênita	Lesões disseminadas, localizadas ou únicas	Resolução espontânea
Histiocitoses de células não Langerhans			
Primariamente cutâneas, geralmente de resolução espontânea			
Xantogranuloma juvenil	0 a 2 anos	Cabeça e pescoço > tronco superior > extremidades	Raras lesões oculares, viscerais
Histiocitose cefálica benigna	0 a 3 anos	Face e pescoço > tronco, extremidades	Resolução espontânea
Retículo-histiocitoma de células gigantes	Adultos	Cabeça (lesão solitária)	Nenhum
Histiocitoma eruptivo generalizado	< 4 e 20 a 50 anos	Lesões disseminadas (axial)	Resolução espontânea
Histiocitose de células indeterminadas	Qualquer idade	Lesões disseminadas > face e pescoço	Lesões ósseas e viscerais são incomuns
Primariamente cutâneas, frequentemente persistentes/progressivas			
Xantoma papular	Qualquer idade	Lesões generalizadas poupando flexuras	Nenhum
Histiocitoma nodular progressivo	Qualquer idade	Lesões generalizadas e faciais	Forma progressiva de xantoma papular?
Acometimento sistêmico frequente			
Xantogranuloma necrobiótico	17 a 60 anos	Periorbital > face/tronco/extremidades	Paraproteinemia, doença linfoproliferativa, hepatoesplenomegalia
Retículo-histiocitose multicêntrica	30 a 50 anos	Cabeça, mãos, cotovelos, mucosas	Artrite (destrutiva), em mais de 30% dos casos há neoplasia maligna interna
Doença de Rosai-Dorfman	10 a 30 anos	Pálpebras e área malar	Linfadenopatia maciça, febre, hipergamaglobulinemia; forma limitada à pele
Xantoma disseminado	Qualquer idade	Áreas flexurais a lesões disseminadas > mucosa oral ou nasofaringe	Diabetes insípido
Histiocitoses sistêmicas com acometimento cutâneo raro			
Doença de		Área periorbital, couro	Lesões ósseas, exoftalmia, diabetes insípido,

Erdheim-Chester	Qualquer idade	cabeludo, tronco, extremidades	lesões no coração, SNC, pulmões, rins, adrenais, testículos e retroperitônio
Linfo-histiocitose hemofagocítica		Lesões generalizadas ou acrais	Achados diversos
Primária	0 a 2 anos		
Secundária	Qualquer idade		

*Segundo Bolognia JL *et al*., 2011.

HCL tem etiologia e patogênese desconhecidas. O diagnóstico se confirma pelo achado de histiócitos com grânulos de Birbeck, citoplasma discretamente eosinofílico e núcleo pregueado, lobulado ou reniforme. Tais células são positivas para S-100, PNA (*peptide nuclei acid*) e CD1a (Figura 32.17). Nos linfonodos, pode haver infiltração difusa por células de Langerhans; no fígado, há infiltrado portal; o baço mostra infiltração difusa; nos ossos, há destruição e infiltração difusa associada a fibrose; nos pulmões, o infiltrado envolve alvéolos e forma depósitos peribronquiais e subpleurais.

Xantogranuloma

Xantogranuloma é o tipo mais comum de histiocitose não Langerhans, cujas lesões predominam nos dois primeiros anos de vida. Formam-se nódulos ou placas isolados ou múltiplos, vermelhos ou amarelados, com 0,5 a 1,0 cm, sobretudo na cabeça e no pescoço, seguidos por tronco e membros superiores. Quando as lesões são sistêmicas, envolvimento ocular é frequente. Histologicamente, encontram-se na derme histiócitos com aspecto variado: vacuolados, xantomizados, festonados, oncocíticos ou fusiformes; células gigantes de Touton (células gigantes com núcleos na periferia e citoplasma espumoso) são muito sugestivas de xantogranuloma (Figura 32.18).

Hiperlipidemia

Hiperlipidemia é definida por níveis de colesterol acima de 240 mg/dL ou de triglicerídeos acima de 200 mg/dL. A maioria das pessoas com anormalidades em lipoproteínas não tem lesões cutâneas, mas a presença de xantomas recomenda avaliação laboratorial de lipídeos. *Xantomas*, que são lesões elevadas e constituídas por grupos de macrófagos carregados de lipídeos, podem ser de vários tipos: eruptivo, tendinoso, tuberoso, plano e disseminado. As causas de hiperlipidemia são muitas, podendo ser anormalidades genéticas (familiares), alimentação rica em gorduras ou doenças adquiridas (p. ex., síndrome metabólica, diabetes melito, síndrome nefrótica etc.). *Xantelasma*, também formado por macrófagos vacuolados, consiste em placa amarelada e discretamente elevada nas pálpebras (ver Figura 13.13). Para mais informações sobre distúrbios lipídicos, ver Capítulo 13.

Histologicamente, os xantomas são formados por macrófagos cheios de lipídeos (células xantomizadas), às vezes com células gigantes, algumas do tipo Touton. Xantoma verruciforme, comum nas mucosas gengival e alveolar, forma nódulos papilomatosos e hiperceratóticos. Lesão similar ocorre na pele lesada pelo sol ou com outras inflamações. O quadro histológico lembra o da verruga vulgar, encontrando-se células espumosas entre os cones epiteliais.

Porfiria

Porfiria constitui um grupo de doenças resultantes do excesso de porfirinas ou de seus precursores. Porfirinas são componentes de hemoproteínas, como a hemoglobina; porfirina liga-se ao Fe^{++} para formar o heme. Deficiência de enzimas envolvidas na biossíntese do heme resultam em acúmulo de porfirinas. A maioria das porfirias é hereditária, mas várias outras condições podem agravá-la. A maior parte do heme é sintetizada na medula óssea e no fígado, razão da classificação as porfirias em hepática e eritropoética. Na porfiria cutânea, a radiação ultravioleta atua na porfirina e gera radicais livres, que são os responsáveis pelas lesões.

A porfiria é classificada em: (1) aguda e não aguda; (2) cutânea e não cutânea. Na forma aguda, pode haver crises neurológicas, com risco de morte. As formas cutânas podem ser: (a) porfiria cutânea tarda; (b) protoporfia eritropoética (c) porfiria variegata; (d) coproporfiria hereditária; (e) porfiria eritropoética congênita; (f) porfiria hepatoeritopoética. As formas não cutâneas são: (a) porfiria intermitente aguda; (b) porfiria por deficiência de ALA-desidratase.

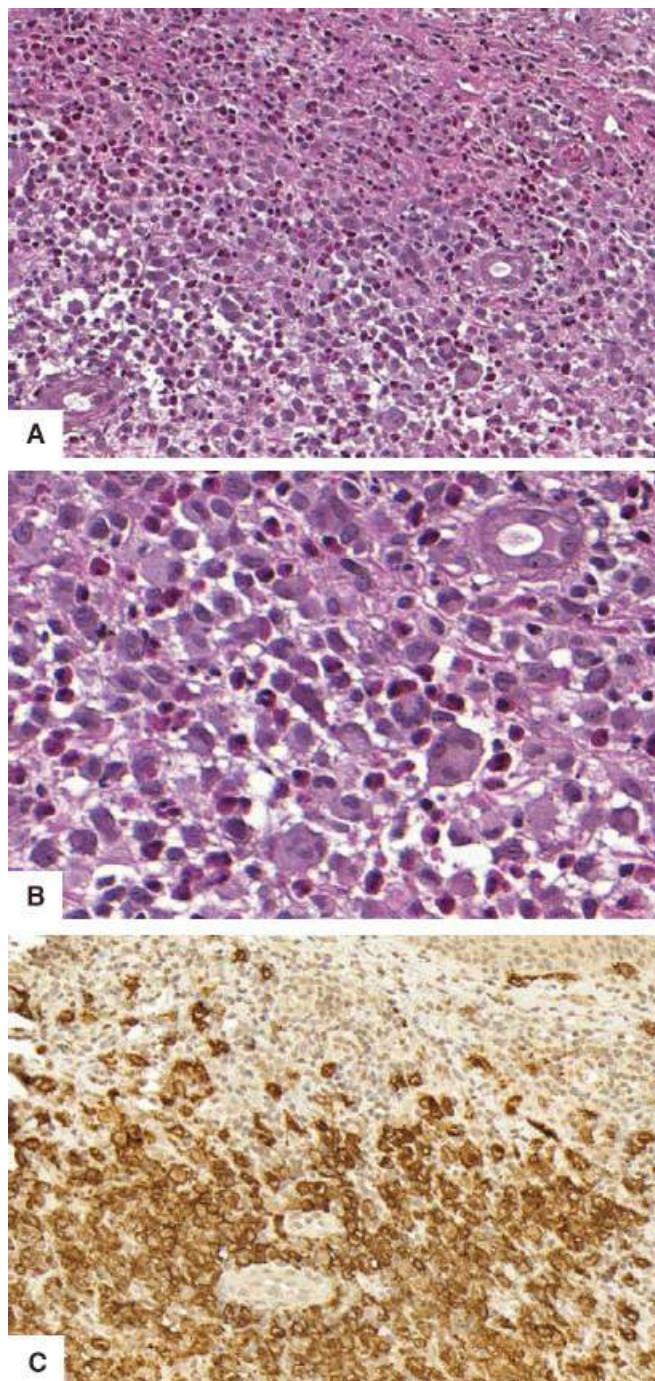



Figura 32.17 Histiocitose de células de Langherhans. **A.** Derme difusamente infiltrada por células mononucleadas, grande número de eosinófilos e algu-mas células gigantes multinucleadas. **B.** Detalhe das células mononuleadas. **C.** CD1a+ nas células mononucleadas.

As lesões cutâneas, que ocorrem apenas em áreas expostas à luz solar, consistem em bolhas que regridem deixando manchas discrômicas anestésicas e cicatrizes às vezes mutilantes; em alguns casos, as lesão são semelhantes a queimadura (Figura 32.19). As bolhas são subepidérmicas; na derme os vasos têm parede espessada.

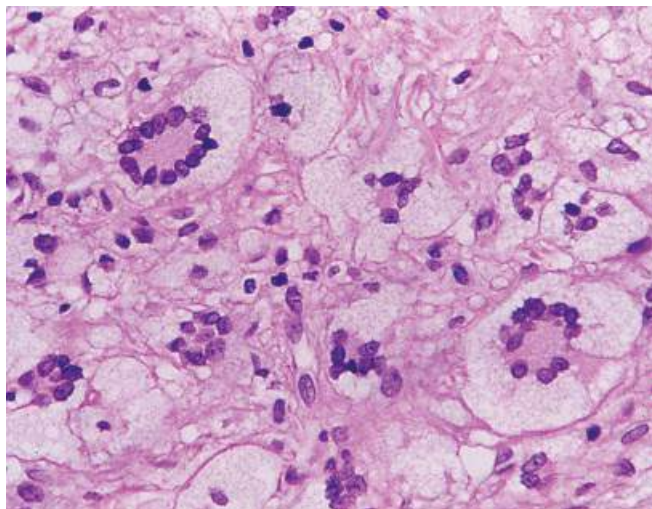



Figura 32.18 Xantogranuloma. Células espumosas e células gigantes de Touton.

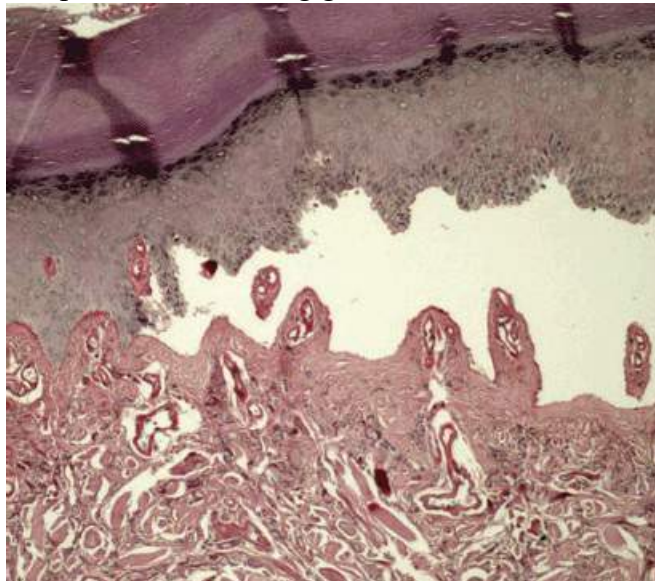



Figura 32.19 Porfiria cutânea tarda. Bolha subepidérmica com assoalho festonado, com a membrana basal na parte dérmica da bolha (PAS).

Amiloidose

Como descrito no Capítulo 6, amiloidose é a doença causada pela deposição da substância amiloide em vários órgãos. A doença, que pode ser primária ou secundária, pode ser generalizada ou afetar somente a pele. Na *amiloidose cutânea primária*, rara, aparecem pápulas cônicas ou achatadas, translúcidas, cor de cera ou pardacentas, geralmente nas pernas (Figura 30.20 A), semelhantes ao líquen plano (amiloidose liquenoide). Os depósitos amiloides localizam-se na derme papilar. Na *amiloidose sistêmica primária*, a substância amiloide deposita-se entre as células musculares, em torno de vasos e no interstício da parede do trato gastrointestinal. A pele é envolvida em 25% dos casos (lesões mucocutâneas são vistas em 30 a 40% dos pacientes); nódulos e placas céreas, púrpura, equimoses, macroglossia e síndrome do túnel do carpo são a apresentação clássica. Na pele, a substância amiloide deposita-se na derme, subcutâneo e parede vascular. Na *amiloidose sistêmica secundária*, que aparece em pacientes com inflamações crônicas (p. ex., tuberculose, hanseníase), doenças caquetizantes, disproteinemias e doenças perdedoras de proteínas, e na *amiloidose associada a hemodiálise*, acometimento cutâneo é raro. *Amiloidose pseudotumoral* aparece como nódulos múltiplos na face, no tronco e nas extremidades. A substância amiloide pode ser vista à coloração de HE (Figura 32.20 B), mas é mais característica na coloração pelo vermelho Congo (Figura 32.20 C), que confere birrefringência esverdeada sob luz polarizada.

Calcinose cutânea

Consiste na deposição de cálcio em tecidos moles, podendo ser distrófica (quando há lesão prévia), metastática (quando há hipercalcemia) ou idiopática (sem causa conhecida). Na calcinose distrófica, a deposição de cálcio ocorre na pele e no subcutâneo, podendo ser localizada (cicatrizes de acne ou outras, necrose do tecido gorduroso, cistos epidérmicos etc.) ou disseminada (como na dermatomiosite, lúpus eritematoso e pseudomixoma elástico). A calcinose cutânea idiopática apresenta-se sob cinco tipos: (a) localizada; nódulo solitário nas extremidades ou na face, em especial nas pálpebras; (b) universal, com deposição de cálcio na pele e no subcutâneo, formando múltiplos nódulos ou placas; (c) dérmica localizada, como nódulo solitário nos dedos e cotovelos, podendo haver lesão na mucosa oral; (d) tumoral, com depósitos extensos na pele e no subcutâneo, predominando em saliências ósseas (quadril, cotovelos e escápulas); (e) escrotal, que aparece em crianças ou

adultos jovens e forma nódulos múltiplos, de tamanhos variados, que liberam material semelhante a giz.

Acantose nigricante (*acanthosis nigricans*)

Trata-se de lesão cutânea associada a dois grupos de doenças: (1) neoplasias malignas variadas, principalmente tumores gastrointestinais, linfomas, carcinoma escamoso e sarcomas. Manifesta-se em geral após 40 anos; (2) doenças benignas (80% dos casos), sobretudo em crianças ou adolescentes. As principais associações são: (a) doença de herança autossômica dominante. As lesões iniciam-se na infância (Figura 32.21 A), predominam em mulheres e afetam a face, os dedos e as flexuras; (b) doenças ou síndromes congênitas, como síndrome de Down (50% destes pacientes), por provável resistência à insulina; (c) distúrbios endócrinos variados, particularmente obesidade e diabetes melito; (d) uso de medicamentos, como ácido nicotínico, glicocorticoides, contraceptivos orais, ácido fólico; (e) reação à insulina.

As lesões cutâneas aparecem como placas aveludadas ou verrucosas, acastanhadas, de preferência em áreas intertriginosas, como axilas, pescoço e regiões inframamária e genital. Histologicamente, encontram-se hiperceratose, papilomatose e acantose discreta, às vezes alternada com atrofia (Figura 32.21 B).

Mílio coloide

Apresenta-se como pápulas arredondadas, amareladas, translúcidas, de 1 a 5 mm; puncionadas, liberam massa gelatinosa. As lesões aparecem sempre em áreas expostas ao sol, como face, pescoço e dorso das mãos. Além de radiação solar, traumatismos e derivados do petróleo são apontados como agentes causais. A forma juvenil, que pode ser familial, é rara e surge antes da puberdade; as lesões predominam na face. A forma adulta é mais comum e prefere homens. As lesões também predominam em áreas expostas ao sol, associando-se a elastose solar. Em ambos os tipos, pode surgir púrpura após traumatismo.

Histologicamente, o achado principal são depósitos de material amorfo, acidófilo e fissurado na derme superficial (Figura 32.22). O material é PAS-positivo e indistinguível da substância amiloide, pois cora-se pelo vermelho Congo e tem coloração esverdeada à luz polarizada.

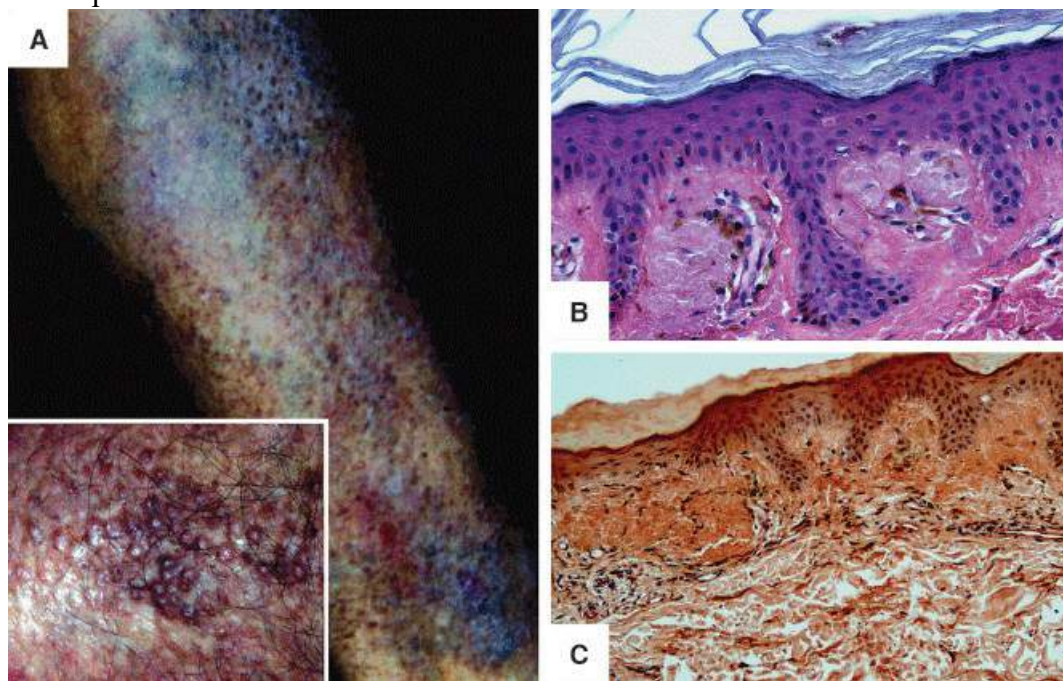



Figura 32.20 Amiloidose. Placas liquenificadas e acastanhadas na região pré-tibial (**A**). Substância amiloide na derme papilar na coloração por HE (**B**) e vermelho Congo (**C**).

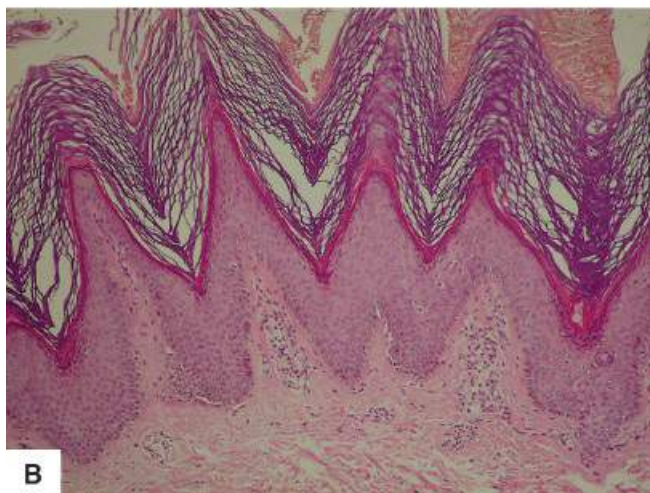



Figura 32.21 Acantose nigricante. **A.** Placas simétricas, aveludadas, acastanhadas, mais exuberantes nas dobras. **B.** Aspecto histológico: hiperceratose, papilomatose e acantose.

Gota

Gota resulta de distúrbio no metabolismo de purinas que leva a aumento dos níveis circulantes de ácido úrico. Hiperuricemia pode resultar de doença que altera o metabolismo de purinas ou ser complicação de inanição, cetoacidose diabética, sarcoidose e, sobretudo, neoplasias malignas em tratamento, pois a destruição celular libera purinas. No início, a doença manifesta-se com surtos de artrite aguda. Mais tarde, ocorre deposição de urato monossódico nas articulações, causando artrite. Simultaneamente, aparecem depósitos de urato no subcutâneo, formando nódulos ou *tofos gotosos* (Figura 32.23), sobretudo nos dedos das mãos e dos pés, tornozelo e hélix. Os nódulos são amarelados e recobertos por pele brilhante, podendo ulcerar e eliminar cristais de urato. Histologicamente, os nódulos são formados por uratos, que formam cristais característicos (depósito amorfo com fendas afiladas) na derme e subcutâneo.

Figura 32.22 Mílio coloide. Massas homogêneas, fissuradas e amorfas de coloide na derme papilar.

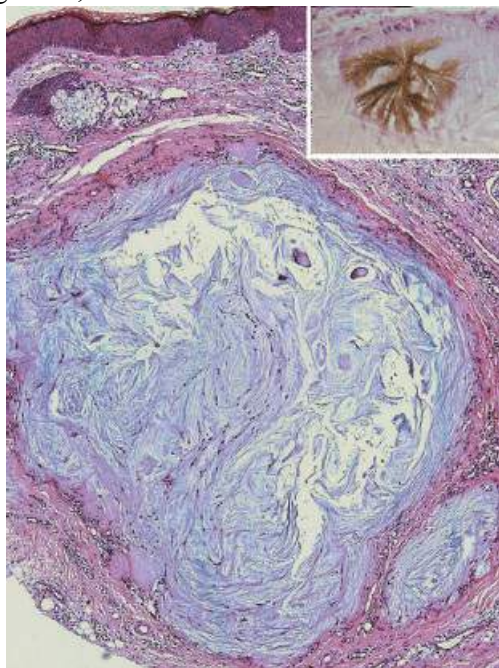



Figura 32.23 Gota. Tofo gotoso. No detalhe, depósito de urato formando cristais.

■ Alterações da pigmentação

Distúrbios da pigmentação ou discromias, localizados ou generalizados, podem resultar de aumento de pigmentos (hipercromia), diminuição (hipocromia) ou falta (acromia). Tais alterações podem ser causadas por agentes químicos ou físicos, distúrbios endócrinos ou nutricionais, inflamações cutâneas de órgãos internos, neoplasias e transtornos genéticos.

Discromias endógenas

Melanodermias

Melanodermia, que significa aumento do conteúdo de melanina na epiderme por maior atividade dos melanócitos, pode ser primária ou acompanhar outras doenças. *Cloasma* (mancha esverdeada) ou *melasma* (mancha negra) são máculas de bordas regulares e precisas, de coloração castanho-clara ou escura, em áreas expostas ao sol; são mais comuns em mulheres e associadas ao uso de cosméticos, substâncias fototóxicas e anticonvulsivantes. Parece haver ligação com hormônios femininos (anticoncepcionais orais, terapia de reposição e gravidez) e exposição ao sol. Histologicamente, há aumento de melanócitos e de melanina nos ceratinócitos, além de melanófagos na derme. *Efélides* são máculas pardacentas circunscritas que surgem na infância e se localizam em regiões expostas ao sol, como a face. Histologicamente, encontra-se pigmentação excessiva dos ceratinócitos. A ação da luz pode ser potencializada por substâncias fotossensibilizadoras (cosméticos, alcatrão etc.). Fotossensibilização pode resultar em vários tipos de melanose.

Melanodermia pode associar-se a doenças internas. Hiperpigmentação da pele e mucosas aparece na doença de Addison, após suprarrenalectomia, no tratamento com corticoides, na síndrome de Cushing e em tumores e hiperplasia das suprarrenais após suprarrenalectomia. A síndrome de Albright caracteriza-se por lesões hipercrômicas, osteíte fibrosa e puberdade precoce em meninas. Na síndrome de Peutz-Jeghers (pólipos hamartomatosos no intestino – Capítulo 22) aparecem manchas pigmentadas nos lábios, na boca e nos dedos. Melanodermia ocorre também em estados carenciais, como avitaminose A,

pelagra, espru e desnutrição crônica. Em todos esses casos, encontram-se aumento de melanina na epiderme e melanófagos na derme.

Pigmentação cutânea aparece também nas hemossideroses e na hemocromatose (ver Capítulo 7).

Leucodermias

Acromia congênita caracteriza o *albinismo*, parcial ou total, que surge em 1:10.000 pessoas e transmite-se como caráter recessivo. O defeito consiste em ausência de tirosinase nas áreas afetadas. Acromia adquirida, de causa desconhecida, denomina-se *vitiligo*, que se manifesta por manchas brancas, irregulares, delimitadas e com hipercromia periférica, geralmente simétrica. Acredita-se tratar de doença multifatorial, alguns casos com predisposição genética. A lesão caracteriza-se por ausência de melanócitos, com perda total da pigmentação.

Leucodermia pode aparecer também em outras condições (p. ex., exposição profissional a antioxidantes) ou associada a outras doenças. Inflamações cutâneas podem causar discromia. Na hanseníase aparecem manchas hipocrômicas na forma indeterminada e eritematopigmentadas na virchowiana; na sífilis, formam-se manchas brancacentas. A inflamação pode atuar como estimuladora de melanócitos, aumentando a produção de melanina, ou levar a esgotamento ou destruição deles (como nas cicatrizes). Na pitiríase versicolor, o fungo produz uma substância que afeta a síntese de melanina.

Discromias exógenas

Argiria, causada pelo acúmulo de prata nos tecidos, confere coloração cinzento-azulada na pele. Os grânulos de prata (negros) depositam-se sobretudo na membrana basal de glândulas sudoríparas. No *crisíase*, por deposição de sais de ouro, a pele exposta ao sol apresenta coloração cinza ou pardacenta. Os grânulos de ouro, refringentes ou brilhantes em campo escuro, localizam-se em especial na parede de vasos sanguíneos. Na *tatuagem*, a pigmentação resulta de substâncias metálicas ou vegetais em cromatóforos ou na derme superficial, onde pode provocar reação do tipo corpo estranho. *Pigmentação carotenoide*, que resulta em pele amarelada, deve-se à ingestão excessiva de alimentos ricos em carotenos ou vitamina A (cenoura, laranja, mamão, abóbora, gema de ovo etc.) (ver também Capítulo 7).

Dermatoses atróficas

Atrofia cutânea, congênita ou adquirida, primária ou secundária, pode ser lesão isolada ou fazer parte de outras doenças. Redução volumétrica e/ou numérica das células pode afetar uma ou mais camadas da epiderme, a derme e os anexos cutâneos.

Atrofias congênitas

Na *displasia ectodérmica congênita*, o desenvolvimento da pele e dos anexos é incompleto, e a pele é fina, lisa, brilhante e seca. A *aplasia congênita* caracteriza-se por perda focal ou difusa da pele, tecido gorduroso e, às vezes, de tecidos profundos. Pode ser isolada ou fazer parte de doença congênita sistêmica. Histologicamente, encontram-se ulceração profunda, tecido de granulação e ausência de anexos. Na *progéria*, estão presentes atrofia da pele e dos anexos, aspecto senil precoce e baixa estatura. Na *síndrome de Rothmund*, existem atrofia cutânea, eritema, telangiectasias e cor pardacenta. Na *poicilodermia congênita de Thompson*, encontra-se catarata juvenil. Na *síndrome de Werner*, que manifesta de 20 a 30 anos, ocorrem atrofia da pele e alterações senis (calvície, alopecia, aterosclerose e osteoporose e, frequentemente, catarata).

Atrofias adquiridas

Na *atrofia senil fisiológica*, a pele torna-se amarelo-pálida, fina, sem brilho, seca, inelástica e às vezes com descamação, além de ficar atravessada por sulcos e rugas e de desprender-se facilmente do tecido subcutâneo, que se encontra reduzido, às vezes formando dobras. Em áreas de traumatismos, associa-se púrpura senil. *Estrias atróficas* são mais comuns no abdome, nas nádegas e nas coxas e aparecem na gravidez (estrias gravídicas), obesidade ou perda de peso, adolescência e corticoterapia. No início, as estrias são vermelho-violáceas e simétricas; mais tarde, tornam-se branco-atróficas e enrugadas. As estrias formam-se por alterações nas fibras colágenas e elásticas e na substância fundamental. Histologicamente, no início encontram-se mastócitos desgranulados, elastose e elastofagocitose por macrófagos ativados. Mais tarde, a epiderme mostra atrofia e retificação dos cones epiteliais; a derme fica reduzida e tem menor quantidade de fibras elásticas. Na *atrofia nervosa*, que ocorre quando há lesão de nervos periféricos, a pele mostra aspecto brilhante e luzidio. A *atrofia idiopática* pode ser difusa ou localizada, acompanhada ou precedida de inflamação.

O *líquen escleroatrófico*, muito mais comum em mulheres idosas, consiste em pápulas achatadas, poligonais, com tendência a confluir e a formar placas apergaminhadas, rugosas e contendo depressões puntiformes e tampões córneos. As lesões localizam-se no pescoço e na nuca ou em correspondência com saliências ósseas. Nos órgãos genitais, é representado pela *balanite xerótica obliterante* e *craurose vulvar* (Figura 32.24 A). As lesões consistem em hiperceratose com tampões córneos foliculares, hipotrofia da camada espinhosa, degeneração hidrópica da camada basal, edema e homogeneização do colágeno e infiltrado inflamatório na derme (Figura 32.24 B).

Degeneração senil, em que a pele sofre atrofia e modificação na cor, ocorre pelo processo fisiológico da senilidade e por exposição prolongada às intempéries (sol, calor, frio e vento), desnutrição prolongada e fatores endócrinos. A pele torna-se fina, inelástica, seca, amarelada, com rugas e sulcos, expondo o aspecto tão característico da *pele senil*, da *pele de marinheiro* e da *pele de fazendeiro*. Os poros podem dilatar-se. Na nuca, a pele mostra-se rugosa e espessa, com sulcos estreitos e profundos, delimitando losangos de dimensões variadas. Além de atrofia da epiderme, notam-se: (1) *transformação basofílica do elástico*, em que as fibras conjuntivas fragmentam-se e formam massas amorfas e basófilas na

coloração de HE; (2) *elastose senil* ou *actínica*, caracterizada por massas de fibras degeneradas, fragmentadas e retorcidas.

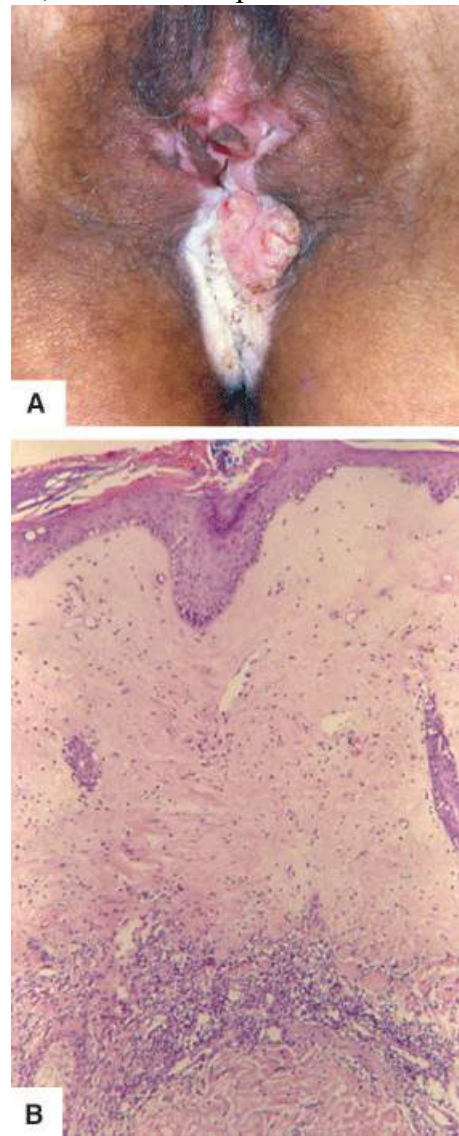



Figura 32.24 Líquen escleroatrófico. **A.** Placas porcelânicas e atróficas na região genital feminina – craurose vulvar. **B.** Hiperceratose, tampão córneo, atrofia e retificação da epiderme; homogeneização do colágeno subepidérmico e infiltrado inflamatório em faixa na derme média.

■ Imunopatias

Lúpus eritematoso

Lúpus eritematoso (LE), doença autoimune causada por autoanticorpos, tem amplo espectro de gravidade, que vai de uma forma benigna que acomete a pele (lúpus eritematoso discoide – LED) até uma enfermidade sistêmica potencialmente fatal (lúpus eritematoso sistêmico – LES); entre os dois polos, existem formas intermediárias e de transição. Na pele, a doença pode manifestar-se como: (a) LE cutâneo agudo (LECA); (b) LE crônico subagudo (LECSA); (c) LE cutâneo crônico (LECC). As variantes do lúpus cutâneo são definidas em parte pela localização e profundidade do infiltrado inflamatório. O LECA envolve primariamente a epiderme e a derme superior, sendo associado geralmente a doença sistêmica. O LECSA acomete primariamente a epiderme e a derme superior, estando associado a autoanticorpos anti-Ro e fotossensibildade; a maioria dos pacientes não tem doença sistêmica evidente. O LED afeta a epiderme, a derme e os anexos, podendo deixar cicatriz; a maioria dos pacientes não mostra doença sistêmica. O LE túmido atinge a derme, mas não há envolvimento anexial. A paniculite lúpica compromete o tecido subcutâneo e pode resultar em cicatrizes deprimidas desfigurantes.

A incidência do LES varia de 1,8 a 7,6 casos/100.000/ano, com prevalência de 14,6 a 50,8 casos/100.000 habitantes. O LES atinge mais mulheres na faixa de 20 a 40 anos (8:1). Na maioria dos estudos, o pico de incidência situa-se entre 20 e 44 anos. Em homens, o pico de incidência ocorre na faixa de 50 a 59 anos.

O LECSA, que corresponde a 7 a 27% dos casos de LE, acomete principalmente mulheres (70%) e brancas (85%). A faixa etária varia de 17 a 67 anos, com idade média de 43,3 anos. Não há dados sobre a prevalência de LECC. A faixa etária mais acometida é de 20 a 40 anos, mas pode ocorrer na infância (< 2%) e acima de 70 anos. As mulheres são mais acometidas (3,4:1,0), especialmente as de cor branca. São conhecidos casos familiais e de ocorrência em gêmeos idênticos.

Diferenças raciais na morbidade e na mortalidade no LE são bem conhecidas. As pacientes negras iniciam a sintomatologia mais cedo do que as brancas. Também as negras mostram lesões discoides mais agressivas, além de

pneumonite lúpica, nefrite, hipocomplementenemia e hiperglobulinemia mais frequentes. Ao lado disso, parece que as negras têm sobrevida menor do que as brancas.

Etiopatogênese

As causas e os mecanismos patogenéticos não estão esclarecidos completamente. Tudo indica que existe associação de predisposição genética, fatores ambientais e desequilíbrio hormonal, especialmente no LES, situação que facilita o surgimento de resposta imunitária alterada; a geração de autoanticorpos e as respostas a eles constituem a anormalidade mais importante na doença. Os principais fatores envolvidos na patogênese do LE estão descritos adiante.

- Predisposição genética. LES é mais frequente em gêmeos idênticos e em parentes de primeiro grau e irmãos. Tudo indica tratar-se de herança poligênica, embora em menos de 5% dos pacientes um único gene possa ser responsabilizado, como ocorre em pessoas com deficiência em frações do complemento
- Complexo principal de histocompatibilidade (MHC). O MHC tem grande importância no LE, pois participa no controle da resposta imunitária. O MHC localiza-se no cromossomo 6, cujos genes codificam três classes de proteínas: antígenos leucocitários humanos classe I (HLA-A, B e C), classe II (HLA-DP, DQ e DR) e classe III, que incluem componentes do complemento (C2, C4A, C4B e fator B), fator de necrose tumoral (TNF-α e β) e proteínas do choque térmico (ver Figura 11.2). Estudos genéticos em pacientes caucasianos com LE mostram que HLA-A1, B8, DR3, DQ2, Dw52 e o haplótipo C4 *null* ancestral são considerados suscetíveis para LECSA. Em vários estudos, existe associação de LECC com HLA-A1, B8, DR3, B7 e DR2
- Deficiência de C2 e C4 do complemento. Redução na atividade do complemento diminui a remoção por macrófagos de autoanticorpos que se formam na doença; deposição de complexos Ag-Ac nos tecidos induz lesões
- Fatores ambientais. Radiação ultravioleta (UV) induz ou exacerba as lesões. De um lado, radiação UV estimula a liberação de IL-1 (pró-inflamatória) por ceratinócitos. De outro, induz apoptose de ceratinócios; moléculas liberadas nesse processo, inclusive DNA, tornam-se imunogênicas (autoantígenos DNA e ribossômico – Ro) Medicamentos. Algumas substâncias desencadeiam quadros clínicos semelhantes aos de LES e LECSA. LES associado a fármacos não costuma apresentar envolvimento cutâneo e está associado a anticorpos anti-histona. LECSA associado a medicamentos tem quadro clínico exuberante e associa-se a anticorpos anti-Ro e anti-La (antirribonucleoproteína citoplasmática). Os principais fármacos envolvidos são procainamida, hidralazina, isoniazida, clorpromazina, fenitoína e minociclina; entre os responsabilizados por LECSA, estão propiltiuracila, hidroclorotiazida, bloqueadores de canais de cálcio, inibidores da enzima conversora de angiotensina, cinarizina e terbinafina. Lúpus induzido por hidralazina, isoniazida e procainamida manifesta-se com polisserosite (efusões pleural e pericárdica), artrite e altos títulos de anticorpos anti-histona; já a penicilamina leva a doença cutânea e renal, com anticorpos anti-DNA nativo Outras substâncias. Aminas aromáticas (hidrazinas) são encontradas tanto em medicamentos (procainamida e hidralazina) como em compostos usados na agricultura, na indústria, em tintura permanente de cabelos e na fumaça do tabaco. Alguns estudos mostram relação dessas aminas com LE. Há evidências de aumento de atividade de LES em fumantes. Tabagismo é fator de risco comprovado para LECC Vírus. À microscopia eletrônica, são encontradas inclusões semelhantes a vírus no endotélio glomerular, na parede vascular e em leucócitos circulantes. Em pacientes com LES, encontram-se títulos elevados de anticorpos contra numerosos vírus. Vírus Epstein-Barr parece implicado na gênese do LE Hormônios. LE é mais comum em mulheres na idade fértil, possivelmente por ação de estrógenos (aumento de estrógenos ocorre também por consumo de leite e carne de animais alimentados com estrógenos sintéticos, contracepção por hormônios e terapia de reposição hormonal). Em pacientes com LES de ambos os gêneros, existe aumento na síntese de α-metabólitos (16α-hidroestrona), que são estrógenos mais potentes. Andrógenos são protetores contra a doença. Aumento de estrógenos e atividade androgênica reduzida, tanto em homens como em mulheres, parecem ser responsáveis por alterações na resposta imunitária. Os estrógenos estimulam a resposta humoral, mediante aumento na formação de linfócitos B e de anticorpos. Alguns estudos mostram a influência da prolactina e do eixo hipotalâmico-hipofisário-suprarrenal na doença; mulheres lúpicas mostram disfunção nesse eixo
- Resposta imunitária. No LE existe ativação policlonal de linfócitos B, responsáveis pela síntese de autoanticorpos. Por outro lado, há redução na atividade supressora de linfócitos T (LT CD8+). Aumento de IL-10 por linfócitos T estimula a proliferação de linfócitos B. IL-12 tem efeito oposto, ou seja, inibidora da resposta humoral. Desequilíbrio na relação IL-10/IL-12 tem papel no LE. Defeito na ação imunossupressora de linfócitos T CD8+ (T supressor) e células *natural killer* (NK) sobre linfócitos B resulta em descontrole na síntese de imunoglobulinas e na formação de autoanticorpos; falta de supressão de linfócitos B é fator de perpetuação da doença.

Em síntese, a patogênese do LE parece envolver agressão à epiderme (p. ex., luz ultravioleta, substâncias químicas) que induz lesão nos ceratinócitos (apoptose, liberação de citocinas pró-inflamatórias). Destruição celular libera moléculas da superfície, do citosol e do núcleo (p. ex., DNA, componentes de ribossomos) que podem sofrer modificações e comportar-se como autoantígenos. Dependendo do perfil de resposta imunitária do hospedeiro (comandada em parte por haplótipos de

MHC), formam-se autoanticorpos (antiDNA, anti-Ro) que se ligam aos seus autoantígenos e formam imunocomplexos nos tecidos de vários órgãos. Deficiência de componentes do complemento diminui a capacidade de remoção desses anticorpos por macrófagos, contribuindo para seu acúmulo nos tecidos. Anormalidades na resposta imunitária, tanto em linfócitos T (redução na capacidade supressora) como B (ativação policlonal) completam o ambiente propício ao surgimento e manutenção da resposta autoimunitária. A Figura 32.25 resume essa sequência de eventos patogenéticos.

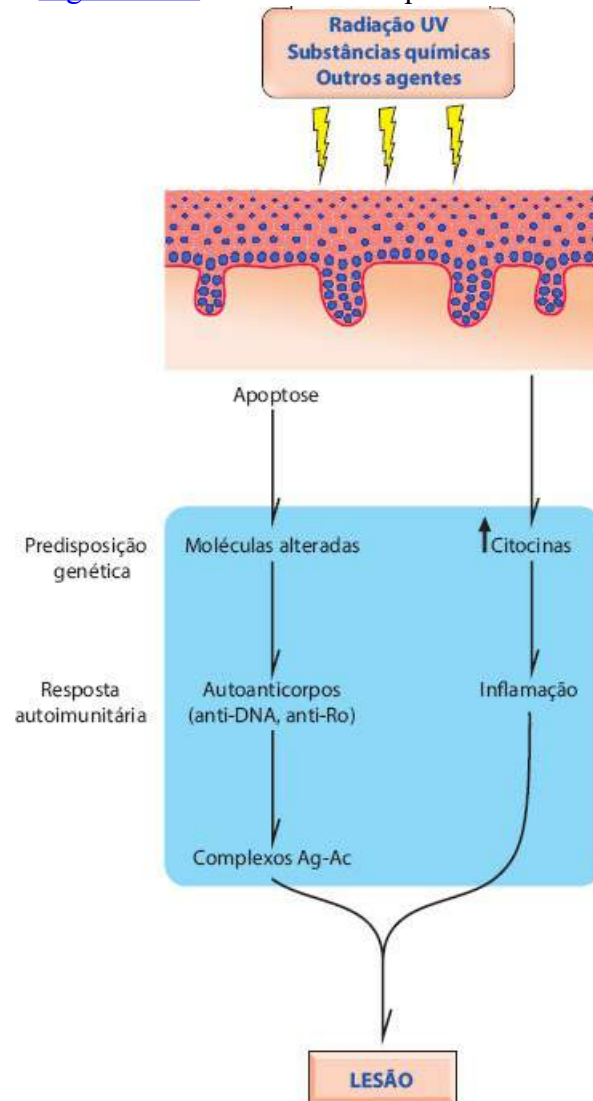



Figura 32.25 Representação esquemática sobre a patogênese do lúpus eritematoso.

Comprometimento cutâneo

O conhecimento das lesões cutâneas no LE ajudam na diferenciação das formas anatomoclínicas da doença e fazem parte dos critérios definidos pela *American Rheumatism Association* (ARA) para o diagnóstico de LES. Estes incluem 11 critérios (sinais e sintomas), sendo quatro mucocutâneos (*rash* malar, *rash* discoide, fotossensibilidade e ulcerações orais). O diagnóstico de LES baseia-se no encontro de pelo menos quatro critérios, que podem estar presentes simultaneamente ou em momentos sucessivos.

▸ **Lúpus eritematoso cutâneo crônico (LECC) ou LE discoide (LED).** Localizado ou generalizado, é a forma clínica mais comum de LE; 1% das formas localizadas e 5% das generalizadas evoluem para LES, em especial em pacientes que apresentam anemia persistente, leucopenia e trombocitopenia. LECC precede 20% dos casos de LES. Clinicamente, o LECC caracteriza-se por placas ou máculas arredondadas e bem delimitadas (daí a denominação discoide), eritematosas, com descamação e atrofia central. A descamação é aderente por causa de tampões córneos nos óstios foliculares. Com a evolução, a borda torna-se eritematodescamativa e o centro, atroficocicatricial. Nas lesões mais antigas, encontram-se telangiectasia e pigmentação residual. As localizações preferenciais são face, sobretudo nas regiões malares e dorso do nariz (configurando a lesão em vespertílio), couro cabeludo, ouvidos, lábios e pescoço. Cerca de 25% dos pacientes com LECC apresentam lesões mucosas, especialmente na mucosa oral. Quando as lesões são disseminadas, podem surgir febre, dores articulares, anemia, leucopenia, trombocitopenia, aumento de gamaglobulina e fator reumatoide. Em 35% dos casos, encontram-se anticorpos antinucleares.

LECC ocorre em todas as raças e acomete mais mulheres após 40 anos. Nas pessoas predispostas, as lesões podem ser induzidas por luz solar, traumatismos físicos (contusões, queimaduras), tensão emocional e frio. Admite-se que por ação desses agentes haja redução na atividade de linfócitos T supressores, o que contribui para o distúrbio imunitário. O LECC

pode apresentar as seguintes variantes:

- ■ LECC verrucoso (2% dos pacientes), que mostra placas ou pápulas verrucosas ou hiperceratóticas, sobretudo na face, couro cabeludo, vermelho dos lábios e membros superiores
- ■ LE túmido, em que se formam pápulas, placas e nódulos eritematosos, edematosos e infiltrados, na face, pescoço e tronco LE folicular, geralmente perioral, que se caracteriza por pápulas eritematosas foliculares discretamente umbilicadas, que sempre deixam sequela atroficocicatricial
- ■ LE rosaceiforme, com lesões papulares ou nodulares, eritematosas, no nariz, na fronte, nas regiões genianas e, às vezes, no mento, associadas a eritema difuso da face e *flushing*
- ■ Lúpus pérnio, ou *chilblain lupus*, que ocorre em 11% dos casos de LECC, exclusivamente em mulheres e nos meses frios; cerca de 15% dos pacientes evoluem para LES. As lesões formam pápulas eritematosas, pruriginosas e dolorosas ou placas e nódulos azul-purpúricos, especialmente no dorso dos dedos das mãos e dos pés. Em geral, as lesões iniciam-se alguns anos após o aparecimento de lesões discoides típicas na face. Esta variante pode ocorrer também em pacientes com LES ou LECSA
- ■ LE bolhoso, em que se formam bolhas na região subepidérmica, por extensa degeneração hidrópica da camada basal
- ■ Síndrome de LE eritema multiforme-símile (síndrome de Rowell), rara, na qual os pacientes, na maioria mulheres, desenvolvem episódios recorrentes de lesões anulares, principalmente nos membros
- ■ LE profundo (paniculite) é uma variante rara que pode se associar a LECC ou LES
- ■ LECC e doença granulomatosa crônica surgem como dermatose LECC-símile em mulheres com doença granulomatosa crônica ligada ao cromossomo X.

Histologicamente, no LECC encontram-se: (a) hiperceratose com rolhas córneas; (b) adelgaçamento ou hiperplasia da camada espinhosa; (c) degeneração hidrópica das células da camada basal; (d) infiltrado inflamatório mononuclear tendendo a arranjo em torno de anexos cutâneos; (e) espessamento da membrana basal (Figura 32.26).

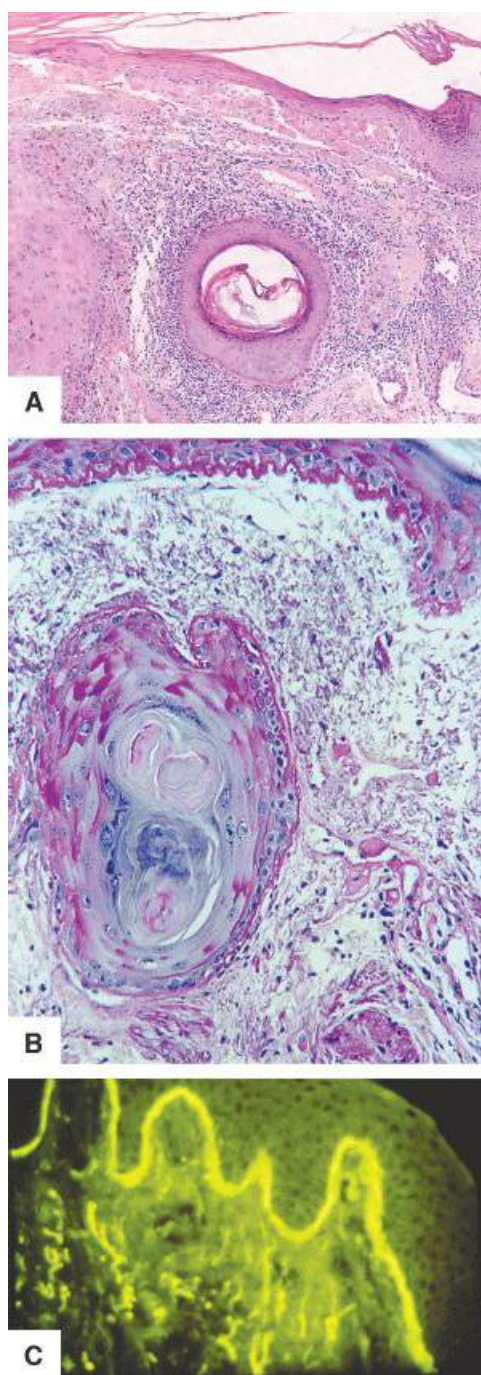



Figura 32.26 Lúpus eritematoso. **A.** HE. **B.** PAS. Tampão córneo folicular, atrofia e retificação da epiderme, degeneração hidrópica da camada basal, infiltrado linfocitário perivascular e perifolicular e espessamento da membrana basal. **C.** Imunofluorescência direta mostrando C3 em faixa homogênea.

▸ **Lúpus eritematoso cutâneo subagudo (LECSA).** Esta forma mostra achados clínicos, sorológicos e genéticos característicos. As lesões são anulares ou papuloescamosas, não cicatriciais. Em 85% dos casos, existe fotossensibilidade acentuada. Anticorpos anti-Ro são característicos de LECSA (70 a 100% dos casos); anticorpos anti-DNA são negativos. As lesões iniciam-se como máculas eritematosas e evoluem para lesões papuloescamosas ou anulares/policíclicas; localizam-se preferencialmente em áreas expostas à luz, como dorso superior, V do decote, ombros e regiões extensoras dos braços e, menos comumente (20%), na face. As lesões curam-se sem cicatrizes, podendo deixar hipocromia ou telangiectasia.

Histologicamente, as lesões são representadas por graus variados de hiperceratose, degeneração hidrópica da camada basal, edema e infiltrado de mononucleares na junção dermoepidérmica, estendendo-se à derme. A degeneração hidrópica pode ser acentuada e causar clivagem na junção dermoepidérmica, resultando em vesículas. A epiderme pode ser discretamente atrófica. Em 60% dos casos, a imunofluorescência direta (IFD) mostra imunodepósitos granulosos (IgM, IgG e/ou IgA) e componentes do complemento ao longo da zona de membrana basal.

As lesões mucosas caracterizam-se por hiperceratose ou paraceratose, alteração vacuolar das células da camada basal e infiltrado de células mononucleadas, difuso ou perivascular; este padrão lembra líquen plano da mucosa oral, do qual deve ser diferenciado. Infiltrado inflamatório mais profundo fala a favor de LE.

▸ **Lúpus erimatoso sistêmico.** Além de lesões cutâneas, o LES acompanha-se de acometimento visceral, podendo ser fatal; os órgãos e as estruturas mais acometidos são pele, rins, articulações, serosas e sistema nervoso. Mais frequente entre

20 e 30 anos e oito vezes mais comum em mulheres, o LES pode evoluir de forma aguda, subaguda ou crônica.

Na pele, acometida em 75 a 88% dos pacientes, a erupção inicia-se comumente na face, com máculas eritematosas ou eritematovioláceas, de limites imprecisos, com certo grau de edema e, raramente, descamação discreta. As lesões tornam-se confluentes e estendem-se às extremidades e ao tronco. Às vezes, há lesões eruptivas purpúricas e vesiculares. Podem ocorrer alopecia difusa e ulcerações na pele, cavidade oral e nasofaringe, além de fotossensibilidade e fenômeno de Raynaud.

As manifestações cutâneas, designadas *lúpus eritematoso cutâneo agudo* (LECA), podem ser localizadas ou generalizadas. A lesão localizada clássica, em asa de borboleta, apresenta-se como edema e eritema confluentes nas regiões malares e que se estendem à pirâmide nasal, poupando os sulcos nasolabiais. Lesões são frequentes no V do decote e na fronte. Pode haver edema facial acentuado. Em alguns pacientes, as lesões são unilaterais; em outros, iniciam-se como máculas ou pápulas discretas com tendência a confluir e a tornar-se hiperceratóticas, bilateralmente. A forma generalizada é rara e caracteriza-se por erupção exantemática ou morbiliforme disseminada. As lesões do LECA são muito fotossensíveis e podem durar horas a semanas. Em geral, não deixam cicatrizes, mas podem resultar em hipercromia em pessoas de pele escura. É possível a concomitância de lesões de LECA na face e de LECSA em outras áreas do corpo. Pode haver também ulcerações nas mucosas nasal e oral, sobretudo no palato duro. Dor é variável. O *lúpus eritematoso sistêmico bolhoso* é uma forma rara de LES que se caracteriza por bolha subepidérmica adquirida, não cicatricial, tanto em áreas exposas quanto cobertas.

No quadro histológico do LECA, pode haver envolvimento predominante da epiderme e da derme superficial, onde são vistos ceratinócitos isolados, edema, infiltrado de mononucleares na derme superior, depósito fibrinoide no tecido conjuntivo e vasodilatação com extravasamento de hemácias; edema na derme superior e degeneração hidrópica da camada basal são evidentes. Em casos mais agressivos, encontra-se quadro de necrólise epidérmica-símile. As lesões mucosas são similares às da pele. O quadro histológico das lesões cutâneas no LES é idêntico ao do LED.

Os sinais e sintomas gerais de LES incluem febre irregular, anorexia, vômitos, diarreia, mal-estar, fraqueza, dores articulares e musculares, esplenomegalia e linfadenopatia. Nas serosas, podem-se encontrar pericardite, peritonite, pleurite ou polisserosite. Distúrbios gastrointestinais, como hemorragia, hepatite lúpica e arterite mesentérica, podem ser encontrados. Acometimento renal, que é frequente, pode causar hipertensão arterial, albuminúria, hematúria, cilindrúria e alterações das provas funcionais (ver Capítulo 17). Outros achados são leucopenia, trombocitopenia e hipergamaglobulinemia. Em geral, as lesões internas precedem as manifestações cutâneas que, ocasionalmente, podem estar ausentes. Existe ainda uma forma subaguda, com lesões cutâneas do mesmo tipo da forma aguda, com sintomas gerais, acometimento interno menos pronunciado, evolução mais longa e prognóstico mais favorável.

Sorologicamente, encontram-se anticorpos circulantes antinucleares e anticitoplasmáticos. Os *anticorpos antinucleares* são demonstrados por imunofluorescência indireta, sendo quase sempre positivos na doença em atividade. As formas mais graves mostram tendência a títulos mais altos. Correlação clinicopatológica faz-se pelos padrões de imunofluorescência encontrados: (a) padrão homogêneo, mais comum e menos específico, também ocorre na artrite reumatoide e na esclerose sistêmica, tendo importância no LES quando em títulos acima de 1:160; (b) padrão nuclear periférico correlaciona-se a LES grave, indicando possível comprometimento renal; (c) padrão nucleolar indica a existência de anticorpo anti-RNA nucleolar, correlacionando-se à esclerose sistêmica; (d) padrão salpicado é encontrado na esclerose sistêmica e na doença de Raynaud; (e) padrão reticulado é observado no lúpus eritematoso, mas não na artrite reumatoide. Os anticorpos antiantígenos solúveis de extração nuclear (ENA) compreendem as frações Sm (proteína nuclear solúvel), específica de LES de evolução clínica mais favorável, e RNP (ribonucleoproteína), relacionada com a doença mista do tecido conjuntivo, sendo rara no LES.

Anticorpos anticitoplasmáticos, anti-Ro (antirribossomos) e anti-La (antirribonucleoproteína citoplasmática) têm especificidade menor. No LES ativo, encontram-se ainda baixa do complemento sérico, hipergamaglobulinemia, aumento da hemossedimentação e eventual positividade do VDRL.

▸ **Lúpus eritematoso neonatal.** Trata-se de entidade clínica rara em que autoanticorpos maternos são transferidos para o feto através da placenta, o que resulta em lesões cutâneas ou associadas a manifestações sistêmicas, com destaque para bloqueio cardíaco congênito. Os anticorpos associados são anti-Ro, anti-La e, raramente, anti-U1-RNP. O risco de uma mãe portadora de anticorpos anti-Ro ter um filho afetado é de 1%. Mães que tiveram um filho com LEN têm aproximadamente 25% de chance de ter outro filho acometido. Cerca de 40% das mães são assintomáticas ao nascimento da criança. Em média, um ano e meio após o nascimento de criança com LEN cerca de 50% das mães desenvolvem alguma doença do tecido conjuntivo.

As manifestações clínicas surgem após a 6ª semana de vida. As lesões mais comuns aparecem preferencialmente na face, sobretudo na região periocular (olho de coruja). A doença afeta também o couro cabeludo, braços, tronco, pernas e virilhas. As lesões morfológicas são idênticas às do LECSA em adultos. As lesões tendem a cicatrizar em torno do sexto mês, quando também desaparecem os anticorpos no sangue. LEN é a causa principal de bloqueio cardíaco em recém-nascidos, que pode ser diagnosticado entre a 18ª e a 24ª semanas de gestação. A mortalidade fetal é de 20%; a maioria das crianças que sobrevivem (70%) necessita marca-passo.

Dermatomiosite

Representa a associação de polimiosite com dermatite. As lesões cutâneas consistem em áreas bem delimitadas de

eritema e edema, que simulam lúpus eritematoso, ou em placas vermelho-azuladas e descamativas, de preferência na face, no pescoço, tórax e braço ou em correspondência com eminências ósseas. Dermatomiosite ocorre em qualquer idade, particularmente entre 40 e 60 anos e antes de 10 anos. Não há predomínio de gênero. A etiologia não é conhecida. Em crianças, é considerada vasculite associada a fatores imunitários, enquanto em adultos muitas vezes acompanha neoplasias malignas (30%). Há casos induzidos por medicamentos (penicilina, penicilamina, sulfonamida e isoniazida). Relação com vírus é admitida por alguns autores.

Os músculos adquirem consistência pastosa e sofrem fraqueza progressiva, havendo dores musculares vagas. Acometimento dos músculos esofágicos, diafragmáticos e intercostais pode causar disfagia e dispneia. A evolução pode ser aguda e fatal, em algumas semanas, ou prolongada e crônica, com involução acompanhada de atrofia, fibrose da pele e dos músculos e hiperpigmentação cutânea, assemelhando-se à esclerose sistêmica.

Os critérios para o diagnóstico incluem: (1) fraqueza muscular proximal nos membros, flexores anteriores do pescoço, esôfago e músculos da respiração; (2) biópsia muscular compatível; (3) elevação sérica de enzimas musculoesqueléticas; (4) alterações eletromiográficas; (5) *rash* cutâneo.

As alterações histológicas de lesões recentes da pele podem ser de dermatite inespecífica ou assemelhar-se às do lúpus eritematoso subagudo. As lesões antigas mostram espessamento, homogeneização e esclerose do colágeno e espessamento da parede vascular, como na esclerodermia. Há ainda paniculite inespecífica, que pode seguir-se de fibrose e calcificação. O diagnóstico específico só pode ser feito por avaliação das lesões musculares (ver Capítulo 28).

Vários anticorpos contra antígenos nucleares é encontrada em 35 a 40% dos pacientes. O anticorpo PM-1 (PM-Scl) tem correlação estreita com polimiosite e sobreposição polimiosite/esclerodermia; Ku é marcador para esclerodermatomiosite; o anticorpo PA-1 correlaciona-se com polimiosite, artrite e alveolite fibrosante; Mi-2 associa-se a dermatomiosite.

Esclerose sistêmica

Esclerose sistêmica, também chamada *esclerodermia*, caracteriza-se por neoformação conjuntiva excessiva em vários órgãos, em consequência de reação autoimunitária. A doença, que pode ser localizada ou generalizada, acomete preferencialmente a pele, mas afeta também trato gastrointestinal, músculos esqueléticos, coração, pulmões e rins. Na *forma localizada* (*morfeia*), as lesões são limitadas a poucas regiões (p. ex., mãos, antebraço e face) e iniciam-se como áreas edematosas, vermelho-foscas ou eritematovioláceas que se tornam progressivamente enduradas e cor de marfim, lisas e brilhantes. Na periferia das lesões em atividade, forma-se halo violáceo característico. As lesões assumem dimensões e formas variadas, daí as várias denominações: esclerodermia em placas, a mais comum, morfeia bolhosa, esclerodermia em faixa ou linear, morfeia generalizada e esclerodermia subcutânea. Na *forma generalizada*, há acometimento difuso da pele e de órgãos internos. Há duas variantes: (1) esclerose sistêmica cutânea limitada, associada a anticorpo anticentrômero; (2) esclerose sistêmica difusa, associada aos anticorpos anti-Scl-70 (anti-DNA topoisomerase) e RNA polimerase III. Com o evoluir da doença, a pele e o subcutâneo tornam-se duros e aderentes aos planos subjacentes, dificultando os movimentos. Às vezes, há discromias focais ou difusas e ulcerações em correspondência com saliências ósseas. As lesões localizam-se sobretudo na face e na parte distal das extremidades e podem associar-se ao fenômeno de Raynaud. Como se trata de doença sistêmica, os pacientes apresentam ainda sinais e sintomas do acometimento de órgãos internos (disfagia, dor abdominal, obstrução intestinal, hipertensão pulmonar, proteinúria e insuficiência renal).

Embora não se conheça a sua causa, admite-se que a doença resulte de reação autoimunitária que compromete pequenos vasos e leva a neoformação conjuntiva em vários órgãos. Linfócitos T CD4+ no infiltrado inflamatório liberam citocinas, incluindo TGF-β e IL-13, que estimulam a síntese de colágeno. Arteríolas e capilares dos dedos são frequentemente afetados na doença, possivelmente por agressão endotelial, cujo agente agressor também é desconhecido. Lesão endotelial repetida causa alterações na parede vascular, resultando em estreitamento da luz e isquemia. Neoformação conjuntiva excessiva é uma das características principais da doença e parece resultar de estimulação persistente da síntese de colágeno por citocinas inflamatórias ou, segundo alguns estudos, por defeito em fibroblastos.

Histologicamente, nas lesões recentes o colágeno aparece intumescido, homogeneizado e edemaciado. Nas lesões antigas, há intenso espessamento de toda a derme (Figura 32.27 A) e parte da hipoderme por aumento das fibras colágenas. As glândulas sudoríparas são hipotróficas e aparecem em posição mais alta, em virtude da colageneização da porção superficial da hipoderme. As glândulas sebáceas e os folículos pilosos estão muitas vezes ausentes ou apresentam-se atróficos. As paredes de vênulas e arteríolas da derme são espessadas, e a luz diminuída ou obliterada (Figura 32.27 B). Há também compressão dos músculos eretores dos pelos (Figura 32.27 C). As fibras elásticas estão fragmentadas, aglutinadas ou diminuídas. Fibroblastos são escassos, e reação inflamatória é em geral discreta. Melanóforos em número variável são encontrados na derme. A epiderme é normal ou atrófica, e a camada basal pode conter excesso de melanina. Anticorpos antinucleares séricos sugerem a natureza autoimune da doença.

Doença mista do tecido conjuntivo

Trata-se de entidade clínica em que os pacientes apresentam sobreposição de sinais e sintomas de esclerose sistêmica, LES e polimiosite/dermatomiosite. Os critérios para o diagnóstico baseiam-se em achados sorológicos (títulos anti-RNP > 1:1.600 por hemaglutinação ou equivalente por outro método) e clínicos (edema das mãos, sinovite, miosite comprovada por

biópsia ou elevação de creatinofosfocinase (CPK), fenômeno de Raynaud e acroesclerose). Para o diagnóstico, são necessários sorologia positiva e três ou mais achados clínicos.

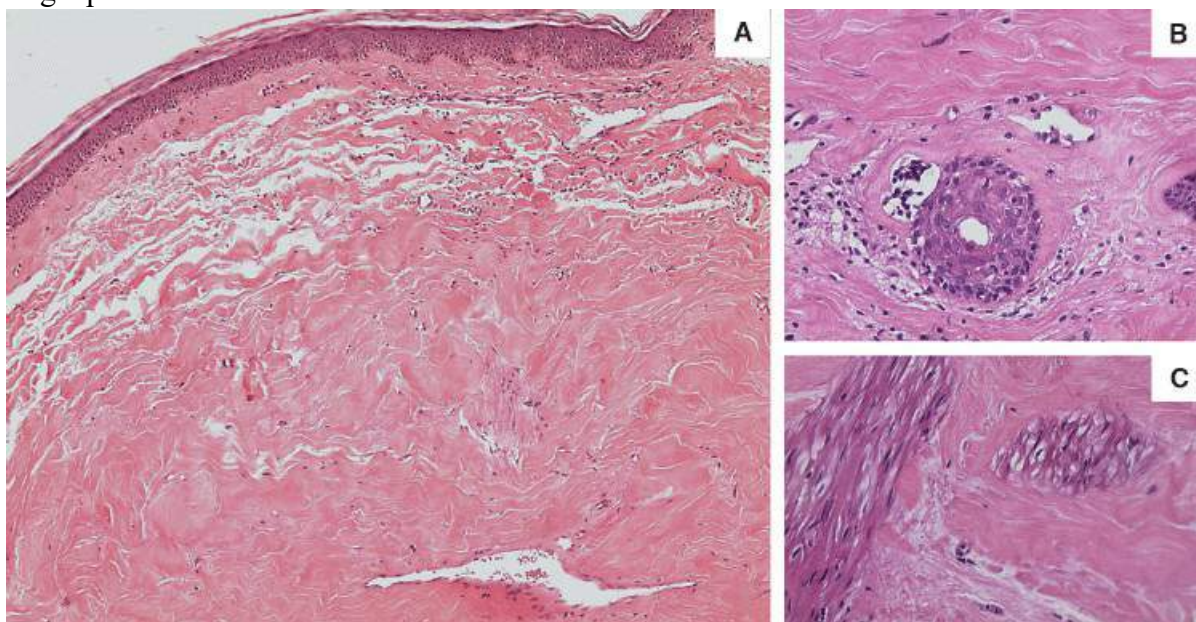



Figura 32.27 Esclerodermia. Espessamento intenso do colágeno da derme (**A**), com enclausuramento de vaso (**B**) e músculo eretor do pelo (**C**).

A doença manifesta-se por *fenômeno de Raynaud* (vasoconstrição de artérias e arteríolas, geralmente nos dedos, que provoca palidez ou cianose), poliartralgia, artrite, edema das mãos (os dedos assumem o aspecto de "salsicha"), além de hipomotilidade esofágica, miopatia inflamatória proximal e alterações pulmonares. Em 85% dos casos, o fenômeno de Raynaud precede as outras manifestações, associando-se a mialgias e fadiga. Em 50% dos pacientes, surgem lesões que simulam LE. Doença renal é menos frequente, enquanto pneumopatia é mais prevalente do que no LES. Sinais e sintomas adicionais incluem os encontrados no LE, esclerodermia ou dermatomiosite. A doença tem melhor prognóstico do que nas demais do grupo (é fatal em apenas 7% dos casos), provavelmente porque nela não se formam anticorpos anti-DNA, que parecem condicionar quadro mais grave.

A etiologia e a patogênese da doença são desconhecidas (pode surgir após exposição ao cloreto de vinil). Associação com um alótipo de imunoglobulina (Gm) e aumento da frequência de HLA-DR4 nos doentes com poliartrite têm sido observados. Em geral, os pacientes são linfopênicos, com diminuição de linfócitos T e aumento de linfócitos B. A maioria dos pacientes tem anticorpos antiproteína ribonuclear U1 (U1RNP).

As lesões cutâneas são semelhantes às do lúpus eritematoso. Na miopatia da musculatura proximal, observam-se degeneração das fibras musculares e infiltrado linfoplasmocitário perivascular. Tanto na pele lesada quanto na sadia, há deposição de IgG nos núcleos das células epidérmicas e em faixa na zona da membrana basal, com aspecto pontilhado, representando ligação *in vivo* do anticorpo anti-U1RNP.

Anticorpos antinucleares são encontrados em títulos superiores a 1:1.000, com padrão salpicado, e anticorpos anti-RNP, em títulos superiores a 1:1.000.000, presentes tanto na fase ativa quanto na de remissão. Raramente, são detectados anticorpos anti-Sm, anticorpos anti-DNA nativo e células LE. Na doença mista do tecido conjuntivo, o antígeno nuclear solúvel na saliva (extraível) é sensível à ribonuclease, enquanto o encontrado no LES é resistente.

Paniculites

As paniculites compreendem um grupo de afecções que, embora de etiologia, evolução e prognóstico diversos, determinam alterações no tecido subcutâneo histologicamente muito semelhantes, o que justifica o seu estudo em conjunto. A classificação das paniculites baseia-se em diferenças no acometimento dos lóbulos de gordura e dos septos interlobulares. Para a correta avaliação do caso, deve-se ter uma biópsia adequada, representativa da profundidade do tecido. Por outro lado, deve-se lembrar que as lesões são dinâmicas, iniciando com uma fase inflamatória e acometimento vascular variável, seguida de fagocitose da gordura com reação granulomatosa mais ou menos evidente, chegando à fibrose. Assim, as paniculites subdividem-se em paniculites predominantemente septais, paniculites lobulares e paniculites mistas, septaislobulares (Quadro 32.6).

O tecido subcutâneo mostra repertório limitado de respostas às diversas agressões. Necrose gordurosa é manifestação comum a muitas paniculites e, por isso, tem considerável sobreposição histológica. Necrose lipofágica gordurosa é o tipo mais comum, sendo alteração secundária a muitas paniculites; caracteriza-se por infiltrado lobular de macrófagos, células xantomizadas e células gigantes do tipo corpo estranho, quase sempre formando granuloma. O tecido subcutâneo pode também ser envolvido secundariamente em outras doenças. Em vasculites, micoses profundas, metástases tumorais ou após cirurgia ou radioterapia, pode haver acometimento do subcutâneo.

Doença de Weber-Christian

Caracteriza-se por crises recorrentes de febre associadas a nódulos subcutâneos dolorosos, especialmente nas extremidades, que correspondem a paniculite não supurativa que se cura com cicatriz deprimida. A pele suprajacente é eritematosa ou eritematoviolácea. A doença afeta especialmente mulheres brancas e jovens, predominando as lesões nas extremidades inferiores. Alguns doentes apresentam artrite, artralgia e mialgia. Uma variante sistêmica acomete intestinos, mesentério, pulmões, coração e rins, podendo ser fatal. Microscopicamente, encontra-se paniculite lobular que evolui em três fases. Na fase inicial, de eritema e enduração clínica, há inflamação aguda nos lóbulos, com predominância de neutrófilos, associada a degeneração das células gordurosas. Na fase seguinte, o infiltrado lobular mostra predomínio de macrófagos, com alguns linfócitos e plasmócitos; os macrófagos podem apresentar aspecto espumoso, e às vezes são multinucleados. Na terceira fase, as lesões, deprimidas e enduradas, são constituídas por fibroblastos, linfócitos dispersos e raros plasmócitos. Tais alterações são encontradas em muitas paniculites e, portanto, são inespecíficas. Fora o interesse histórico, a denominação doença de Weber-Christian deve ser substituído por entidades mais específicas.

Quadro 32.6 Classificação das paniculites*
Paniculites predominantemente septais
Eritema nodoso
Eritema nodoso migratório (paniculite nodular migratória subcutânea)
Paniculite da morfeia/esclerodermia
Paniculite por deficiência de α_1-antitripsina
Paniculites lobulares e mistas septais-lobulares
Com vasculite acometendo grandes vasos do subcutâneo
Eritema endurado (vasculite nodular)
Com necrose como achado precoce
Paniculite pancreática
Com espaços em forma de agulha no interior de adipócitos
Esclerema neonatal
Necrose adiposa do recém-nascido
Paniculite pós-esteroides
Associadas a doença do tecido conjuntivo
Lúpus profundo (paniculite lúpica)
Dermatomiosite
Paniculites lipodistróficas
Lipoatrofia
Lipo-hipertrofia
Paniculites traumáticas
Paniculite pelo frio (paniculite do picolé, doença de Haxthausen)
Lipogranuloma esclerosante
Paniculite por outras substâncias injetáveis
Paniculite por traumatismo contuso
Lipodermatoesclerose
Paniculites infecciosas
Paniculites por neoplasias malignas

Paniculite citofágica histiocítica/espectro de linfoma de células T semelhante à paniculite subcutânea
Infiltrados subcutâneos malignos
*Segundo Bolognia JL *et al.*, 2011.

Eritema nodoso

Trata-se mais de uma síndrome, pois é entidade com sinais e sintomas próprios associados a muitas causas. A lesão acomete adultos jovens, com grande predileção por mulheres (9:1). Eritema nodoso aparece em diversas infecções (estreptococos, clamídias, vírus, fungos), colite ulcerativa, doença de Crohn, doença de Behçet, neoplasias malignas, doenças granulomatosas, uso de medicamenos (sulfanilamidas) ou após vacina diftérica. A patogênese é desconhecida, sendo provável que represente reação de hipersensibilidade retardada (tipo III). Eritema nodoso migratório relaciona-se com gravidez, uso de anticoncepcionais orais, infecções estreptocócicas e doenças da tireoide.

Clinicamente, manifesta-se com nódulos subcutâneos eritematosos, dolorosos e simétricos, sobretudo na região pré-tibial. Febre, artralgia e mal-estar podem estar presentes. Na *forma aguda,* surgem nódulos vermelho-violáceos, dolorosos e salientes, em geral na face anterior das pernas. As lesões regridem em algumas semanas. Na *forma crônica,* há um ou mais nódulos subcutâneos, unilaterais e no terço inferior das pernas, às vezes sensíveis. Os nódulos, que evoluem para placas que tendem a clarear-se no centro, duram meses ou anos.

Histologicamente, encontra-se paniculite com espessamento dos septos por edema e infiltrado inflamatório, inicialmente de neutrófilos e mais tarde de mononucleares, às vezes com células gigantes e eosinófilos; o infiltrado invade a periferia dos lóbulos. Hemorragia é frequente.

Eritema endurado

Eritema endurado consiste em lesões indolores ou discretamente dolorosas, crônicas, causadas por infiltração profunda do subcutâneo, no terço inferior das pernas, em especial nas panturrilhas. A infiltração estende-se à superfície e forma placas eritematonodulares que frequentemente ulceram e se curam com cicatrizes atróficas e hiperpigmentadas. Recorrências são precipitadas pelo frio. A lesão associa-se a tuberculose, a outras infecções (nocárdia, vírus da hepatite C) ou a medicamentos (p. ex., propiltiouracila). Admite-se que a lesão resulte de hipersensibilidade retardada (tipo IV). Mulheres jovens ou adultas são mais acometidas. Quando associado à tuberculose, a lesão desaparece após tratamento antituberculoso.

Histologicamente, encontram-se alterações septais, lobulares e vasculite. Os septos mostram-se alargados e cronicamente inflamados. Nas veias e vênulas, encontra-se infiltrado inflamatório de neutrófilos, linfócitos e macrófagos, às vezes com trombose e necrose da parede; pode haver granulomas. Nos lóbulos, há infiltrado inflamatório com neutrófilos, linfócitos, macrófagos e, frequentemente, granulomas com células gigantes.

Poliarterite nodosa

Poliarterite nodosa (PAN) é doença inflamatória que envolve artérias de médio e pequeno calibres. A pele é acometida em 10 a 30% dos casos. Além da forma clássica, existe uma forma localizada, a poliarterite nodosa cutânea. A doença afeta predominantemente adultos. A lesão cutânea característica consiste em nódulo dérmico ou hipodérmico que pode se cobrir de vesículas e bolhas e sofrer necrose, formando úlcera. Os nódulos podem confluir, formando placas. Outras manifestações incluem livedo reticular, úlceras, nódulos subcutâneos e gangrena. Manifestações sistêmicas incluem febre, artralgias, parestesias, dor abdominal, orquite e hipertensão renovascular. A variante cutânea tem evolução crônica e mais benigna, podendo acompanhar-se de febre, mialgia, artralgia e neuropatia periférica. Infecção pelo vírus da hepatite B parece desencadear a doença em 7% dos casos de PAN clássica. A PAN cutânea associa-se a outras infecções, como estreptococcias (especialmente em crianças), parvovírus B19 e HIV. PAN clássica e cutânea podem acompanhar-se de doença inflamatória intestinal, LES e febre familiar do Mediterrâneo. Na pele, o quadro histológico é semelhante ao dos demais órgãos e consiste em infiltrado inflamatório geralmente transmural na parede arterial, muitas vezes com necrose fibrinoide e trombos (ver Capítulo 16). Na sequência, surge fibrose, às vezes formando nódulos, com obstrução progressiva da luz e lesões isquêmicas no território irrigado.

Doenças granulomatosas não infecciosas

Sarcoidose

Sarcoidose é doença granulomatosa sistêmica, sem causa conhecida, que acomete vários órgãos, sobretudo os pulmões, além de linfonodos e olhos. A pele é afetada em 20 a 35% dos casos e pode ser o primeiro sinal clínico da doença. A doença acomete mais mulheres, nas faixas de 25 a 35 e 45 a 65 anos.

As lesões parecem resultar de desregulação na resposta imunitária, cujo estímulo inicial não é conhecido. Embora microrganismos tenham sido implicados, não há comprovação da etiologia infecciosa. Nos locais afetados, há acúmulo de linfócitos, sobretudo LT CD4+, que liberam citocinas de padrão Th1 (pró-inflamatórias), sobretudo IFN-γ e IL-2, que induzem resposta inflamatória, inclusive com formação de granulomas. Além disso, existe hipergamaglobulinemia policolonal em resposta à estimulação de linfócitos T.

Na pele, a doença manifesta-se como placas e pápulas vermelho-acastanhadas, raramente anulares, na face, lábios, região

cervical, tronco e extremidades, muitas vezes simétricas. Uma variante é o *lúpus pérnio*, que se apresenta com lesões papulonodulares e em placas em áreas mais afetadas pelo frio (nariz, orelhas e bochechas) e se associa a comprometimento pulmonar em 75% dos casos e do trato respiratório superior em 50%.

Histologicamente, as lesões são representadas por granulomas formados por linfócitos, células epitelioides e células gigantes; necrose é muito rara. Tardiamente, surge proliferação fibrosa, formando cicatrizes. As células gigantes podem conter corpos asteroides (inclusões estreladas no citoplasma) ou corpos de Schaumann (concreções laminadas).

Granuloma anular

Manifesta-se com pápulas ou nódulos duros, róseos ou da cor normal da pele, que tendem a coalescer, expandir e formar lesões anulares, com bordas elevadas e centro deprimido (Figura 32.28 A). Traumatismos, picada de insetos, teste cutâneo tuberculínico, exposição solar, puvoterapia e infecções virais são apontados como fatores causais. Histologicamente, encontram-se na derme áreas de transformação do colágeno, que aparece homogeneizado e intensamente eosinofílico, cercadas de infiltrado de macrófagos, linfócitos e fibroblastos em arranjo radiado. Há ainda aumento de ácido hialurônico (Figura 32.28 B).

Em crianças, existe uma variedade de *granuloma anular hipodérmico* semelhante ao da doença reumática e ao nódulo reumatoide, porém sem história nem alterações laboratoriais de doença reumática. Há relato da lesão em áreas de resolução de herpes-zóster e associação com necrobiose lipoídica, sarcoidose e AIDS.

Necrobiose lipoídica

De etiologia desconhecida e muito mais comum em mulheres (75%), tem forte associação com diabetes melito (15 a 65% dos pacientes são diabéticos). A lesão consiste em transformação das fibras colágenas e deposição secundária de lipídeos. Clinicamente, a doença manifesta-se por placas bem delimitadas, amareladas no centro e violáceas na periferia, podendo ulcerar após traumatismo, preferencialmente na face anterior da tíbia (Figura 32.29 A).

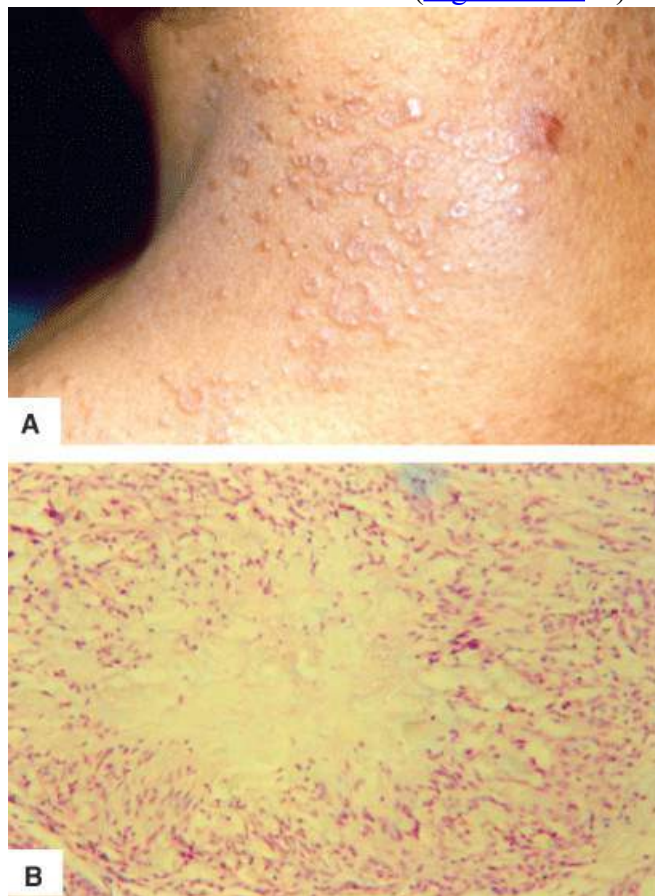



Figura 32.28 Granuloma anular. **A.** Pápulas da cor da pele em arranjos anula-res, com bordas elevadas e centro deprimido. **B.** Área de degeneração necrobiótica do colágeno com reação histiocitária em paliçada na periferia.

Microscopicamente, na derme encontram-se alterações necrobióticas e granulomas. Necrobiose aparece como material amorfo e anuclear (Figura 32.29 B). Na região adjacente, nota-se tentativa de regeneração, surgindo fibras colágenas jovens com aspecto desordenado. Há ainda infiltrado de mononucleares, fibroblastos e células epitelioides, às vezes com arranjo em paliçada. Fornam-se ainda células gigantes e esboço de granulomas. Em colorações para lipídeos, observam-se grânulos lipídicos extracelulares nas áreas de necrobiose.

Nódulo reumatoide

Mais comum em homens e entre 40 e 50 anos, nódulo reumatoide é encontrado em cerca de 30% dos pacientes com artrite reumatoide. O nódulo é subcutâneo, único ou múltiplo, e mede 1 a 3 cm; forma-se especialmente em regiões de traumatismo ou em pontos de pressão (cotovelo, mãos, tornozelo). Além da artrite reumatoide, aparece também na doença

reumática e, raramente, no lúpus eritematoso sistêmico. A lesão parece envolver imunocomplexos, pois se detectam IgG e IgM na parede dos vasos sanguíneos adjacentes. A lesão é constituída por foco central de transformação fibrinoide das fibras colágenas (necrobiose), tendo, na periferia, infiltrado de macrófagos em paliçada; nas áreas de necrose, há também depósitos de lipídeos. Na região adjacente, encontram-se infiltrado de mononucleares, proliferação vascular e fibrose. Nos nódulos jovens da artrite reumatoide e nos da doença reumática, predomina a reação inflamatória, enquanto alterações degenerativas e proliferativas são comuns nos nódulos mais antigos da artrite reumatoide.

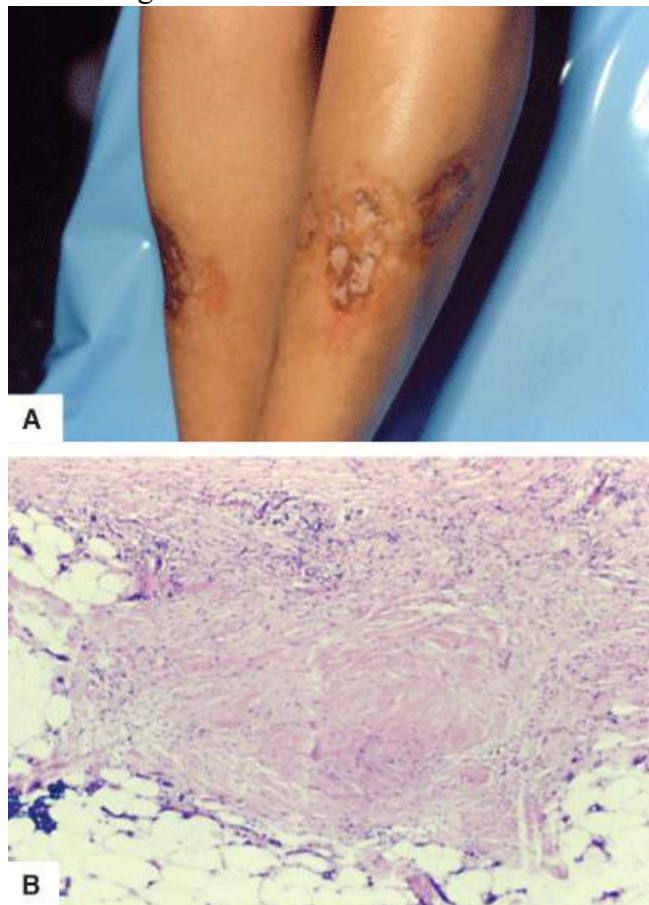



Figura 32.29 Necrobiose lipoídica. **A.** Placas amareladas e atróficas, com periferia violácea. **B.** Extensa área de necrobiose do colágeno na derme inferior.

Granuloma de corpo estranho

Substâncias estranhas injetadas ou implantadas na pele (material de sutura, óleos, sílica, berílio etc.) ou que provêm do próprio organismo (cristais de urato na gota, cálcio em vários processos, ceratina e sebo de cistos epidérmicos rompidos) podem causar reação inflamatória granulomatosa. No *granuloma de sutura*, encontram-se fragmentos de fios de seda ou de náilon, que aparecem como fibras homogêneas e refringentes bem destacadas. No *parafinoma* e no *oleoma*, o granuloma tem aparência de queijo suíço pelas cavidades que representam os espaços ocupados pelas substâncias oleosas, dissolvidas na preparação do corte histológico. Por fagocitose de lipídeos, formam-se macrófagos espumosos. No *granuloma da sílica* (por penetração, na pele, de terra, areia, cascalho ou vidro), aparece granuloma semelhante ao da sarcoidose. Partículas cristalinas, incolores, espiculadas, que à luz polarizada aparecem birrefringentes, são encontradas em gigantócitos ou livres no estroma. O *granuloma de berílio* resulta de ferimentos com bulbo de luz fluorescente, que é revestido de óxido de berílio. Observam-se áreas de necrobiose envolvidas por granulomas. O mineral pode ser demonstrado por análise espectrográfica. O *granuloma de zircônio* é produzido por descorantes e cremes que contêm lactato e óxido de zircônio. O *siliconoma* é formado por injeção de silicone líquido. O *granuloma de talco* é causado por contaminação de feridas cirúrgicas. O *granuloma da tatuagem* é provocado por metais vários (mercúrio, cromo, cobalto) contidos nos pigmentos.

Queilite granulomatosa

Trata-se de dermatose de etiologia obscura, com predisposição familial, que se caracteriza por edema crônico e períodos de recorrência aguda, em um ou ambos os lábios (Figura 32.30 A), muitas vezes associada a língua plicada e paralisia facial. Aparecem ainda gengivas hipertróficas, macroglossia e edema da área malar e das pálpebras. Edema crônico da vulva ou do prepúcio é considerado o correspondente da queilite granulomatosa nesses locais. Histologicamente, encontram-se granulomas tuberculoides ou infiltrado linfoplasmocitário que pode se estender ao tecido muscular (Figura 32.30 B) e aos linfonodos. A lesão parece ser resposta granulomatosa a uma infecção ou alteração degenerativa secundária a linfestase.

Dermatoses inflamatórias foliculares

Acne vulgar

Trata-se de afeção bastante comum, sobretudo em adolescentes. Apesar de em geral constituir lesão banal, em cerca de 35% dos casos requer tratamento devido ao grau de acometimento. Não há predisposição racial ou por gênero. Contudo, homens têm casos mais agressivos do que mulheres, refletindo o papel de andrógenos no processo. Algumas vezes, as lesões podem ser desfigurantes, embora mesmo casos mais brandos possam levar a sofrimento psíquico em virtude da fase da vida em que as lesões são mais comuns.

Figura 32.30 Queilite granulomatosa. **A.** Edema crônico com espessamento do lábio superior. **B.** Granulomas junto ao tecido muscular.

Acne prefere áreas seborreicas, ou seja, face (nariz e fronte), tórax anterior e dorso superior. As lesões caracterizam-se por pápulas eritematosas, pústulas, cistos ou abscessos, com comedões abertos ou fechados. Os folículos sebáceos estão dilatados e mostram pelos velares. Manipulação das lesões pode levar a escoriações, facilitando o surgimento de cicatrizes e hiperpigmentação pós-inflamatória. Alguns pacientes podem apresentar lesões papulonodulares múltiplas que drenam material purulento (acne conglobada), acometendo, nos casos mais graves, nádegas, área crural e dorso. Indivíduos de cor negra têm doença menos agressiva, mas apresentam cicatrizes queloidianas mais frequentemente.

A etiopatogênese da acne é em parte desconhecida; certamente, é multifatorial. No início, os ductos das glândulas sebáceas sofrem hiperceratose, aumento da secreção sebácea e colonização por *Propionibacterium acnes*, resultando em processo inflamatório. Com isso, há liberação de IL-1α e TNF-β por ceratinócitos e linfócitos T. Há proliferação de ceratinócitos e redução da apoptose, com hipergranulose e formação de tampão córneo que bloqueia o folículo (microcomedão). Ácidos graxos irritantes liberados por ação do *P. acnes* parecem atuar na gênese da inflamação. Andrógenos circulantes parecem ter importância no aparecimento da acne vulgar, pois a lesão é mais frequente na puberdade, quando os níveis desses hormônios estão elevados. Andrógenos estimulam diretamente a secreção sebácea e o crescimento de pelos. Hipersecreção de andrógenos ou aumento de atividade da 5α-redutase podem contribuir para a lesão. É também possível haver acentuação da sensibilidade da unidade pilossebácea a níveis normais de andrógenos séricos. Níveis elevados de andrógenos são encontrados em mulheres com ovário policístico e quando existe hiperfunção das suprarrenais. Além disso, em alguns indivíduos parece haver aumento da resposta aos hormônios. Receptores de andrógenos são demonstrados no núcleo de ceratinócitos, no epitélio das glândulas sebáceas, na bainha externa dos pelos, nas glândulas sudoríparas, em fibroblastos e em células musculares lisas e endoteliais. Em homens, acne grave correlaciona-se com os níveis de cortisol, enquanto em mulheres há relação direta com aumento dos níveis de testosterona e de sulfato de deidroepiandrosterona, além

do cortisol. Várias substâncias podem levar a manifestações acneicas, como anticoncepcionais orais, lítio, isoniazida, corticosteroides, ciclosporina A, esteroides anabólicos, vitaminas do complexo B e várias substâncias tópicas (coaltar, óleos minerais, cosméticos etc.).

No comedão precoce (aberto, em comunicação com o exterior), o óstio folicular é dilatado ou estreito e tem hiperceratose infundibular; mais abaixo, existe coluna de material sebáceo contendo microrganismos. No comedão fechado, o orifício folicular tem calibre normal mas não mantém comunicação com o exterior. Além desses achados, há discreto infiltrado inflamatório mononuclear perivascular, na derme adjacente ao folículo. Mais tarde e com a ruptura do folículo, surge inflamação dérmica aguda, que corresponde a pústula quando na derme superior e a nódulo se na derme profunda. Inicialmente, predominam neutrófilos, evoluindo para reação granulomatosa do tipo corpo estranho. Nos casos mais graves, podem formar-se abscessos, cistos e fístulas. O processo resulta em cicatriz, às vezes com formação de queloide.

Cloracne

É a acne por halogênicos (cloro, bromo e iodo), que surge como manifestação cutânea de intoxicação sistêmica por halogenados aromáticos. Caracteriza-se por hiperceratose folicular e comedão sem inflamação. A lesão pode associar-se a mílio ou cisto epidermoide de inclusão. As lesões são encontradas nas regiões malares, pós-auriculares, dorso dos pés, pênis, escroto, axilas e, em casos mais intensos, no dorso e no tronco. Pode haver acometimento sistêmico, com manifestações de hepatotoxicidade, neuropatia periférica, sinais neurológicos, bronquite persistente, glicemia alterada e porfiria hepática. A lesão inicial consiste na formação do comedão; posteriormente, surgem metaplasia de glândulas sebáceas e formação de mílio e cistos. Associa-se processo inflamatório discreto.

Acne necrótica

É rara e caracteriza-se por pápulas foliculares eritematosas, sensíveis, recorrentes e pruriginosas. As lesões evoluem com ulceração central e curam-se deixando cicatriz varioliforme. As regiões temporal e interescapular, nariz, fronte, bochechas e tronco superior são as mais acometidas. *Staphylococcus aureus* e *P. acnes* são implicados na sua etiologia. Fatores desencadeantes parecem ser estresse e manipulação local. Em lesões precoces, têm-se edema da derme superior e discreto infiltrado linfocitário perivascular e perifolicular; associam-se espongiose e apoptose na bainha externa do folículo. Não se formam comedões. Com a progressão, surge necrose do folículo e da epiderme suprajacente. Em lesões crônicas, há perda do folículo.

Acne fulminante

Própria de adolescentes masculinos, é doença sistêmica, rara e de causa desconhecida em que as lesões de acne vulgar transformam-se, de modo repentino, em placas e nódulos inflamatórios múltiplos e sensíveis na face, no pescoço, tórax superior e dorso; na sequência, surge necrose que resulta em cicatrizes desfigurantes. Manifestações sistêmicas incluem artralgia, mialgia, hepatoesplenomegalia e edema das articulações. Pode haver febre, tremores, anemia, cefaleia, perda de peso e leucocitose. Histologicamente, encontram-se destruição folicular e das glândulas sebáceas, com necrose da epiderme e ulceração; os vasos são hialinizados e trombosados e surge hemorragia. O infiltrado inflamatório é de mono e polimorfonucleares. Depósitos lineares de IgM e fibrina são vistos na zona da membrana basal.

Acne rosácea

Mais comum em mulheres e entre a quarta e a sexta décadas, é doença recorrente, com predileção pela face. Inicialmente, surge eritema; mais tarde, o eritema torna-se persistente e aparecem telangiectasias. Na fase seguinte, formam-se pápulas e pústulas e, finalmente, intumescimento desfigurante do nariz, o *rinofima*. Este caracteriza-se por linfedema persistente e hipertrofia das glândulas sebáceas. Os olhos são envolvidos com frequência e mostram sensação de corpo estranho ou queimação. Rosácea fulminante é rara, tendo os pacientes quadro grave de eritema e grandes nódulos faciais e fístulas.

A patogênese é desconhecida, mas aponta participação de citocinas e de outros mediadores inflamatórios. Erupção eritematosa facial pode ser provocada por grande número de agentes físicos e transtornos psicológicos. O quadro histológico é de infiltrado de mononucleares perivascular e perifolicular, associado a edema e telangiectasia. Algumas pápulas podem ter inflamação granulomatosa (rosácea granulomatosa) associada a lesão folicular. No rinofima, as glândulas sebáceas estão aumentadas em tamanho e número; o infundíbulo folicular está dilatado por detritos de ceratinócitos; na derme superior, há infiltrado de mononucleares, dilatação de capilares e fibrose com perda de glândulas sebáceas na fase tardia.

Pseudofoliculite

É doença frequente que afeta indivíduos com cabelos do tipo ulotríquio, que tendem a encurvar-se. Predomina em homens negros. A lesão associa-se ao ato de barbear, que leva ao crescimento inadequado dos pelos; pode surgir também em mulheres hirsutas ou nas pernas e virilhas pelo hábito de depilação. Formam-se pápulas ou nódulos foliculares, da cor da pele ou eritematosos, deixando hiperpigmentação pós-inflamatória nas áreas barbeadas da face e do pescoço. Pode também formar pústulas e ocorrer infecção secundária. Cabelos encarnados podem ser vistos. Histologicamente, encontram-se infiltrado de neutrófilos com abscesso intraepidérmico na fase precoce e, tardiamente, reação granulomatosa do tipo corpo estranho. Nas lesões crônicas, forma-se reação cicatricial.

■ Doenças bacterianas

Piodermites

Piodermites são infecções cutâneas causadas por bactérias produtoras de pus, particularmente estafilococos, que compõem a microbiota normal da pele e que, em certas condições, tornam-se patogênicas. Os fatores predisponentes são de ordens constitucional e local. Os constitucionais são diabetes, obesidade, anemia, discrasias sanguíneas, focos de infecção interna, caquexia e certos medicamentos (p. ex., corticosteroides). Os fatores locais incluem fricção, calor, sudorese excessiva, higiene precária, contato com óleos e graxas, cosméticos, medicação tópica, queimaduras, picada de insetos, escabiose, abrasões e dermatoses não piogênicas. As piodermites podem ser primárias ou secundárias.

Infecções piogênicas *primárias* aparecem na pele normal, são causadas por único organismo e têm aspectos morfológicos característicos. As *secundárias* surgem como complicação de outra dermatose ou instalam-se em pele previamente lesada, seguem curso variável, sendo muitas vezes difícil avaliar o papel da bactéria invasora. Infecções secundárias desenvolvem-se em muitas dermatoses preexistentes, como ferimentos, abrasões, úlceras, queimaduras, eczemas, infecções fúngicas ou virais e erupções por medicamentos. As infecções primárias são causadas sobretudo por estafilococos coagulase-positivos e/ou por estreptococos beta-hemolíticos, enquanto nas afecções secundárias, além desses microrganismos, encontram-se bactérias Gram-negativas, como *P. vulgaris*, *Pseudomonas aeruginosa* e *E. coli*. Estafilococos instalam-se de preferência na desembocadura dos folículos pilossebáceos e das glândulas sudoríparas, têm ação citostática nítida, causam necrose e determinam formação de pus (p. ex., furúnculo). Estreptococos localizam-se habitualmente na epiderme, têm ação serostática e produzem toxinas eritrógenas que determinam lesão bolhosa (p. ex., impetigo contagioso) ou eritrodermia escarlatiniforme. A mera colonização de organismos patogênicos nas lesões não indica a existência de infecção ativa, que não pode ser diagnosticada apenas por cultura. Deve haver prova de que o hospedeiro foi lesado de algum modo, sendo a melhor evidência local a formação de pus.

Além dos mecanismos de defesa habituais da pele, como integridade da camada córnea, pH baixo (5,5), ácidos graxos insaturados da secreção sebácea com propriedades antibacterianas, relativa sequidão e efeito supressor de cepas bacterianas sobre outros microrganismos, a resposta imunitária do hospedeiro é muito importante no processo. O padrão de citocinas, além de comandar a reação inflamatória, tem vários efeitos. Fator de necrose tumoral (TNF-α) aumenta a síntese de proteínas de fase aguda e de fibrinogênio pelo fígado, ativa o sistema da coagulação por ação no endotélio vascular, favorece a diminuição da pressão sanguínea e reduz a contratilidade do miocárdio, podendo contribuir para choque séptico. Citocinas promovem febre (IL-1), síntese de proteínas de fase aguda (IL-6) e quimiotaxia de leucócitos (IL-8). Em respostas cutâneas a infecções sistêmicas, podem surgir vasculites por êmbolos bacterianos ou por reações de hipersensibilidade, como na meningococcemia e no eritema nodoso por estreptococos.

Piodermites primárias

Foliculite é uma infecção subaguda ou crônica do folículo pilossebáceo, causada geralmente por estafilococos. Uso de banheiras de hidromassagem e banhos quentes são associados classicamente à foliculite por *Pseudomonas*. Há quatro formas clínicas: (1) *impetigo folicular* é uma foliculite caracterizada por pústula subcórnea na abertura do folículo pilo-sebáceo; o infiltrado é de neutrófilos; (2) *foliculite da barba*. Trata-se de foliculite e perifoliculite crônicas, com infiltrado de mononucleares; às vezes, há células gigantes em torno de remanescentes de glândulas sebáceas destruídas; (3) *furúnculo* é uma foliculite profunda com perifoliculite caracterizada por supuração necrosante e destruição do folículo pilossebáceo; (4) *antraz*, é uma coleção ou fusão de furúnculos, constituída por múltiplos trajetos fistulosos na superfície cutânea.

Periporite caracteriza-se por pústulas intraepidérmicas, na desembocadura dos ductos excretores das glândulas sudoríparas, no tronco e nas nádegas de crianças. A maior amplitude dos poros sudoríparos em lactentes, em contraste com o escasso desenvolvimento dos folículos pilossebáceos, explica essa preferência da infecção, que constitui ponto de partida para abscessos múltiplos no lactente.

Impetigo contagioso manifesta-se por bolhopústulas que logo se rompem, formando crostas. Em recém-nascidos, as lesões são persistentes e representadas por eritema ou bolhas subcórneas contendo fibrina, neutrófilos e alguns linfócitos. Impetigo estreptocócico pode preceder glomerulonefrite aguda, eritema nodoso ou eritema multiforme.

No **impetigo bolhoso**, causado pelo *Staphylococcus aureus* fago II, formam-se vesículas de até 2,0 cm, com conteúdo claro, que depois são cobertas por crosta seropurulenta.

O **ectima** caracteriza-se por bolhas sobre base eritematosa que logo se transformam em lesões ulcerocrostosas, sobretudo nas pernas. *S. pyogenes* é a causa mais frequente. As lesões são semelhantes às do impetigo, mas há perda da epiderme, edema e infiltrado inflamatório intenso na derme. *Ectima gangrenoso* é complicação de septicemia por *Pseudomonas aeruginosa* que ocorre em indivíduos imunossuprimidos. As lesões iniciam-se como máculas indolores, eritematosas, enduradas, bolhosas e pustulosas; em seguida, sofrem gangrena. As áreas mais acometidas são os glúteos, a região perineal e os membros. A mortalidade é alta.

A **erisipela** é infecção aguda, localizada, causada principalmente por *S. pyogenes* (grupo A), caracterizada por placas edematosas vermelho-escuras bem delimitadas, discretamente elevadas, sensíveis ou dolorosas, quentes, às vezes com vesículas e bolhas, de preferência nas pernas, na face e nas mãos. Associam-se febre e tremores. Linfangite e linfadenite são comuns. A lesão pode progredir para pústula, ulceração e necrose; se envolve a fáscia subjacente e músculo, pode resultar em

fasciite necrosante.

Celulite é similar à erisipela, mas tende a envolver os tecidos profundos. É mais frequente nas pernas, como complicação de *tinea pedis* ou linfedema crônico; outros fatores de risco incluem diabetes melito, leucemia, pós-safenectomia e doença vascular periférica. Indivíduos com pele seca são mais suscetíveis. A lesão caracteriza-se por eritema em expansão, envolvimento de vasos linfáticos e, como na erisipela, resulta em edema, às vezes associado a vesículas. Infecção dos vasos linfáticos parece explicar os episódios recorrentes. Traumatismo mínimo pode ser fator desencadeante. *S. pyogenes* é a bactéria mais implicada. Histologicamente, tanto a erisipela como a celulite mostram edema e vasos linfáticos dilatados na derme. Há infiltração neutrofílica difusa, geralmente perivascular. Na fase tardia, surgem linfócitos, macrófagos e tecido de granulação na derme profunda e edema na região subepidérmica. Vesículas e bolhas são subepidérmicas.

A **paroníquia** (*pioníquia*) é a infecção estafilocócica ou estreptocócica de dobras ungueais, que se tornam edemaciadas, eritematosas e dolorosas; pode ser o ponto de partida do *panarício*. Às vezes, formam-se pequenos abscessos na matriz ungueal que ocasionam lesões na lâmina ungueal (*oníquia piogênica*).

Síndrome estafilocócica da pele escaldada

De evolução aguda, é mais comum em recém-nascidos e crianças abaixo de cinco anos ou adultos. A lesão é considerada parte do espectro de infecções estafilocócicas mediadas por toxinas, que incluem o impetigo bolhoso e a síndrome do choque tóxico. A doença tem início abrupto com eritema difuso e febre. Formam-se grandes bolhas flácidas repletas de fluido claro que se rompem rapidamente e originam extensas áreas de erosão circundadas por retalhos da epiderme destacada. O sinal de Nikolsky é positivo. Conjuntivite é frequente. Em crianças, é fatal em menos de 4% dos casos; em adultos, o prognóstico é pior, com índice de mortalidade em torno de 50%. A morte correlaciona-se à doença preexistente ou à terapia imunossupressiva instituída. A melhora é facilitada por antibioticoterapia antiestafilocócica e por cuidados com o balanço hidroeletrolítico.

A doença é causada pela ação de toxina esfoliativa produzida pelo *S. aureus* grupo II, fago tipo 71, embora fagos dos tipos 3A, 3B, 3C e 55 sejam também implicados. Em geral, o foco infeccioso é representado por otites, conjuntivites e infecção de áreas outras que não a pele. A bactéria produz uma toxina epidermolítica (exfoliatina) com dois tipos antigênicos: toxinas esfoliativas A (ETA) e B (ETB). Por meio de infecção estafilocócica de mucosas ou feridas cirúrgicas, as toxinas penetram na circulação (toxemia) e produzem lesão generalizada na pele, conhecida como *síndrome da pele escaldada*. A intensidade é determinada pela rapidez com que as toxinas são metabolizadas e excretadas nos rins e pela existência de anticorpos contra elas. Se a infecção estafilocócica ocorre diretamente na pele, local de liberação da toxina, surge impetigo bolhoso. Histologicamente, encontra-se clivagem extensa na camada granulosa; algumas células acantolíticas podem estar presentes. Toxinas epidermolíticas atuam como proteases séricas e ligam-se à desmogleína 1, molécula de adesão desmossômica, levando a clivagem epidérmica e formação de vesícula. Ao contrário do impetigo bolhoso, na síndrome da pele escaldada as células inflamatórias estão ausentes ou em número discreto no interior da bolha. No impetigo bolhoso, há infiltrado inflamatório polimórfico na derme superior, enquanto na síndrome da pele escaldada estafilocócica a derme é livre de reação inflamatória.

Piodermites secundárias

Em todas elas, a alteração inicial é hiperceratose folicular, que oclui o orifício do folículo e causa retenção de produtos que, normalmente, escapam através dele (sebo e suor). São também comuns a todas elas: comedões múltiplos, abscessos com trajetos intercomunicantes, fístulas com secreção purulenta e regressão com tendência à formação de cicatrizes hipertróficas e queloidianas.

A **foliculite dissecante do couro cabeludo** mostra lesões flutuantes e sensíveis que tendem a confluir-se, formando orifícios de drenagem e supuração. É mais comum em homens afrodescendentes. Tratamento cirúrgico radical é a solução.

Na **hidradenite supurativa**, a infecção atinge também os ductos excretores das glândulas apócrinas, que se abrem no folículo. Formam-se abscessos nos folículos pilossebáceos e nas glândulas apócrinas, os quais atingem o tecido subcutâneo.

Na **foliculite queloideana da nuca**, mais comum em negros, há proliferação fibroblástica profunda, com espessamento e esclerose do colágeno.

Piodermite vegetante é uma reação hiperplásica da epiderme por infecção secundária de uma lesão eczematosa, geralmente nas axilas, nas virilhas ou na genitália. Há acantose acentuada, com abscessos intraepidérmicos.

Granuloma piogênico é um pequeno nódulo vegetante, ulcerado e coberto de crosta, que sangra ao menor traumatismo. O achado histológico marcante é proliferação vascular em estroma edematoso, junto com infiltrado de neutrófilos, linfócitos e macrófagos. A epiderme mostra acantose na parte invaginada que forma um pedículo (*colarete epidérmico*). O granuloma piogênico é considerado um *hemangioma capilar*.

Dermatite infecciosa eczematoide refere-se a todas as condições eczematosas persistentes com infecção secundária. Em sentido estrito, trata-se de dermatite aguda na vizinhança de uma lesão primária (rinite e otite purulenta com descarga, furúnculo, úlcera, ferida operatória etc.).

O **intertrigo** caracteriza-se por áreas de eritema, maceração e às vezes erosão, na região de dobras (axilas, regiões inguinocrurais, inframamárias e retroauriculares, espaços interdigitais e sulco interglúteo). Agentes físicos e mecânicos (calor,

umidade, sudorese, fricção de superfícies em contato) são fatores predisponentes; infecção piogênica, em geral estreptocócica, instala-se secundariamente. Lesão das comissuras labiais chama-se *perlèche*. O quadro histológico é de dermatite crônica inespecífica.

Carbúnculo

O carbúnculo, causado pelo *Bacillus anthracis*, é infecção de bovinos e ovinos transmissível a humanos. Caracteriza-se por lesão pustulosa com necrose central, recoberta por escaras negras e com halo eritematoso edemaciado, em torno do qual se agrupam pústulas pequenas. A lesão acompanha-se de linfonodomegalia regional dolorosa. Pode haver septicemia. Histologicamente, há necrose da epiderme e da derme, edema intenso, dilatação de capilares sanguíneos e vasos linfáticos e infiltrado maciço de neutrófilos na derme e na hipoderme. Os bacilos, bastonetes Gram-positivos com 6 a 9 μm, geralmente encapsulados e formando esporos, são encontrados no material necrótico.

Granuloma de piscinas | Outras micobacterioses

Caracteriza-se por nódulos verrucosos, às vezes ulcerados, de preferência nos cotovelos e joelhos, que surgem em indivíduos que se banham em certas piscinas, às vezes em surtos epidêmicos. A lesão é causada pelo *Mycobacterium marinum*. O quadro histológico é semelhante ao do lúpus vulgar e da tuberculose verrucosa (ver adiante).

Cancro mole

É infecção sexualmente transmissível causada pelo *Haemophilus ducreyi*, que é bactéria Gram-negativa e anaeróbia facultativa, caracterizada por uma ou várias pequenas úlceras superficiais agudas, dolorosas, não enduradas e cobertas por pus. Localiza-se na região genital ou perigenital e acompanha-se de linfonodomegalia inguinal, que evolui para abscesso, sem manifestações sistêmicas. Sua ocorrência está intimamente ligada à prostituição, sendo prevalente em grupos promíscuos de alto risco, além de aumentar o risco de transmissão de HIV. O quadro microscópico é inespecífico (inflamação subaguda).

Granuloma venéreo

Também chamado granuloma inguinal ou donovanose, é infecção transmitida sexualmente, causada por bacilo Gram-negativo, a *Calymmatobacterium (Klebsiella) granulomatis* e caracterizada por lesões ulcerosserpiginosas e vegetantes nas regiões genital e perigenital. As lesões evoluem lentamente e regridem com a formação de cicatrizes fibrosas e retraídas. Encontram-se ulceração na epiderme, acantose e hiperplasia pseudoepiteliomatosa. Na derme, há infiltrado granulomatoso denso, constituído principalmente por macrófagos e plasmócitos. Os macrófagos são grandes, vacuolizados, e contêm formações encapsuladas, ovais ou arredondadas, medindo 1 a 2 μm, os chamados corpúsculos de Donovan. Estes são mais bem visualizados nas colorações por prata ou Giemsa, principalmente em esfregaços.

Linfogranuloma inguinal

Conhecido também como linfogranuloma venéreo ou doença de Nicolas-Favre, trata-se de infecção sexualmente transmissível, causada por microrganismo do gênero *Chlamydia* (*Chlamydiae trachomatis*), sorotipos L1-3, que se inicia com pápula genital fugaz que evolui em três estágios: (1) infecção inicial da mucosa genital; (2) linfadenopatia inguinal, geralmente unilateral; (3) massa firme e bubão com drenagem e involução espontânea, geralmente acompanhados de proctocolite e envolvimento do tecido linfático perirretal ou perianal. Os linfonodos inguinais e anorretais encontram-se aumentados de volume, sofrem supuração e formam fístulas cutâneas múltiplas (*poradenite*). Na fase tardia, podem surgir complicações em consequência de obstrução da circulação linfática e de retrações, originando-se quadros de estenose retal, estiômeno e elefantíase peniana.

Tuberculose

A importância da tuberculose nos últimos anos tem aumentado em razão de imunodeficiências tanto adquiridas como iatrogênicas estarem em expansão (linfomas, AIDS, quimioterapia, transplante de órgãos). Tuberculose cutânea manifesta-se com grande diversidade de tipos morfológicos, a que correspondem vários termos descritivos. A capacidade da pele de reagir de modos diferentes a um agente infeccioso é bem ilustrada na tuberculose, na qual podem ser encontradas lesões diversas, como pápulas, vegetações, verrucosidades, placas, tubérculos, nódulos e úlceras. Por isso mesmo, uma classificação baseada apenas nos aspectos morfológicos das lesões não é possível, pois a mesma forma clínica (p. ex., tuberculose lupoide, ou lúpus vulgar) pode apresentar todas essas lesões. Entretanto, um agrupamento das diferentes formas clínicas de tuberculose pode fundamentar-se na sua patogênese, particularmente em reações imunobiológicas que as acompanham. O fato mais importante consiste no tipo de reação cutânea, se em organismo sem contato anterior com o bacilo ou em indivíduo infectado previamente.

Tuberculose primária na pele é rara. Como porta de entrada do agente, devem ser considerados *piercings*, tatuagens e circuncisão. A lesão inicial manifesta-se pelo *cancro tuberculoso* (*tuberculose primária de inoculação*), geralmente na face e em crianças, que resulta de inoculação acidental do bacilo de Koch em soluções de continuidade. Acompanha-se de adenopatia regional, formando o *complexo primário*. A reação à tuberculina torna-se positiva. No início, aparece inflamação aguda, com áreas de necrose e muitos bacilos. Algumas semanas depois, forma-se a reação granulomatosa clássica.

Na *tuberculose secundária*, existem três formas: (1) *tuberculose miliar disseminada*, por disseminação sanguínea do bacilo, em geral em crianças com tuberculose pulmonar ou meníngea. A reação à tuberculina é negativa. Em geral, as lesões são papulares, mas podem ser vesiculares e pustulosas, tendendo a romper-se e a formar pequenas ulcerações. Encontra-se infiltrado inflamatório inespecífico, com focos de necrose e numerosos bacilos. Mais tarde, podem ser vistos granulomas; (2)

tubercúlides, por disseminação de antígenos dos bacilos e caracterizadas por lesões múltiplas e simétricas. Trata-se de formas alérgicas, e o bacilo de Koch não é encontrado nas lesões. A natureza das tubercúlides é contestada por muitos; (3) *formas localizadas*, que se apresentam como: (a) *tuberculose cutânea* (lúpus vulgar). Manifesta-se por lesões nodulares, noduloulcerativas ou verrucosas, com tendência atrófico-cicatricial, preferencialmente na face, podendo causar destruição e mutilação; (b) *tuberculose cutânea verrucosa*. Resulta de inoculação acidental e ocorre geralmente em anatomistas, patologistas, veterinários e açougueiros. Esporadicamente, o escarro de um tuberculoso inicia a infecção, ou o bacilo alcança a pele por via hematogênica; (c) *tuberculose cutânea coliquativa* (*escrofuloderma* – Figura 32.31 A). Consiste em extensão à pele de tuberculose de linfonodos ou, raramente, óssea. A lesão manifesta-se por um ou mais nódulos ou placas eritematovioláceas, que eventualmente entram em necrose e ulceram (Figura 32.31 B); (d) *tuberculose cutânea orificial*. Inclui lesões ulceradas que se desenvolvem em junções cutaneomucosas e na pele contígua a orifícios naturais, em indivíduos com foco interno de tuberculose.

Em todas as formas clínicas de tuberculose cutânea, encontram-se granulomas epitelioides com necrose. Ulceração pode ocorrer em quase todas as formas da doença, sendo constante na tuberculose orificial, no escrofuloderma e na tubercúlide papulonecrótica.

Hanseníase

A hanseníase, ou mal de Hansen (MH), doença infecciosa causada pelo *Mycobacterium leprae*, descoberto por Hansen em 1873, compromete a pele e os nervos periféricos e tem evolução crônica interrompida por surtos reacionais. Admite-se ser o homem o reservatório natural do bacilo, embora haja relatos de infecção natural em tatus, macacos e chimpanzés na Costa do Marfim; na Noruega, encontraram-no em musgos. O contágio ocorre de indivíduo para indivíduo, sendo as vias de entrada e de eliminação dos bacilos áreas lesadas da pele ou de mucosas e as vias respiratórias superiores. Apesar de ter sido a primeira micobactéria descoberta, não existe sistema de cultivo *in vitro* do *M. leprae* ou bacilo de Hansen (BH).

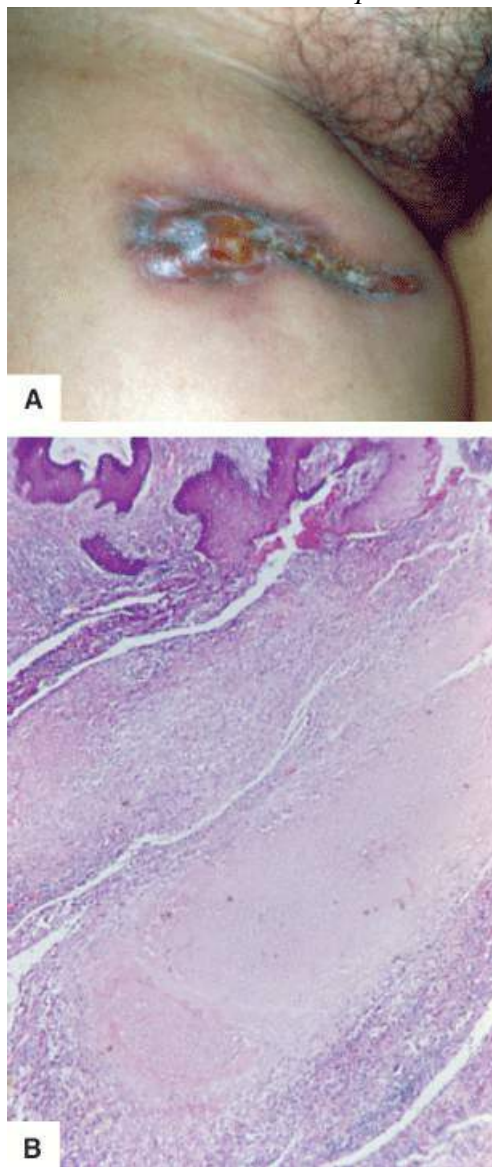



Figura 32.31 Tuberculose cutânea. **A.** Escrofuloderma. Nódulos fistulizados na região anterossuperior da coxa. **B.** Necrose caseosa e infiltrado inflamatório periférico, com drenagem para a superfície epidérmica.

O bacilo mede 1 a 8 μm de comprimento por 0,3 μm de largura, é Gram-positivo e álcool-acidorresistente (BAAR).

Pelos métodos de Wade ou de Ziehl-Neelsen, bacilos íntegros ou viáveis coram-se uniformemente em vermelho e ficam dispostos de forma isolada ou em globias; bacilos inviáveis mostram falhas na coloração do corpo bacilar, aparecendo como estruturas granulosas.

A análise de bacilos de Hansen à microscopia eletrônica mostra parede celular formada por membrana dupla, sendo a mais externa composta de proteoglicanos e a interna de lipopolissacarídeos. A externa, mais espessa, contém um trissacarídeo imunogênico espécie-específico, ligado ao fenoldimicocerosil-ftiocerol e a ácidos micólicos, o glicolipideofenólico-1 (PGL-1). Os bacilos apresentam atividade dopaoxidase por terem no citoplasma a enzima O-difeniloxidase, capaz de oxidar a di-hidroxifenilalanina (DOPA).

A parede do *Mycobacterium leprae* é rica em complexos lipídicos que se associam a produtos excretados pelo bacilo e são responsáveis pela penetração e pela sobrevivência da bactéria no interior de macrófagos. É na parede que se encontra a lipoarabinomanana (LAM), um complexo de 85 kD, e glicolipideofenólico-1 (PGL-1), que distingue este bacilo de outras micobactérias. Existe também um único trissacarídeo, que parece ser o alvo de anticorpos IgM, como determinante espécie-específico, principalmente em doentes virchowianos polares. Esse antígeno, que se encontra livre nos tecidos infectados, é supressor da resposta de células T e da produção de IFN-γ, além de modular a produção de TNF-α por monócitos *in vitro*, estando, portanto, envolvido na patogênese da doença. O genoma do bacilo tem grande número de genes inativos, o que aponta processo de atenuação da bactéria. De qualquer modo, sua virulência se mantém em células nervosas e em outras de indivíduos suscetíveis.

Apesar de ser microrganismo de alta infectividade, o bacilo tem baixas virulência e patogenicidade. No meio ambiente, permanece viável por 36 h (sete a nove dias em ambiente com 77,6% de umidade e a 36,7°C). Em camundongos, reproduz-se em média após 14 a 20 dias. Como o contato inter-humano é a forma de contágio, quanto mais íntimo e prolongado for o contato, maior a possibilidade de se adquirir a infecção. A maioria das pessoas é resistente à infecção pelo *M. leprae*. A resistência é avaliada pela reação intradérmica de Mitsuda, que, quando positiva, indica resistência. Na população adulta, o índice de positividade é de 70 a 90%. O período de incubação do BH após invadir o organismo é de dois a cinco anos. O indivíduo infectado, dependendo da resistência natural avaliada pelo teste de Mitsuda, pode desenvolver uma das várias formas da doença, que tem conotação espectral. Resistência associa-se a HLA.

Após fagocitose do *M. leprae* por macrófagos, os antígenos são apresentados pelo complexo MHC classes I e II, definindo a reação do hospedeiro: (1) estimulação de linfócitos T CD4+ e resposta imunocelular efetiva, com formação de granulomas e lise bacilar via estímulo de citocinas IFN-γ, TNF-α, IL-12 (padrão Th1); (2) estímulo de linfócitos T CD8+, que leva à produção de citocinas IL-4 e IL-10, supressoras da ativação macrofágica, o que permite multiplicação intracelular dos bacilos (padrão Th2). Há dúvidas se esse caminho ocorre por defeito no processamento lisossômico macrofágico (permitindo o parasitismo), na apresentação inadequada de antígenos a linfócitos T ou por mecanismos de escape do próprio bacilo. LAM e PGL-1 facilitam o escape bacilar aos mecanismos oxidativos de macrófagos (espécies reativas de oxigênio e de nitrogênio), sendo intensificada a supressão por atuação de TGF-β e proliferação de linfócitos B.

A resposta imunitária é geneticamente controlada pelo sistema HLA (HLA-DR3, associada à forma tuberculoide, e HLA-DQ1, à forma virchowiana), e por polimorfismos gênicos. Há controvérsias se polimorfismos de nucleotídeos únicos (SNP) podem associar-se diretamente à doença ou facilitar sua ocorrência. Entre outros, esses estudos tentam ampliar os conhecimentos sobre a correlação de polimorfismos de TNF-α e teste de Mitsuda.

Nos anos 1960, Ridley e Jopling propuseram uma classificação espectral da hanseníase. Além de uma *forma indeterminada* (I), classificaram os doentes em dois tipos polares estáveis: *tuberculoide* (TTp) e *virchowiano* (VVp). Entre as formas instáveis imunologicamente existem: (1) tuberculoide subpolar (TTs); (2) dimorfos ou *borderline* – dimorfo tuberculoide (DT), dimorfo dimorfo (DD), dimorfo virchowiano (DV); (3) virchowiano subpolar (VVs). Posteriormente, a OMS, para fins práticos e operacionais, estabeleceu uma classificação em duas categorias:

- Pacientes paucibacilares, com teste de Mitsuda positivo e índice baciloscópico (IB) < 2, correspondem aos TTp, TTs e DT da classificação de Ridley
- Pacientes multibacilares com teste de Mitsuda negativo e baciloscopia positiva (IB > 2) englobam os DD, DV, VVs e VVp.

O índice baciloscópico é quantitativo e determinado pelo número de bacilos em campos microscópicos, conforme indicado no Quadro 32.7 e ilustrado na Figura 32.32. Este índice é válido para se determinar e acompanhar o tratamento dos doentes, especialmente os multibacilares.

As manifestações neurais da doença antecedem as cutâneas. As primeiras alterações são sensoriais e apresentam-se como distúrbio da sensibilidade térmica e parcialmente dolorosa, que progressivamente é perdida; finalmente, perde-se a sensibilidade tátil. Do ponto de vista de lesões, ocorre inflamação de ramos neurais distais do sistema nervoso periférico. Com a progressão em sentido proximal dos ramos secundários aos troncos neurais periféricos, estes se tornam edemaciados e dolorosos à palpação. Como resultado, surgem alterações sensoriais e motoras, levando a amiotrofia, retração de tendões e fixação de articulações. Entre os nervos mais acometidos, encontram-se o facial, trigêmeo, ulnar, mediano, radial, fibular e tibial. As lesões neurais são mais precoces, assimétricas e agressivas em hansenianos tuberculoides, havendo às vezes

necrose caseosa nos nervos lesados; em virchowianos, são mais tardias, tendem à simetria e são menos intensas.

Quadro 32.7 Índice baciloscópico

Nº de bacilos/campo microscópico	Índice
> 1.000	6
100 a 1.000	5
10 a 100	4
1 a 10	3
1 a 10/10 campos	2
1 a 10/100 campos	1
0/100 campos	0

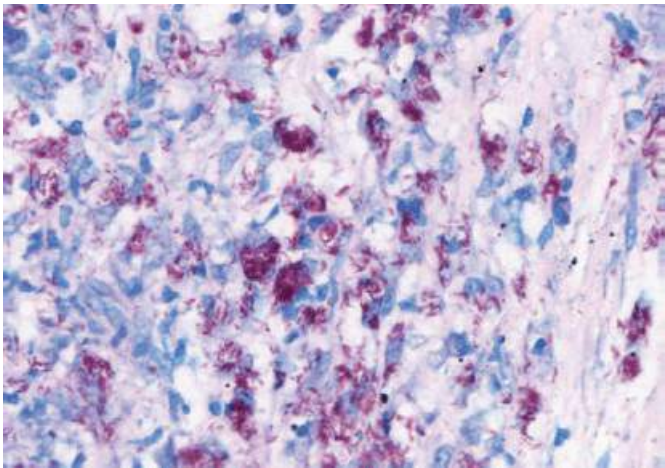



Figura 32.32 Tuberculose. BAAR 6+. Predomínio de bacilos íntegros (Wade).

À microscopia eletrônica, os bacilos podem ser encontrados em células de Schwann, em macrófagos e em células endoteliais perineurais. As fibras amielínicas são mais acometidas, enquanto as fibras conjuntivas do perineuro (colágeno III) proliferam em excesso e provocam delaminação do perineuro.

No início da doença, aparecem máculas que, em pequeno número e localizadas, indicam resistência e o tipo paucibacilar (tuberculoide). Quando múltiplas, difusas e de limites imprecisos, mostram baixa ou nenhuma resistência, sendo esperada evolução para o tipo multibacilar (virchowiano). Os doentes que mostram lesões com ambas as características encontram-se no grupo dimorfo ou *borderline.*

Biópsias de lesões suspeitas devem incluir a hipoderme, pois é nela que se localizam as lesões essenciais para o diagnóstico das formas não contagiosas (indeterminada e tuberculoide) e para se classificarem as formas contagiosas (dimorfa e virchowiana).

Hanseníase indeterminada

A hanseníase indeterminada (HI) surge em geral em indivíduos que convivem diretamente com pacientes bacilíferos, com as formas dimorfa avançada ou virchowiana. Clinicamente, manifesta-se por máculas hipocrômicas (Figura 32.33 A), acrômicas, eritematosas ou eritêmato-hipocrômicas, de limites imprecisos, com alterações da sensibilidade. Em alguns pacientes, aparecem apenas distúrbios da sensibilidade em áreas aparentemente sadias. Nas lesões, existem hiperestesia ou anestesia, anidrose e alopecia. Distúrbios motores e sensoriais estão ausentes pela inexistência de comprometimento de troncos nervosos. As lesões cutâneas são ovalares ou circulares, isoladas ou confluentes, de localização e número variáveis. Tais lesões podem permanecer estáveis por longo tempo, regredir (40% dos casos) ou evoluir para outras formas. A baciloscopia é negativa, e a reação de Mitsuda é positiva ou negativa, indicando tendência evolutiva para os tipos tuberculoide ou virchowiano, respectivamente. A evolução ocorre em período médio de dois a cinco anos, sendo mais precoce para o tipo tuberculoide.

Histologicamente, na derme e na hipoderme encontra-se infiltrado de mononucleares focal, em torno de vasos, anexos e filetes nervosos (Figura 32.34 A), que podem ser invadidos e ficar mascarados pelo infiltrado. O diagnóstico definitivo só é possível pelo achado de bacilos, às vezes vistos na intimidade de filetes nervosos. Esta forma traduz uma fase de equilíbrio ou de tomada de posição entre o bacilo e o hospedeiro.

Hanseníase tuberculoide

A hanseníase tuberculoide (HT) resulta de evolução lenta ou rápida da forma indeterminada e manifesta-se por lesões de

transição ou maculoanestésicas, com expansão das bordas, ficando o limite externo nítido e o interno, impreciso. A periferia é eritematopardacenta ou castanho-violácea, e a superfície é irregular pela presença de pequenas pápulas. A placa apresenta anestesia térmica, dolorosa e tátil. São bem características as lesões “em raquete”, ou seja, uma placa infiltrada da qual emerge filete nervoso superficial espessado (Figura 32.33 C), e o *“abscesso do nervo”*, devido à necrose caseosa do nervo; clinicamente, essas lesões correspondem a tumorações. O material necrótico das lesões pode migrar pela bainha do nervo ou fistulizar-se, formando úlceras cutâneas. Acometimento intenso dos troncos nervosos pode levar a incapacidade permanente. Os nervos periféricos, em particular o ulnar, tornam-se espessados e facilmente palpáveis. As alterações neurológicas são representadas por distúrbios sensoriais (paresias, paralisias, amiotrofias, mão em garra, pé caído), tróficos (mal perfurante, reabsorções ósseas, mutilações) e vasomotores (acrocianose).

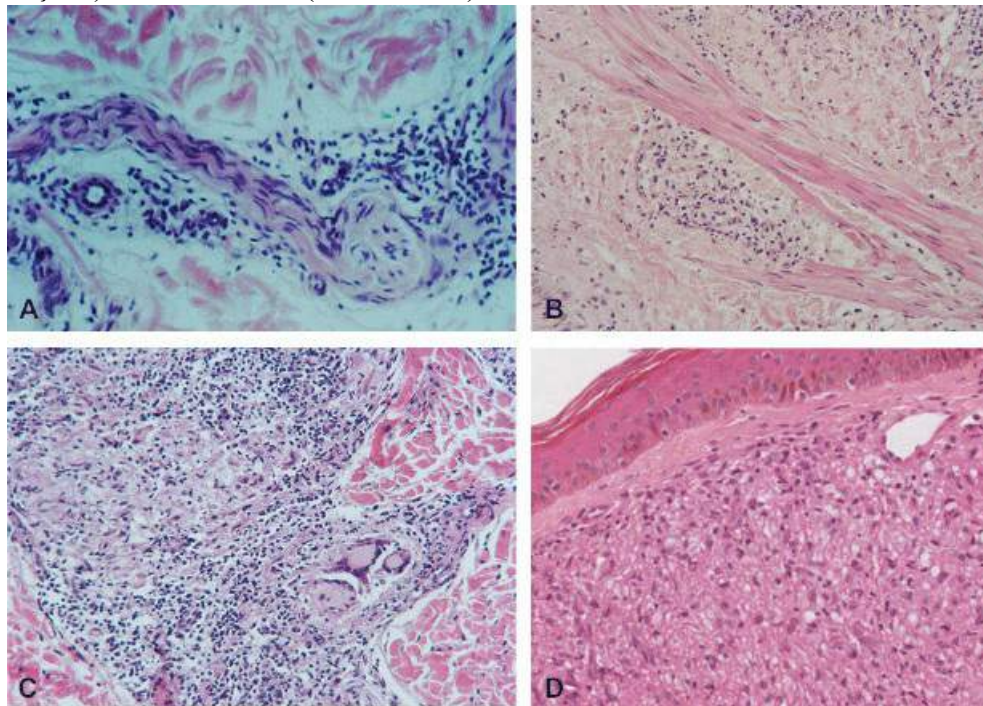



Figura 32.33 Hanseníase. Aspectos clíni-cos. **A.** Forma indeterminada. Mácula hipocrômica. **B.** Forma virchowiana. Infiltração difusa da face formando nódulos. Madarose caudal. **C.** Hanseníase virchowiana. Hansenomias no dorso das mãos. **D.** Forma tuberculoide. Placa eritematosa e infiltrada, com nervo adjacente espessado (lesão em raquete). **E.** Forma dimorfa. Placas eritematosas e infiltradas.

Uma variedade da HT manifesta-se entre um e quatro anos de idade, a *hanseníase tuberculoide nodular da infância*, caracterizada por lesões papuloides ou nodulares, em geral isoladas, pequenas, na face de crianças filhas de pais com a forma virchowiana; tendem a regressão espontânea em cinco ou seis meses, deixando área atrófica. A baciloscopia é geralmente negativa. Não há alterações da sensibilidade, e os troncos nervosos não são afetados. A reação de Mitsuda torna-se positiva e, por nunca mais apresentarem lesões da hanseníase, as crianças são tidas como vacinadas.

A histopatologia da HT mostra granulomas formados por células epitelioides agrupadas compactamente, com halo linfocitário denso, sobretudo em torno de glândulas sudoríparas, vasos, nervos e músculos (Figura 32.34 B). Outras vezes, há predomínio de células epitelioides com pequeno número de linfócitos na periferia; células gigantes não são raras (Figura 32.34 C). É bastante sugestiva a disposição perineural dos granulomas, destruindo as fibras nervosas. Somente o encontro de bacilos assegura o diagnóstico, exceto quando há comprometimento neural evidente.

Hanseníase virchowiana

Ao contrário do tipo tuberculoide, em que os macrófagos se diferenciam em células epitelioides que formam granulomas com capacidade de lisar a bactéria, a hanseníase virchowiana (HV) revela macrófagos incapazes de destruir os bacilos, permitindo sua multiplicação intracitoplasmática.

A hanseníase virchowiana pode iniciar-se: (a) diretamente como HV, sob a forma de eritema nodoso ou de infiltração difusa; (b) na maioria das vezes, evolui da forma indeterminada e apresenta-se como máculas hipocrômicas progressivas. Os pacientes inicialmente indeterminados têm, quase sempre, grande número de lesões que, ao se confluírem, conferem aspecto hipocrômico difuso. Seguem-se eritema difuso e pigmentação ferruginosa de quase todo o tegumento. Posteriormente, há infiltração difusa ou localizada, com formação de placas e lesões nodulares: *os hansenomas* (Figura 32.33 B e C). O número de lesões aumenta lentamente, e reação semelhante à tuberculoide pode ocorrer de modo mais discreto, levando ao surgimento de novos hansenomas e tornando os preexistentes congestos. Assim, nos pacientes virchowianos avançados observam-se hansenomas em vários estágios evolutivos. Devido à infiltração, podem surgir áreas de alopecia. Como não há resistência à disseminação bacilar, as lesões cutâneas mostram limites imprecisos, e os bacilos invadem não só a pele como órgãos internos. Infiltração da mucosa nasal pode ocasionar dificuldade respiratória e até perfuração do septo. Rouquidão e dispneia

surgem em consequência de lesão da laringe. Inicialmente discretas, as lesões neurais manifestam-se nos mesmos nervos acometidos no tipo tuberculoide (ulnar, mediano, ciático, poplíteo externo, tibial posterior). No *surto reacional do tipo eritema nodoso*, pode haver neurite aguda com maior compressão e destruição de fibras nervosas. Esses pacientes são altamente bacilíferos e contagiantes, apresentando reação de Mitsuda negativa.

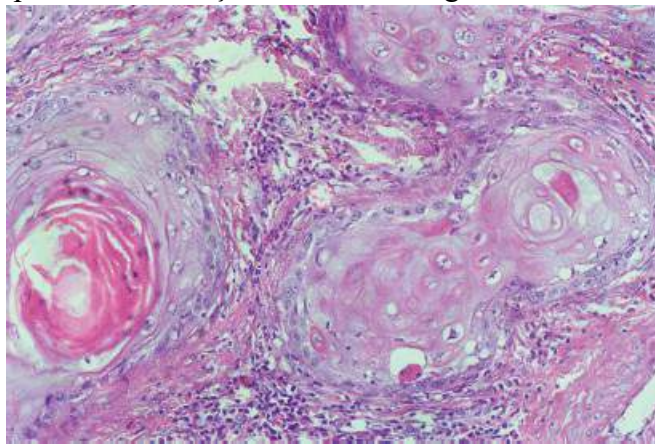



Figura 32.34 Hanseníase. Aspectos histológicos. **A.** Forma indeterminada. Infiltrado inflamatório mononuclear perineural. **B.** Forma tuberculoide. Infiltrado inflamatório granulomatoso próximo do músculo eretor do pelo. **C.** Forma tuberculoide. Granulomas com células epitelioides e gigantes e halo linfocitário denso. **D.** Forma virchowiana. Infiltrado difuso de células espumosas na derme. Faixa de Unna entre a epiderme e o infiltrado inflamatório.

Intensa multiplicação bacilar e comprometimento vascular favorecem disseminações hematogênica e linfática do agente para diversos setores do organismo. Sob este aspecto, a hanseníase pode ser considerada uma doença sistêmica, cujas alterações histopatológicas não se restringem à pele, às mucosas e aos nervos periféricos; linfonodos, fígado, baço, testículos, suprarrenais, medula óssea, globo ocular e articulações são os locais mais atingidos.

Histologicamente, na HV a epiderme torna-se atrófica e retificada, tendo faixa de derme subjacente desprovida de infiltrado inflamatório (faixa de Unna). Na derme, encontram-se grandes agrupamentos de macrófagos com citoplasma abundante e vacuolado (células de Virchow – Figuras 32.34 D e 4.37). Linfócitos são raros, e os filetes nervosos são poupados ou penetrados pelo infiltrado. A parede dos vasos pode estar intensamente infiltrada. O infiltrado destrói os anexos cutâneos. Há grande número de bacilos íntegros, isolados ou em globias, no interior de macrófagos, filetes nervosos, vasos, músculos eretores de pelos e bainha de pelos. A coloração para gordura (Sudão III) é positiva.

A regressão do infiltrado na pele e em outros órgãos se faz de modo semelhante: os macrófagos apresentam vacuolização acentuada, os núcleos tornam-se picnóticos, os bacilos mostram-se granulosos e há grande acúmulo de lipídeos no citoplasma; mais tarde, há proliferação de fibroblastos, fibrose e atrofia. Nos testículos, a fibrose leva a atrofia do parênquima e esterilidade; surgem ainda ginecomastia e outros caracteres sexuais femininos secundários. Na laringe, a fibrose causa modificações na voz e na respiração.

Além dessas lesões, na HV podem aparecer outras manifestações. O *fenômeno de Lúcio* caracteriza-se por vasculite acentuada, com proliferação endotelial, obstrução da luz e trombose de vasos de médio calibre da derme e da hipoderme. O infiltrado mononuclear é discreto, com grande número de bacilos na parede e no endotélio dos vasos. Oclusão vascular causa necrose isquêmica, infartos hemorrágicos e ulcerações. No *eritema nodoso hansênico*, ocorre vasculite leucocitoclásica, com neutrófilos e eosinófilos. Em torno dos vasos, há raros bacilos fragmentados e agregados de células espumosas.

Hanseníase dimorfa

Hanseníase dimorfa ou *borderline* (HD) engloba os casos que se encontram entre os polos tuberculoide e virchowiano, com características de ambos. A HD origina-se da forma indeterminada e pode ser crônica ou reacional. A maioria dos pacientes com MH encontra-se na HD, com estado imunitário instável. O teste de Mitsuda pode ser positivo (paucibacilar – TTs ou DT) ou negativo (multibacilar – DD, DV e VVs). O teste de Mitsuda é negativo nos casos que se aproximam do polo virchowiano (DV), os quais têm baciloscopia positiva e predomínio de lesões infiltrativas de bordas difusas. Já os dimorfos mais próximos do polo tuberculoide (DT) representam um terço dos casos e mostram reação de Mitsuda fracamente positiva ou duvidosa; a baciloscopia é positiva, porém quantitativamente inferior aos DV. Predominam lesões cutâneas bem delimitadas sobre áreas de infiltração difusa (Figura 32.33 E).

A HD tem comportamento instável do ponto de vista imunitário, com participação variável dos componentes tuberculoide e virchowiano. A maioria dos diagnósticos se faz com duas biópsias de lesões cutâneas distintas, em que uma revela estrutura tuberculoide, e a outra, virchowiana. O achado concomitante dos dois aspectos no mesmo corte histológico representa a minoria dos diagnósticos. Os bacilos são raros nos granulomas e presentes como globias nas células de Virchow.

Os casos dimorfos reacionais lembram, clinicamente, os tuberculoides reacionais, embora haja maior comprometimento do estado geral e do sistema nervoso periférico, além de edema intenso das mãos e dos pés. Os surtos tendem a ser persistentes, o que aproxima esses casos dos virchowianos.

Os dimorfos crônicos apresentam lesões com aspecto tuberculoide ou virchowiano. As lesões características são placas com pele normal no centro, borda interna de limite nítido e borda externa imprecisa. Em casos avançados, ainda com imunidade celular, pode haver surtos reacionais.

O aspecto histológico da HD é intermediário entre os grupos virchowiano e tuberculoide. Os granulomas são mais frouxos, extensos e confluentes. Os linfócitos são escassos, e os filetes nervosos, mais preservados; há grande número de bacilos, tanto nas terminações nervosas quanto nas células epitelioides. Vários macrófagos têm aspecto de células de Virchow, com gordura no citoplasma. Muitas lesões mostram granulomas e macrófagos não epitelioides da HV, diferindo apenas pela menor quantidade de bacilos e por arranjos focais, que lembram granulomas epitelioides.

Estados reacionais

Uma característica da hanseníase é sua evolução crônica, lenta e insidiosa. No entanto, tal evolução silenciosa pode ser interrompida pelo aparecimento de episódios reacionais, associados a inflamação aguda ou subaguda, cutânea ou extracutânea, geralmente após tratamento específico. Há dois tipos: (1) *reação do tipo I*, ou reação reversa, que acontece em pacientes dimorfos ou *borderline* (DT e DD); (2) *reação do tipo II*, que ocorre em doentes DD, DV e VV. Apesar dos aspectos clínicos distintos, há elementos comuns na imunopatogênese de ambos os tipos, como a ação de IFN-γ, TNF-α e IL-12. Cerca de 30% dos pa-cientes de áreas endêmicas apresentam surtos reacionais.

- A *reação do tipo I* corresponde ao tipo IV na classificação de hipersensibilidade de Gell e Coombs (ver Capítulo 11), com alterações na imunidade celular, por causa da variação na quantidade de bacilos. O doente modifica o seu estado imunitário e pode ter melhora ou piora do quadro clínico ou manter-se inalterado. Sendo uma reação mediada por células, resulta de variação na quantidade de bacilos viáveis. Tal quadro pode aparecer em pacientes virgens de tratamento, durante o tratamento ou após a alta medicamentosa. O quadro clínico caracteriza-se por: (a) alterações na cor das lesões; (b) edema em lesões antigas; (c) surgimento de novas lesões (manchas ou placas) do tipo eritema polimorfo; (d) dor ou espessamento de nervos (neurites). A reação do tipo I pode ser de piora ou de melhora.

  A *reação de piora* ou *descendente* consiste em modificação no sentido de TTs para VVs e, consequentemente, negativa-se a reação de Mitsuda. Modificando-se a resistência aos bacilos por alteração da imunidade celular, os mesmos multiplicam-se e as células epitelioides, que perdem a capacidade de lise, evoluem para macrófagos vacuolados. Assim, o doente paucibacilar evolui para multibacilar, aproximando-se dos virchowianos. A *reação de melhora*, *de reversão* ou *ascendente* leva à mudança no sentido de VVs para TTs e, em consequência, positiva-se o teste de Mitsuda. Há diminuição no número de bacilos, pois as células epitelioides passam a predominar, surgem granulomas e o quadro se aproxima da hanseníase tuberculoide.

  Clinicamente, a diferenciação entre as reações de piora ou melhora nem sempre é fácil. As lesões preexistentes e as que surgem mostram-se róseo-eritematosas, edematosas, quentes, dolorosas, e às vezes necrosam e ulceram. Nas reações reversas, as placas são bem delimitadas externamente e, como os pacientes têm melhora imunitária, podem evoluir para cura. Por outro lado, agressão neural é intensa, podendo ocorrer necrose de nervos, formando fístulas na pele. Em consequência, podem surgir paralisias, garras, pé caído e paralisia facial. Tratamento com imunossupressores deve ser precoce e agressivo
- A *reação do tipo II* é de hipersensibilidade humoral, correspondendo à do tipo III de Gell e Coombs. O quadro tem padrão de citocinas Th2 (VV/DV), forma imunocomplexos e pode apresentar exacerbação da imunidade celular. É mais frequente durante o tratamento. Parece haver fragmentação de bacilos, liberação de antígenos e formação de imunocomplexos que se depositam nos tecidos previamente infiltrados. Clinicamente, surgem nódulos ou placas eritematoedemaciadas: pernas, antebraços, coxas, braços, tronco e face são, em ordem, os locais mais acometidos. Lesões extracutâneas mais importantes são linfadenite, nefropatia, rinite, necrose do palato, laringite, faringite, esplenite, hepatite, iridociclite, orquiepididimite, artrites, dores ósseas e alterações na medula óssea, associadas a febre, mal-estar, náuseas, vômitos e mialgia. Lesões necróticas extracutâneas, trombose venosa ou arterial e glomerulonefrite podem levar ao óbito.

Histologicamente, na reação do tipo I descendente os granulomas tornam-se frouxos e há aumento de bacilos íntegros (evolução da TTs para VVs). Na reação do tipo I de reversão ou melhora, os granulomas tornam-se mais organizados e há diminuição ou desaparecimento de bacilos íntegros; tem-se maior agressão neural e, às vezes, necrose (evolução de VVs para TTs). Na reação do tipo II, por formarem-se imunocomplexos, há reação vascular com vasos dilatados e neutrófilos extravasados. Alguns autores associam eritema nodoso ulcerado a reação do tipo II com imunomodulação de TNF-α e linfócitos Tγδ. Nos casos mais graves, há trombose e necrose.

História natural

Ao entrar em contato com o bacilo de Hansen e de acordo com o seu estado imunitário, um indivíduo sadio comporta-se de modo variado. Na doença, além da imunidade natural (inata), existe a imunidade adquirida. A imunidade é avaliada pelo teste de Mitsuda, que é positivo em 85% da população. Em pessoas normais, reação ao teste de Mitsuda é negativa em recém-nascidos e torna-se positiva no decorrer da idade. Teste positivo significa que, se o indivíduo entrar em contato com o bacilo, há possibilidade de destruição deste pelo hospedeiro. Após contato com o bacilo, existe um período de latência de dois a

cinco anos após o qual o hospedeiro apresenta a forma indeterminada da doença, podendo o teste de Mitsuda ser positivo ou negativo. De acordo com sua capacidade de destruir os bacilos, após dois a cinco anos o indivíduo pode evoluir para um dos polos da doença, ou seja, se Mitsuda-positivo para a forma T (TT) e, se Mitsuda-negativo, para o polo virchowiano (VV). Grande número de pessoas apresenta resistência intermediária, constituindo os dimorfos, que correspondem às formas instáveis da doença. Segundo o grau de imunidade, podem ser dimorfos tuberculoides (DT), dimorfos dimorfos (DD) ou dimorfos virchowianos (DV). Raramente, após contato com o bacilo pode haver passagem direta para o polo virchowiano.

O paciente com hanseníase leva em média dois a cinco anos para ter o diagnóstico da doença feito por um profissional de saúde. Feito o diagnóstico, não se justifica isolar o indivíduo em um "leprosário", uma vez que já teria certamente contaminado os conviventes mais íntimos, os quais devem ser acompanhados de forma adequada para se quebrar a cadeia de transmissão da doença.

Doença de Lyme

É infecção generalizada causada pelo espiroqueta *Borrelia burgdorferi*, transmitida a humanos por picada de carrapatos. As lesões cutâneas evoluem em três estádios. O primeiro (doença recente localizada) surge entre três e 30 dias após a picada do carrapato, quando o paciente apresenta cefaleia, febre, mal-estar geral, astenia e calafrios, tendendo a desaparecer, mesmo sem tratamento, em semanas. Há manifestações respiratórias, oculares, musculoesqueléticas e gastrointestinais. No segundo (doença recente disseminada), predominam manifestações neurológicas (meningorradiculite), além de alterações oculares, musculoesqueléticas e cardíacas. No terceiro (doença crônica), encontram-se alterações nos sistemas nervoso central (encefalomielite) e musculoesquelético (artrite). As manifestações cutâneas surgem em qualquer estádio e apresentam-se como eritema crônico migratório, lesões do linfocitoma cutâneo, urticária e acrodermatite crônica atrofiante. O quadro histológico é de inflamação inespecífica, sendo necessário o encontro de espiroquetas.

Sífilis

A sífilis constituiu no passado um dos maiores flagelos da civilização, assumindo, na Idade Média, caráter francamente epidêmico. Com a introdução do tratamento com penicilina em 1943, houve acentuado decréscimo em suas incidência e prevalência. No entanto, nas últimas décadas surgiram alguns fatores que contribuíram para o ressurgimento da doença: revolução sexual, maior mobilidade das pessoas, redução da penicilinoterapia nas infecções em geral e afrouxamento da vigilância sanitária. Hoje, a sífilis é uma das mais importantes *doenças sexualmente transmissíveis*.

Causada pelo *Treponema pallidum*, a sífilis causa lesões cutâneas polimórficas e pode comprometer também os sistemas circulatório e nervoso, bem como outros órgãos. A transmissão pode ser da mãe para o feto (sífilis congênita) ou ocorrer após o nascimento, em geral em adultos e por contágio direto (sífilis adquirida), de natureza sexual. A sífilis adquirida tem características anatômicas e clínicas diferentes nas várias fases evolutivas, demonstrando modificações profundas em decorrência da interação entre o agente e o organismo. A forma congênita, nas fases precoce e tardia, apresenta as mesmas manifestações cutâneas, respectivamente, dos períodos secundário e terciário da sífilis adquirida. Para a classificação das formas clínicas da doença, ver Quadro 32.8.

Sífilis adquirida

Pode ser recente ou tardia. A **sífilis recente** compreende o primeiro ano de evolução da doença, que é o período de desenvolvimento imunitário, reunindo as formas primária, secundária e latente. A *sífilis primária* caracteriza-se pelo *cancro duro*, que é lesão única e surge em cerca de 15 dias após a infecção; é constituído por pápula ou placa arredondada, vermelho-pardacenta, ulcerada e endurecida, na região genital. Linfonodomegalia surge depois de uma a duas semanas. O cancro involui em cerca de quatro semanas, quando as reações sorológicas se tornam positivas.

Quadro 32.8 Formas anatomoclínicas da sífilis
Sífilis adquirida
Recente
Primária (cancro duro)
Secundária
Latente recente
Tardia
Latente tardia
Terciária
Cutânea: nodular, gomosa
Óssea

Cardiovascular
Nervosa
Outras localizações: fígado, baço, olho, trato digestivo
Sífilis congênita
Recente
Sintomática
Latente
Tardia
Sintomática
Latente

A *sífilis secundária* resulta da disseminação de treponemas, que se inicia quatro a oito semanas após o cancro. Clinicamente, caracteriza-se por erupção generalizada e polimórfica. A lesão mais precoce é exantema morbiliforme e não pruriginoso (*roséola sifilítica*). Em seguida, surgem pápulas, com pústulas e crostas, e lesões escamosas. Em dobras cutâneas, principalmente na região anogenital, as pápulas são grandes, vegetantes, úmidas e às vezes erosadas (*condilomata lata*). Ocasionalmente, aparecem discromia e áreas de alopecia nos supercílios e no couro cabeludo. Tanto as lesões primárias como as secundárias contêm treponemas, sendo, portanto, contagiantes. As reações sorológicas são positivas.

Na *sífilis latente* não há manifestações clínicas. Os treponemas são encontrados em locais favoráveis, como linfonodos. As reações sorológicas são positivas. Muitas vezes, há polimicroadenopatia de linfonodos cervicais, epitrocleanos e inguinais, dores osteoarticulares e cefaleia.

A **sífilis tardia** inicia-se após o primeiro ano, em doentes não tratados ou tratados de forma inadequada. A doença manifesta-se sob as formas cutânea, óssea, cardiovascular, nervosa e de outros órgãos (sífilis terciária). As reações sorológicas são positivas. Também existe uma forma tardia latente (ausência de sinais clínicos, sorologia positiva e duração superior a um ano).

As lesões cutâneas da sífilis tardia (ou terciária) são nodulares e gomosas. Os nódulos confluem, ulceram, cicatrizam-se no centro e sofrem extensão periférica, de modo a formar arranjos arciformes, policíclicos e serpiginosos bem característicos. As gomas são nódulos hipodérmicos que passam por fases sucessivas de crueza e enduração, coliquação ou amolecimento, ulceração e cicatrização.

As alterações histopatológicas consistem em dois achados fundamentais: proliferação e edema de células endoteliais e in-filtrado linfoplasmocitário perivascular, rico em plasmócitos. Na sífilis secundária avançada e na terciária, é comum o achado de granulomas com células epiteloides e gigantes. No *cancro mole*, a epiderme apresenta acantose nas margens da úlcera, além de espongiose e exocitose. Na derme, vê-se infiltrado linfoplasmocitário, compacto no centro e perivascular na periferia da lesão. Os capilares apresentam endotélio proliferado. Os espiroquetas, que medem 1 a 1,2 µm, são identificados nas colorações pela prata na epiderme e ao redor de capilares. Nos linfonodos-satélites, há infiltrado inflamatório rico em plasmócitos, hiperplasia folicular, proliferação endotelial e, às vezes, granulomas. Espiroquetas são numerosos e facilmente identificáveis.

Na *sífilis secundária*, o quadro é variado e inespecífico. A epiderme pode ser normal ou apresentar hiperplasia. No condiloma plano, há hiperplasia epidérmica. Especialmente em torno dos vasos da derme, há infiltrado de mononucleares rico em plasmócitos. Às vezes, formam-se granulomas com células epitelioides. Os capilares são dilatados e têm endotélio tumefeito e hiperplásico. Espiroquetas são encontrados em um terço dos casos.

Na *sífilis terciária*, predominam áreas de necrose gomosa, re-presentada por material amorfo e acidófilo envolvido por macrófagos, células epitelioides, células gigantes e infiltrado de mono-nucleares com numerosos plasmócitos; treponemas são raros.

Quando há acometimento de outros órgãos, podem ocorrer: (1) na fase recente, periostite de ossos longos, osteoalgias e artralgias; (2) na fase tardia, são mais importantes o comprometimento do sistema nervoso (ver Capítulo 26), da aorta (aneurisma, insuficiência da valva aórtica, estenose do orifício das coronárias), de ossos e articulações. Com menor frequência, podem surgir hepatite e lesões gomosas no fígado, no trato digestivo ou no testículo. Nos olhos, pode haver irite, coriorretinite, ceratite intersticial e atrofia do nervo óptico.

Sífilis congênita

Ocorre por transmissão da infecção da mãe ao feto na vida intrauterina, que pode ocorrer em todas as fases da gravidez, mais comum após o quarto mês de gestação. As mães com sífilis recente têm 70 a 80% de chance de transmitirem a infecção aos filhos. Se a contaminação do feto é precoce, maior é a possibilidade de a gestação resultar em aborto ou natimorto. Quando tardia, pode ocorrer nascimento prematuro. A criança com sífilis congênita nem sempre apresenta lesões ao nascimento; estas podem surgir dias, meses ou anos depois. A sífilis congênita também compreende as formas recentes (até um ano após o nascimento) e tardia.

Na **sífilis congênita recente**, a criança pode nascer com peso abaixo do normal e apresentar dor ao manuseio e rinite hemorrágica característica, sendo a secreção nasal rica em treponemas. As lesões cutâneas, que surgem entre o segundo e o sexto meses, assemelham-se às do período secundário. São sugestivas da doença fissuras radiadas periorificiais, hepatomegalia, esplenomegalia e bolhas palmoplantares. As alterações ósseas, mais frequentes nos ossos longos, como osteomielite, induzem a criança a imobilizar o membro afetado (pseudoparalisia de Parrot).

A **sífilis congênita tardia** surge após um ano de idade. Em 60% dos casos, há apenas positividade dos testes sorológicos, tratando-se, pois, de forma latente. As manifestações cutaneomucosas surgem em cinco a 15 anos e assemelham-se às da sífilis adquirida tardia. É muito característica a tríade de Hutchinson, que se manifesta por: (1) ceratite intersticial, que é a lesão extracutânea mais grave; (2) surdez labiríntica, por lesão do VIII nervo craniano, rara; (3) entalhes semilunares nas bordas cortantes dos dentes incisivos centrais superiores. Podem surgir ainda alterações ósseas, como tíbia em sabre, fronte olímpica e lesões do sistema nervoso.

■ Doenças virais

Vírus podem produzir grande variedade de lesões na pele e em mucosas. Alguns afetam exclusivamente o tegumento (epiteliotrópicos), como em verrugas, molusco contagioso, condiloma acuminado e febre aftosa. Outros têm preferência para outros sistemas e afetam primária ou secundariamente a pele, como os vírus dermoneurotrópicos do *Herpes simplex*, herpes-zóster, varíola e varicela, os vírus respiratórios do sarampo e da rubéola e o vírus linfotrópico da doença por arranhadura de gato.

Infecções pelo vírus do herpes

Herpes simplex

As lesões causadas pelo vírus *Herpes simplex* (HSV) caracterizam-se por vesículas sobre base eritematosa, particularmente nos lábios (herpes labial – HSV1, Figura 32.35 A), e na genitália (herpes genital – HSV2). Ambos os vírus podem infectar qualquer área da pele e de mucosas. A transmissão se faz por contato pessoal. Infecção primária ocorre em crianças de um a cinco anos que nunca tiveram contato com o vírus; quando em adultos, geralmente é por contato sexual. A infecção é geralmente assintomática; poucos pacientes desenvolvem gengivoestomatite, com vesículas e úlceras na cavidade oral, principalmente na gengiva. Aspecto importante é que o vírus pode ficar latente nos gânglios de nervos cranianos ou da medula. Cerca de 70 a 90% da população são portadores do vírus. Depois de certo tempo e por estímulos variados, o vírus migra pelo nervo periférico e retorna à pele ou às mucosas, produzindo o *herpes recidivante*, formando vesícula com aspecto reticular no topo e balonizante na base (Figura 32.35 B). Nas margens ou no interior das vesículas, existem células epiteliais uni ou multinucleadas (Figura 30.35 C) com inclusões virais intranucleares.

As formas clínicas de infecção pelo *Herpes simplex* são gengivoestomatite herpética primária, herpes recidivante, herpes genital, ceratoconjuntivite herpética, panarício herpético, *Herpes simplex* neonatal, erupção variceliforme de Kaposi, pneumonia e encefalite herpética do recém-nascido, associada a viremia e geralmente fatal, resultante de infecção genital da mãe. O HSV é uma das causas de eritema polimórfico, que apresenta lesões típicas 7 a 10 dias após as manifestações iniciais; as lesões localizam-se frequentemente nas extremidades, como máculas eritematosas ou eritematopurpúricas, sendo as mucosas raramente afetadas.

Herpes-zóster

Trata-se de erupção vesicobolhosa causada pelo *Herpesvirus varicellae* (HHV3), que infecta humanos na infância e leva ao quadro clínico de *varicela*. Esta manifesta-se por erupção cutânea generalizada, febre e coriza. As lesões constituem-se de pequenas pápulas e vesículas, que se dessecam e cobrem-se de crostas. A erupção ocorre em surtos sucessivos, de modo que as lesões apresentam-se em fases evolutivas diferentes.

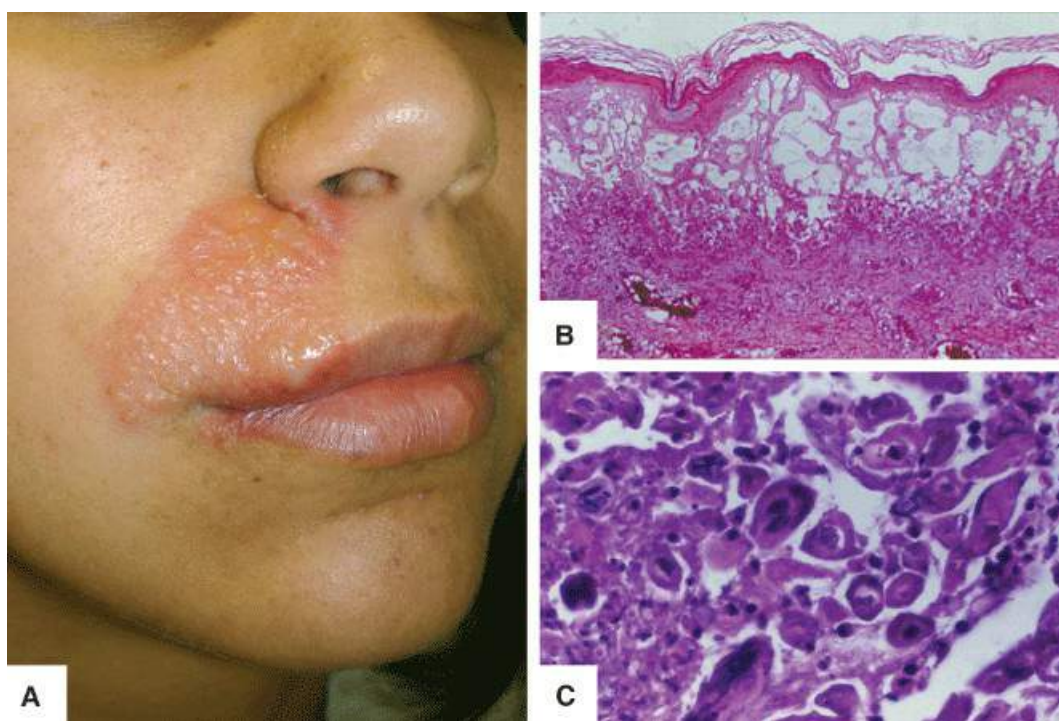



Figura 32.35 *Herpes simplex.* **A.** Vesículas em arranjo herpetiforme no lábio superior. **B.** Vesícula com degeneração reticular no topo e balonizante na base. **C.** Células epiteliais uni ou multinucleadas nas margens da vesícula.

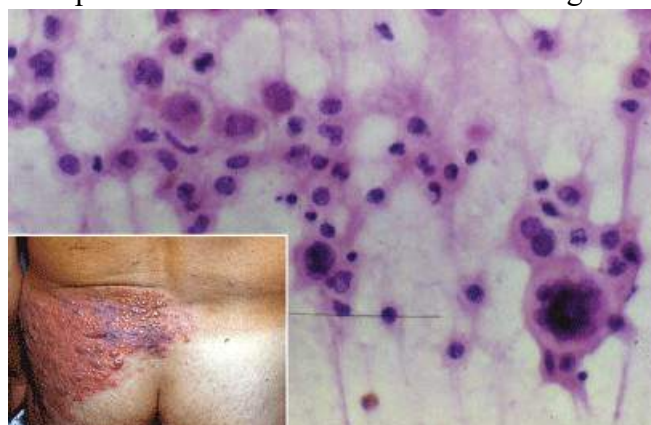



Figura 32.36 Herpes-zóster. Citodiagnóstico de Tzanck com célula gigante multinucleada. Lesões em faixa na nádega e no flanco.

Após a fase de disseminação hematogênica pela qual atinge a pele, o vírus caminha pelos nervos periféricos até se instalar em gânglios nervosos, neles podendo permanecer latente por toda a vida. Por estímulos diversos, pode retornar à pele, onde provoca quadro típico de herpes-zóster. Indivíduos imunodeficientes pela AIDS, iatrogenicamente ou por linfomas podem apresentar herpes-zóster generalizado.

No herpes-zóster, o quadro clínico é dominado por vesículas dispostas no trajeto de nervos sensoriais, sendo mais frequente o acometimento de nervos intercostais (herpes-zóster torácico) e trigêmeo (herpes-zóster oftálmico). Em 20% dos pacientes, há nevralgia intensa e persistente, que é mais comum em pacientes idosos ou debilitados. Acometimento do nervo facial pode levar a distorção da face. A síndrome de Ramsay-Hunt consiste em envolvimento ipsolateral dos nervos facial e auditivo, levando a paralisia facial, dor auricular, surdez e vertigem. As lesões cutâneas cicatrizam em três a quatro semanas, deixando máculas residuais ou cicatrizes.

Em todas as infecções herpéticas da pele, a lesão básica é vesícula intraepidérmica resultante de degeneração dos ceratinócitos, que perdem as pontes de adesão intercelular. O diagnóstico pode ser confirmado pelo teste de Tzanck. Raspado da base das vesicobolhas é corado por HE, Giemsa, PAS ou Leishmann; o encontro de células gigantes multinucleadas confirma o diagnóstico (Figura 32.36).

Infecção por herpes-vírus humano 6

É um vírus prevalente na infância que, com a idade, se torna menos comum. O vírus é isolado da saliva e de glândulas salivares, sugerindo ser esta a via de infecção. Em crianças, a primoinfecção manifesta-se com exantema febril, denominado *roseola infantum* ou *exantema súbito*; em adultos, provoca quadro similar ao da mononucleose infecciosa. Posteriormente, o vírus entra em estado de latência, podendo ser reativado por imunossupressão, provocando quadros sistêmicos com febre alta, exantema, pneumonia e rejeição de transplantes.

Nódulos de ordenhadores

Causados por parapoxvírus, os nódulos de ordenhadores são adquiridos de vacas infectadas com o vírus da vacínia natural. Geralmente de um a três, são globosos e vermelho-azulados, têm 1 a 2 cm e localizam-se nos dedos. O período de incubação é de cinco dias. Microscopicamente, observam-se acantose, paraceratose, vacuolização das células epidérmicas e infiltrado de mononucleares na derme. Raramente são encontrados corpúsculos intracitoplasmáticos.

Molusco contagioso

Em crianças, as lesões predominam em áreas expostas e, em adultos, devido à transmissão por contato sexual, nas áreas genitais (Figura 32.37 A). Lesões atípicas e em áreas não habituais em adultos parecem indicar imunodeficiência. A lesão manifesta-se por erupção característica de pequenas pápulas hemisféricas lisas, translúcidas, brancas, ceroides ou róseas, com umbilicação central. Por expressão, sai massa esbranquiçada e consistente. O quadro histológico é diagnóstico: hiperplasia da camada espinhosa, cujas células sofrem uma forma peculiar de degeneração que se acentua progressivamente da camada basal até a córnea. Essas células, chamadas *corpos do molusco* (Figura 32.37 B), tornam-se intensamente basofílicas, aumentam de tamanho à medida que se aproximam da superfície e contêm grandes corpúsculos de inclusão citoplasmáticos que deslocam e comprimem o núcleo para a periferia.

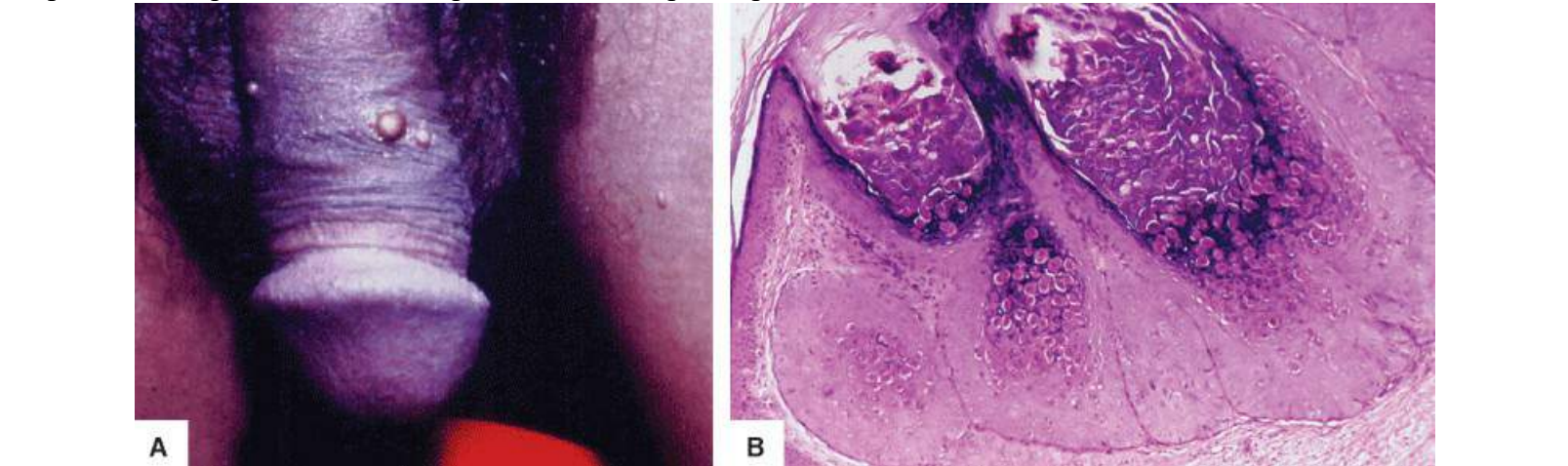



Figura 32.37 Molusco contagioso. **A.** Pápulas cupuliformes e com umbilicação central na região genital e na coxa. **B.** Aspecto histológico da lesão, mostrando corpos do molusco em epiderme com hiperplasia.

Orf

Orf ou dermatose pustular subcórnea é adquirida de cabras e ovelhas com lesões crostosas nos lábios e na boca. Após cinco ou seis dias de infecção, surge lesão papulopustulosa nas mãos e, às vezes, linfangite. Em seis semanas, as lesões evoluem até desaparecer sem deixar cicatriz. No início, há vacuolização das células no terço superior da epiderme, formando vesículas multiloculares; encontram-se ainda corpos de inclusão eosinofílicos no citoplasma das células epidérmicas vacuoladas.

Verrugas

Os vírus do papiloma humano (HPV) induzem proliferação de células epiteliais, na pele ou em mucosas, resultando em lesões benignas ou malignas (para os mecanismos de ação do vírus, ver Capítulo 18). Verrugas são lesões proliferativas do epitélio escamoso da pele ou mucosas, causadas por diversos tipos do vírus. A prevalência de verrugas na população geral é desconhecida, estimando-se em 10% em crianças e adultos jovens, com pico de incidência entre 12 e 16 anos de idade. Verrugas são mais comuns em indivíduos com redução da imunidade celular. A transmissão do vírus ocorre por contato com indivíduo infectado, embora ceratinócitos descamados possam transmitir o agente. Pequenas soluções de continuidade na pele são necessárias, o que explicaria a ocorrência frequente de verrugas em áreas de traumatismo, como mãos, pés e joelhos. Estudos experimentais indicam período de incubação de um a seis meses. Trata-se de infecção autoinoculável e, de acordo com o estado imunitário do indivíduo, pode involuir espontaneamente ou aumentar em tamanho e número.

As lesões cutâneas incluem epidermodisplasia verrucifor-me, verruga plana, verruga plantar, verruga anogenital (condiloma acuminado), verruga periungueal, verrucose e papulose bowenoide. As lesões extracutâneas ocorrem em áreas de membranas orificiais e compreendem verruga vulgar oral, condiloma acuminado oral, hiperplasia epitelial focal, papilomatose oral florida, papiloma nasal, papiloma conjuntival, papilomatose da laringe e lesões no colo uterino.

Na *epidermodisplasia verruciforme* (Figura 32.38 A), doença rara de herança autossômica recessiva, os pacientes têm distúrbio na imunidade celular e maior suscetibilidade a infecção por HPV. Formam-se lesões proliferativas do epitélio escamoso, planas ou não. Na infecção pelo HPV 5, os ceratinócitos são edemaciados e têm citoplasma azul-pálido (aspecto espumoso), podendo apresentar coilocitose (Figura 32.39 A).

Verruga plana (Figuras 32.38 B e 32.39 B) consiste em pápula discretamente elevada, lisa e menor que 5 mm. As lesões são múltiplas na face, mãos e pernas de crianças. O arranjo linear das lesões é uma resposta isomórfica a traumatismos, variando sua cor desde o avermelhado até o cinza ou castanho.

Verruga plantar (Figura 32.38 C) caracteriza-se por lesão com superfície ceratótica e grosseira, com pontos negros

representando capilares trombosados; na periferia, a pele é espessada. Quando múltiplas, podem coalescer em uma grande placa. Se a lesão é endofítica e profunda, denomina-se verruga plantar do tipo mirmécia. Verrugas plantares são mais comuns sob pontos de pressão, como calcanhares ou metatarsos, e causam dor por pressão. Em pacientes com hiperidrose, as verrugas plantares podem disseminar-se e são refratárias ao tratamento.

Verrugas anogenitais podem ser hiperplásicas, couve-florsímiles (condiloma acuminado, Figura 32.38 D), pápulas sésseis e lesões ceratóticas do tipo verruga vulgar. As hiperplásicas mostram-se frouxas, têm cor róseo-avermelhada e aparecem em áreas úmidas, como glande, face interna do prepúcio, meato uretral, mucosa anal, área perineal e lábios genitais; pápulas sésseis e lesões ceratóticas são vistas na rafe do pênis. As lesões hiperplásicas podem tornar-se grandes e exofíticas, enquanto pápulas sésseis tendem a manter-se pequenas. Na gravidez, condiloma acuminado pode tornar-se grande, podendo obstruir o canal do parto e levar à morte por sepse ou hemorragia. Por outro lado, muitas verrugas genitais regridem após o parto.

A *verruga vulgar* (Figura 32.38 E) forma pápula ceratótica grosseira que pode ser isolada ou agrupada em qualquer região, mais no dorso das mãos, dedos e joelhos de crianças. Histologicamente, a lesão é formada por acantose, hiperceratose e papilomatose. As papilas epidérmicas ficam dispostas de modo a convergir para um ponto na derme subjacente (Figura 32.39 C). *Verrugas periungueais* podem envolver o hiponíquio e o leito ungueal, levando a distrofia ungueal. A *verrucose* corresponde a inúmeras verrugas vulgares, por baixa imunidade específica (Figura 32.38 F). A *verruga de açougueiro* (HPV7) e as lesões causadas pelos HPV tipos 1 e 4 são encontradas comumente nas mãos e dedos de cortadores de carne.

A *papulose bowenoide* caracteriza-se por múltiplas pequenas pápulas acastanhadas, na glande, no prepúcio, períneo ou vulva (Figura 33.38 G e H). Adultos jovens são mais acometidos, sendo rara acima de 40 anos. Clinicamente, as lesões são verrugas. Em 30% dos pacientes, há história prévia de verrugas genitais ou de infecção herpética. Histologicamente, o aspecto é de doença de Bowen (ver adiante). A epiderme torna-se acantótica e perde a estratificação; os núcleos dos ceratinócitos são maiores, hipercromáticos, pleomórficos e dispostos em arranjos desordenados; encontram-se ainda ceratinócitos com ceratinização individual ou multinucleados, bem como mitoses atípicas (Figura 33.39 D).

AIDS

A pele é frequentemente acometida em indivíduos infectados pelo HIV, aparecendo lesões de aspecto variado (ver Capítulo 33).

■ Neoplasias

Neoplasias da pele, benignas ou malignas, originam-se na epiderme, na derme ou nos anexos cutâneos. Às vezes, é difícil traçar os limites entre hiperplasias reativas (p. ex., pseudoepiteliomatosas), hiperplasias regenerativas (p. ex., queloide) e neoplasias verdadeiras. Aqui são também incluídas as lesões pré-cancerosas, causadas por irradiações (actínica, gama), por traumatismos repetidos e por substâncias carcinogênicas. Uma classificação rígida das neoplasias cutâneas torna-se difícil pela ausência de unanimidade entre os autores quanto à interpretação histogenética de alguns tumores. Para fins didáticos, as neoplasias cutâneas primárias são divididas em neoplasias da epiderme (benignas, lesões pré-cancerosas, carcinoma *in situ* e carcinoma invasor), da derme, dos anexos, nevos pigmentados e melanomas. Neste tópico estão incluídos também tumores considerados no seu sentido amplo, não representando verdadeiras neoplasias.

Tumores benignos da epiderme

Papiloma

Papiloma é um termo geral e descritivo usado para indicar tumores benignos e hiperplasias tumoriformes caracterizados pela projeção de papilas dérmicas que elevam a epiderme, a qual aparece ondulada ou papilomatosa, com hiperceratose e acantose. O termo é impróprio, porque muito genérico, pois papilomatose ocorre em várias entidades, como ceratose seborreica, ceratose folicular invertida, ceratose senil, corno cutâneo, verrugas, acantose nigricante e papiloma fibroepitelial. Por isso mesmo, em vez do termo genérico, é preferível empregar a denominação de cada entidade.

Ceratose seborreica

Ceratose seborreica é lesão frequente em adultos ou idosos, podendo ser encontrada em qualquer parte do corpo, exceto palmas e plantas. A lesão é pequena, circunscrita, elevada, pardo-escura, com superfície rugosa, coberta de escamas gordurosas, de preferência no dorso, no tronco e na face. Lesões hiperpigmentadas e traumatizadas podem ser confundidas com melanoma. Ceratose seborreica irritada apresenta-se como pequena lesão papulonodular na face de homens mais idosos, em especial nas pálpebras. O aparecimento de numerosas lesões de forma repentina (sinal de Leser-Trélat) associa-se a neoplasias malignas, sobretudo do estômago.

Figura 32.38 Verrugas. Aspectos clínicos. **A.** Epidermodisplasia verruciforme. **B.** Verruga plana. **C.** Verruga plantar do tipo mirmécia. **D.** Condiloma acumina-do. **E.** Verruga periungueal. **F.** Verrucose. **G.** Papulose bowenoide. Pápulas pigmentadas no pênis. **H.** Papulose bowenoide. Máculas pigmentadas isoladas ou confluentes na região genital feminina.

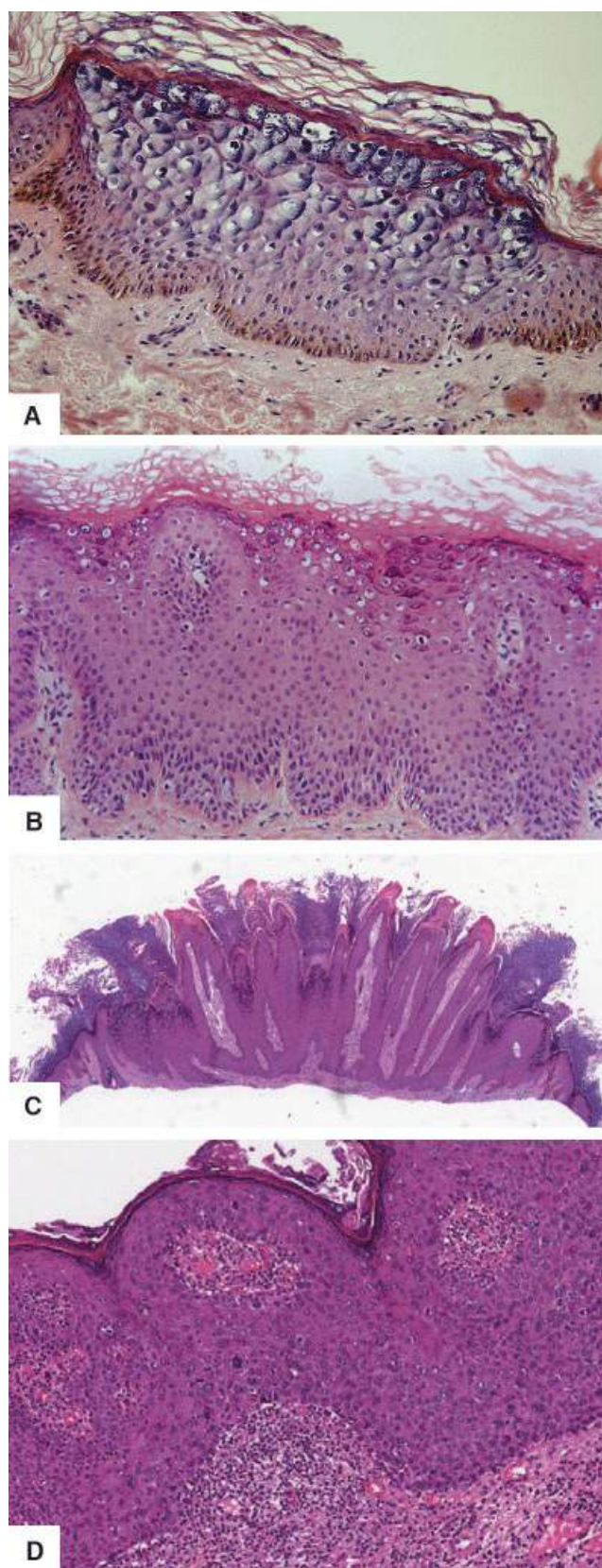



Figura 32.39 Verrugas. Aspectos histológicos. **A.** Epidermodisplasia verrucifor-me. Ceratinócitos edemaciados, com citoplasma azul-pálido e núcleos peque-nos e centralizados (coilócitos) em toda a extensão da epiderme. **B.** Verruga plana. Hiperceratose em cesta e coilocitose, que se limita ao terço superior da epiderme acontatótica. **C.** Verruga vulgar. Lesão formada por acantose, hiperceratose e papilomatose. As papilares orientam-se de modo que convergem para um ponto na derme. **D.** Papulose bowenoide. Epiderme acantótica, com perda da estratifiação e atipias nucleares.

A lesão é de natureza neoplásica. A alteração básica é proliferação de células basaloides na epiderme, com grau variável de diferenciação escamosa e pseudocistos córneos; caracteristicamente, a lesão, que é bem delimitada, fica acima do plano da epiderme. Figuras de mitose estão dispersas no epitélio. Há vários tipos histológicos: hiperceratótico (papilomatoso), acantótico (Figura 32.40) e adenoide. Algumas lesões contêm grande número de pequenas pérolas córneas e associam-se a denso infiltrado de mononucleares, constituindo a *ceratose seborreica irritada*.

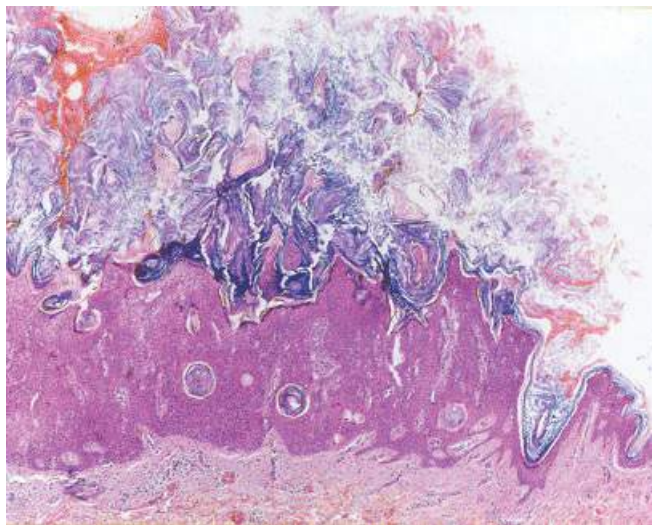



Figura 32.40 Ceratose seborreica acantótica. Hiperceratose, papilomatose, acantose e pseudocistos córneos.

Nevo epidérmico

Nevo epidérmico consiste em neoformação verruciforme e pardacenta com distribuição linear, formando às vezes grandes excrescências córneas. As lesões podem estar presentes ao nascimento ou surgir na adolescência. Consistem em pápulas verrucosas amarelo-acastanhadas com margens irregulares, principalmente no tronco e nos membros. A lesão pode associar-se a grande número de doenças ou síndromes, entre elas a *síndrome CHILD* (***c****ongenital* ***h****emidysplasia with* ***i****chthyosi-form nevus and* ***l****imb* ***d****efects*). Histologicamente, encontram-se hiperceratose, papilomatose, acantose e alongamento dos cones epiteliais, simulando acantose nigricante ou ceratose seborreica.

Corno cutâneo

Trata-se de expressão essencialmente clínica empregada para descrever uma grande massa de ceratina que faz protuberância na pele. Na base do corno, podem existir várias lesões ou doenças, sobretudo ceratose solar, verruga viral, carcinoma escamoso, carcinoma basocelular, ceratoacantoma, ceratose seborreica ou ceratose liquenoide. Para o paciente, o mais importante é o diagnóstico de cada uma dessas lesões, pois diz respeito ao comportamento clínico.

Lesões pré-cancerosas

São lesões que apresentam maior risco de evoluírem para neoplasia maligna. Nas lesões, os distúrbios da proliferação e diferenciação celulares ficam confinados à epiderme.

Ceratose actínica

Ceratose actínica, senil ou solar caracteriza-se por placas cobertas de escamas secas, aderentes e pardacentas, medindo até 1,0 cm, que surgem em pessoas idosas. As lesões aparecem sobretudo em áreas expostas à luz solar, como face, pescoço, dorso das mãos e antebraços; mucosas dos lábios e conjuntiva podem ser afetadas. A lesão é mais comum em pessoas de pele clara. Indivíduos imunossuprimidos têm maior risco de desenvolver ceratose actínica e carcinoma escamoso. Parece haver predisposição genética para essas lesões. Pacientes com vitiligo ou receptores de transplantes podem apresentar lesões mais extensas (Figura 32.41 A). Ceratose actínica é marcador de risco para carcinoma escamoso, basocelular e, em menor proporção, melanoma (em até 10% dos pacientes, surge carcinoma de células escamosas). As lesões com maior risco de transformação são as hiperceratóticas, no dorso das mãos, nos punhos e nos antebraços.

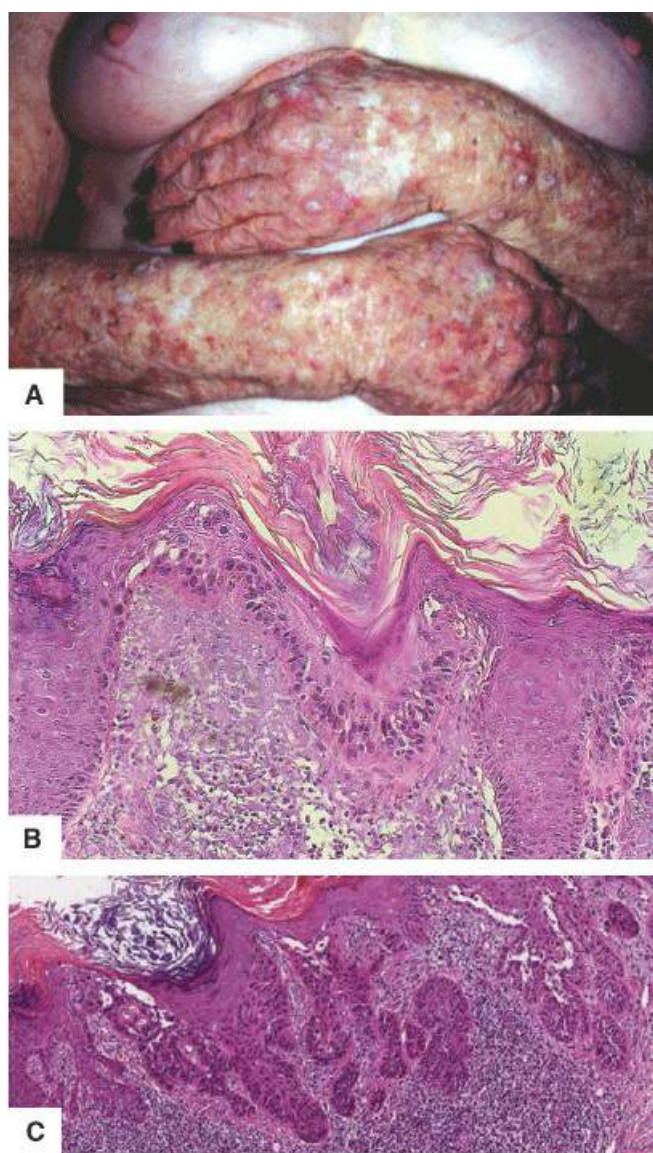



Figura 32.41 Ceratose actínica (solar). **A.** Pápulas ceratóticas em áreas expostas dos membros superiores em paciente com transplante de rim. **B.** Hiperceratose e atrofia da epiderme, que mostra perda da estratificação e atipias na camada basal, mas sem invadir a derme superior. **C.** Pleomorfismo e policromatismo nuclear das células escamosas.

Histologicamente, o tipo mais frequente é o hiperceratótico, que se caracteriza por faixas alternadas de hiperceratose e paraceratose recobrindo áreas de epitélio displásico e de tampões hiperceratóticos nos óstios de ductos sudoríparos. Há ainda grau variável de displasia da epiderme envolvendo áreas interanexiais. Às vezes, as lesões limitam-se à camada basal (Figura 32.41 B). Em outras lesões, há brotamentos de epitélio atípico na derme papilar (proliferativa) e, raramente, grupos de células atípicas em torno de anexos (Figura 32.41 C). Alguns casos mostram espessamento dos cones epiteliais com atipias acentuadas (ceratose solar bowenoide). A derme mostra elastose solar e capilares dilatados. Infiltrado de mononucleares pode ser evidente e, quando associado a degeneração de liquefação da camada basal e apoptose, tem-se a ceratose solar liquenoide. Nas formas pigmentadas, há aumento de melanina em ceratinócitos, melanócitos e macrófagos dérmicos.

Ceratose arsenical

É devida à ingestão prolongada de arsênico inorgânico ou à aplicação tópica repetida de compostos arsenicais. Apresenta-se como lesões córneas múltiplas nas extremidades, especialmente palmas e plantas, acompanhadas de pigmentação generalizada em confete, em especial no tronco. Cerca de 8% das lesões evoluem para carcinoma. São também frequentes a doença de Bowen e carcinomas viscerais, principalmente de brônquios e do sistema genitourinário. Histologicamente, as lesões variam de hiperceratose e acantose a displasias e carcinoma *in situ*.

Leucoplasia

Termo essencialmente clínico, leucoplasia caracteriza-se por placas esbranquiçadas, bem circunscritas e pouco elevadas, na mucosa bucal, na língua ou nos lábios da vulva, sem causa conhecida. Quando há irritação pelo fumo, traumatismo por peças dentárias mal ajustadas ou líquen plano, a lesão não é considerada leucoplasia. O quadro histológico é semelhante ao da ceratose senil (hiperceratose, acantose e graus variados de atipias celulares), sendo a paraceratose mais acentuada.

Doença de Bowen

Doença de Bowen consiste em neoplasia intraepitelial de células escamosas na pele, sem invasão (carcinoma *in situ*).

Predomina em indivíduos de pele clara e idosos e é mais frequente na cabeça, no tronco, nas extremidades e na região genital. Manifesta-se por placa vermelho-fosca, de contorno irregular e coberta de escamas ou crostas, com discreta infiltração. A etiologia é, provavelmente, multifatorial, incluindo radiação UV e agentes químicos (p. ex., arsênico). A principal característica microscópica são células disceratóticas isoladas na epiderme, com núcleo grande, hipercromático, único ou múltiplo, às vezes vacuolizadas (Figura 32.42); figuras de mi-tose são vistas em vários níveis da epiderme. Alterações histológicas semelhantes ocorrem em mucosas, constituindo a *eritroplasia de Queyrat*, a qual se caracteriza por placa vermelha, brilhante, bem delimitada, aveludada, na glande ou, mais raramente, no prepúcio, na vulva ou na mucosa bucal.

Ceratose por PUVA

Após exposição prolongada a PUVA (psoraleno + UVA), usado no tratamento de psoríase, surgem lesões ceratóticas múltiplas em áreas não expostas ao sol, como tronco e coxas. Fototerapia com PUVA também aumenta o risco de câncer da pele exceto melanoma, especialmente carcinoma escamoso. As lesões são verrugas hiperceratóticas ou pápulas descamativas de até 1,0 cm. Histologicamente, encontram-se hiperceratose com paraceratose focal, papilomatose e acantose. As lesões são bem circunscritas e mostram atipias nucleares discretas em 50% dos casos.

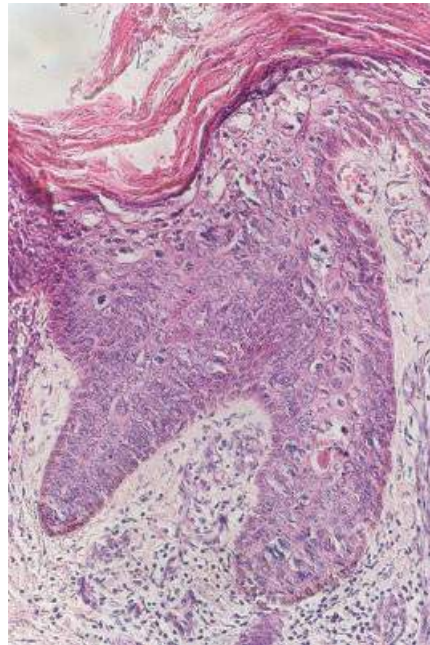



Figura 32.42 Doença de Bowen. Hiperceratose e acantose com alongamento dos cones epiteliais; perda da estratificação epidérmica com atipias celulares e células disceratóticas isoladas.

Tumores malignos da epiderme

Ceratoacantoma

Ceratoacantoma é lesão de natureza controversa, pois é considerado por diferentes estudiosos como neoplasia benigna, pseudomaligna ou variante do carcinoma escamoso. O tumor é mais frequente em mulheres e aumenta de incidência com a idade, estando a maioria dos pacientes na sexta ou sétima década. Aspecto característico é o crescimento rápido (um a três meses) seguida de regressão espontânea (três a seis meses). O ceratoacantoma localiza-se de preferência em regiões expostas, como face, pescoço e dorso das mãos. A lesão é formada por nódulo pequeno com cratera central ocupada por material córneo coberto por escamas ou crosta (Figura 32.43 A). Algumas vezes, a lesão atinge mais de 3,0 cm (ceratoacantoma gigante). Histologicamente, a depressão central fica repleta de ceratina e células paraceratóticas, e seu óstio é mais estreito do que a base (as bordas da lesão tendem a envolvê-la). A lesão é constituída pela proliferação de células escamosas bem diferenciadas, com atipias discretas. Os ceratinócitos mostram citoplasma vítreo, brilhante e eosinofílico, em torno de núcleo preenchido por material córneo; nas lesões mais antigas, há hipercromasia nuclear, mitoses e ceratinização isolada, sugerindo carcinoma espinocelular bem diferenciado (Figura 32.43 B). A derme mostra infiltrado inflamatório de mononucleares. Quando a lesão é eliminada, forma-se cicatriz deprimida.

Carcinoma de células escamosas

Carcinoma de células escamosas (CCE), espinocelular ou epidermoide é o tumor maligno invasivo constituído pela proliferação de células espinhosas, que pode surgir em qualquer local da pele, mas preferencialmente em áreas expostas, como face, pescoço, braços e dorso das mãos. Entre as causas, estão radiações (UVB, PUVA, raios X), HPV (anogenital, periungueal, carcinoma verrucoso, epidermodisplasia verruciforme), carcinógenos químicos (arsênico, hidrocarbonetos), infecções crônicas (lúpus vulgar, MH, sífilis etc.) e doenças congênitas (albinismo e xeroderma pigmentoso). Além de causar mutações no DNA (sobretudo a formação de dímeros de timina – ver Capítulo 10), a radiação ultravioleta pode reduzir a resposta imunitária, contribuindo para o desenvolvimento da neoplasia. Carcinoma de células escamosas representa 15% das neoplasias epiteliais malignas da pele.

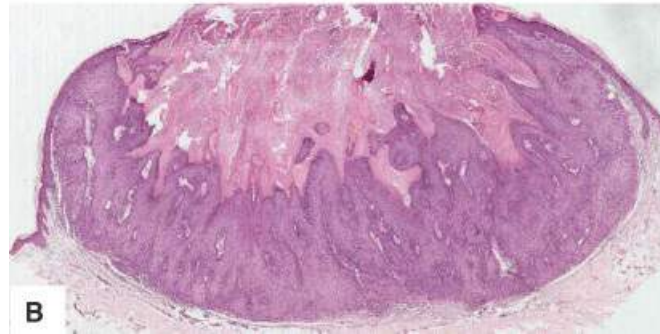



Figura 32.43 Ceratoacantoma. **A.** Nódulo com tampão córneo central. **B.** Pro-liferação epitelial com disceratose. As bordas da lesão englobam tampão córneo central.

O CCE pode iniciar-se em pele normal, mas origina-se mais comumente em lesão pré-cancerosa ou desenvolve-se em úlceras crônicas e cicatrizes de queimadura; pode também complicar outras lesões cutâneas: líquen plano, prurigo nodular, necrobiose lipoídica, cisto pilonidal ou osteomielite crônica. Macroscopicamente, a lesão é nodular, tem quantidade variada de ceratina e pode sofrer ulceração.

Histologicamente, as células neoplásicas formam massas irregulares de células epidérmicas que crescem em superfície e infiltram a derme. A diferenciação é em direção a ceratinização; tumores bem diferenciados formam pérolas córneas. A classificação de Broders divide o CCE em: grau I – 75% ou mais da lesão são bem diferenciados (Figura 32.44); II – 50% ou mais; III – 25 a 50%; IV – menos de 25% bem diferenciados. Também de acordo com o grau de diferenciação, o tumor pode ser classificado como bem, moderadamente ou pouco diferenciado; quanto menos diferenciado, pior é o prognóstico.

Em geral, o tumor tem evolução rápida e dá metástases linfáticas e viscerais precoces. Lesão em lábios ou ouvidos tem maior índice de recorrência e metástases. Outros fatores de pior prognóstico são tumor > 2,0 cm de diâmetro ou > 0,4 cm de espessura, neurotropismo, imunossupressão, lesões recorrentes; quando o tumor surge em queimaduras, após radiação ou como complicação de úlceras crônicas, tem também pior prognóstico. As sedes preferenciais de metástases são linfonodos regionais, fígado, pulmões e cérebro.

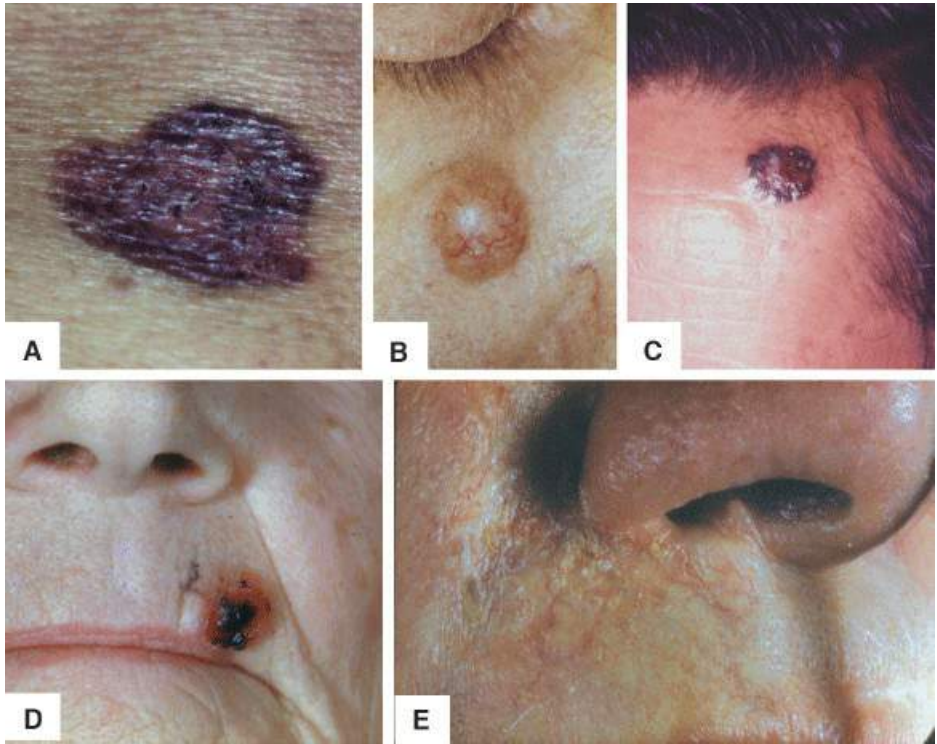



Figura 32.44 Carcinoma de células escamosas bem diferenciado, com pérolas córneas.

Carcinoma basocelular

Trata-se de tumor com malignidade apenas local, podendo ser curado por cirurgia. O carcinoma basocelular (CB) é a neoplasia maligna cutânea mais prevalente (75%). O CB acomete preferencialmente indivíduos idosos, acima da sexta década. A lesão surge em qualquer área, mas é mais comum em regiões expostas ao sol, sobretudo a face.

O CB associa-se a defeitos na via de sinalização *Hedgehog* (ver Figura 8.4). O gene *PTCH* é o homólogo humano do gene *patched* em drosófila, em que está envolvido com proliferação celular normal. O produto codificado pelo *PTCH* é um receptor da via *Hedgehog*, que regula a polaridade e a proliferação de certas células epiteliais. Quando não estimulado, o receptor forma um complexo com outra proteína membranosa (SMO, de *smoothened*). Quando se liga ao seu agonista (SHH), a SMO é liberada do complexo e ativa o fator de transcrição GLI 1, que estimula a proliferação celular controlada (normal). Se existe mutação no *PTCH* e por mecanismo desconhecido, a SMO desliga-se do complexo e promove ativação continuada de GLI 1, que induz proliferação anormal das células.

Há cinco subtipos clínicos de carcinoma basocelular: (1) nodular/ulcerativo (45 a 60%); (2) difuso ou infiltrativo (4 a 17%); (3) superficial/multifocal (15 a 35%); (4) pigmentado, que simula lesões melanocíticas (1 a 7%); (5) fibroepitelioma de Pinkus (Figura 32.45). Os tipos nodular e difuso são mais frequentes na face e no pescoço, enquanto no tronco predominam lesões superficiais. Clinicamente, o tipo *noduloulcerativo* forma nódulo de bordas cilíndricas e com ulceração central (*ulcus rodens*). O tipo *difuso* aparece como placa branco-amarelada, esclerótica, com telangiectasia na superfície e depressão central. O *superficial* caracteriza-se por placas eritematoescamosas infiltradas, de contornos irregula-res. O *fibroepitelioma de Pinkus* aparece no tronco e nas coxas e simula pólipo fibroepitelial.

Histologicamente, em todos os tipos a lesão é constituída por proliferação de células basaloides que formam massas de tamanhos variados, com paliçada periférica e halo claro entre a lesão e a derme (Figura 32.46 A). Há dois padrões de crescimento (1) nodular (lesão única); (2) multicêntrico (Figura 32.46 B), em que as células neoplásicas originam-se em múltiplos pontos na epiderme, formando várias pequenas lesões. O CB pode apresentar variantes histológicas: adenoide, ceratótico, fibrosante e de células gigantes.

O *carcinoma metatípico (carcinoma basespinocelular)* é formado por focos de células com diferenciação escamosa; devido ao seu padrão de crescimento infiltrativo, tem pior prognóstico. *Carcinoma misto ou combinado* consiste em lesão rara formada por áreas de carcinoma basocelular lado a lado com carcinoma espinocelular (Figura 32.47).

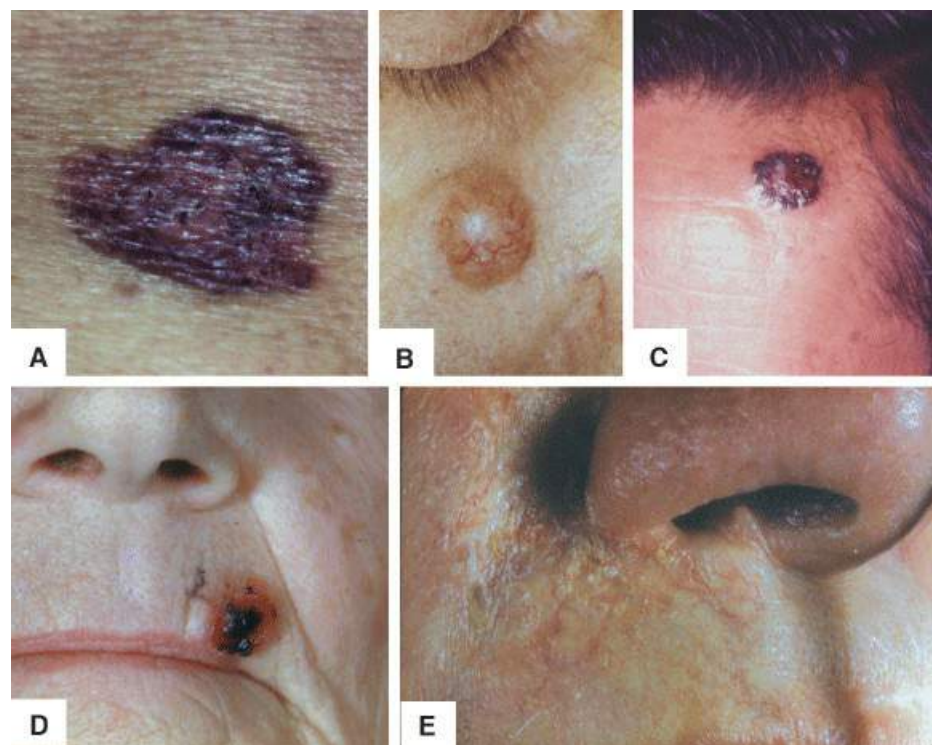



Figura 32.45 Carcinoma basocelular. Aspectos clínicos. Tipos: superficial (**A**), nodular (**B**), nodulopigmentado (**C**), noduloulcerado (**D**) e esclerodermiforme (**E**). *(continua)*

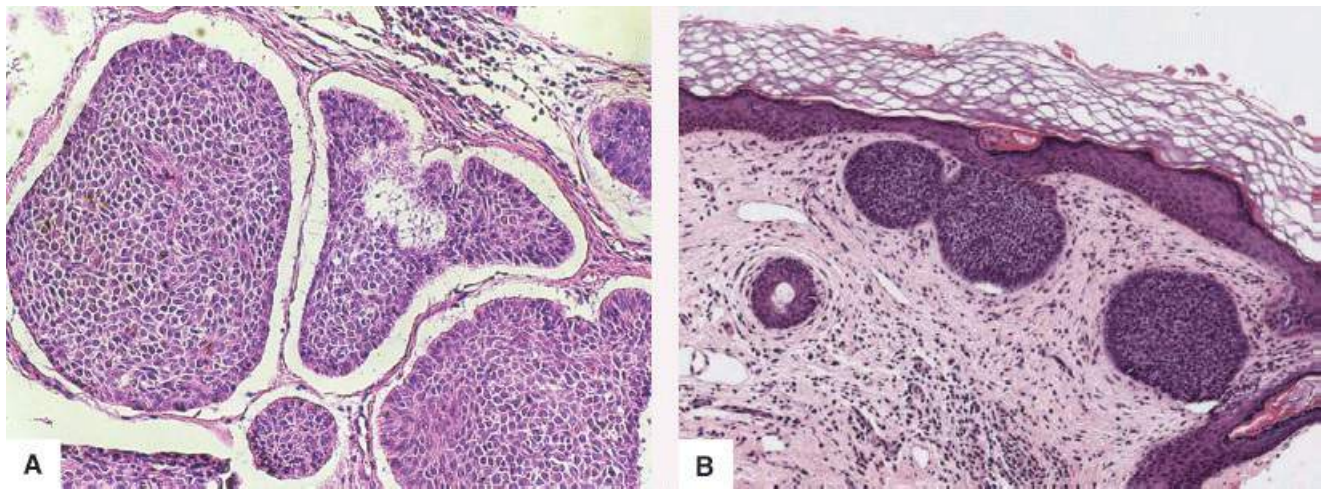



Figura 32.46 Carcinoma basocelular. **A.** Massas de células basaloides envolvidas por espaços claros. **B.** Massas de células basaloides em conexão com a epiderme e o folículo piloso.

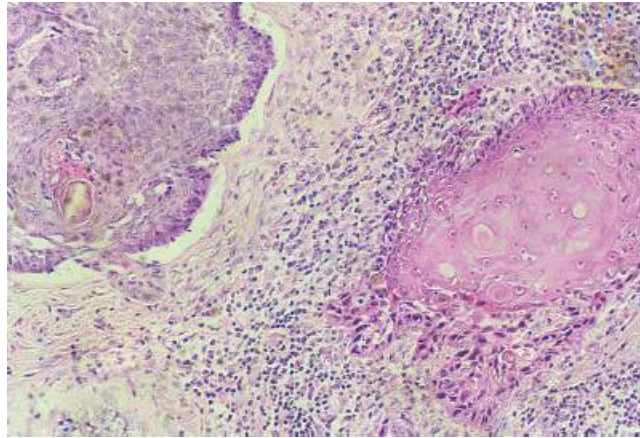



Figura 32.47 Carcinoma misto ou combinado. Associação de carcinoma basocelular sólido e carcinoma escamoso moderadamente diferenciado.

A *síndrome do carcinoma basocelular nevoide* (síndrome de Gorlin) afeta igualmente ambos os gêneros e compreende carcinomas basocelulares múltiplos na adolescência, ceratocistos odontogênicos da mandíbula, anormalidades esqueléticas, calcificação ectópica e *pits* nas palmas e plantas. A síndrome tem caráter autossômico dominante, com penetrância completa e expressividade variável. Os indivíduos afetados nascem com perda de um alelo no gene PTCH e, ao longo da vida, sofrem perda do outro alelo por ação de agentes mutagênicos variados, inclusive radiação ultravioleta.

Doença de Paget

Trata-se de carcinoma subjacente que invade a epiderme. Há duas formas: (1) mamária, em que células do carcinoma da mama invadem a epiderme do mamilo e da aréola; (2) extramamária. A lesão origina-se da invasão de neoplasia maligna *in situ* originada em ducto sudoríparo intraepidérmico ou por disseminação de carcinoma de glândula sudorípara. A lesão cutânea consiste em área eritematoescamosa escura, bem delimitada, às vezes eczematoide e crostosa (Figura 32.48 A). Histologicamente, a epiderme fica permeada por células grandes e pálidas, isoladas ou agrupadas (células de Paget, Figura 32.48 B). A doença de Paget pode localizar-se também em regiões ricas em glândulas apócrinas, como as áreas genital e axilar.

Tumores dos tecidos conjuntivo e linfoide

Dermatofibroma

O dermatofibroma (histiocitoma fibroso benigno), mais comum em adultos e em mulheres, é tumoração cutânea benigna de tecidos moles. Manifesta-se como nódulo duro, indolor, único ou múltiplo, com pele suprajacente avermelhada, amarelo-pardacenta ou preto-azulada; localiza-se em geral nas extremidades e mede menos de 1,0 cm. Muitas lesões associam-se a traumatismo local discreto, como picada de inseto. O crescimento é lento. Lesões eruptivas são encontradas em estados de imunossupressão, infecção pelo HIV ou durante terapia antirretroviral (TARV). Há evidências de clonalidade da lesão, o que favorece sua natureza neoplásica.

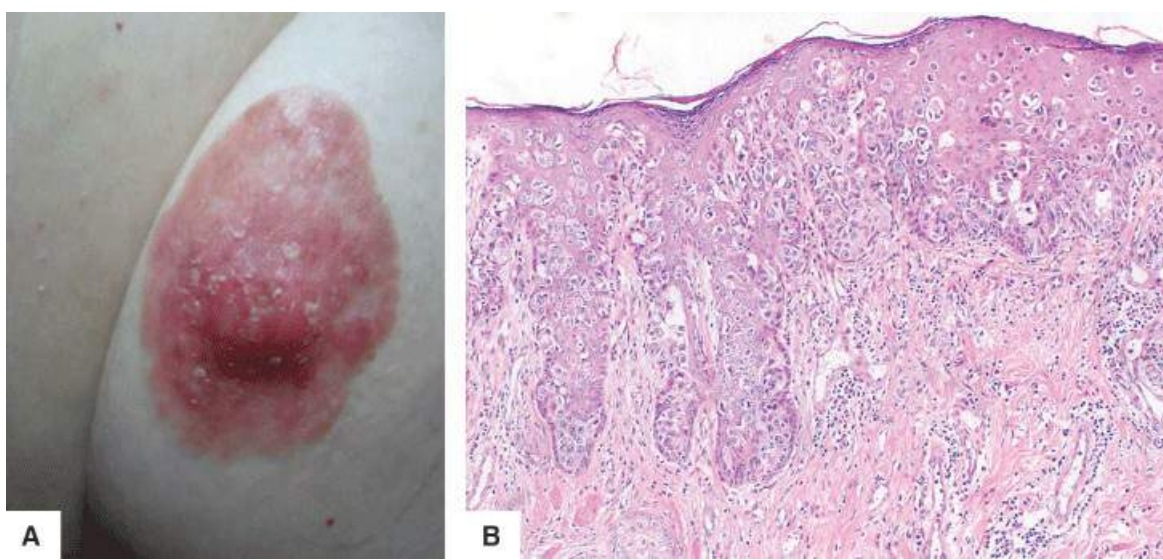



Figura 32.48 Doença de Paget. **A.** Placa eritematosa com secreção e crostas serosas na aréola e no mamilo. **B.** Epiderme permeada por células grandes e pálidas, com distribuição pagetoide.

Histologicamente, há proliferação de fibroblastos e histiócitos, além de neoformação colágena. A lesão, bem circunscrita, pode estender-se à parte superior da hipoderme. As células são fusiformes e dispõe-se em fascículos entrelaçados, com arranjo focal em redemoinho em meio a colágeno frouxo ou mixoide. Entre as células fusiformes, encontram-se macrófagos fagocitando lipídeos e hemossiderina, daí a denominação *histiocitoma*. A lesão associa-se a acantose ou hiperplasia pseudoepiteliomatosa na epiderme suprajacente, além de hiperpigmentação da camada basal. Lesões em crescimento podem simular dermatofibrossarcoma protuberante (ver adiante), que é positivo para CD34 e negativo para fator XIIIa, enquanto o dermatofibroma é negativo para CD34 e positivo para o fator XIIIa.

Outros tumores

Tumor desmoide é encontrado na parede abdominal, geralmente em mulheres jovens após uma ou mais gestações. A lesão origina-se de componentes músculo-aponeuróticos da parede anterior do abdome. Não se trata de fibroma verdadeiro, sendo classificado por alguns entre as neoformações ambíguas. Histologicamente, observa-se proliferação fibrosa, às vezes com áreas de degeneração mixomatosa e cística. *Fibroma mole* caracteriza-se por pequenas lesões pediculadas, moles, na face, no pescoço ou nas coxas.

Queloide

Trata-se de proliferação fibrosa exuberante que aparece após traumatismo ou por reparação viciosa de queimaduras, dermatoses preexistentes (acne vulgar) ou feridas cirúrgicas. Uso de isotretinoína pode associar-se a queloides. Queloide pode surgir também espontaneamente após traumatismo local discreto, não percebido pelo paciente. A lesão surge mais em adolescentes e é mais comum em afrodescendentes, havendo casos familiares. Queloide é mais comum na cabeça (orelhas), no pescoço, no tórax e nos braços, embora possa ser encontrado em qualquer área da pele, exceto genitais, mãos e pés. A lesão é elevada, circunscrita, com superfície lisa e endurecida (Figura 32.49). Queloide pode ser pruriginoso ou sensível, com tendência a recorrer após tratamento. Biologicamente, trata-se mais de hiperplasia do que de neoplasia, mas está aqui incluído por sua semelhança histológica com dermatofibroma e pela aparência tumoral. Histologicamente, a lesão é representada por proliferação fibroblástica nodular com fibras colágenas espessas, hialinizadas, hipocelulares, vítreas e eosinofílicas na derme.

Figura 32.49 Queloide. Nódulos fibrosos no lóbulo do pavilhão auricular.

- **Cicatriz hipertrófica.** Distingue-se do queloide por ser menos elevada e restringir-se aos limites das áreas de

traumatismo. É mais encontrada na cabeça, no pescoço, tronco, joelhos e ombros, sem predisposição racial. A lesão, que tende a regressão espontânea, apresenta proliferação fibroblástica dérmica inespecífica associada a atrofia epidérmica. Cicatriz hipertrófica tende a ser mais celular do que o queloide.

A patogênese da cicatriz hipertrófica e do queloide é desconhecida. Em ambos, a proliferação fibroblástica parece depender do TGF-β, encontrado em alta quantidade nos fibroblastos derivados de queloides.

Fasciite nodular

Trata-se de lesão proliferativa de fibroblastos e miofibroblastos que acomete sobretudo adultos jovens. As extremidades superiores são a localização mais comum. O tumor é subcutâneo e geralmente único, tem 1 a 5 cm, apresenta crescimento rápido e pode ser doloroso ou sensível. A lesão não tem cápsula e é constituída pela proliferação de fibroblastos. Nas lesões precoces, os fibroblastos e os miofibroblastos são arranjados frouxamente em estroma edematoso; nas lesões antigas, encontram-se feixes de colágeno hialinizados. Mitoses são frequentes. A lesão regride espontaneamente e, se removida, não costuma recorrer.

Dermatofibrossarcoma protuberante

Mais comum entre a terceira e a quarta décadas, manifesta-se por massa protuberante multinodular, com vários centímetros de diâmetro, de crescimento lento, que surge como placa dérmica fibrosa. A pele sobre a lesão é vermelho-azulada, podendo formar placa atrófica. A lesão prefere o tronco (parede abdominal e tórax) e membros inferiores (coxas). Recorrência local, uma das principais repercussões da lesão, varia de 20 a 50% dos casos, sendo menor quando se faz excisão ampla ou cirurgia micrográfica. Metástases são excepcionais (0,3%). O tumor cresce lentamente e estende-se ao subcutâneo e, eventualmente, aos músculos e fáscias. Histologicamente, a lesão inicia-se na derme, infiltra-se difusa e irregularmente no subcutâneo e é constituída pela proliferação de fibroblastos de núcleos fusiformes e ovais, pouco atípicos, que se dispõem em feixes irregulares e em espirais (Figura 32.50). São vistos ainda neoformação colágena e espaços revestidos por células endoteliais; em alguns locais, encontram-se núcleos atípicos e figuras de mitose, sugerindo fibrossarcoma.

Fibroblastoma de células gigantes

Trata-se de tumor raro, dérmico ou subcutâneo, de crescimento lento, podendo atingir mais de 5 cm. É mais comum no tronco e antes de 10 anos, especialmente em meninos. Após remoção cirúrgica incompleta, há recorrência em 50% dos casos. A lesão é formada por camadas de fibroblastos fusiformes e células multinucleadas em meio a matriz discretamente mixoide. Estudos moleculares mostram que o fibrossarcoma de células gigantes e o dermatofibrossarcoma protuberante compartilham a mesma translocação cromossômica t (17;22), que funde o gene da cadeia β do PDGF ao gene α_1 do colágeno tipo I. A hipersecreção de PDGF gerada pela translocação pode causar proliferação celular por mecanismo autócrino.

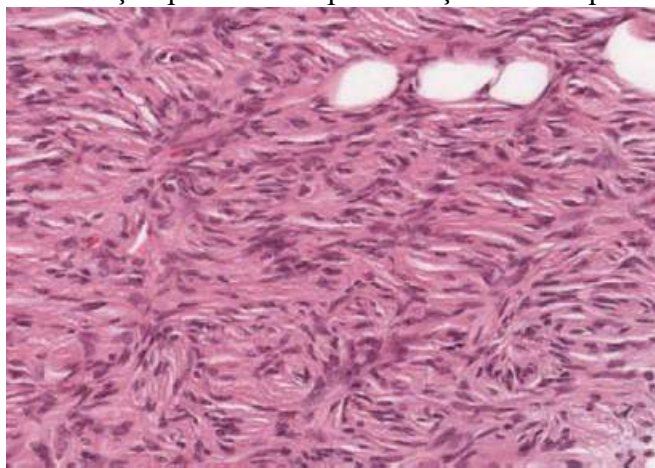



Figura 32.50 Dermatofibrossarcoma protuberante. Tumor dérmico infiltran-do o subcutâneo, formado pela proliferação de feixes irregulares de células fusiformes ou ovais, com atipia discreta.

Fibroxantoma atípico

Apresenta-se como nódulo cutâneo isolado e firme, com até 3 cm, em geral ulcerado. É mais comum em áreas expostas à luz solar, como cabeça e pescoço, em indivíduos na sétima ou oitava década. Recorrência ocorre em 5% dos casos, mas metástases são excepcionais. Todos os casos associam-se com dano por irradiação solar ou terapêutica; luz ultravioleta provoca mutações no gene *TP53*.

O tumor localiza-se na derme, podendo invadir a hipoderme e a camada basal epidérmica, levando a ulceração. A lesão mostra mistura de células fusiformes, histiócito-símiles, xantomatosas e células gigantes multinucleadas, algumas ou todas com acentuado pleomorfismo, hipercromasia e atividade mitótica. Citologicamente, a lesão parece maligna. Há ainda infiltrado de mononucleares na periferia do tumor e, na derme adjacente, elastose solar acentuada.

Fibrossarcoma

Ocorre em adultos jovens e tem discreta predominância em homens. O tumor é mais frequente nos membros inferiores,

seguindo-se os superiores, tronco, cabeça e pescoço. A lesão origina-se em tecidos moles profundos, com envolvimento secundário da pele. O tumor tem crescimento lento, mede de 1 a 10 cm e é diagnosticado quando se torna um nódulo palpável e doloroso. Pode aparecer em cicatrizes antigas de queimaduras e em áreas de radiação prévia. Há tendência a recorrência local e metástases nos pulmões e ossos.

O tumor é formado pela proliferação de células fusiformes atípicas arranjadas como fascículos entrelaçados em padrão "espinha de peixe". Entre as células, que têm citoplasma escasso e núcleo alongado e hipercromático, encontram-se finos feixes colágenos. Figuras de mitose são comuns. Sobrevida geral de cinco anos ocorre em 40% dos pacientes. Há raros casos de fibrossarcomas congênitos ou infantis que tendem a ser menos agressivos.

Linfocitoma cutâneo

Linfocitoma cutâneo é lesão de natureza reativa a um estímulo desconhecido. São considerados fatores desencadeantes: picada de artrópodes, tatuagens, vacinação e medicamentos (antidepressivos, anti-histamínicos e bloqueadores da angiotensina II). Clinicamente, a lesão consiste em pápula, placa ou nódulo firme e eritematoso, localizado de preferência na cabeça, no pescoço e nos membros superiores.

Histologicamente, encontra-se infiltrado dérmico de mononucleares, às vezes com plasmócitos e eosinófilos, que forma nódulos linfoides, inclusive com zona do manto. Diferenciação desta lesão com o linfoma cutâneo não é fácil. Embora possa haver padrão predominantemente de linfócitos B ou T, o aspecto geral é de proliferação mista. Quando há proliferação de linfócitos B, é típica a produção de cadeias *kappa* e *lambda* de imunoglobulinas. Há ainda macrófagos com corpos tingíveis (fragmentos apoptóticos). BCL-2 é positiva apenas em linfócitos T. Alguns casos podem ter populações clonais de linfócitos B ou T. Raramente, a lesão progride para linfoma cutâneo.

Micose fungoide

Micose fungoide, que se manifesta mais comumente entre a quarta e a sexta décadas, representa a forma mais comum de linfoma cutâneo primário de células T, sendo responsável por 50% de todos os linfomas cutâneos primários. É mais comum em homens (2:1) e em afrodescendentes. A doença tem curso e evolução imprevisíveis, desde casos protraídos e persistentes, relativamente benignos, até lesões malignas disseminadas com elevada morbidade e mortalidade.

A etiologia e a patogênese são em grande parte desconhecidos. Perda cromossômica em 10q e anormalidades nos genes *TP53* e *CDKN2A* são encontradas na fase avançada, mas não nos estágios iniciais. Estimulação antigênica persistente é proposta como evento inicial, embora o antígeno ou antígenos seja desconhecido. Não há evidência conclusiva sobre participação viral na gênese da doença. As células proliferantes formam populações clonais de linfócitos T CD4+. Estudos recentes sugerem que linfócitos T CD8+ exercem papel na resposta antitumoral. Alta porcentagem de linfócitos T CD8+ no infiltrado dérmico correlaciona-se com maior sobrevida. Tais linfócitos atuam por meio do efeito citotóxico direto e pela produção de citocinas, em especial IFN-γ.

Trata-se de doença grave que acomete primeiro e principalmente a pele, e em geral evolui em três fases: (a) inicial (pré-micótica); (b) infiltrativa ou em placas; (c) tumoral. A *fase inicial* manifesta-se por lesões eritematosas ou eritematoescamosas esparsas, de contornos irregulares, ou por erupção que simula diversas dermatoses, como eczema, psoríase, parapsoríase, dermatite seborreica, dermatite medicamentosa ou dermatite esfoliativa generalizada. A *fase infiltrativa* aparece meses ou anos após e caracteriza-se por placas elevadas, bem delimitadas, circinadas, às vezes com involução central, configurando lesões anulares. Na *fase tumoral,* desenvolvem-se nódulos vermelho-pardacentos ou vermelho-violáceos, medindo de alguns milímetros até vários centímetros, arredondados ou lobulares, sésseis ou pediculados, frequentemente ulcerados.

Histologicamente, o quadro é variado. Na *fase inicial*, encontra-se infiltrado de mononucleares na derme papilar e subpapilar. Achado importante é o epidermotropismo, que consiste na presença de células mononucleadas isoladas na epiderme que formam ninhos intraepidérmicos (*microabscessos de Pautrier*). As *células de Sézary*, que possuem núcleos hipercromáticos e de forma irregular, muitas vezes cerebriformes, são raras. O diagnóstico de lesões precoces depende de boa correlação clinicopatológica. No *estágio em placa*, há grande número de células de Sézary, epidermotropismo acentuado e microabscessos de Pautrier. No *estágio tumoral*, vê-se infiltrado celular dérmico maciço, até a hipoderme, podendo haver ulceração. Epidermotropismo e microabscessos de Pautrier são raros. Na maioria das vezes, o infiltrado consiste em células micósicas com acentuado pleomorfismo e hipercromasia nuclear. Em alguns casos, figuras de mitose são frequentes. O diagnóstico é mais fácil em biópsia de lesão em placa, em que o epidermotropismo é frequente. As células neoplásicas apresentam fenótipo de linfócitos T maduros de memória, CD3+, CD4+, CD45RO+, CD8–.

Reações a medicamentos podem simular micose fungoide em placa ou tumoral. Os pacientes mostram placas infiltradas múltiplas ou eritrodermia com quadro histológico idêntico ao da micose fungoide. Os medicamentos mais responsabilizados são anticonvulsivantes (fenitoína, barbitúricos, carbamazepina), fármacos para doenças cardíacas (atenolol, inibidores da enzima conversora da angiotensina), anti-histamínicos, ciclosporina e alopurinol.

Síndrome de Sézary

Responsável por menos de 5% dos linfomas cutâneos de células T, é historicamente definida pela tríade: eritrodermia, lifadenopatia generalizada e linfócitos T neoplásicos (células de Sézary) na pele, nos linfonodos e no sangue periférico (ver

também Capítulo 25). Tudo indica que a síndrome de Sézary representa a fase disseminada da micose fungoide. Os critérios recomendados para o diagnóstico da síndrome de Sézary incluem: (a) população clonal de linfócitos T no sangue periférico; (b) anomalias imunofenotípicas (expansão da população T CD4+, resultando em relação CD4/CD8 > 10 e/ou expressão aberrante de antígenos comuns às células T maduras); (c) pelo menos 1.000 células de Sézary por µL de sangue. Segundo a OMS-EORTC, a demonstração de um clone de linfócitos T, de preferência o mesmo tipo na pele e no sangue periférico, associada aos marcadores citomorfológicos ou imunofenotípicos citados, é critério diagnóstico mínimo, permitindo excluir os casos de lesões inflamatórias benignas que mimetizam a doença.

Clinicamente, a doença manifesta-se por eritrodermia associada a descamação acentuada, edema, liquenificação e prurido. Linfonodomegalia, alopecia, onicodistrofia e hiperceratose palmoplantar são achados comuns. A medula óssea pode conter células neoplásicas, mas substituição do tecido medular é rara. O prognóstico geralmente é ruim, com sobrevida total de cinco anos em 25% dos casos. Infecções oportunistas devido à imunossupressão são a principal causa de óbito.

O aspecto histológico na pele é semelhante ao da micose fungoide (infiltrado mononuclear peomórfico e epidermotropismo, com abscessos de Pautrier). Os linfonodos apresentam infiltrado denso e monótono de células de Sézary com apagamento da arquitetura normal. Os linfócitos T neoplásicos têm fenótipo CD3+, CD4+ e CD8+.

Linfoma de Hodgkin

Comprometimento cutâneo no linfoma de Hodgkin (1 a 7% dos casos) ocorre sobretudo na fase avançada (estágio IV). No entanto, a maioria dos pacientes com linforma de Hodgkin apresenta quadro paraneoplásico, com prurido, hiperpigmentação, pápulas prurigo-símiles, xeroderma, ictiose, urticária, eritrodermia, erupções eczematoide e psoriasiforme. Quando há envolvimento cutâneo por linfoma de Hodgkin linfonodal, surgem pápulas ou nódulos róseos, avermelhados ou marrons, e lesões infiltradas placa-símiles, geralmente ulceradas.

Outros linfomas | Leucemias

O linfoma/leucemia de células T do adulto (ATLL) é um tipo de neoplasia de linfócitos T associada ao HTLV-1. Em geral, as lesões cutâneas são manifestações de doença disseminada. Além das formas aguda, crônica e linfomatosa, existe uma forma indolente (*smoldering*) dessa leucemia.

Manifestações cutâneas nos demais linfomas e leucemias são comuns. Em geral, são inespecíficas, muito polimórficas, e às vezes simulam várias dermatoses: máculas e pápulas eritematosas, lesões purpúricas, vesículas e bolhas, placas eczematoides, urticária, herpes-zóster, eritema multiforme, dermatite esfoliativa, liquenificação e prurigo.

Tumores do tecido adiposo

Lipoma

Trata-se de tumor benigno formado por células gordurosas maduras, sendo a neoplasia mais frequente dos tecidos mesenquimais. Em 95% dos casos, a lesão é única. Localizado no subcutâneo, o lipoma é arredondado ou lobulado, encapsulado, frouxo, móvel e de tamanho variado. Na maioria das vezes, a remoção faz-se necessária pelo caráter inestético da lesão. Esta é quase sempre assintomática, a não ser que comprima nervos, podendo ser dolorosa. Lipoma é mais comum em pessoas com sobrepeso e tem crescimento lento. O crescimento pode acelerar quando há ganho de peso, mas perda de peso, mesmo se acentuada, não parece afetar o tamanho da lesão.

Lipomas múltiplos são encontrados em diversas condições ou síndromes. A *lipomatose infiltrante* caracteriza-se por massas de tecido adiposo não encapsuladas que infiltram o subcutâneo, músculos, pele e, às vezes, fáscias e tecido ósseo. Aparece antes de 30 anos e pode associar-se à esclerose tuberosa e à poliomielite. Na *lipomatose familiar múltipla*, formam-se lipomas múltiplos, pequenos, móveis e encapsulados, principalmente em antebraços e coxas. A *síndrome de Proteus* é doença complexa em que há crescimento exagerado, assimétrico, progressivo e distorcido de múltiplos tecidos, formando hamartomas. A síndrome *hemi-hiperplasia-lipomatosa múltipla*, condição relacionada, caracteriza-se por lipomas múltiplos associados a crescimento exagerado assimétrico, porém não progressivo ou distorcido, malformações capilares cutâneas e pele plantar espessada com rugas proeminentes. A *lipomatose simétrica benigna*, mais comum em homens, consiste em depósitos de gordura extensos e simétricos na cabeça, no pescoço e na área da cintura escapular. Na *adipose dolorosa de Dercum*, formam-se lipomas múltiplos e dolorosos nos braços, tronco e tecidos moles periarticulares. Afeta mais mulheres na fase pós-menopausa. A dor, intermitente, pode ser debilitante. Na *síndrome de Gardner*, em que existe polipose do cólon, odontomas, cistos epidérmicos múltiplos, osteomas, leiomiomas e fibromatose desmoide, lipomas podem estar presentes. Hipertrofia congênita do epitélio da retina é característica. Na *síndrome de Bannayan-Riley-Ruvalcaba*, de herança autossômica dominante, encontram-se lipomas e hamartomas múltiplos. Macrocefalia é o achado mais consistente; outros sinais incluem máculas pigmentadas no pênis e hamartomas, lipomas múltiplos, polipose intestinal e hemangiomas. Esta síndrome e a *doença de Cowden* possuem mutações no gene *PTEN*, gene supressor de tumor localizado na região 10q23.

Histologicamente, os lipomas são encapsulados e constituídos por tecido adiposo maduro. Pode haver metaplasia cartilaginosa e óssea. A lesão pode infiltrar-se no tecido muscular (lipoma intramuscular), mostrar grande quantidade de tecido conjuntivo (fibrolipoma) ou de glicosaminoglicanos (mixolipoma) ou misturar-se a tecido muscular (miolipoma, angiomiolipoma) ou a glândulas sudoríparas (adenolipoma).

Angiolipoma

Caracteriza por nódulo subcutâneo benigno, mole, formado por tecido adiposo maduro e vasos, geralmente com menos de 2,0 cm e mais dolorido do que o lipoma. O tumor aparece tipicamente nos antebraços de adultos jovens. Histologicamente, a lesão é circunscrita, encapsulada e formada por tecido adiposo maduro em meio a número variável de vasos de pequeno calibre.

Lipoblastoma

É uma variante rara de lipoma que surge apenas em crianças com até três anos, sobretudo nas extremidades. Quando circunscrito, constitui o lipoblastoma; quando difuso, fala-se em lipoblastomatose. Histologicamente, a neoplasia é lobulada, tem estroma mixoide em rede vascular plexiforme e fica dividido em lóbulos por septos conjuntivos. As células tumorais encontram-se em diferentes estágios de diferenciação, desde células imaturas, estreladas, mesenquimais e fusiformes, até lipoblastos e adipócitos pequenos e maduros.

Hibernoma

Trata-se de tumor mole, subcutâneo, solitário e raro, originado do tecido adiposo marrom (tecido adiposo multilocular ou de hibernação). Clinicamente, o hibernoma é indistinguível do lipoma. Em humanos, tecido adiposo multilocular é encontrado, em ilhotas esparsas, na região interescapular, no esôfago, na traqueia, em grandes vasos mediastinais e na região perirrenal. Hibernoma, no entanto, pode originar-se em outras áreas. O tumor é mais comum na área interescapular, coxas, pescoço e tórax. O tamanho médio é de 10 cm. As células tumorais assemelham-se às da gordura parda do tecido adiposo multilocular, podendo estar misturadas a número variável de células adiposas maduras.

Lipossarcoma

Constitui 15 a 20% de todos os sarcomas de tecidos moles profundos, embora seja raro no subcutâneo; a maioria origina-se em planos musculares, principalmente nas coxas. Em geral, acomete adultos acima de 50 anos; é mais comum em homens e raramente é multicêntrico. Histologicamente, há três tipos. O *lipossarcoma bem diferenciado* é formado por adipócitos maduros e número variável de lipoblastos. O *lipossarcoma mixoide* lembra tecido adiposo imaturo e pode ser idêntico ao lipoblastoma: células fusiformes pequenas e uniformes encontram-se em matriz mixoide com vasos plexiformes. O *lipossarcoma pleomórfico* é o mais raro e exibe alto grau de polimorfismo nuclear e se assemelha ao histiocitoma fibroso maligno. Parece que os lipossarcomas surgem *de novo*. No lipossarcoma mixoide existe a translocação recíproca t(12;16), enquanto no lipossarcoma bem diferenciado encontra-se cromossomo gigante e em formato de anel (cromossomo 12), com amplificação gênica. O gene *MDM2*, cujo produto inativa a p53, localiza-se em 12q.

Tumores vasculares

Constituem um grupo numeroso de lesões (ver também Capítulo 16). O *hemangioma da infância*, presente em 1 a 3% dos recém-nascidos e em torno de 10% das crianças com um ano de idade, são mais comuns no gênero feminino e aparecem em 20% dos prematuros de baixo peso. São mais frequentes na cabeça e pescoço (60%), tronco (25%) e extremidades (15%). Aos cinco anos de idade, 50% atingem o grau máximo de involução e, aos nove anos, 90% desaparecem, deixando área residual mínima. As lesões superficiais são máculas e pápulas telangiectásicas, formando placas elevadas e bem definidas. Os profundos correspondem a nódulos azulados, mal delimitados, compressíveis e de consistência borrachoide. Na fase proliferativa do tumor, vários marcadores da angiogênese estão aumentados, como FGF, VEGF, PCNA e outros. Histologicamente, na fase proliferativa encontram-se lóbulos de células endoteliais em cordões sólidos ou massas e, às vezes, capilares com luz. Na fase involutiva, as células endoteliais são achatadas e são vistos canais vasculares dilatados, resultando em grandes vasos de parede delgada. O *hemangioma congênito* é comum nas extremidades e na região retroauricular. O tumor é formado por lóbulos de capilares na derme em meio a estroma fibroso. O *granuloma piogênico* (*hemangioma capilar*), frequente em crianças e adultos jovens, consiste em nódulo avermelhado e geralmente ulcerado, na pele ou em mucosas (p. ex., gengiva). O tumor tem sido relatado em pacientes em uso de retinoides sistêmicos. Microscopicamente, encontram-se lóbulos de capilares em matriz fibromixoide, com colarete de epitélio hiperplásico. O *angioma em tufos* surge precocemente na infância como mácula eritematosa que evolui para placa eritêmato-azulada ou nódulo violáceo. Histologicamente, encontram-se tufos vasculares ou capilares distribuídos de forma compacta na derme, com o padrão "bala de canhão".

Angioceratoma

Trata-se de lesão circunscrita ou difusa formada pela dilatação de vasos sanguíneos superficiais associada a alterações epidérmicas. O quadro histológico, que é similar em todas as variantes da lesão, mostra capilares dilatados e congestos na derme, associados a hiperceratose e acantose irregular da epiderme (Figura 32.51).

Sarcoma de Kaposi

Na sua forma clássica, descrita por Kaposi em 1872, é um sarcoma hemorrágico, idiopático e múltiplo que predomina em homens idosos descendentes de europeus meridionais e orientais. Além desse, há outros três tipos: (a) africano endêmico; (b) associado a transplante de órgãos; (c) relacionado com a AIDS.

O *tipo clássico*, raro, caracteriza-se por placas ou nódulos vermelho-azulados a castanho-escuros, em especial na parte distal dos membros inferiores. A lesão progride lentamente e, às vezes, regride espontaneamente. Em cerca de 10% dos casos, há comprometimento de linfonodos ou de outros órgãos (fígado, pulmões e coração). Acometimento exclusivo de órgãos internos é raro. A morte ocorre em 10 a 20% dos pacientes acometidos, em média após nove anos de doença, em geral por

hemorragia. O *tipo africano endêmico* é comum na África equatorial e ocorre em crianças ou adultos. É disseminado e, além da pele, lesões em vísceras são frequentes. Em crianças, envolvimento extenso de linfonodos subcutâneos sem comprometer a pele é comum. Lesões viscerais extensas resultam em sobrevida curta. O tipo que ocorre em *receptores de transplantes* resulta de imunossupressão prolongada pela terapia e cura-se com a retirada do tratamento imunossupressor. Ocasionalmente, associa-se a leucemia ou linfoma. Na *AIDS*, sarcoma de Kaposi cutâneo surge em 35% dos pacientes e é mais comum em homossexuais (ver Capítulo 33). Clinicamente, as lesões são menores, dispersas e progridem rapidamente. Acometimento interno é frequente.

O aspecto histológico de todas as formas do tumor na pele é semelhante. No início, há aumento e dilatação dos capilares e infiltrado de linfócitos, plasmócitos e histiócitos. Em algumas lesões, predomina o componente angiomatoso, aparecendo numerosos vasos com endotélio intumescido em meio a estroma edematoso contendo hemácias e hemossiderina. Nas lesões antigas, há proliferação de células fusiformes, dispostas em várias direções, formando capilares abortivos; os núcleos são grandes, hipercromáticos e com mitoses. Na fase final, pode haver necrose, fibrose e desaparecimento da lesão. Às vezes, um único tumor pode apresentar combinação das diversas alterações descritas. A imuno-histoquímica e a microscopia eletrônica comprovam a origem endotelial do sarcoma de Kaposi, mas há dúvidas se o fenótipo endotelial é devasos sanguíneos, de linfáticos ou de ambos. A morfologia das células células fusiformes é diferente das células endoteliais, mas expressam marcadores panendoteliais, como o CD31, bem como de diferenciação linfática, como VEGFR-3, podoplamina e LYVE-1.

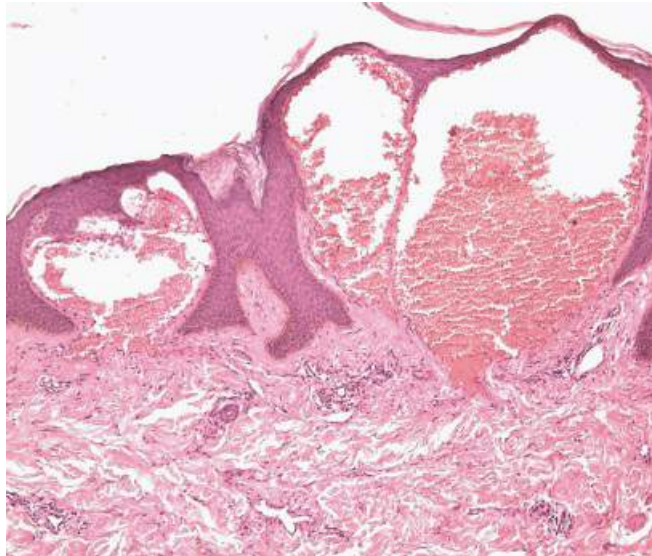



Figura 32.51 Angioceratoma. Capilares dilatados e congestos na derme pa-pilar, associados a hiperceratose e acantose irregular da epiderme.

Linfangiossarcoma

Linfangiossarcoma é tumor maligno raro originado do endotélio. Ao contrário da maioria dos sarcomas, o linfangiossarcoma é mais comum na pele e em tecidos moles superficiais. A lesão acomete mais o couro cabeludo e a face de idosos e áreas de linfedema crônico ou de radiodermite. Em geral, o tumor desenvolve-se em áreas de linfedema resultante de mastectomia radical; pode orginar-se também em outros órgãos e metastatizar para a pele. A lesão forma nódulos subcutâneos e dérmicos, vermelho-violáceos, às vezes papilomatosos, que podem ulcerar. Histologicamente, encontra-se proliferação de células endoteliais grandes e atípicas que revestem lacunas vasculares ou formam massas sólidas. Há, ainda, proliferação e dilatação de linfáticos na derme e no subcutâneo.

Malformações vasculares

Resultam de defeitos localizados na morfogênese vascular; provavelmente, algumas das lesões sofrem angiogênese real, o que explicaria a sua propensão para piora, espessamento e expansão ao longo do tempo. As malformações têm endotélio quiescente, sem os marcadores de proliferação, como acontece nos hemangiomas da infância. As neoplasias têm as propriedades descritas no Capítulo 10. As malformações afetam capilares, veias, artérias ou vasos linfáticos (ver também Capítulo 16). De acordo com os canais anômalos predominantes e as características de fluxo, lento ou rápido, as malformações vasculares podem ser: (1) baixo fluxo, que compreendem a *capilar* (p. ex., mancha vinho do Porto), a *venosa* (chamada de forma incorreta *hemangioma venoso*) e a *linfática*, que inclui lesões microcísticas (linfangioma circunscrito) e macrocísticas (higroma cístico); (2) alto fluxo, que combina anomalias arteriais e arteriovenosas (malformações arteriovenosas).

Nas malformações de baixo fluxo, os capilares, as veias ou os canais linfáticos são anômalos e malformados; a maioria está presente ao nascimento ou se torna evidente dentro de meses ou anos. As malformações de alto fluxo, com *shunt* arteriovenoso, tendem a aparecer mais tarde, às vezes em adultos. Todas as malformações vasculares são vitalícias e podem piorar com o tempo, levando a alterações inestéticas e prejuízo funcional. As malformações arteriovenosas são mais agressivas.

Em 90% dos casos de malformações vasculares (0,3 a 0,5% da população), as lesões estão presentes ao nascimento e desenvolvem-se com o crescimento da criança, tornando-se bem evidentes na puberdade; como regra, não regridem espontaneamente.

Na pele, as **malformações capilares** são as mais comuns. As *manchas em vinho do Porto*, geralmente na cabeça ou no pescoço, são lesões localizadas, embora possa haver casos familiares com lesões múltiplas. A *mancha em salmão* resulta de capilares dilatados na derme; aparece ao nascimento e tende a desaparecer nos primeiros anos de vida. Trata-se de máculas róseas a eritematosas na glabela, fronte, pálpebras, nariz, lábio superior, região occipital e nuca. Lesões na nuca podem persistir em adultos. As *telangiectasias* são lesões maculares, puntiformes ou estreladas, com ou sem halo anêmico, podendo iniciar-se na infância ou puberdade. A lesão pode fazer parte de várias síndromes (p. ex., Rendu-Osler-Weber) ou ser adquirida. Esta pode ser primária (mais em mulheres, sobretudo nos membros inferiores) ou secundária: na face, pelo envelhecimento; nos membros inferiores por estase venosa; por corticoides tópicos ou sistêmicos.

As **malformações linfáticas** podem ser primárias ou secundárias, localizadas ou difusas, macrocísticas, microcísticas ou combinadas. A forma microcística (linfangioma circunscrito) é formada por vasos linfáticos anômalos e localiza-se nas áreas crurais, membros e língua. A macrocística (higroma cístico) surge ao nascimento (pode ser diagnosticada à ultrassonografia pré-natal), é mais comum no pescoço e nas axilas e, às vezes, associa-se às síndromes de Noonan, de Down e de Turner. A combinada ocorre em especial na boca e na região malar, pondendo causar macroglossia.

As **malformações venosas** (hemangiomas cavernosos no passado) são anomalias raras, presentes ao nascimento mas que podem passar despercebidas. Algumas são hereditárias, como as malformações venosas cerebrais familiares, as malformações venosas cutâneas e mucosas familiares múltiplas e a síndrome de *blue-rubber-bled nevus* (síndrome de Bean). Histologicamente, encontra-se rede de lagos vasculares delimitados por células endoteliais achatadas.

As **malformações arteriais (** arteriovenosas) e *shunts* **arteriovenosos** são anomalias vasculares de alto fluxo e mostram aumento local da temperatura, sopro ou frêmito. Na pele, fístulas arteriovenosas podem resultar de traumatismo.

Tumores musculares

Leiomiomas apresentam-se como pápula solitária ou pápulas, ou nódulos múltiplos agrupados (piloleiomiomas) em adultos jovens. O piloleiomioma e o angioleiomioma podem ser dolorosos. A maioria dos pacientes com piloleiomiomas múltiplos tem síndromes leiomiomatosas cutâneas e uterinas, com mutação germinativa no gene fumarato hidratase. Há três variantes: piloleiomioma, leiomioma genital e angioleiomioma.

O *piloleiomioma* surge em adultos jovens, em especial em homens, no dorso, na face e na superfície extensora dos membros. As lesões são geralmente múltiplas e representadas por pápulas pequenas, de crescimento lento, geralmente com menos de 1,0 cm e sensíveis ou dolorosas por compressão ou por exposição ao frio. Lesões múltiplas são descritas em associação com infecção pelo HIV, leucemia linfocítica crônica e eritrocitose. Recorrências são raras, mas novas lesões podem continuar surgindo por anos. Há casos de transmissão por herança autossômica dominante. A lesão é intradérmica e pouco definida, embora em alguns casos possa ser nodular; é formada por feixes entrelaçados ou por grupos irregulares de células alongadas (Figura 32.52) com citoplasma eosinofílico brilhante e em forma de salsicha, com núcleo em forma de cigarro.

O *leiomioma genital* é lesão única e indolor, podendo atingir vários centímetros. Origina-se da túnica darto do escroto, da *muscularis sexualis* dos grandes lábios ou da *muscularis mamilae* da mama. É mais raro, maior e mais bem circunscrito do que os demais leiomiomas.

O *angioleiomioma* manifesta-se como tumor isolado, na derme profunda ou no subcutâneo, doloroso ou sensível à compressão. A lesão cresce lentamente e tem menos de 2,0 cm. Surge em adultos, sendo as mulheres duas vezes mais acometidas do que os homens, de preferência entre 30 e 60 anos, especialmente nos membros. Estudos citogenéticos mostram perdas no cromossomo 22. O tumor é constituído por massas circulares de tecido muscular liso que se origina na camada média de artérias, constituindo lesões arredondadas e encapsuladas (Figura 32.53). Os feixes de musculatura lisa são entrelaçados e uniformes e situam-se em torno de pequenos vasos com parede de espessura variável. Transformação mixoide ou hialina, trombose e calcificação são frequentes.

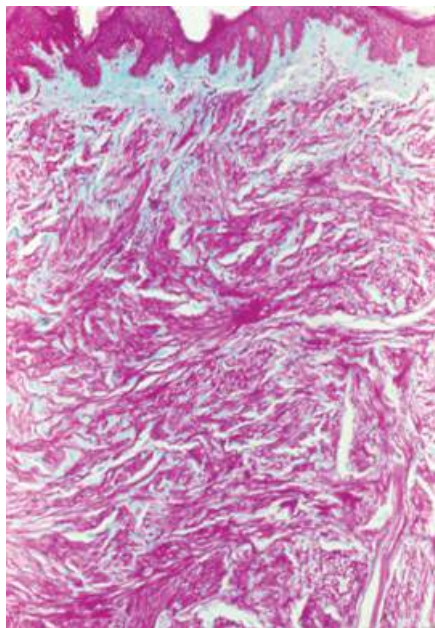



Figura 32.52 Piloleiomioma. Feixes entrelaçados, uniformes, de células mus-culares lisas.

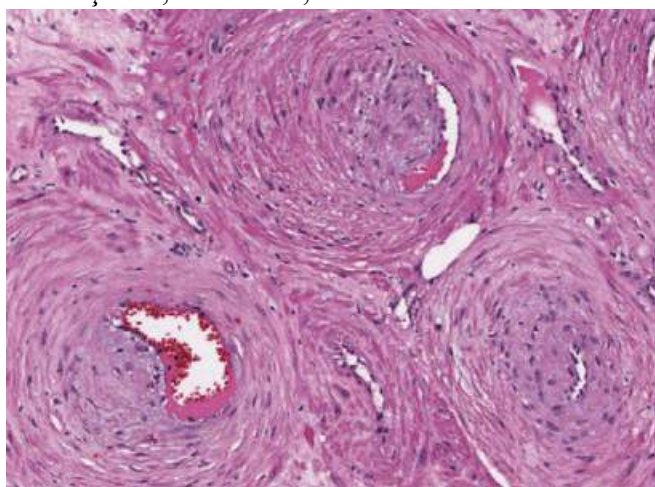



Figura 32.53 Angioleiomioma. Massas circulares de células musculares lisas originadas da camada média de artérias.

Tumores do tecido nervoso

Neuroma traumático

Neuroma traumático ou neuroma de amputação, mais frequente em jovens, resulta de regeneração hiperplásica de nervo seccionado (ver Capítulos 8 e 26). Há também associação com fístula arteriovenosa, mordeduras e queimaduras. Histologicamente, a lesão é formada por massa bem definida e não encapsulada de numerosos axônios e células de Schwann embebidas em tecido cicatricial/fibroso próximo ao nervo lesado. Dedos supranumerários mostram quadro histológico de neuroma traumático, podendo este resultar de amputação intrauterina.

Neurofibroma

Neurofibroma origina-se na derme ou no tecido subcutâneo; às vezes isolado, comumente é múltiplo, constituindo a *neurofibromatose*. Neurofibromatose pode ser de dois tipos: (1) tipo I, ou variante cutânea clássica (*doença de von Recklinghausen*) (ver Figura 26.159); (2) tipo II, ou forma central ou acústica. Um terceiro tipo, a neurofibromatose segmentar, tem sido descrito. Trata-se de mosaicismo do tipo I ou do tipo II, principalmente do primeiro. Para os achados histológicos e a descrição da doença de von Recklinghausen, ver Capítulo 26.

Neurilemoma

Neurilemoma (schwannoma) é lesão benigna frequente, mais comum na quarta ou quinta década, em ambos os gêneros. Trata-se de tumor solitário do subcutâneo, especialmente na cabeça e nas extremidades. Mede 2 a 4 cm e localiza-se ao longo de nervos periféricos ou cranianos. Quando sintomático, a dor pode irradiar-se pelo nervo. Raramente se maligniza. Apresenta diversas variantes: schwannoma plexiforme, celular, melanocítico e epiteloide. Estudos citogenéticos mostram anormalidades no gene *NF2*, situado no cromossomo 22.

O tumor em geral é arredondado e encapsulado. Há dois tipos: (a) o *tipo Antoni A* é formado por células com núcleos alongados e compactados, arranjadas de forma ondulada, em redemoinhos, e nos chamados *corpos de Verocay*. Estes constituem duas fileiras paralelas de núcleos, sendo o espaço central ocupado por material homogêneo (Figura 32.54); (b) o *tipo Antoni B* é formado por estroma edematoso em que as células estão arranjadas ao acaso; às vezes, formam-se microcistos que podem coalescer e formar grandes espaços císticos. Mastócitos são numerosos.

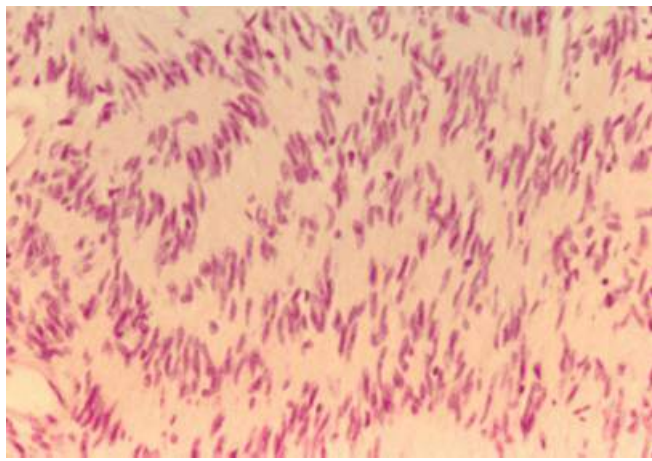



Figura 32.54 Neurilemoma. Células com núcleos alongados e compactos em fileiras paralelas e com material homogêneo central (corpos de Verocay).

Tumor de células granulares

O tumor forma lesão única, dura, indolor, circunscrita, com 0,5 a 2 cm, em qualquer região da pele ou de mucosas, preferencialmente na língua. A lesão é constituída por ninhos de células alojadas em filetes nervosos; as células são volumosas, poliédricas ou esferoidais, ovais, cilíndricas ou fusiformes, com citoplasma claro e abundante contendo grânulos acidofílicos, que são ora finos, ora grosseiros (Figura 32.55). A epiderme é hiperplásica e, às vezes, pseudoepiteliomatosa. Transformação maligna é muito rara. A origem do tumor é provavelmente neuroectodérmica.

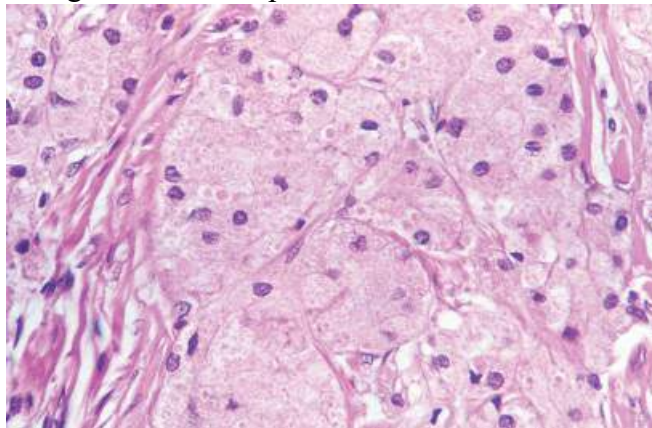



Figura 32.55 Tumor de células granulares. Células volumosas com citoplasma abundante e granular.

Glioma nasal

Glioma nasal resulta de heterotopia de células gliais. A lesão, que pode ser subcutânea ou intranasal, forma nódulo ou pólipo que pode causar obstrução nasal. Muitas vezes, associa-se a hipertelorismo. Remoção cirúrgica é curativa, sendo mandatório no pré-operatório excluir comunicação com o lobo frontal, que existe em 20% dos casos; pode existir apenas um cordão fibroso ou haver meningocele ou encefalocele. Histologicamente, existe tecido neuroglial lobulado entrelaçado com tecidos neural e fibroso, sob epiderme achatada. O tecido neural compõe-se de células gliais ou astrócitos e substância glial intracelular frouxa. Neurônios podem estar presentes.

Tumores de glândulas sudoríparas

Siringoma

Frequente e em geral múltiplo, o siringoma apresenta-se como dezenas de pequenas pápulas cor da pele ou amareladas, de 1 a 3 mm, nas pálpebras inferiores e nas bochechas. A lesão surge na puberdade ou no início da vida adulta, predominando em mulheres. Pode haver variações clínicas, como lesão única ou lesões múltiplas no couro cabeludo, na fronte, pescoço, axilas, tórax, abdome, nádegas, extremidades, região perioral e genitália. Histologicamente, a lesão é constituída por cistos revestidos por uma ou duas camadas de células e estruturas ductais, algumas contendo prolongamentos filiformes (em vírgula) (Figura 32.56).

Siringocistadenoma papilífero

Manifesta-se como placa verrucosa única, cinza a marrom-escura, às vezes crostosa, ao nascimento ou na infância. Mais comum no couro cabeludo, pode ocorrer também na face, no tronco e, raramente, nos membros inferiores. No couro cabeludo, associa-se muitas vezes a nevo sebáceo (5 a 19%). Ocasionalmente, pode apresentar umbilicação central que drena secreção serossanguinolenta. Histologicamente, o tumor é constituído por invaginações císticas da epiderme e por projeções papilíferas em forma de vilosidades. O epitélio é formado por duas camadas de células: uma interna composta de células colunares, outra periférica, de células cuboidais. Na derme, há infiltrado linfoplasmocitário. O tumor é incluído no grupo de neoplasias apócrinas, embora a imuno-histoquímica seja conflitante, dando suporte à expressão apócrina e écrina tanto na derivação

como na diferenciação.

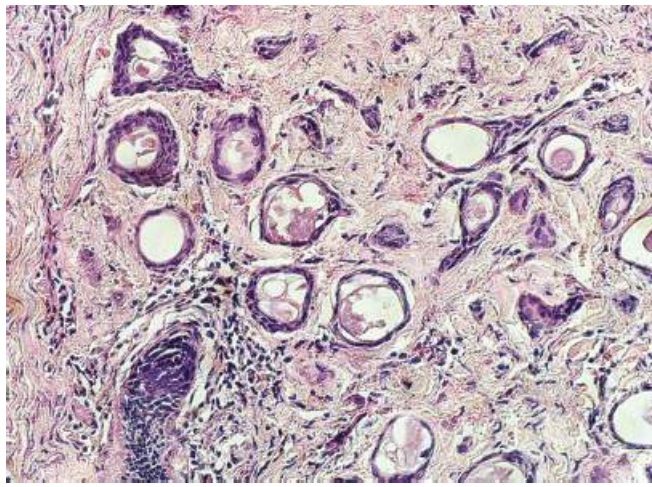



Figura 32.56 Siringoma. Formações císticas revestidas por uma ou duas camadas de células e estruturas ductais, por vezes com prolongamentos filiformes, em estroma fibroso.

Cilindroma

O cilindroma, geralmente solitário, é um dos tumores benignos de anexos cutâneos mais comuns, de preferência em mulheres. Quando as lesões são múltiplas, com numerosos nódulos no couro cabeludo (90%), existe componente hereditário transmitido por herança autossômica dominante. Ocasionalmente, face, tronco e extremidades podem ser acometidas. Lesões múltiplas em quase todo o couro cabeludo caracterizam o *tumor em turbante*. Associação com tricoepitelioma é comum. As lesões iniciam-se no final da adolescência e aumentam em tamanho e número nos anos seguintes. Histologicamente, o tumor compõe-se de ilhotas de células epiteliais separadas por bainha hialina e faixa estreita de colágeno, dispostas como um quebra-cabeça. No interior das ilhotas, há gotículas de material hialino, PAS-positivo. Há dois tipos celulares: as menores, com núcleo escuro, predominam na periferia das ilhotas, em paliçada; as maiores, de núcleos claros, localizam-se no centro.

Hidradenoma nodular ou sólido

É tumor solitário e duro, mede de alguns milímetros a vários centímetros de diâmetro e se localiza em qualquer região do tegumento. Histologicamente, a lesão é formada por lóbulos compostos por dois tipos celulares em arranjo glandular: (1) células grandes (com núcleo ovoide e pálido) e pequenas, de núcleo irregular e citoplasma indistinto (*espiradenoma écrino*, Figura 32.57); (2) células grandes, com citoplasma claro ou pálido e discretamente granuloso (*hidradenoma de células claras*).

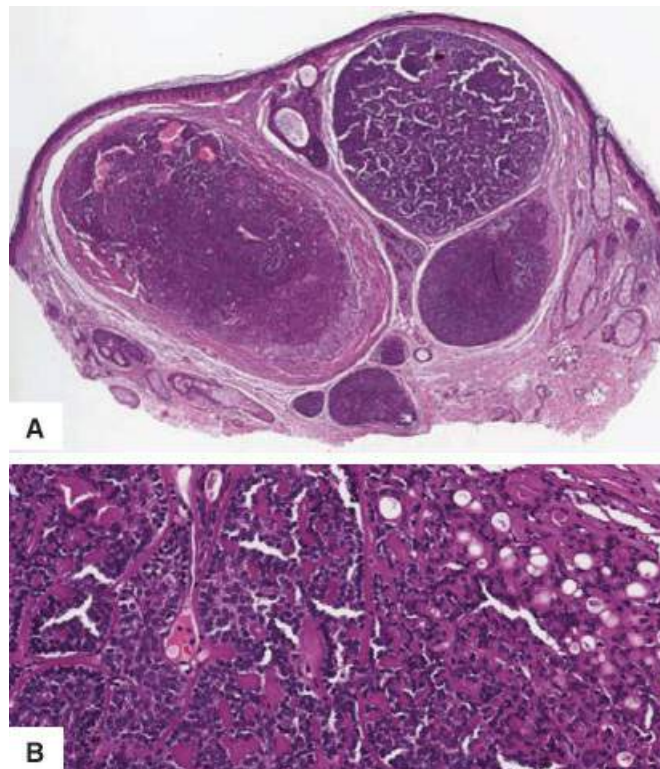



Figura 32.57 Espiradenoma écrino. **A.** Massas de células basaloides, grandes e pequenas. **B.** Detalhe das células basaloides.

Hidradenoma papilífero

Ocorre quase exclusivamente em mulheres jovens ou adultas. Trata-se de tumor único, com 1 a 2 cm, preferencialmente nos grandes lábios e no períneo, podendo originar-se também fora da área genital. A lesão localiza-se na derme, é

encapsulada e não tem conexões com a epiderme; é formada por epitélio do tipo de glândulas apócrinas que reveste colunas fibrosas papilares e grandes espaços císticos, semelhantes a ácinos.

Tumores de glândulas sebáceas

Nevo sebáceo

Nevo sebáceo é lesão comum e presente desde o nascimento (0,3% dos neonatos) e com distribuição igual nos dois gêneros. Apresenta-se como placa amarela, dura, saliente, de superfície sulcada, no couro cabeludo ou na face, com 1 a 6 cm. Na infância e na adolescência, torna-se verrucoso, mostrando acentuado alargamento e aparecimento de superfície graxenta sob influência de estímulos hormonais na puberdade. Histologicamente, a lesão consiste em grupo de glândulas sebáceas hipertróficas, sem conexão com o pelo e em contato direto com a epiderme acantótica. As glândulas apócrinas apresentam dilatação cística.

Hiperplasia sebácea

Trata-se de lesão comum e facilmente confundida com carcinoma basocelular. Consiste em uma ou várias pápulas elevadas, pequenas, frouxas, amareladas e com discreta umbilicação central. Prefere a fronte e as bochechas, predominando nas últimas décadas da vida. Apesar de o desenvolvimento das glândulas sebáceas ser profundamente afetado por andrógenos, o modo de ação deles na hiperplasia sebácea ainda não é conhecido. A maioria das lesões é constituída por grande glândula sebácea, composta por numerosos lóbulos agrupados em torno de ducto sebáceo alongado na porção central.

Esclerose tuberosa

Esclerose tuberosa é doença sistêmica e rara. Embora herança autossômica dominante possa ser demonstrada em muitos pacientes, em mais de 80% dos casos parece originar-se de mutação esporádica (*de novo*). A doença caracteriza-se por numerosas pápulas pardo-amareladas, às vezes com telangiectasias na superfície, localizadas simetricamente na face, sobretudo nas regiões malares, impropriamente chamadas adenoma sebáceo. Na verdade, a lesão consiste em proliferação irregular de tecido fibroso e vasos sanguíneos, ficando os anexos cutâneos envolvidos ou comprimidos por fibras colágenas concêntricas. Em cerca de 70% dos pacientes, associam-se máculas brancas na pele, que aparecem ao nascimento ou no período neonatal; em 50% dos casos, existem fibromas sub ou periungueais e gengivais. As lesões cutâneas fazem parte de uma malformação generalizada, na qual surgem tumores e hamartomas em vários órgãos (cérebro [ver Figura 26.160], retina, coração e rim) e malformações congênitas diversas (estrabismo, lábio leporino, fenda palatina, malformações do ouvido e anomalias faciais).

Adenoma sebáceo

É raro e manifesta-se geralmente como nódulo único, séssil ou pediculado, de superfície lisa, com menos de 1 cm e localizado na face ou no couro cabeludo. Compõe-se de lóbulos formados por dois tipos de células: *basófilas*, semelhantes às basais, dispostas regularmente na periferia e esparsamente no centro (*células geratrizes*), onde se misturam com células *sebáceas* diferenciadas. A lesão pode fazer parte da síndrome de Muir-Torre e tem sido descrita em pacientes com AIDS.

Tumores de folículos pilosos

Tricoepitelioma

Tricoepitelioma, isolado ou múltiplo, é um hamartoma que mostra menos diferenciação celular do que o tricofoliculoma. A *forma múltipla* é de transmissão autossômica dominante. As lesões, que se iniciam na infância e gradualmente aumentam em número, são pápulas ou nódulos múltiplos, firmes, arredondados, de cor da pele, com 2 a 8 mm; localizam-se principalmente nos campos nasolabiais, no nariz, na fronte e no lábio superior. Associação com cilindroma, que também é herdado por caráter autossômico dominante, é achado frequente.

O tricoepitelioma pode associar-se a algumas síndromes: (a) síndrome de Brooke-Spiegler, que se caracteriza por cilindromas múltiplos associados a espiradenomas, tricoepiteliomas múltiplos e mílio. O defeito genômico localiza-se em 16q12-13, sendo afetado o gene supressor de tumor *CYLD*; (b) a síndrome Rombo compreende tricoepiteliomas múltiplos, mília, atrofia vermiculada, carcinoma basocelular, cistos, cabelos *velus*, vasodilatação periférica e cianose; há uma forma familial adicional dessa síndrome em que se associam distrofia ungueal, alopecia e miastenia *gravis*.

Tricoepitelioma solitário é mais comum do que o múltiplo, inicia-se na infância ou um pouco mais tarde, não tem padrão de herança e caracteriza-se por nódulo firme, elevado, avermelhado e com menos de 0,5 cm. A sede preferencial é a face. Pode associar-se a nevo melanocítico (comum ou azul) e nevo epidérmico.

Histologicamente, encontram-se ninhos ou massas de células basaloides que formam estruturas foliculares primitivas. Cistos córneos são característicos da lesão, mas podem estar ausentes. Ilhotas de células basofílicas lembram o epitelioma basocelular. Alguns tumores mostram continuidade com a epiderme, que pode ser normal ou levemente hiperceratótica e atrófica. O perfil de expressão de ceratinas mostra diferenciação em direção à bainha externa do pelo.

Pilomatricoma

Pilomatricoma, ou epitelioma calcificante de Malherbe, apresenta-se como nódulo isolado, duro, medindo 0,5 a 3,0 cm, de crescimento lento, revestido por pele normal e localizado de preferência na face, no pescoço e nos membros superiores, em crianças ou adultos jovens. Raramente, representa marcador dermatológico de doença sistêmica, como síndrome de Gardner ou distrofia miotônica. Lesões múltiplas são observadas em pacientes com síndrome de Turner, trissomia do 9 ou síndrome de

Rubinstein-Taybi. O tumor é formado por massas de células epiteliais em meio a estroma fibroso. As células são de dois tipos: (a) basófilas, semelhantes às células basais da epiderme; (b) *shadow cells*, róseo-claras, com contornos nítidos e apenas remanescentes de núcleos. Focos de ceratina e áreas de calcificação ou de ossificação são encontrados nas massas tumorais. Coexiste reação inflamatória com células gigantes do tipo corpo estranho.

O pilomatricoma parece associado a defeitos na β-catenina, proteína associada com adesão e multiplicação celulares (ver Capítulo 8). Tudo indica que o tumor resulta da formação de pelo anômalo e de estruturas que tentam reproduzir a cutícula da bainha interna da raiz do pelo, razão do termo *pilomatricoma.*

Nevos melanocíticos

O termo nevo tem dois significados. Em sentido geral, significa lesão de origem embrionária formada por estruturas maduras ou quase maduras (nevo vascular, nevo sebáceo, nevo piloso, nevo verrucoso). Em sentido estrito, refere-se a um tumor formado por células névicas, que são células pigmentadas ou capazes de formar pigmento, isto é, DOPA-positivas (*nevos melanocíticos*). Nevos originam-se de melanócitos, que são células derivadas da crista neural capazes de sintetizar melanina. Proliferação anormal de melanócitos resulta de transtornos nos mecanismos que regulam a multiplicação celular, particularmente anormalidades nos genes *RAS* e *BRAF*, cujos produtos são moléculas importantes na cadeia de eventos intracelulares que controlam a divisão das células (ver Capítulos 8 e 10).

Os nevos surgem tipicamente na infância ou na adolescência. A distribuição é igual nos dois gêneros. Em média, estima-se que uma pessoa de pele branca deva ter 15 a 40 lesões durante a vida, atingindo o máximo na terceira década e com regressão e desaparecimento na oitava ou na nona década. Clinicamente, apresentam-se como pequenas lesões planas ou elevadas (nodulares), de consistência mole, da cor normal da pele ou pardacentas, claras ou escuras (Figura 32.58). Os principais nevos estão descritos a seguir.

Nevo intradérmico

Em geral, o nevo intradérmico forma lesões elevadas (pequenos nódulos), com grau variado de pigmentação. Histologicamente, as células névicas formam ninhos, massas ou cordões irregulares na derme rodeados de colágeno (Figura 32.59 A). As células são monomórficas, embora frequentemente sejam encontradas células névicas multinucleadas, que não devem ser confundidas com as células gigantes do nevo de Spitz ou de melanoma. Em 10% dos nevos pigmentados, na derme inferior as células névicas são muitas vezes fusiformes, semelhantes a fibroblastos ou a células de Schwann, dispostas em colunas que lembram bainhas nervosas. A epiderme suprajacente pode ser atrófica, por compressão, ou hiperceratótica e acantótica (*nevo melanocítico verrucoso*). Às vezes, encontram-se grandes folículos pilosos (*nevo melanocítico piloso*).

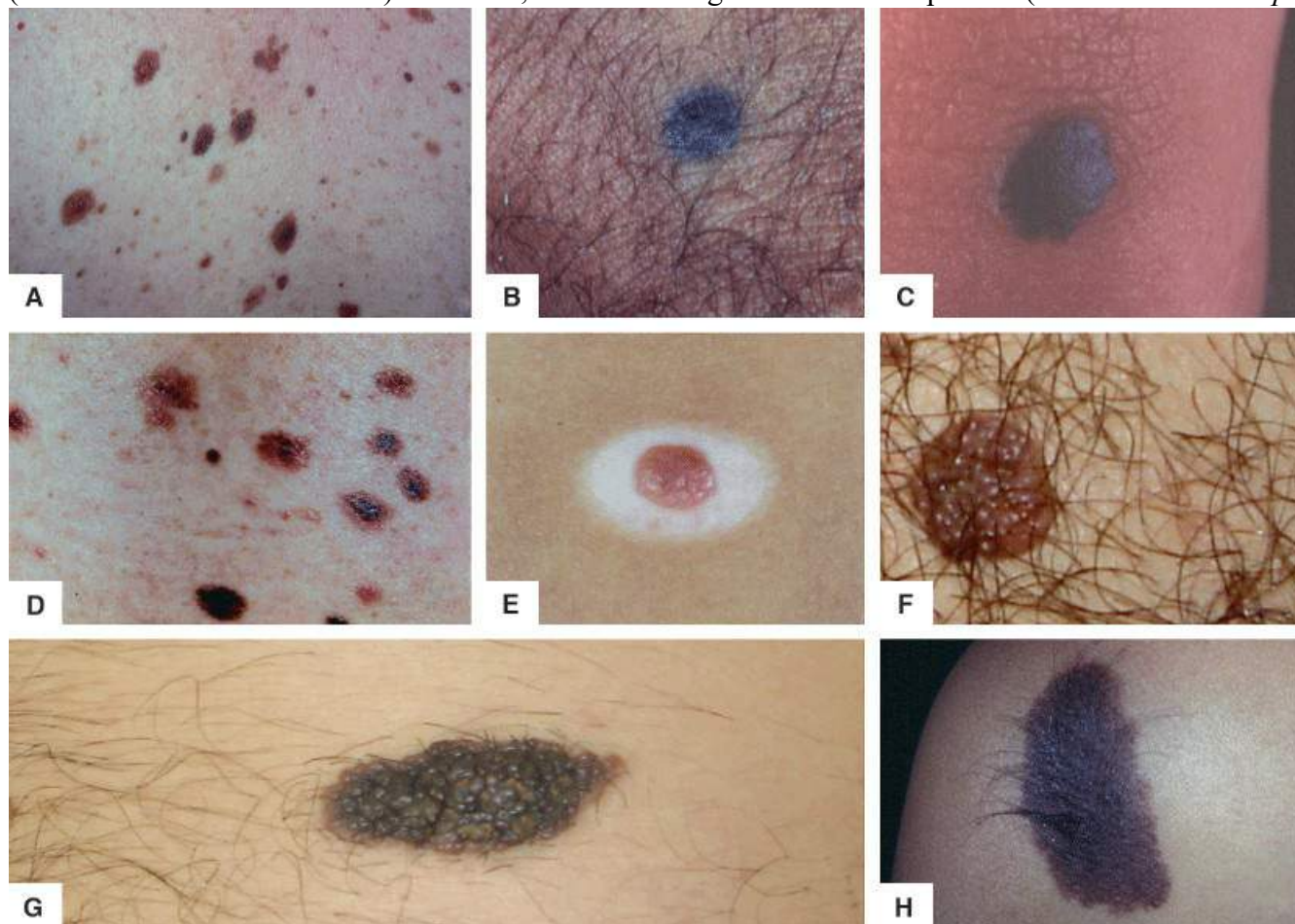



Figura 32.58 Nevos melanocíticos. Aspectos clínicos. **A.** Nevo melanocítico juncional. **B.** Nevo azul. **C.** Nevo de Spitz. **D.** Nevo de Clark. **E.** Nevo de Sutton ou nevo halo. **F.** Nevo melanocítico intradérmico. **G.** Nevo melanocítico composto. **H.**

Nevo melanocítico pigmentado e piloso. (Cortesia da Profª Flávia Bitten-court, Belo Horizonte-MG.)

Nevo de junção

É a primeira etapa na formação dos nevos. As células proliferadas formam ninhos na junção dermoepidérmica. Clinicamente, não é possível distinguir o nevo de junção do nevo intradérmico ou do nevo composto. Lesões planas e mais pigmentadas sinalizam para nevo juncional; quanto mais elevadas e menos pigmentadas se tornam a lesões, maior a probabilidade de as células névicas se encontrarem na derme. Em geral, o nevo de junção é achatado ou pouco elevado, liso e desprovido de pelo, enquanto os nevos intradérmicos podem apresentar superfície lisa ou verrucosa e conter pelos. Nevos ocorrem em qualquer área da pele, mas os da região palmoplantar e da genitália são, em geral, do tipo juncional. Nevo de junção é mais comum em crianças.

As células névicas formam ninhos em correspondência com a camada basal e a parte inferior da epiderme; a impressão é de que os ninhos se desprendem ou se destacam da epiderme (Figura 32.59 B). As células névicas são ovoides, possuem contornos nítidos, citoplasma homogêneo e núcleo grande, arredondado ou ovoide e pálido; podem conter ou não melanina, mas são DOPA-positivas. Em alguns nevos, as células são fusiformes e semelhantes às de Schwann. O componente de junção indica atividade do nevo. Às vezes, a epiderme é permeada por células névicas atípicas que a desorganizam, enquanto na derme há denso infiltrado inflamatório com numerosos melanóforos, tornando-se difícil a diferenciação com melanoma maligno precoce.

Nevo composto

É o que possui elementos tanto de nevo juncional como de intradérmico. Os ninhos de células névicas podem estar presentes tanto na epiderme como na derme ou transitando da primeira para a segunda (Figura 32.59 C). Em sua maturação natural, as células névicas sofrem modificações. Na derme superior, as células são cuboides, possuem citoplasma abundante e grânulos de melanina; na derme média, as células são menores e contêm menos melanina; na derme inferior, lembram fibroblastos ou células de Schwann, com núcleos fusiformes e raramente contêm melanina. Esse tipo de maturação é sinal de benignidade. Cerca de 10% dos nevos de adultos apresentam componente juncional, sendo, portanto, do tipo composto.

Nevo de Spitz

Antigamente conhecido como melanoma juvenil, trata-se de um tipo especial de nevo composto que possui algumas características histológicas de melanoma, com o qual pode ser confundido. A lesão surge em crianças até a puberdade, mas nunca origina metástases. Caracteriza-se por grupos de células névicas fusiformes ou epiteloides situadas na junção dermoepidérmica e na derme superior (Figura 32.59 D), em estroma edematoso, com ectasia de linfáticos e capilares. As células podem fundir-se e formar células gigantes de vários tamanhos, com citoplasma eosinófilo abundante e núcleo vesicular. Mitoses são raras.

Nevo azul

Apresenta-se como pequeno nódulo mole, redondo ou oval, azul-ardósia ou preto-azulado. Histologicamente, encontram-se melanócitos dispostos em massas irregulares e em feixes na derme média e profunda (Figura 32.59 E), que se misturam com melanófagos; estes são globosos e contêm grânulos de pigmento mais grosseiros (são macrófagos com melaninafagocitada, DOPA-negativos). Melanócitos são longos, fusiformes, têm prolongamentos bipolares, às vezes ramificados, e possuem grânulos delicados de pigmento (são DOPA-positivos). A cor azul da lesão deve-se à localização profunda do pigmento.

Nevo melanocítico congênito

Relativamente comum (0,6 a 1,6% da população), as lesões são múltiplas e estão presentes ao nascimento. O nevo pode ser de três tipos: (a) pequeno (até 1,5 cm de diâmetro); (b) médio (entre 1,5 e 20 cm); (c) grande (acima de 20 cm). No tipo grande, há risco de associação com melanoma; nos tipos médio e pequeno, o risco é praticamente ausente.

Histologicamente, o nevo pode ser juncional, composto (a maioria) ou intradérmico. O padrão de envolvimento e a profundidade estão relacionados com o tamanho do nevo. Distribuições dérmica superficial, perivascular e perianexial são mais frequentes em lesões pequenas; infiltração difusa, estendendo-se ao subcutâneo, é típica de lesões maiores. Figuras de mitose levantam a suspeita de melanoma, que é raro em nevo melanocítico congênito pequeno ou médio.

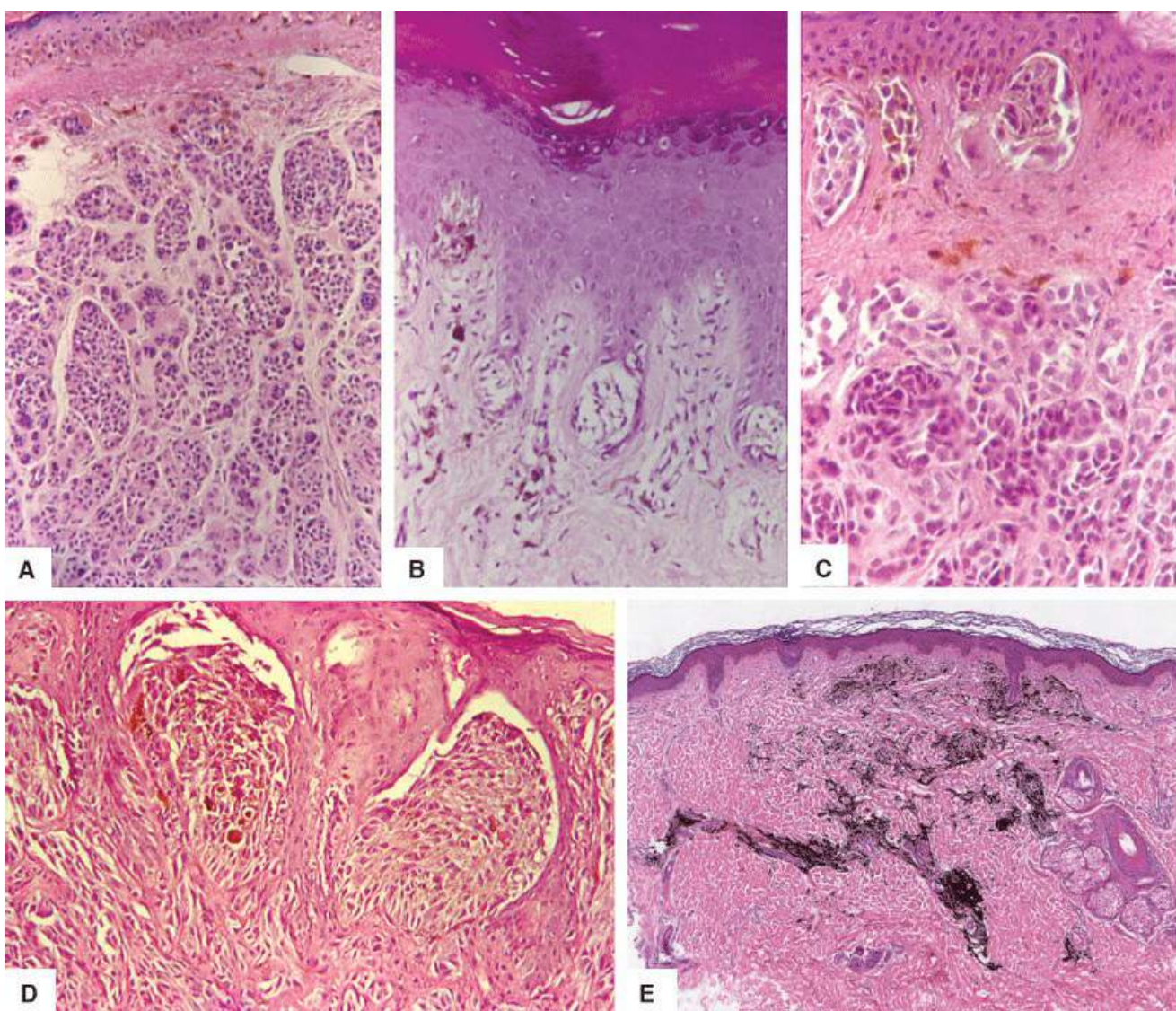



Figura 32.59 Nevos melanocíticos. Aspectos histológicos. **A.** Nevo melanocítico intradérmico. **B.** Nevo melanocítico juncional. **C.** Nevo melanocítico com-posto. **D.** Nevo de Spitz. **E.** Nevo azul.

O nevo congênito forma desenhos que simulam calção de banho, gorro, cachecol, colete, manga de paletó ou meia (Figura 32.60). Pode haver envolvimento da leptomeninge, assintomático ou com hidrocefalia. Em 3,8 a 18% desses casos, associa-se a melanoma (da pele ou da leptomeninge).

Nevo de Clark

Também conhecido como *nevo displásico*, é lesão importante porque associa-se a maior risco de melanoma. O nevo de Clark pode ser esporádico ou familial. No primeiro caso, a lesão é isolada e tem baixo risco de evoluir para melanoma. Na *síndrome do nevo displásico*, transmitida por herança autossômica dominante, encontram-se lesões múltiplas em indivíduo com um ou vários melanomas ou em seus parentes. Clinicamente, o paciente apresenta numerosos nevos, às vezes centenas, mais comumente no tronco. A lesão é discretamente elevada e irregularmente pigmentada, tem borda irregular e mal definida, fica recoberta por pele grosseira e mede > 5,0 mm.

Histologicamente, trata-se geralmente de nevo composto com atipias celulares evidentes. Os cones epiteliais estão alongados e, às vezes, fundem suas bases. As células névicas são atípicas (núcleos irregulares e hipercromáticos) e formam ninhos na epiderme, na junção dermoepidérmica e na derme. Algumas vezes, há hiperplasia lentiginosa. Na derme encontram-se infiltrado de mononucleares, melanófagos e fibrose linear.

Lentigo

O *lentigo juvenil* caracteriza-se por pequenas máculas lisas e pardo-escuras que surgem em crianças em qualquer região da pele e com caráter benigno. Histologicamente, encontram-se prolongamentos claviformes das porções intrapapilares da epiderme, cuja camada basal mostra hiperpigmentação e aumento de células claras, ou melanócitos. O *lentigo maligno* apresenta-se como mácula pardacenta, com variações na intensidade da pigmentação que conferem aspecto mosqueado. A lesão localiza-se na face, no dorso das mãos e no antebraço de indivíduos idosos. Histologicamente, encontra-se proliferação de melanócitos na camada basal da epiderme, podendo simular nevo de junção. A lesão pode evoluir para melanoma do lentigo maligno (ver adiante).

Melanoma

Muito mais comuns na pele do que em outros locais (globo ocular, trato gastrointestinal etc.), melanomas são neoplasias

malignas de grande importância prática, pela sua frequência, que vem aumentando nos últimos anos, e pela potencial gravidade (melanoma é o tumor maligno cutâneo mais letal). Embora lesões diagnosticadas precocemente possam ser curadas, boa parte dos melanomas ainda tem elevada mortalidade. Melanomas representam 3% de todas as neoplasias malignas, com incremento de 4 a 6% a cada ano na sua incidência. Predominam em adultos, sendo ocasionais em crianças, quando alguns fatores de risco são importantes, como xeroderma pigmentoso, nevo congênito gigante, melanoma familial e imunossupressão. A prevalência de melanomas em crianças é de 1 a 3% de todas as doenças malignas da infância; cerca de 40% dos casos têm metástases, com mortalidade de 30% em cinco anos. Transmissão transplacentária tem sido relatada.

Na pele, melanoma pode: (1) associar-se a nevo melanocítico preexistente, congênito ou adquirido; (2) aparecer em nevo de Clark (síndrome do nevo displásico familial); (3) surgir *de novo*, sem qualquer lesão prévia; (4) muito raramente, origina-se de nevo azul. A maioria dos melanomas surge sem qualquer lesão prévia (melanoma *de novo*).

A etiopatogênese é multifatorial, incluindo fatores genéticos e raciais. A maioria dos melanomas é esporádica (10% são hereditários). O elemento mais importante, na maioria dos casos, exceto para o melanoma lentiginoso acral e as variantes de mucosas, é exposição excessiva à luz ultravioleta (UV). Os efeitos deletérios da UVB são bem conhecidos, tendo-se reconhecido também, em alguns pacientes, a importância da UVA. A melanina tem sabidamente efeito protetor contra a radiação solar, fato responsável pela menor incidência de melanomas em afrodescendentes, exceto quando albinos ou em áreas de ausência de pigmento, como palmas, plantas, leitos ungueais e mucosas. Radiação induz a formação de radicais livres e forma dímeros de timina. Indivíduos com deficiência de endonucleases para reparar danos no DNA, como no *xeroderma pigmentoso*, têm risco elevado de desenvolver várias neoplasias cutâneas, entre elas melanoma. Pacientes que tiveram melanoma têm risco aumentado de desenvolver um segundo melanoma. As principais anormalidades genômicas encontradas nos melanomas estão descritas a seguir.

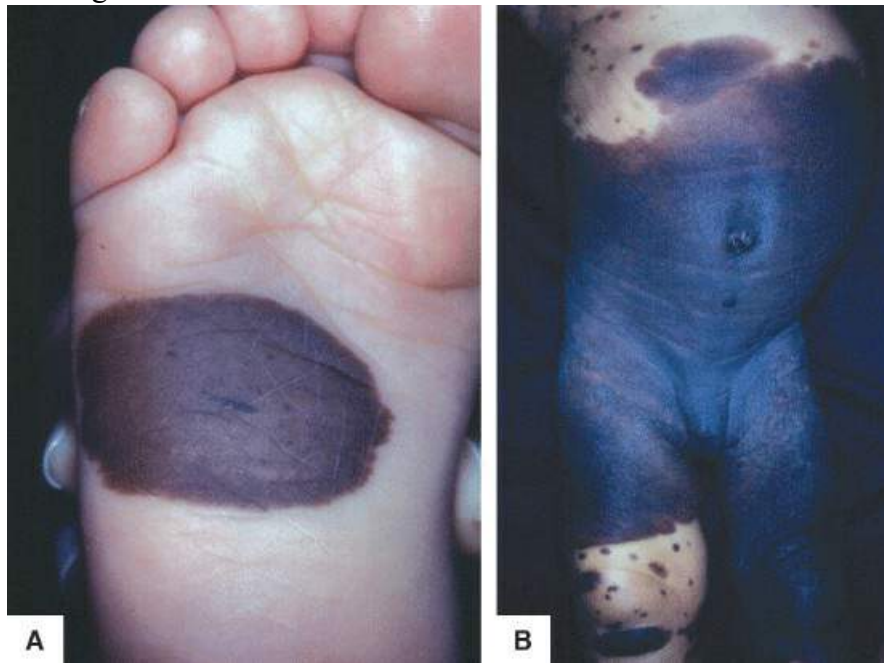



Figura 32.60 Nevos melanocíticos congênitos. **A.** Nevo melanocítico congênito médio. **B.** Nevo melanocítico congênito grande. (Cortesia da Prof[a] Flávia Bittencourt, Belo Horizonte-MG.)

- ■ Alterações no controle do ciclo celular. Melanomas familiais correspondem a 8 a 15% dos casos. A principal anormalidade genômica nesses casos é deleção na região 9p21, que contém o gene *CDKN2A*. Os produtos desse gene são as proteínas p14/ARR, p15/INK4 e p16/INK4, envolvidas no controle do ciclo celular (ver Figura 8.3). A p16 inibe a CDK4 e a CDK6, enquanto a p14 inibe a MDM2, que inibe a atividade da p53. Com esses defeitos no controle do ciclo celular, surge proliferação celular descontrolada
- ■ Ativação da proliferação celular. A estimulação das células por fatores de crescimento por meio de receptores de membrana ativa inúmeras vias de sinalização, entre elas a das proteínas RAS e PI3K. Na via RAS, existem várias proteínas intermediárias, entre elas a BRAF (ver Figura 5.5). Na via PI3K, há fosforilação da AKT (também chamada proteína cinase B). Produto do gene *PTEN* reduz a atividade da AKT. A via final de ambas é a ativação de fatores de transcrição que estimula genes de sobrevivência celular ou de mitose (ver Figura 10.23). Mutações no gene *BRAF* ocorrem em 50 a 60% dos melanomas, enquanto anormalidades no *RAS* estão presentes em 20% dos casos. Mutações no *BRAF* associam muitas vezes a mutações em *PTEN*
- ■ Atividade da telomerase. Como discutido no Capítulo 10, em muitas neoplasias a telomerase continua ativa nas células. Em muitos casos de melanoma esporádico, existe mutação no gene da telomerase, tornando-a ativa. A manutenção dos telômeros é um fenômeno que se associa a sobrevivência das células.

Melanoma é mais comum em homens (3:2); além disso, homens têm mortalidade mais elevada. Tumores em mulheres são

menos profundos (menos infiltrativos) ao primeiro exame e predominam nas pernas, enquanto em homens predominam no dorso, na cabeça e no pescoço. O prognóstico tem relação também com a sede da lesão, sendo menos favorável nos tu-mores localizados em áreas BANS (*upper **b**ack, posterior **a**rm, posterior **n**eck, posterior **s**calp*) do que naqueles que surgem em extremidades.

Na fase de crescimento radial (*in situ*), o melanoma apresenta-se como lesão plana. Os achados clínicos mais importantes correspondem ao que se convencionou denominar regra *ABCD*: ***a***ssimetria da lesão, ***b***orda irregular, ***c***or variável e ***d***iâmetro maior que 6,0 mm na maioria das lesões. Aparecimento de nódulo significa que o tumor entrou em fase de crescimento vertical. Irritação e sangramento associam-se a crescimento rápido do tumor, indicando pior prognóstico. Ao contrário de nevos melanocíticos, a pele que recobre as lesões de melanoma perde suas estrias normais.

Existem quatro tipos de melanoma, diferentes na origem, na evolução e no prognóstico: melanoma do lentigo maligno, melanoma maligno extensivo superficial ou pagetoide, melanoma maligno nodular e melanoma acral lentiginoso (Figura 32.61). Os dois primeiros iniciam-se como melanoma *in situ,* que pode evoluir para melanoma invasivo. A maioria dos melanomas tem crescimento radial (*in situ*) antes de apresentar crescimento vertical ou invasivo. O lentigo maligno tem o maior período de crescimento horizontal; o de menor duração ocorre nos melanomas extensivo superficial e acral lentiginoso; por definição, está ausente no nodular.

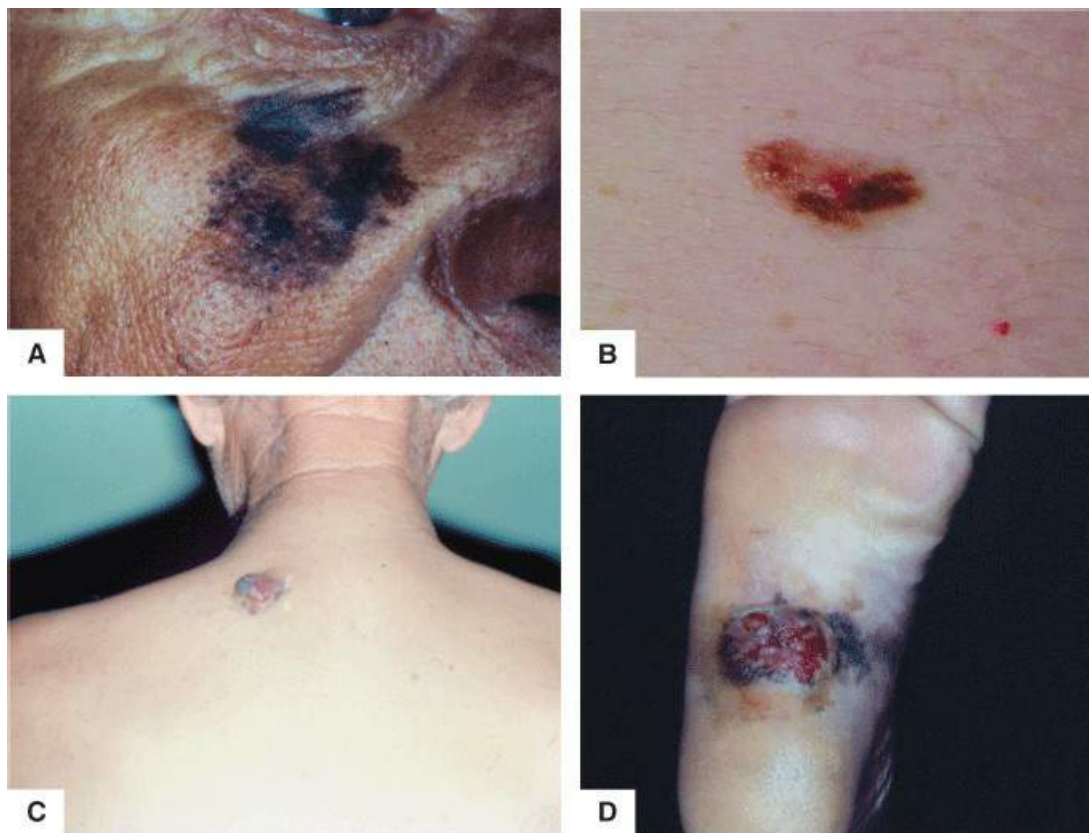



Figura 32.61 Melanoma maligno. Aspectos clínicos. **A.** Lentigo maligno *in situ.* **B.** Melanoma maligno extensivo superficial *in situ.* **C.** Melanoma maligno nodular. **D.** Melanoma maligno acral ulcerado. (Cortesia da Prof[a] Flávia Bittencourt, Belo Horizonte-MG.)

Lentigo maligno e melanoma do lentigo maligno

Lentigo maligno (4% dos melanomas) desenvolve-se em pele cronicamente lesada pelo sol em indivíduos idosos, principalmente na região malar, no nariz e na fronte. A lesão forma mácula plana com bordas irregulares e pigmentação variável, com crescimento gradual. Histologicamente, há proliferação de melanócitos na camada basal da epiderme (Figura 32.62 A). Transformação do lentigo em *melanoma do lentigo maligno* ocorre 10 a 15 anos após o aparecimento do primeiro; é indicada pelo aparecimento de pequenas tumorações preto-azuladas. Sobrevida de cinco anos ocorre em 80 a 90% dos casos.

Melanoma extensivo superficial ou pagetoide

É a forma mais comum de melanoma (70% dos melanomas em indivíduos de pele clara), com incidência igual em ambos os gêneros. As sedes mais afetadas são as pernas em mulheres e o dorso em homens. A lesão situa-se em geral em áreas não expostas da pele, e raramente mede > 2,5 cm; apresenta variações na tonalidade da cor escura e na saliência sobre a pele. Há duas variantes: hipopigmentada e amelanótica. A lesão origina-se de *melanoma pagetoide in situ* (Figura 32.62 B), quase sempre dentro de um ano após o diagnóstico deste; transformação maligna é denunciada por aumento da enduração, com aparecimento de ulceração e hemorragia. O índice de sobrevida de cinco anos é de 70%. Melanoma pagetoide pode surgir em áreas não cutâneas, como globo ocular, cavidades oral e nasal, genitália externa, vagina, uretra e região anal. Em mucosas, tem

comportamento mais agressivo.

Melanoma nodular

Melanoma nodular (10 a 15% dos melanomas) apresenta-se como tumoração elevada, nodular, intensamente pigmentada, que cresce com rapidez e ulcera (Figura 32.62 C); raramente, é pouco pigmentado ou apigmentado (*melanoma amelanótico*). A lesão é mais frequente em tronco, cabeça e pescoço. A idade média é de 40 anos. Quase sempre, a lesão é única, mede 1 a 2 cm e tem cor escura a acinzentada. Além da pele e da retina, o melanoma nodular origina-se também em mucosas justacutâneas (boca, nariz, vagina, ânus e reto). O tumor não tem crescimento radial (horizontal) detectável, apresentando desde o início crescimento vertical (em profundidade). A lesão surge em pele aparentemente normal (*de novo*), mais raramente em nevos preexistentes. As metástases são, no início, linfáticas, e depois sanguíneas; fígado, pulmões e pele são os órgãos preferidos. Ulceração é sinal de pior prognóstico. Quando tratado antes do aparecimento de metástases, sobrevida de cinco anos ocorre em 50 a 60% dos pacientes.

Melanoma acral lentiginoso

Corresponde a 2 a 8% dos melanomas em indivíduos de pele branca, sendo o tipo mais comum em afrodescendentes. A lesão surge em palmas e plantas, áreas ungueais e periungueais, mais comumente na região plantar, cresce rapidamente e sofre ulceração, sinal de pior prognóstico. Metástases são precoces e sobrevida de cinco anos ocorre em apenas 10 a 15% dos casos.

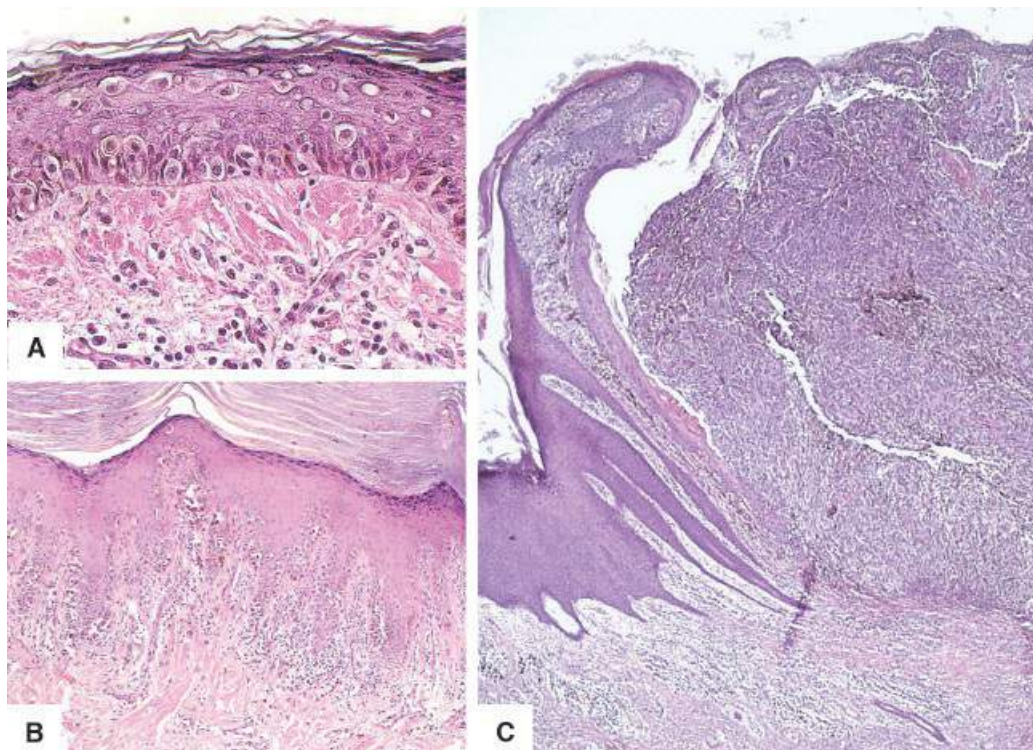



Figura 32.62 Melanoma maligno. Aspectos histológicos. **A.** Melanoma lentiginoso *in situ.* **B.** Melanoma extensivo superficial *in situ.* **C.** Melanoma nodular ulcerado.

Comportamento | Evolução

O tumor primário, agressivo e capaz de dar metástases, é com frequência paradoxalmente pequeno. O aspecto microscópico varia muito de caso para caso e, no mesmo paciente, de região para região. No entanto, em todos os quatro tipos de melanoma as alterações iniciais ocorrem na junção dermoepidérmica, com aparecimento de células névicas atípicas na camada basal que invadem a derme. As células malignas permeiam a epiderme até a camada córnea, alterando a arquitetura e provocando ulceração; de outro, infiltram-se na derme. Tais células, que apresentam grande variação de forma e volume, podem ser epiteloides ou fusiformes. As células epiteloides predominam nos tipos pagetoide e nodular, enquanto o melanoma do lentigo maligno é constituído principalmente por células fusiformes.

A profundidade da invasão tem valor prognóstico. São considerados os seguintes níveis (níveis de Clark), aos quais correspondem índices de sobrevida de cinco anos: nível I, com células tumorais limitadas à epiderme e sobrevida em 100% dos casos; nível II, com invasão da derme papilar e sobrevida em 72 a 92% dos casos; nível III, com invasão até os vasos subpapilares e sobrevida em 46 a 65%; nível IV, com invasão da derme reticular e sobrevida em 31 a 54% dos pacientes; nível V, com invasão da hipoderme e sobrevida em 12 a 48%. Breslow avaliou os melanomas por sua espessura, concluindo que tumores com menos de 0,76 mm não dão metástases, o que é frequente em lesões com mais de 1,5 mm; no intervalo entre os dois, o comportamento é imprevisível. A espessura tumoral medida pelo índice de Breslow representa o mais importante marcador isolado de prognóstico.

Ulceração aumenta o risco de metástases. Infiltração linfocítica tumoral representa importante marcador prognóstico, tendendo a ser evidente em lesões superficiais e ausente nas invasivas. Áreas de regressão incluem ausência ou redução do

número de melanócitos malignos, apoptose e infiltrado de mononucleares. Tardiamente, melanófagos, cicatrização horizontal, ilhotas de células tumorais e telangiectasia indicam pior prognóstico, em especial em lesões superficiais.

Número de mitoses e quantidade de pigmento melânico têm comportamento variável. Índice mitótico elevado associa-se a pior prognóstico. Melanina é sempre demonstrada, inclusive nos melanomas ditos amelanóticos, mediante reação argêntica ou para DOPA.

Invasão linfática correlaciona-se com risco de metástases. Biópsia de linfonodo sentinela tem grande importância na avaliação prognóstica. Metástases linfonodais, mesmo que microscópicas, indicam pior prognóstico. Infiltração peri e intraneural é mais frequente na variante desmoplásica, aumentando o risco de recorrência. Aumento da angiogênese correlaciona-se com a espessura tumoral, ulceração, recidiva e morte associada ao tumor.

Lesão-satélite microscópica é definida, em cortes da região mais espessa do tumor, pela existência de nódulo separado e distinto da lesão principal, medindo pelo menos 0,05 mm. Lesão-satélite é mais comum em tumores mais espessos e associa-se a risco aumentado de recorrência local, metástases em linfonodos regionais e redução da sobrevida.

Tumores secundários

Neoplasias de outros órgãos podem alcançar a pele por continuidade ou pelas vias linfáticas ou hematogênica; metástases cutâneas, no entanto, são raras. Na maioria das vezes, derivam de carcinoma mamário. Em outros casos, o tumor primário é da própria pele (carcinoma espinocelular, melanoma, linfoma ou sarcoma). Em alguns linfomas e no sarcoma de Kaposi, é difícil decidir se se trata de metástases ou se são devidos à origem multicêntrica desses tumores. Em ordem de frequência, também dão metástases cutâneas carcinomas do estômago, útero, pulmões, intestino grosso, rins, pâncreas, tireoide e próstata.

Cistos

Os cistos epidérmicos, triquilemal e dermoide formam tumorações subcutâneas arredondadas, de alguns milímetros a 5,0 cm. O *cisto epidérmico* (95% dos cistos cutâneos), mais co-mum no couro cabeludo, pode ser congênito ou secundário a traumatismo ou inflamação. A parede é formada por epiderme e contém lâminas de ceratina (Figura 32.63 A). O *cisto triquilemal* (sebáceo) é anomalia embrionária ou se forma por oclusão do óstio folicular. A parede do cisto consiste em células epiteliais desprovidas de espinhos e que não se ceratinizam; na periferia, observa-se arranjo em paliçada (Figura 32.63 B). Cistos epidérmico e triquilemal podem calcificar-se. O *cisto dermoide* é malformação embrionária comum na região frontal, na área periorbitária ou na linha mediana. A parede do cisto consiste em epiderme com anexos em estado rudimentar. O conteúdo compõe-se de ceratina, sebo, pelos e, raramente, cartilagem e osso.

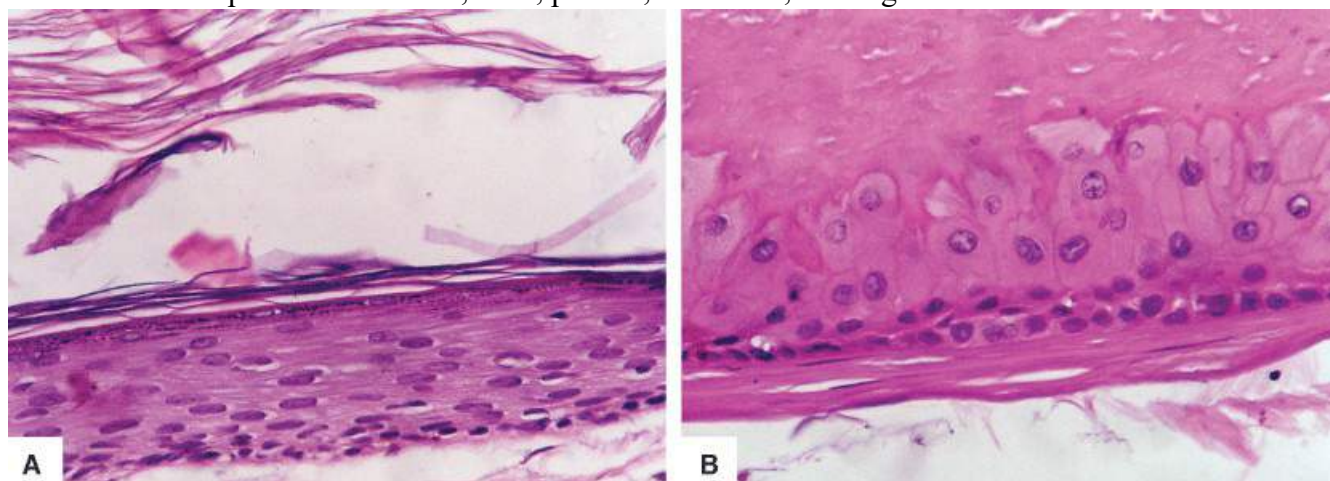



Figura 32.63 Cistos. **A.** Cisto epidérmico, apresentando parede revestida por epitélio escamoso contendo lâminas de ceratina. **B.** Cisto triquilemal (sebáceo), mostrando revestimento com ceratinização abrupta e células periféricas em paliçada.

Dermatoses parasitárias

Os parasitos que acometem a pele provêm dos reinos vegetal e animal. Há portanto, dermatoses fitoparasitárias (micoses) e zooparasitárias. Parasitismo pode manifestar-se por diversas alterações: de ordem traumática (túneis de ácaros na escabiose), química (secreção de insetos), inflamatória (parasitos na derme; p. ex., micoses profundas) ou infecciosa (propagação de infecções por picadas de parasitos; p. ex., tifo exantemático). Em outros casos, a ação do parasito torna-se visível apenas em forma de discromia, tratando-se mais propriamente de saprofitismo cutâneo (p. ex., pitiríase versicolor e eritrasma).

Micoses superficiais

Os fungos causadores de micoses superficiais (*dermatofitoses*, *dermatomicoses* e *tinhas*) são conhecidos como dermatófitos e pertencem aos gêneros *Trichophyton, Microsporum* e *Epidermophyton*. Os fungos do gênero *Trichophyton* afetam pelos, pele e unhas; os do *Microsporum,* pelos e pele; os do *Epidermophyton*, pele e unhas. Várias espécies de fungos podem ser responsáveis pelo mesmo tipo de manifestação clínica. Os dermatófitos podem também ser responsáveis por disseminação intradérmica. Quase sempre, a identificação do fungo é mais eficaz por meio de cultura do que pela histopatologia. Os fungos utilizam a ceratina como fonte de nutrição, além de a usarem para se protegerem da resposta sérica

do hospedeiro. Penetração do fungo na ceratina é facilitada por ação de ceratinases. Outros fatores de virulência incluem elastases e outras proteinases. *Trichophyton rubrum* produz substâncias que suprimem ou diminuem a resposta imunitária do hospedeiro.

Conforme a localização, as tinhas podem ser: (1) *tinha do couro cabeludo*: manifesta-se por placas circulares alopécicas e descamativas, comuns em crianças e que, às vezes, tornam-se inflamadas e supuradas. Uma forma especial, favo ou tinha favosa, causada pelo *Trichophyton shönleinii*, caracteriza-se por escamas espessas e amareladas, perifoliculares e crateriformes, e por alopecia cicatricial definitiva. O favo pode acometer também a pele glabra; (2) *tinha da barba*, que causa lesões eritematoescamosas e foliculite; (3) *tinha do corpo*, caracterizada por lesões eritematosas, anulares ou circinadas, com microvesículas e descamação nas bordas; (4) *tinha crural* consiste em placas eritematoescamosas bem delimitadas, nas regiões inguinocrural e perineal; (5) *tinha dos pés e das mãos*, que consiste em lesões eritematoescamosas e vesiculares ou simplesmente descamativas nas regiões palmares e nos espaços interdigitais (pé de atleta ou frieira); (6) *tinha das unhas* (*onicomicose*), em que estas se tornam sem brilho, quebradiças e espessadas, e as dobras periungueais contêm material córneo, amarelado.

A *pitiríase (tinha) versicolor* predomina em áreas seborreicas e é facilitada por pele oleosa, excesso de esteroides, hiperidrose, imunossupressão (AIDS), diabetes melito, gravidez e uso de anticoncepcionais. As lesões consistem em áreas de descoloração pardacenta ou esbranquiçada cobertas de fina descamação furfurácea, geralmente no tronco e no pescoço. O exame direto das escamas revela grupos numerosos de esporos arredondados, de paredes espessas e filamentos micelianos septados e curtos, retos ou curvos.

Dermatofítide (tricofítide, microsporide, epidermofítide) constitui reação cutânea de hipersensibilidade a produtos de dermatófitos. Caracteriza-se por erupção vesicular ou eritematovesiculosa e, raramente, eczematosa, geralmente nas mãos e nos pés. Nas lesões não se encontra o fungo; teste intradérmico é positivo para tricofitina. Tratamento da dermatofitose leva ao desaparecimento da lesão reacional.

Bactérias do gênero *Corynebacterium* causam dermatoses relativamente comuns. A *tricomicose axilar*, causada pelo *Corynebacterium tenuis*, manifesta-se por concreções amarelas (flava, a mais comum), vermelhas ou pretas em torno da bainha do pelo. O *eritrasma*, causado pelo *Corynebacterium minutissimum*, caracteriza-se por placas vermelho-pardacentas discretamente descamativas nas axilas e nas regiões inguinocrurais.

O quadro histológico das micoses superficiais é de dermatite aguda, subaguda ou crônica, raramente encontrando-se esporos ou hifas. Devido ao alto conteúdo de polissacarídeos, os fungos são bem visualizados pelo PAS, que os cora em vermelho-intenso. Entretanto, com exceção da pitiríase versicolor e do favo, nos quais aparecem na camada córnea, os fungos são dificilmente encontrados em cortes histológicos. Há, geralmente, paraceratose e espongiose, com ou sem formação de vesículas intraepidérmicas. Os capilares da derme papilar são dilatados e envolvidos por discreto infiltrado de mononucleares.

Micoses profundas

Em algumas, as lesões tegumentares são constantes e predominam no quadro sintomatológico (p. ex., esporotricose e micetoma podal), enquanto em outras as manifestações cutâneas são raras, tendo maior importância o acometimento interno (p. ex., histoplasmose e criptococose).

Monilíase

Causada pela *Candida albicans* e, mais raramente, por outros fungos leveduriformes, afeta primariamente a pele e mucosas e, ocasionalmente, órgãos internos. Na pele, localiza-se de preferência em regiões de dobras, onde se formam lesões eritematoescamosas, com maceração (*monilíase intertriginosa*), ou em unhas e dobras periungueais (oníquia e paroníquia). Placas esbranquiçadas, cremosas, com halo vermelho-vivo, podem formar-se nas comissuras labiais (*queilite angular*), na mucosa bucal (*sapinho*), na língua (*glossite*) e na mucosa vaginal (*vulvovaginite*). Vulvovaginite ocorre principalmente durante a gravidez ou como complicações de diabetes melito, uso de anticoncepcionais orais ou antibioticoterapia. Balanite por *Candida* associa-se a infecções vaginais da parceira sexual.

Existem três formas clínicas: (1) *mucocutânea crônica*, associada a deficiência da imunidade mediada por células; (2) *mucocutânea aguda,* devido a causas locais (calor e sudação) ou gerais (antibióticos e corticosteroides); (3) *generalizada* (sistêmica) aguda, em indivíduos com depressão imunitária (linfomas, AIDS ou tratamento com imunossupressores). Nesta forma, pode haver comprometimento de vários órgãos. O quadro histológico é de dermatite subaguda ou crônica, inespecífica, às vezes com micélios e grupos de esporos, alguns dos quais gemulantes. A epiderme é hiperceratótica e acantótica.

C. albicans pode ser isolada da pele, das fezes e do escarro de indivíduos aparentemente normais. Diabetes, gravidez, obesidade, hiperidrose e alcoolismo são fatores predisponentes à infecção. Uso de antibióticos parece contribuir para aumentar a incidência de monilíase, possivelmente por destruição de bactérias produtoras de vitamina B.

Cromoblastomicose

A cromoblastomicose é a infecção causada por fungo preto (dermatiáceo) que se caracteriza pelo encontro, nos tecidos, de corpos pigmentados intermediários entre levedura e hifas. A doença, que evolui lentamente por anos, é encontrada em zonas rurais de quase todos os estados do Brasil, sendo mais comum em adultos masculinos (90%). O fungo é encontrado no solo,

em madeira e fragmentos de vegetais. Infecção cutânea ocorre primariamente após traumatismo. Caracteriza-se por lesões nodulares, vegetantes e verrucosas (Figura 32.64 A), de preferência em regiões expostas, sobretudo pé e perna. É doença de inoculação, limitando-se à pele e ao subcutâneo. Histologicamente, há hiperceratose e acantose pronunciadas e, às vezes, hiperplasia pseudoepiteliomatosa. Na derme, formam-se granulomas, encontrando-se o fungo nas células gigantes ou fora delas (Figura 32.64 B); existem ainda microabscessos, vistos também na camada espinhosa. Os fungos (corpos escleróticos) são redondos ou poliédricos, pigmentados, de parede espessa e com 5 a 12 μm de diâmetro, às vezes com septação.

Feoifomicose

Trata-se de doença causada por um grupo heterogêneo de fungos pigmentados (dermatiáceos) que, nos tecidos, mostram-se como levedura-símiles ou hifa-símiles. As lesões são causadas por grande número de microrganismos, todos pigmentados, como levedura-símiles ou pseudo-hifas e hifas pequenas ou longas distorcidas em proporção variável. Feoifomicose pode ser superficial, cutânea, córnea, subcutânea ou sistêmica disseminada. A *piedra* preta, causada pela *Piedraia hortae*, é exemplo de feoifomicose superficial. A feoifomicose subcutânea é causada principalmente por *Exophiala jeanselmei*. As lesões cutâneas podem ser máculas, pápulas, placas, nódulos, cistos, lesões verrucosas e, por vezes, úlceras (Figura 32.65 A).

Os fungos são patógenos altamente oportunistas presentes no solo, na vegetação e em material orgânico em decomposição. A infecção resulta de implantação traumática do fungo *E. jeanselmei*, que se apresenta como hifas septadas, edemaciadas, amarelo-castanhas, que podem ser ou não ramificadas. Formas leveduriforme-símiles podem ser vistas e, às vezes, em cadeia. As lesões são geralmente do tipo abscesso. O agente é encontrado no centro do material necrótico e fica circundado por infiltrado de células epiteloides, células gigantes e neutrófilos (Figura 32.65 B e C). Fragmentos de madeira muitas vezes estão presentes.

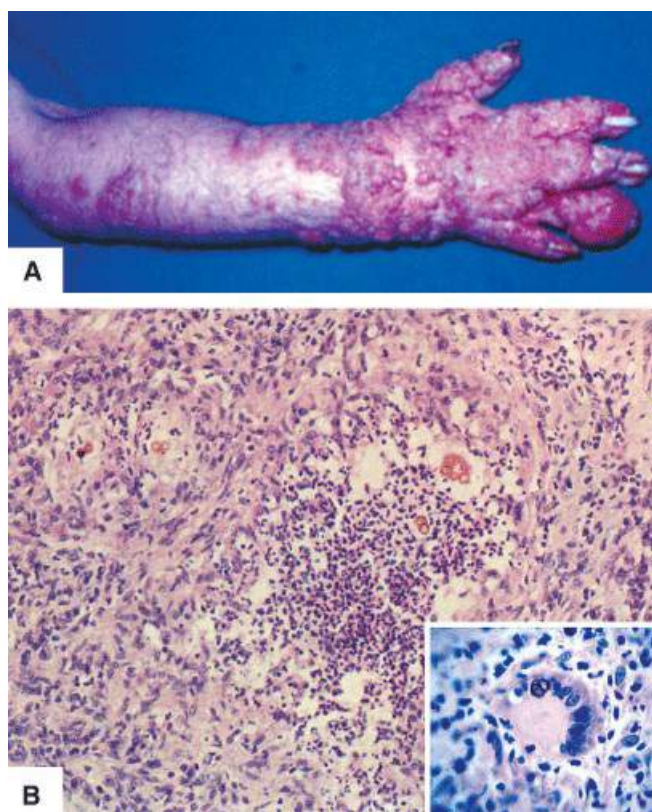



Figura 32.64 Cromoblastomicose. **A.** Lesão verrucosa no membro superior. **B.** Fungos (corpos escleróticos) em granulomas com microabscesso. No detalhe, fungos no interior de célula gigante, com septação característica.

Maduromicose

Maduromicose ou micetoma é afecção crônica da pele, do subcutâneo e de ossos contíguos. Localiza-se em geral no pé e, às vezes, em outras partes dos membros ou do tronco. A doença é mais comum em regiões tropicais.

A lesão caracteriza-se por tumoração e fístulas (Figura 32.66 A), de onde escoa pus espesso, contendo “grãos” formados por colônias do agente e demonstrável por exame direto. A doença é causada por bactéria (actinomicetoma – *Actinomyces, Streptomyces*, *Nocardia*) ou, raramente, por fungo (eumicetoma – 2% dos casos). Muitas espécies podem causar maduromicose, sendo mais comuns no Brasil *Monosporium apiospermum* e fungos dos gêneros *Petriellidium* e *Madurella*. As lesões causadas por fungos são menos inflamatórias e mais superficiais do que as bacterianas. A inoculação ocorre por traumatismo mínimo; forma-se lesão que se inicia como pápula e depois aumenta de tamanho, tornando-se nódulo supurativo.

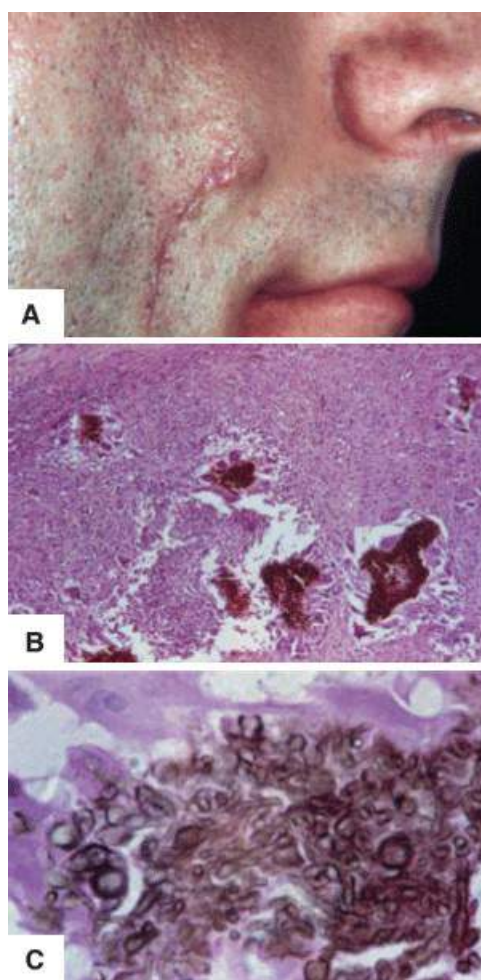



Figura 32.65 Feoifomicose. Cisto na porção superior de cicatriz cirúrgica (**A**). Lesão cística com intensa inflamação (**B**), no meio da qual se encontram acúmulos de fungos pigmentados (dermatiáceos) hifa-símiles (**C**).

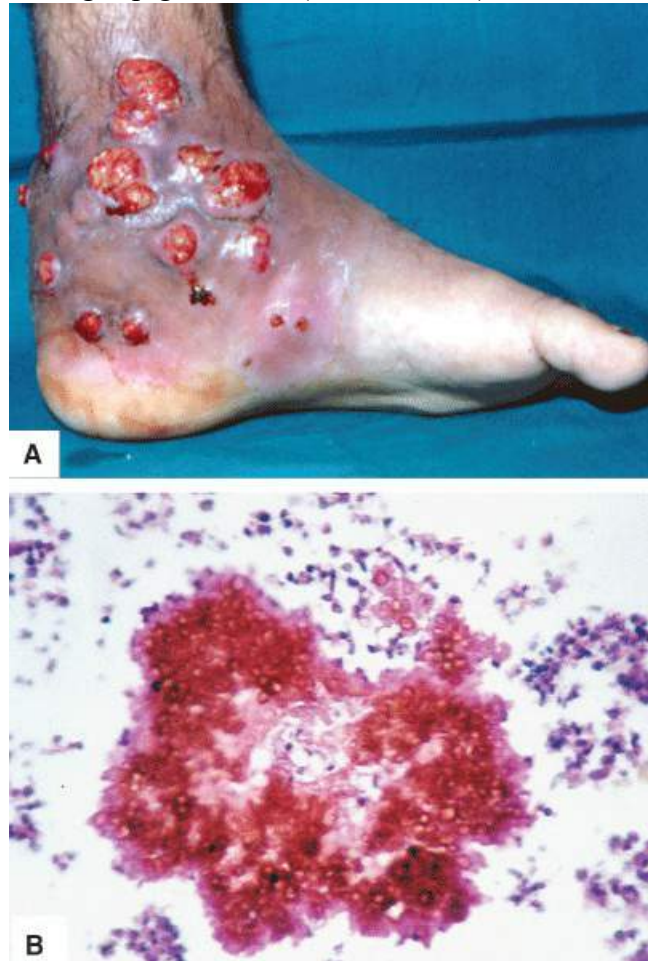



Figura 32.66 Maduromicose/eumicetoma. **A.** Tumoração e fístulas por onde escoa material purulento contendo grãos. **B.** Hifas marrons e septadas.

Na derme e na hipoderme, formam-se abscessos contendo os “grãos”. Mais perifericamente, há uma zona granulomatosa formada por linfócitos, plasmócitos, macrófagos e, ocasionalmente, gigantócitos. Em alguns casos, há hiperplasia fibrosa acentuada. Os “grãos”, constituídos de esporos e filamentos micelianos espessos e septados, distintos dos grãos da actinomicose, são mais bem demonstrados na coloração por Gram ou PAS. As eumicetomas mostram hifas marrons, septadas (Figura 32.66 B), que se coram por PAS e por prata, sendo negativas com o Gram. Fenômeno de Splendore-Hoeppli pode estar presente.

Actinomicose

A actinomicose caracteriza-se por áreas de enduração seguidas de abscessos profundos, que eventualmente se rompem e formam fístulas. A lesão resulta de infecção endógena pelo *Actinomyces israelii*, que é comensal da boca humana e um patógeno usual. Há as seguintes formas: (a) *cervicofacial* (Figura 32.67 A), resultante de infecção iniciada na cavidade oral (amígdalas e dentes); (b) *torácica*, em que a lesão cutânea é geralmente secundária a infecção pulmonar; (c) *abdominal*, consequente a acometimento intestinal, sobretudo do ceco e do apêndice; (d) *dos membros*, em geral de origem exógena, geralmente do pé e assemelhando-se ao *micetoma podal* da maduromicose.

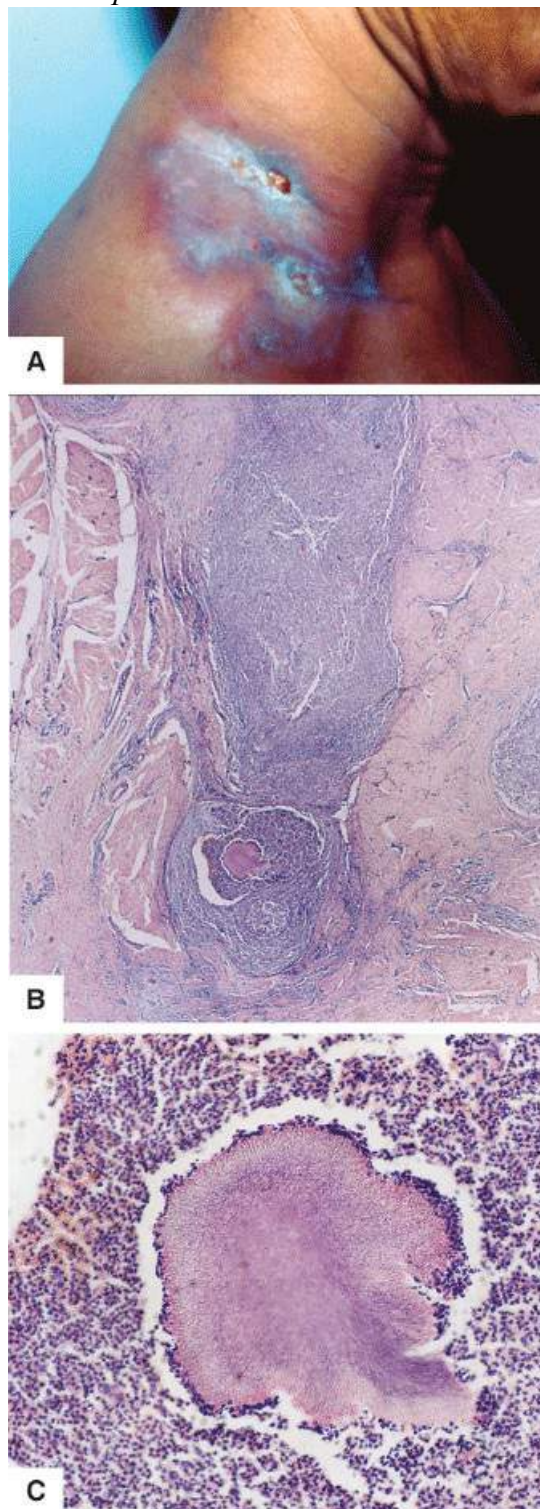



Figura 32.67 Actinomicose. **A.** Forma cervicofacial. **B.** Intenso infiltrado puru-lento formando trajeto em direção à superfície. Embaixo, existe grão basofílico e homogêneo com filamentos radiados na periferia, destacado em **C.**

Histologicamente, encontram-se infiltrado inflamatório abundante, com grandes focos de supuração ou abscessos, e trajetos sinuosos com pus e circundados por fibrose, contendo os "grãos" característicos do fungo (Figura 32.67 B e C). O "grão" do *Actinomyces,* que mede até 100 µm, é basofílico e homogêneo no centro, enquanto a periferia contém filamentos eosinofílicos com disposição radiada.

Nocardiose

Nocardia é encontrada no solo e em vegetais em decomposição. Existem três espécies patogênicas: *Nocardia asteroides* (EUA), *Nocardia brasiliensis* (América do Sul), *Nocardia caviae* (Sudeste Asiático). Humanos são raramente infectados. A infecção ocorre por via inalatória ou inoculação direta em ferida (é doença respiratória, com ou sem disseminação, ou doença cutânea primária). Ao acometer indivíduos imunossuprimidos, provoca lesões pulmonares e, por disseminação, pode envolver a pele. Fatores predisponentes são corticoterapia, infecção pelo HIV e transplantes de órgãos. Envolvimento do sistema nervoso central pode ser letal. Lesões cutâneas por *N. brasiliensis* ocorrem quase sempre após traumatismo, às vezes após picada de insetos ou mordedura de gato. Há infecções relatadas após picada de insetos ou arranhadura de gato.

Na pele, as lesões incluem micetoma nos membros, padrão semelhante à esporotricose, nódulos superficiais, úlceras e abscessos, com ou sem fístulas e pústulas (Figura 32.68 A). O microrganismo pode ser demonstrado histologicamente por ser álcool-acidorresistente fraco, diferente do *Actinomyces* (Figura 32.68 B). Nas lesões em involução, há proliferação acentuada de tecido fibroso.

Esporotricose

Causada pelo *Sporothrix schenckii*, afeta de preferência a pele, o subcutâneo e linfonodos. O fungo é introduzido na pele através de escoriações (vegetais ou arranhadura por unha ou garra de animais), onde surge lesão ulcerada ou, raramente, papilomatosa ou verrucosa. Em seguida, formam-se ao longo dos vasos linfáticos nódulos subcutâneos que gradualmente se coliquam e ulceram (Figura 32.69 A). Lesões cutâneas genera-lizadas e lesões mucosas, viscerais e do sistema locomotor são menos comuns.

O nódulo apresenta três regiões: central supurativo-necrótica, em que predominam neutrófilos; intermediária, com células epiteloides e, às vezes, células gigantes; periférica, muito celular, com linfócitos, plasmócitos e fibroblastos. Em muitos casos, há microabscessos ou infiltrado granulomatoso sem a disposição concêntrica descrita. Corpos asteroides podem ser vistos (Figura 32.69 B). *S. schenckii* é fungo dimórfico raramente encontrado em cortes histológicos, mas é facilmente cultivado em meios de rotina.

Lobomicose

Trata-se de doença rara confinada a áreas das Américas Central e do Sul, especialmente na bacia do Rio Amazonas, causada pelo fungo *Lacazia loboi*. A doença limita-se à pele, é insidiosa e desenvolve-se após penetração cutânea do agente, evoluindo por muitos anos. As lesões ocorrem em áreas expostas, como lóbulo da orelha, braços, tórax, pernas, nádegas e pernas; têm aspecto queloideforme (blastomicose queloidiana), como nódulos, pápulas e verrucosidades (Figura 32.70 A). Não há tendência à cura, sendo as lesões resistentes aos tratamentos disponíveis.

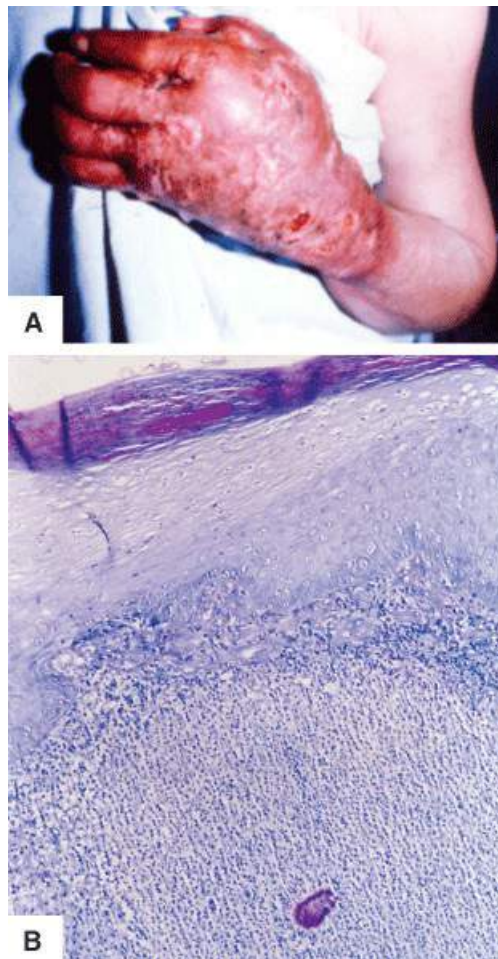



Figura 32.68 Nocardiose. **A.** Lesão do tipo micetoma no dorso da mão, com abscessos e úlceras. **B.** Grão pequeno no interior de abscesso (coloração de Ziehl-Neelsen).

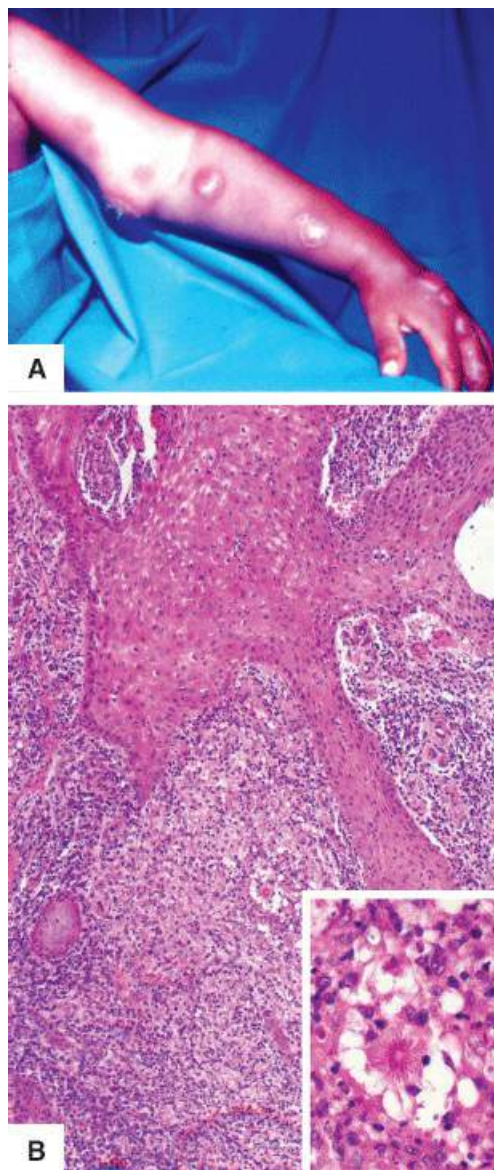



Figura 32.69 Esporotricose. **A.** Lesão com aspecto linfangítico. **B.** Hiperplasia epitelial e infiltrado inflamatório denso, formando granulomas e abscessos, tendo no centro corpo asteroide (*detalhe*).

Histologicamente, a epiderme mostra-se atrófica e retificada; na derme, encontram-se vasos dilatados e neoformados, fibrose e denso infiltrado de mononucleares, com numerosos plasmócitos e eosinófilos, células xantomizadas, células epiteloides e grande número de células gigantes. Os fungos apresentam-se isolados (Figura 32.70 B), com gemulações, ou em cadeias catenulares (Figura 32.70 C) de leveduras, de 3 a 9 elementos, com 9 a 10 μm de diâmetro, parede dupla espessa e refringente na coloração por HE.

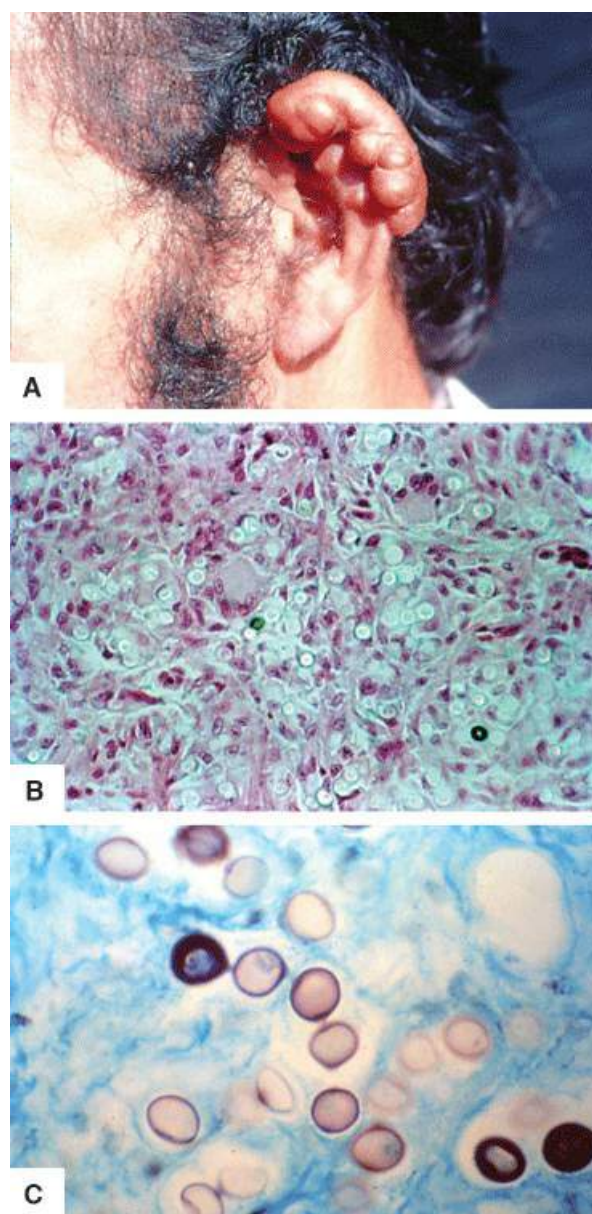



Figura 32.70 Lobomicose. **A.** Lesões queloideformes no lóbulo da orelha. (Cortesia do Prof. Arival de Brito.) **B.** Numerosos fungos com parede refringente em HE. **C.** Imagem em cadeia catenular dos fungos na coloração por Grocott.

Criptococose

Criptococose ou torulose é infecção sistêmica subaguda ou crônica, sobretudo em adultos e quase sempre fatal, causada pelo *Cryptococcus neoformans*, abundante no solo, frutas e excretas de pombos. Muitas vezes, é complicação em indivíduos imunossuprimidos por corticoterapia, neoplasias malignas ou AIDS; criptococose é a micose letal mais frequente em pacientes com AIDS. As lesões acometem principalmente o sistema nervoso central e os pulmões (porta de entrada). Lesões cutâneas secundárias, presentes em 10% dos casos, manifestam-se como pápulas, nódulos e úlceras. Histologicamente, na pele aparece infiltrado inflamatório de mononucleares, às vezes granulomatoso. O agente é facilmente identificável (colorações pelo PAS ou mucicarmim) pelo grande halo claro (pseudocápsula) em torno das células fúngicas, que são ovais ou esféricas, de parede espessa, às vezes em gemulação simples (Figura 32.71); pelo exame direto, em preparação corada pela tinta nanquim, o fundo torna-se muito evidente.

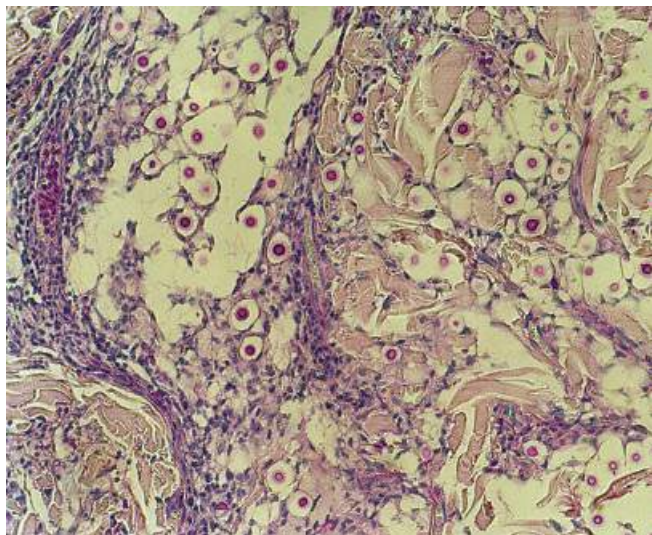



Figura 32.71 Criptococose. Infiltrado inflamatório com grande número de estruturas fúngicas com halo claro (pseudocápsula), evidenciadas por PAS como células ovais ou esféricas de parede espessa.

Histoplasmose

Trata-se de afecção subaguda ou crônica causada pelo *Histoplasma capsulatum*. Rara no Brasil, tem alta mortalidade. A lesão inicial é quase sempre pulmonar. Lesões ulceradas nas mucosas nasofaríngea, genital, gastrointestinal e na pele ocorrem geralmente em consequência de disseminação hematogênica do microrganismo, que prefere o sistema fagocitário, atingindo com frequência linfonodos, baço, fígado e medula óssea. Histologicamente, há infiltrado inflamatório granulomatoso. O agente aparece em macrófagos como corpúsculos arredondados ou ovais, basófilos e encapsulados, medindo 2 a 4 μm (Figura 32.72).

Rinosporidiose

É doença crônica causada pelo *Microcystis aeruginosa*, um protista ou cianobactéria encontrado na água (causa infecção principalmente na nasofaringe) ou em poeiras (infecções na conjuntiva e na nasofaringe). As lesões, de preferência em mucosas, são papilomatosas, vegetantes ou polipoides. A sede mais comum é a cavidade nasal, mas têm sido observadas lesões na nasofaringe, na laringe, no palato, nos lábios, na conjuntiva ocular, saco lacrimal, uretra, vagina, pênis e, ocasionalmente, pele. Histologicamente, encontram-se infiltrado de mono e polimorfonucleares e, às vezes, granulomatoso, no meio do qual se destacam grandes esporângios de parede espessa e birrefringente, medindo 10 a 200 μm de diâmetro e contendo numerosos endósporos; estes são encontrados inicialmente na periferia dos esporângios, mas gradualmente preenchem todo o espaço cístico antes de se romperem (Figura 32.73). O fungo é encontrado facilmente ao exame microscópico direto, em preparações frescas ou em HE. No Brasil, foram descritos poucos casos.

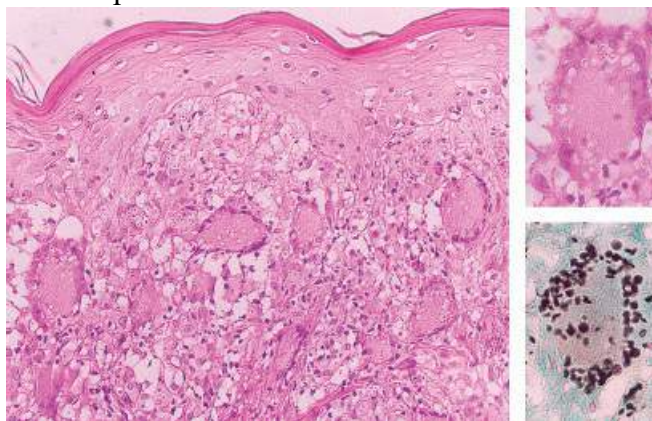



Figura 32.72 Histoplasmose. Infiltrado inflamatório granulomatoso. O agente aparece como corpúsculos arredondados ou ovais, basófilos e encapsulados, no interior de células gigantes (coloração pela prata metenamina).

Aspergilose

De distribuição universal, a aspergilose pode causar lesões cutâneas por inoculação direta ou por disseminação hematogênica a partir de infecção primária nos pulmões. Na pele, a doença forma pápulas e máculas avermelhadas que se tornam pustulizadas ou necróticas; podem surgir também lesões noduloulcerativas com escara central e bordas elevadas. Lesão primária na pele ocorre após traumatismo local (injeções, queimaduras), formando área edematosa, espessada e purpúrica. Em indivíduos imunocomprometidos, a lesão pode ulcerar e formar crosta negra. Quando há envolvimento visceral, a doença pode ser fatal. A aspergilose é mais comum em indivíduos imunocomprometidos, sobretudo neutropênicos.

O *Aspergillus* é encontrado no solo e em restos orgânicos, como excretas de pássaros. Resposta imunitária deficiente e produção de toxinas fúngicas são responsáveis pela infecção e pelas lesões. Na pele, encontram-se abscessos na derme, com

necrose central e pus, circundados por granulomas, com numerosos eosinófilos; a epiderme pode apresentar hiperplasia pseudoepiteliomatosa. O fungo, especialmente o *Aspergillus fumigatus*, é encontrado no centro da necrose. Nos casos de disseminação hematogênica, as hifas podem ser identificadas na luz de vasos dérmicos trombosados (Figura 32.74). As hifas, radiadas e ramificadas, apresentam septação uniforme, com pa-drão arborescente e ramificações de espessura regular e a 45º.

Dermatoses zooparasitárias

Elefantíase filariana

A doença manifesta-se por linfedema consequente a linfangite e obstrução da circulação linfática causadas por microfilárias (*Wuchereria bancrofti* e *Wuchereria malaya)* alojadas nos vasos linfáticos. As partes afetadas (membros inferiores, órgãos genitais, membros superiores e, menos frequentemente, mamas e face) sofrem surtos recidivantes de inflamação erisipeloide que determinam aumento progressivo e exagerado de volume da parte atingida. A pele é espessa, áspera, escamosa, verrucosa ou papilomatosa e hiperpigmentada; há acentuação das dobras e sulcos. Nas regiões afetadas, podem formar-se eczema, impetigo ou ulceração. As lesões consistem em linfangite e fibrose subsequente. Em torno de vasos linfáticos, há reação inflamatória, com predominância de plasmócitos e eosinófilos (Figura 32.75). Fragmentos de vermes mortos podem induzir reação epitelioide e gigantocitária. Elefantíase é encontrada em alguns estados do Norte, Leste e Nordeste do Brasil.

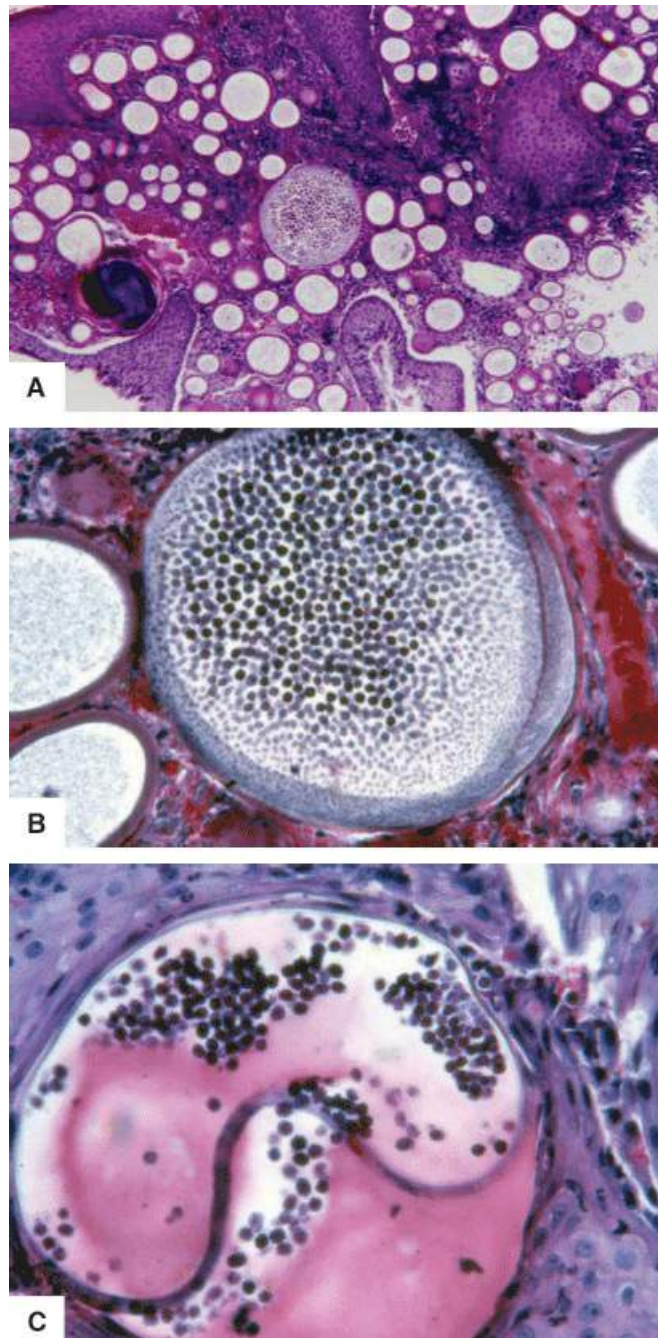



Figura 32.73 Rinosporidiose. Esporângios contendo numerosos endosporos.

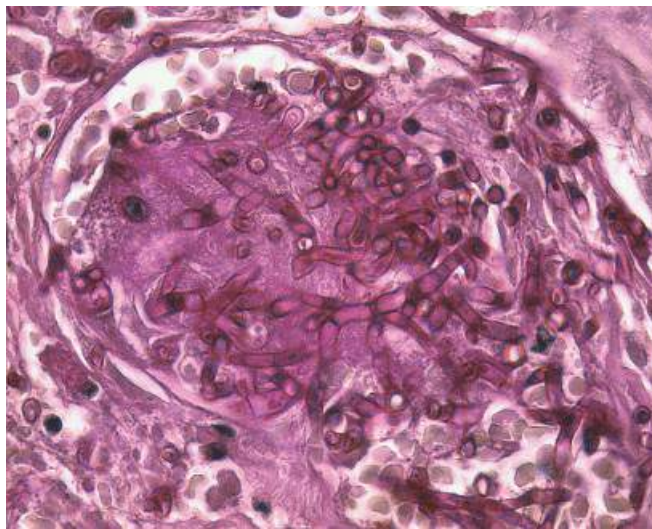



Figura 32.74 Aspergilose. Disseminação hematogênica em paciente com leucemia, formando trombo que obstrui a luz de vaso dérmico.

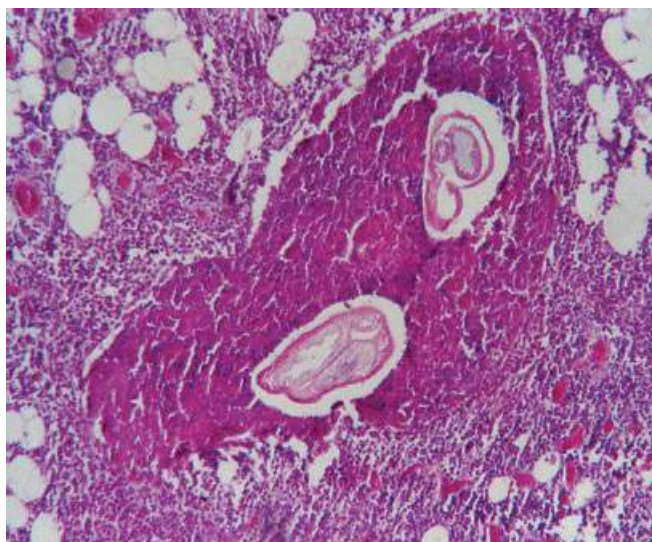



Figura 32.75 Filariose. Larvas em meio a material fibrinoide circundado por intenso infiltrado inflamatório.

Larva migrante cutânea

É dermatite que resulta da penetração e migração através da pele de larva de nematódeos, geralmente de origem animal. A infecção é prevalente em clima tropical, regiões costeiras úmidas e quentes. O agente mais frequente é *Ancylostoma braziliensis* (cachorro e gatos) e *A. caninum*. A larva parece penetrar na pele (via óstio folicular ou glândulas sudoríparas), nos pés, nas nádegas ou no abdome. No local de penetração, surge prurido intenso, com pápula ou vesícula. A migração da larva inicia-se dois a quatro dias após e associa-se à formação de trato serpiginoso e eritematoso característico (bicho geográfico). Biópsia no trato avançado confirma a presença de túnel junto à junção dermoepidérmica. A larva pode ser encontrada mais superficialmente na epiderme, que mostra espongiose discreta ou acentuada, com vesiculação e exocitose de neutrófilos e eosinófilos. Na derme subjacente, há telangiectasia e discreto infiltrado misto.

Pediculose

A pediculose é infecção cutânea causada por piolhos. A infecção causa prurido, escoriações por coçadura e lesões secundárias de impetiginização, foliculite e eczematização. Na pediculose do corpo, tais complicações são frequentes e associam-se a hiperpigmentação, constituindo a chamada moléstia dos vagabundos. Na pediculose do púbis, aparecem pequenas manchas vermelho-azuladas, ovais ou elípticas, com pápula puntiforme central devida à picada do parasito. O diagnóstico é feito pelo encontro de ovos (*lêndeas*) ou do parasito adulto.

Tungíase

A tungíase é a manifestação causada por uma pulga, *Tunga* (*Sarcopsylla*) *penetrans*, que se aloja de preferência nos pés, particularmente nas regiões periungueais (bicho-de-pé), menos frequentemente em outras áreas dos membros inferiores, nas regiões anal e escrotal e na face. Caracteriza-se por pontos esbranquiçados de 1 a 2 mm de diâmetro, pruriginosos, às vezes com edema e supuração, raramente abscessos, ulceração e linfangite. Tétano e gangrena gasosa são complicações. O agente é encontrado em túneis na epiderme (Figura 32.76).

Miíase

Miíase é a infestação da pele e de orifícios naturais por larvas de moscas. Há duas formas: (a) furunculoide (vulgarmente conhecida como “berne”), em que a larva, encistada na pele, elimina-se espontaneamente após completar sua evolução; (b)

cavitária, em que as larvas penetram em ulcerações ou em membranas mucosas de orifícios naturais (nariz, ouvido), podendo perfurar as cartilagens e os ossos, provocando lesões destrutivas graves quando atingem regiões nobres, como as cavidades orbitária e craniana.

Picada de insetos

Picada de insetos, como mosquitos, carrapatos, "barbeiros" (*triatomídeos*) e pulgas, produz lesões cutâneas variadas conforme a sensibilidade do indivíduo. Mais frequentemente, surgem lesões eritematosas, pontos hemorrágicos ou pápulas, que regridem em alguns dias. Em indivíduos hipersensíveis, as lesões são maiores, às vezes nodulares e ulceradas, e persistem durante meses ou anos. Clínica e histologicamente, muitas vezes essas lesões apresentam dificuldade diagnóstica. Com frequência, a epiderme é hiperacantótica e pode apresentar hiperplasia pseudoepiteliomatosa. Na derme há infiltrado de eosinófilos, plasmócitos, linfócitos e macrófagos. Alguns ma-crófagos podem ter núcleo grande, hipercromático, em mitose, ou ser binucleados, simulando micose fungoide ou linfoma de Hodgkin. O infiltrado pode configurar grandes folículos linfoides nas partes média e inferior da derme, lembrando linfocitoma cutâneo. O diagnóstico é facilitado pelo achado de partes do inseto, livres na derme ou cercadas por reação do tipo corpo estranho.

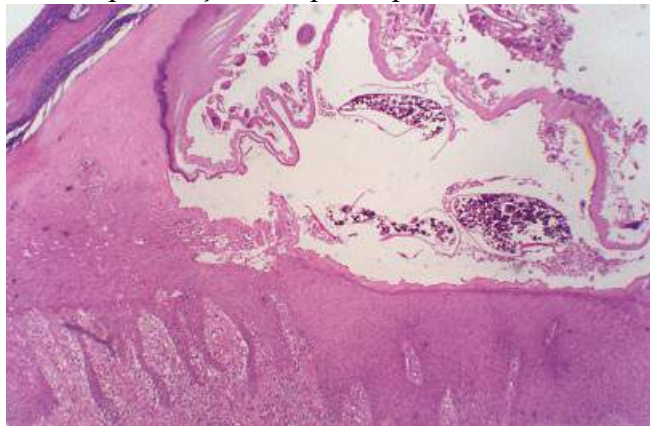



Figura 32.76 Tungíase. Tunga no interior de túnel intraepidérmico.

Escabiose (sarna humana)

Escabiose ou sarna humana é a infecção da pele pelo *Sarcoptes scabiei.* Manifesta-se por erupção com pequenas lesões lineares características, com 2 a 3 mm, chamadas galerias ou túneis (Figura 32.77), que apresentam na parte terminal cega uma vesícula puntiforme. As lesões localizam-se de preferência nas aréolas mamárias, na parte inferior dos côncavos axilares, no abdome, nas nádegas, nos punhos e no pênis. Além dessas lesões patognomônicas, há minúsculas pápulas róseas e escoriações resultantes da coçadura.

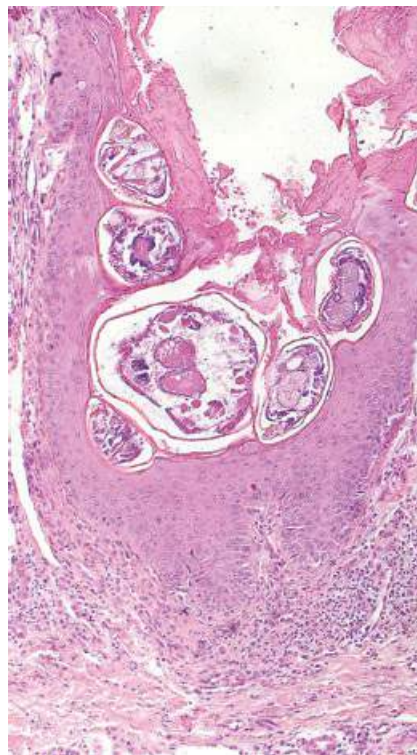



Figura 32.77 Escabiose. Hiperceratose, hiperplasia da epiderme e túnel com os ácaros.

Sarna norueguesa

As lesões caracterizam-se por escamas e crostas espessas, estratificadas e aderentes, amareladas, disseminadas por todo o tegumento, inclusive na face e no couro cabeludo (Figura 32.78 A). O túnel ou galeria é escavado na camada córnea, e a

extremidade cega alcança a camada espinhosa. No túnel, são encontrados a fêmea do ácaro, larvas e ovos, às vezes fragmentados (Figura 32.78 B e C). Na camada espinhosa, observam-se edema intracelular, espongiose e vesiculação. A derme mostra infiltrado de mononucleares, predominantemente de linfócitos. Nos últimos anos, houve recrudescência da escabiose.

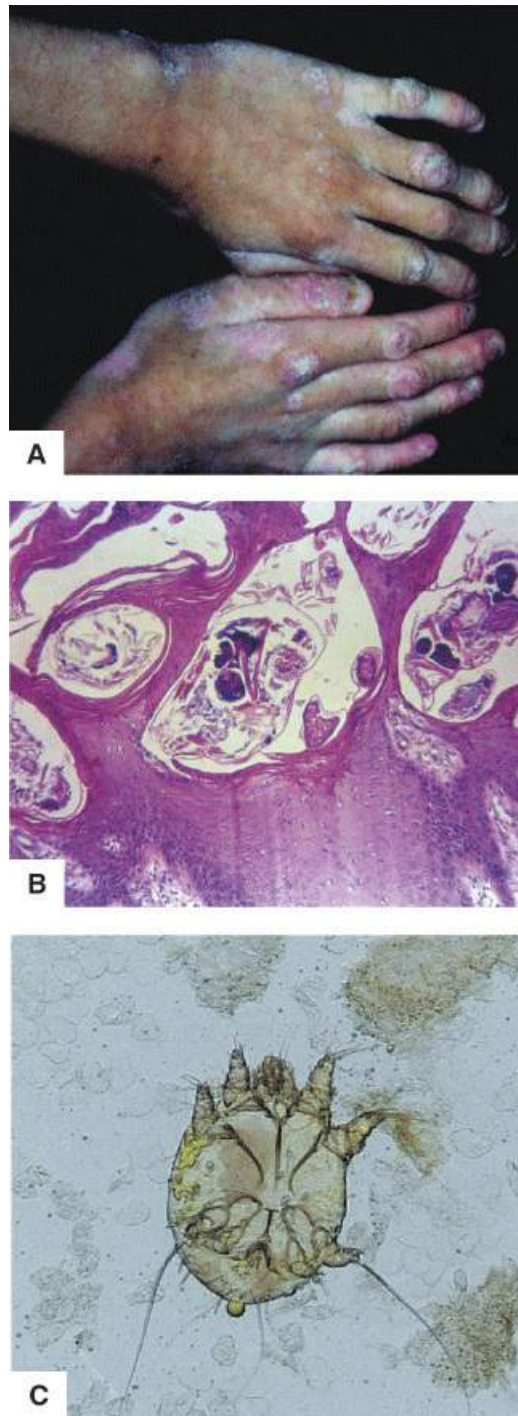



Figura 32.78 A. Sarna crostosa. Lesões ceratóticas nas regiões interdigitais. **B.** Aspecto histológico com os túneis habitados. **C.** *Sarcoptes scabiei* em pesquisa direta da lesão.

▸ Leitura complementar

ACKERMAN, AB. *Histologic Diagnosis of Inflammatory Skin Diseases*. 2. ed. Williams & Wilkins, 1997.

ALLEN, AC. Juvenile melanomas of children and adults melanocarcinomas of children. *AMA Arc. Dermat*., *82*:325, 1960.

BARRIÈRRE, H. Anticorps circulants et evolutivité du pemphigus. *Ann. Dermato. Venerol*., *107*:849, 1980.

BART, RS *et al.* Techniques of biopsy of cutaneous neoplasms. *J. Dermatol. Surg. Oncol*., *5*:979, 1979.

BEHRENS, TW, GRAHAM, RR, KYOGOLU, C *et al*. Progress toward understanding the genetic pathogenesis of systemic lupus erythematosus. *Novartis Found Symposium*, *267*:145-60, 2005.

BOLOGNIA, J, JORIZZO, JL, RAPIN, RP. *Dermatology*. 2. ed. London, Mosby (Elsevier Ltd.), 2011.

BRESLOW, A. Thickness, cross-sectional areas and depth of invasion in the prognosis of cutaneous melanoma. *Ann. Surg*., *172*:902, 1970.

BURNS, DA *et al*. *Rook's Textbook of Dermatology*. 8 ed. Boston, Blackwell Science, 2013.

CLARK Jr., WH *et al.* Histogenesis and biologic behavior of primary human malignant melanoma of the skin. *Cancer Res.*, *29*:705, 1969.
DAVID, E, ELDER, D. *Lever Histopathology of the Skin*. 11 ed. Philadelphia, Lippincott-Raven, 2015.
FITZPATRICK, TB *et al. Dermatology in General Medicine*. *Textbook and Atlas*. 3. ed. McGraw-Hill, 1987.
GILLIAM, JN *et al.* Mixed connective tissue disease syndrome. *Arch. Dermatol.*, *113*:583, 1977.
GOLDSMITH, LA *et al*. Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine. 8 ed. McGraw-Hill, 2015.
IOACHIM, HL. *Patology of AIDS*. Philadelphia, JB Lippincott Company, 1989.
JORDAN, RD. *Immunologic Diseases of the Skin*. Norwalk, Appleton & Lange, 1991.
KONG, HH, SEGRE, JA. Skin microbiome: looking back to move forward. *J Invest Dermatol, 132*:933-9, 2012.
LEE, LA. Transient autoimmunity related to maternal autoantibodies: neonatal lupus. *Autoimmun. Rev.*, *4*:207-13, 2005.
MARZUKA, AG, BOOK, SE. Basal cell carcinoma: pathogenesis, epidemiology, clinical features, diagnosis, histopathology, and management. *Yale J Biol Med, 88*:167-79, 2015.
MCKEE, PH, CALONJE, E, GRANTER, SR. *Pathology of the Skin with Clinical Correlations*. 3. ed. Boston, MA, Elsevier Mosby, 2005.
MORAES, MO, DUPRE, NC, SUFFIS, PPN. TNFα promoter polymorphism TNF2 is associated with a stronger delayed-type hypersensitivity in the skin of boderline tuberculoid leprosy patients. *Immunogenetics*, *53*:45-7, 2001.
TZANCK, A. Le cytodiagnostic immédiat en dermatologie. *Ann. Dermatol. Syph.*, *8*:205, 1948.
VAN BEERS, SM, IZUMI, S, MADJID, BET *et al*. An epidemiological study of leprosy infection by serology and polymerase chai reaction. *Int. J. Lepr.*, *62*:1-9, 1994.
YU, SH, BORDEAUX, JS, BARON, D. The immune system and skin cancer. *Adv Exp Med Biol, 810*:182-91, 2014.

33

Infecção pelo HIV e AIDS

Cristiane Bedran Milito ■ José Carlos Morais ■ Paulo Feijó Barroso ■ Leila Chimelli ■ Maria Irma Seixas Duarte ■ Tullia Cuzzi Teichner ■ Vera Lucia Nunes Pannain ■ Amaro Nunes Duarte Neto ■ José Eymard Homem Pittella

A pandemia da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS), causada pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), ainda constitui um dos principais problemas de saúde pública no mundo todo. A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 32 milhões de adultos e 3,2 milhões de crianças viviam infectados pelo HIV ao final de 2013. Aproximadamente 2,1 milhões de novas infecções ocorreram apenas no ano de 2013, e 1,5 milhão de in di ví duos morreram pela doença nesse mesmo ano. Dados do Ministério da Saúde do Brasil registram estimativas de 720.000 pessoas vivendo com HIVAIDS no país ao final de 2012. Uma doença com tal impacto exige que os profissionais de saúde, de qualquer especialidade, estejam familiarizados com os seus principais aspectos, sejam capazes de reconhecer suas manifestações clínicas e contribuam com ações que possam reduzir a sua transmissão.

Os primeiros casos de AIDS foram descritos nos EUA, Europa ocidental e África no início dos anos 1980; em menos de 20 anos, transformou-se em uma epidemia de grandes proporções, com disseminação e propagação em todos os continentes. A infecção pelo HIV nos países desenvolvidos progrediu de uma doença confinada a grupos restritos (homossexuais masculinos e usuários de drogas intravenosas, de classes sociais mais altas) para uma situação bem mais abrangente, acometendo cada vez mais setores economicamente desprivilegiados, indivíduos heterossexuais, mulheres e, consequentemente, crianças, por meio da transmissão materno-infantil. Mais de 90% das pessoas infectadas pelo HIV vivem hoje em países em desenvolvimento. Em 2013, mais de 70% das novas infecções pelo HIV ocorreram no continente africano. Migração populacional, urbanização, dificuldade de acesso aos serviços de saúde, declínio da economia e aumento na incidência de doenças sexualmente transmissíveis são também condições favoráveis para a disseminação da epidemia de AIDS, especialmente nos países em desenvolvimento.

O HIV é transmitido por secreções sexuais e por sangue ou outros fluidos biológicos. Embora em algumas regiões haja maior frequência de transmissão por relações sexuais entre homens, globalmente a maioria das infecções ocorre por contatos heterossexuais. O uso de drogas ilícitas mantémse como importante forma de transmissão do vírus em determinadas populações e áreas do mundo. Em crianças, na maioria das vezes a transmissão se dá a partir da mãe infectada, durante a gestação, o parto ou a amamentação. Entretanto, a frequência de transmissão do HIV para o feto ou recém-nascido mudou radicalmente nos últimos anos devido aos avanços no conhecimento dessa doença, mas sobretudo pela instituição da terapia antirretroviral (TARV) administrada às mulheres infectadas pelo HIV ou com AIDS durante a gestação. Medidas adicionais, como parto cesáreo, substituição do aleitamento materno e introdução da terapia antirretroviral em recém-nascidos, têm promovido redução substancial na transmissão da mãe para o concepto para cerca de 1% das gestações. Embora grande parte da transmissão do HIV seja perinatal, o vírus já foi identificado no líquido amniótico e em órgãos fetais, mostrando que a transmissão transplacentária é possível. O exame da placenta, no entanto, em geral não mostra alterações características, sendo esta macroscopicamente normal.

A prevenção da transmissão sexual da infecção, que é uma prioridade desde o início da epidemia, envolve modificações nos hábitos e no comportamento sexual da população. Intervenções como a circuncisão masculina têm também se mostrado eficazes. Mais recentemente, o uso de antirretrovirais para a redução da transmissão e da aquisição do HIV transformou-se em uma das principais estratégias de saúde pública recomendadas universalmente.

▸ Vírus da imunodeficiência humana

O HIV é um lentivírus com genoma RNA da família Retroviridae, pertencente ao grupo dos retrovírus não citopáticos e não oncogênicos que necessitam, para multiplicar-se, da enzima transcritase reversa, responsável pela transcrição do RNA viral em uma cópia de DNA capaz de se integrar ao genoma da célula hospedeira. O HIV tipos 1 e 2 aparentemente tem origem filogenética comum a partir do SIV (vírus da imunodeficiência símia). As partículas virais, que têm cerca de 100 nm de diâ me tro, apresentam à microscopia eletrônica um core cilíndrico denso circundado por envoltório lipídico. O genoma de RNA contém aproximadamente 10.000 pares de bases (Figura 33.1), tem dois LTR (*long terminal repeats*) e nove regiões, três codificadoras de proteínas (*gag, pol* e *env*) e seis reguladoras (*Tat, Rev, Nef, Vpu, Vpr* e *Vif*). As regiões *gag, pol* e *env* codificam as proteínas virais p24, p17, gp120, gp41 e as enzimas transcritase reversa, proteases e integrases (Figura 33.2). As seguintes etapas compõem o ciclo de vida do HIV (Figura 33.3):

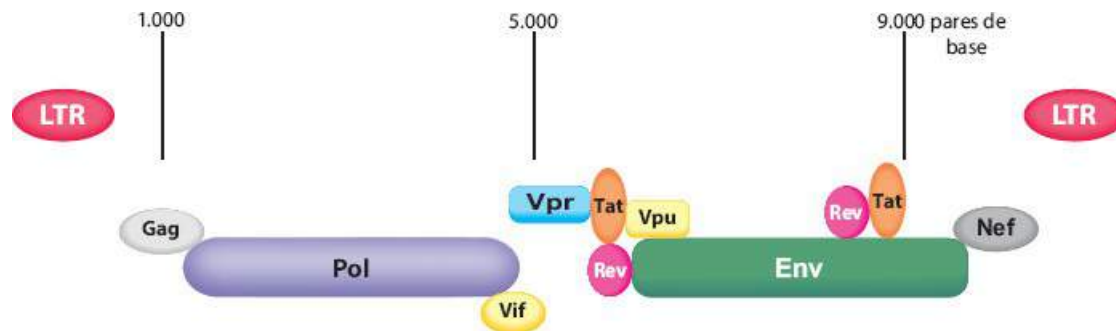



Figura 33.1 Representação esquemática do genoma do HIV. LTR = *long terminal repeat*; Gag = gene para proteínas do cerne do vírus; Pol = gene para trans-critase reversa; Env = gene para glicoproteínas do capsídeo. Vpr, Tat, Vif, Vpu, Rev e Nef = regiões reguladoras.

- Ligação de glicoproteínas virais (gp120) ao receptor específico da superfície celular (principalmente CD4) e correceptores
- Fusão do envoltório do vírus com a membrana da célula hospedeira
- Liberação do *core* do vírus no citoplasma da célula hospedeira
- Transcrição do RNA viral em DNA complementar, que depende da enzima transcritase reversa
- Transporte do DNA complementar para o núcleo da célula, onde pode integrarse ao genoma celular (provírus), por ação da enzima integrase, ou permanecer em forma circular isoladamente
- O provírus é reativado e produz RNA mensageiro viral, indo para o citoplasma
- Proteínas virais são produzidas e clivadas em subunidades por meio de proteases
- As proteínas virais sintetizadas regulam a síntese de novos genomas virais e formam a estrutura externa de outros vírus que serão liberados
- O vírion recémformado é liberado para o meio circundante da célula hospedeira, podendo permanecer no fluido extracelular ou infectar novas células.

Os eventos iniciais da infecção estão mostrados esquematicamente na Figura 33.4.

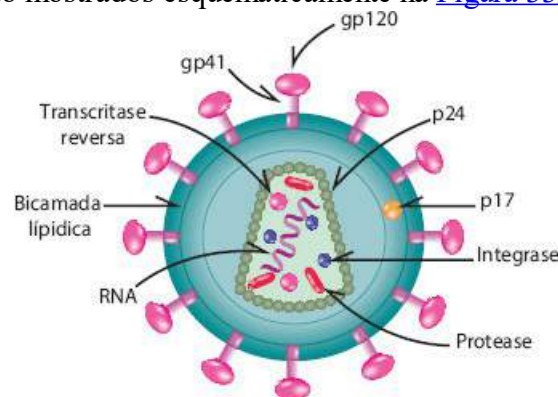



Figura 33.2 Estrutura esquemática do HIV. RNA de fita única circundado por proteínas codificadas pelo gene *Gag* (p24 = protei na do capsídeo viral e p17 = protei na da matriz), pelo gene *pol* (transcritase reversa, protease e integrase) e pelo gene *Env* (glicoproteínas gp120 e gp41).

Patogênese

O HIV penetra no organismo através de mucosas (orofaringe, reto ou genitais) ou do sangue. A interação entre o HIV e o sistema imunitário é bastante complexa. A principal consequência da infecção pelo HIV é a destruição progressiva de linfócitos T CD4+ (linfócitos auxiliares ou linfócitos T4), resultando em grave imunodeficiência. A molécula CD4 presente na superfície de linfócitos T CD4+ é o principal receptor celular do HIV, embora outras moléculas de superfície das células e receptores de quimiocinas (CCR5 e CXCR4, entre outros) sejam necessários para que a infecção se estabeleça. Tais correceptores parecem facilitar a infecção ou a velocidade de progressão da doença. Estudos em animais sugerem que o HIV entra em contato inicialmente com células dendríticas das mucosas (células de Langerhans) e só posteriormente infecta linfócitos T CD4+ e outras células, alcançando os órgãos linfoides regionais. Em seguida, ocorre viremia primária, com disseminação do vírus e sua localização em órgãos e tecidos linfoides de todo o organismo. Nessa fase, a viremia é muito alta e ocorre antes do desenvolvimento de qualquer resposta imunitária contra o HIV. Cerca de 50 a 70% dos indivíduos desenvolvem manifestações clínicas de infecção primária (infecção aguda, síndrome de soroconversão): febre, linfonodomegalia, hepatoesplenomegalia, mialgia, artralgia, exantema maculopapular e meningite estão entre as manifestações mais comuns. Em um segundo momento, o hospedeiro monta uma resposta imunitária antiHIV, humoral e celular, com produção de anticorpos antiHIV no soro e redução da viremia. A característica principal da infecção pelo HIV é que, após seu estabelecimento e independentemente da resposta imunitária, não há perspectiva de eliminação do vírus pelo organismo.

Algumas semanas após a infecção primária, sintomática ou não, estabelecese uma infecção crônica ativa, assintomática,

com replicação viral variável, que leva à destruição progressiva do sistema imunitário. Antes da disponibilidade de agentes antirretrovirais, a mediana de anos entre a infecção primária e o estabelecimento da AIDS era de 10 anos; cerca de 5% dos infectados desenvolviam doença pelo HIV após apenas três anos da infecção e outros 15% não apresentavam manifestações após 15 a 20 anos. Com a disponibilidade de terapia antirretroviral, hoje é difícil estabelecer o tempo para se desenvolver doença clínica. Embora exista latência clínica, não se pode falar em latência virológica, pois replicação viral continua em todos os estágios da doença, mesmo em in di víduos assintomáticos. Nesse processo, que é bastante dinâmico, grande quantidade de vírus e células é destruí da e subs tituí da a cada dia. A destruição de células T CD4+ no sangue periférico, o principal indicador laboratorial de progressão da infecção, é um fenômeno multifatorial, para o qual contribuem os seguintes fatores:

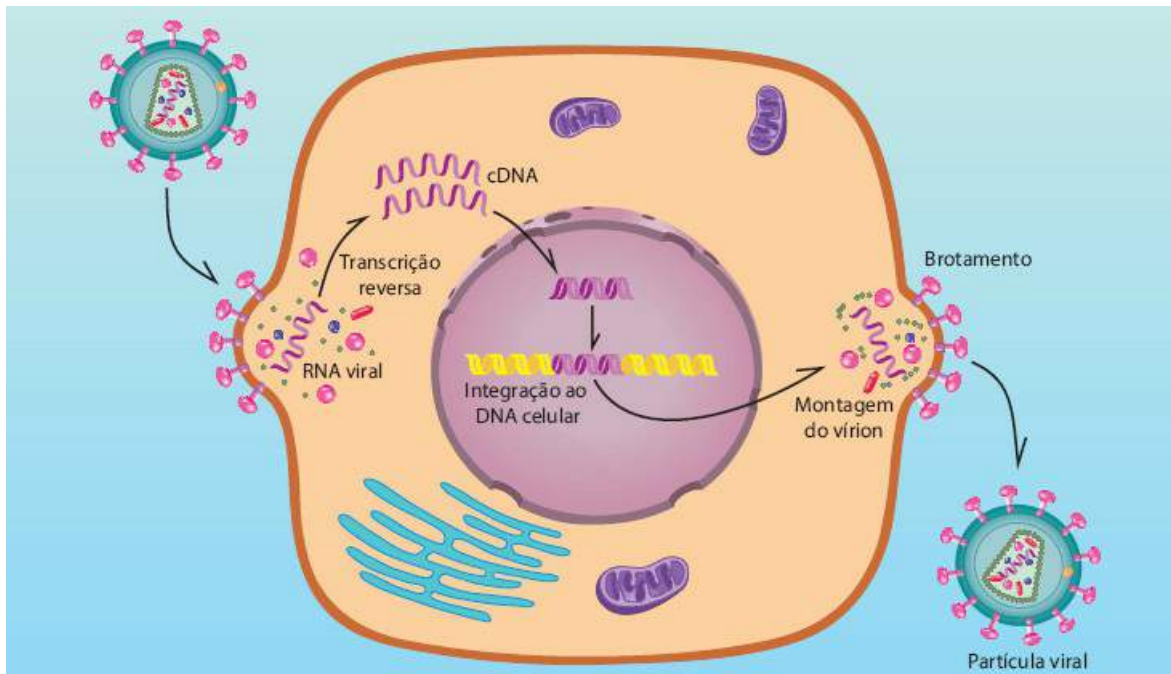



Figura 33.3 Ciclo de replicação do HIV. Da esquerda para a direita: ligação do vírus à membrana citoplasmática, liberação do RNA viral e sua posterior transcrição (por meio da transcritase reversa) em cDNA e integração deste ao DNA celular; replicação do material viral integrado e transcrição do RNA viral; associação do mesmo às proteínas virais e brotamento através da membrana citoplasmática.

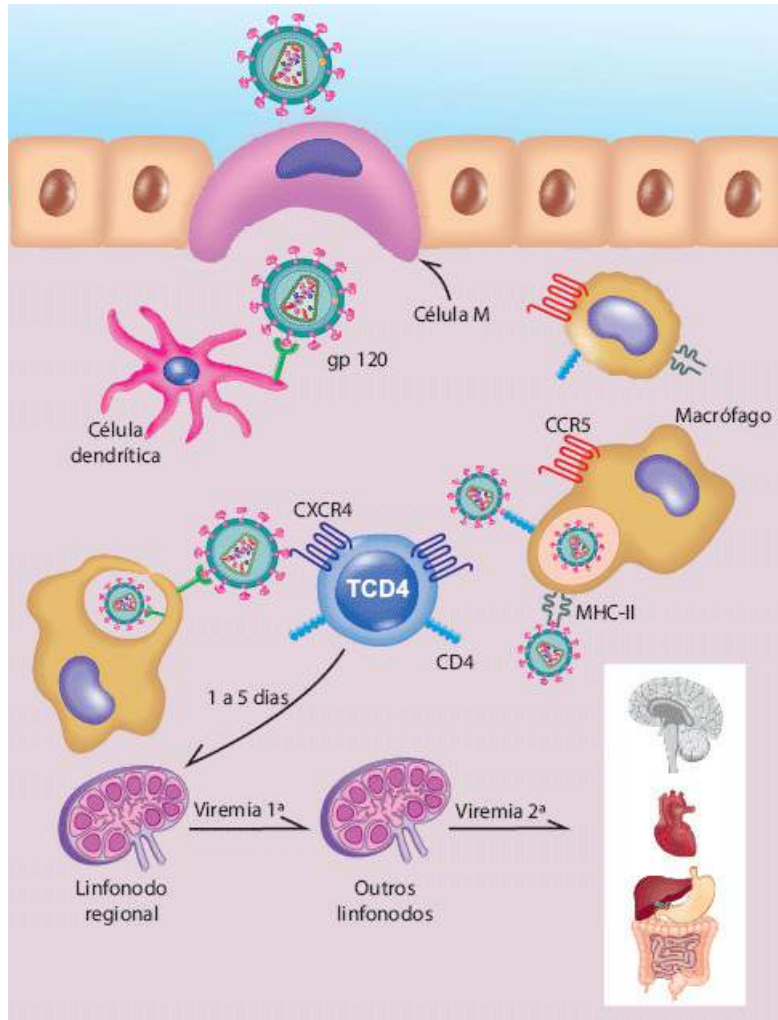



Figura 33.4 Eventos iniciais da infecção pelo HIV. O vírus penetra através da célula "M", presente em epitélios, por onde se dá a infecção (genital, trato digestivo). Em seguida, o vírus entra em contato com macrófagos e células dendríticas (notar integração entre os receptores destes e o HIV); através dessas células, o vírus é apresentado aos linfócitos T CD4+ (LT CD4+, principal célulaalvo da infecção). Por meio desses linfócitos, o vírus é levado aos linfonodos regionais, onde ocorre replicação viral, resultando em viremia primária, que atinge outros linfonodos. Destes, após nova replicação viral, surge viremia secundária, que leva partículas virais ao sistema nervoso central, baço, trato digestivo e, novamente, linfonodos.

- O HIV pode atuar direta ou indiretamente sobre LT CD4+, causando perda numérica e qualitativa. Os efeitos citopáticos do vírus levam a célula infectada à morte ou ao seu comprometimento funcional. Há acúmulo de DNA do vírus (sintetizado pela transcritase reversa) no citoplasma da célula, o que pode levar esta à morte. Altos níveis de RNA viral e de moléculas aberrantes de RNA interferem na síntese proteica, desestruturando, assim, o metabolismo celular
- Durante o ciclo de replicação, o vírus provoca fusão intracelular da gp120 com a molécula CD4, evitando a sua expressão no local apropriado (superfície celular) e levando a perda de integridade da membrana citoplasmática
- A apoptose, processo de morte celular pelo qual o organismo elimina clones de linfócitos T autorreativos, pode, na infecção pelo HIV, provocar também depleção de células T CD4 não infectadas
- A linfopoese é inibida pela infecção de células CD34+/CD4+ progenitoras na medula óssea, que perdem seu potencial clonogênico
- Por autoimunidade, pode haver interferência na função de LT CD4+ por destruição de células apresentadoras de antígenos, uma vez que existe mimetismo molecular de diversas partes das glicoproteínas de superfície do HIV1 com alelos HLADR e HLADQ, que, em última análise, resultam na expressão das moléculas MHCII nas células apresentadoras, cuja função é primordial para a ativação de linfócitos T CD4+
- LT CD4+ (auxiliares) são as células centrais da resposta imunitária adaptativa, pois, via secreção de citocinas, interagem com as demais células do sistema imunitário do hospedeiro, orquestrando o seu funcionamento
- Os LT CD8+ (citotóxicos) não são célulasalvo do HIV, mas são importantes no combate à infecção e dependem de estímulo de LT CD4+ para exercer suas funções. Quando ativados, linfócitos T CD8+ evocam respostas tanto de memória quanto citolíticas, atuando contra diversas proteínas do HIV. A resposta que parece ter maior benefício, por retardar a evolução da doença, é a direcionada contra as proteínas do core viral
- Com o progredir da infecção, o HIV sofre diversas mutações, tornandose resistente às células T CD8+. O fato de

estar sempre havendo uma corrida vírus *versus* linfócitos leva à exaustão do sistema imunitário.

Em síntese, na ausência de tratamento específico, o resultado final é a diminuição progressiva do número absoluto e percentual de linfócitos T CD4+, facilitando o aparecimento de manifestações constitucionais, infecções e neo pla sias. No sistema nervoso, a patogênese tem algumas peculiaridades, conforme será discutido a seguir.

Sistema nervoso

O HIV invade o sistema nervoso central (SNC) no período de viremia secundária, por meio de monócitos infectados circulantes que atravessam a barreira hematoencefálica por migração transendotelial. O processo envolve interação entre moléculas de adesão nas células endoteliais (VCAM, *vascular endothelial adhesion molecule*) e seu ligante em monócitos (VLA4, *very late antigen-4*), seguida da separação das junções íntimas e passagem do monócito entre as células endoteliais. Drogas, como cocaí na e metanfetamina, lesam a barreira hematoencefálica pelo mesmo mecanismo e facilitam a entrada de monócitos infectados no SNC. No tecido nervoso, os monócitos infectados diferenciamse em macrófagos/micróglia e produzem citocinas próinflamatórias (ILβ, IFNγ e TNFα), que ativam macrófagos/micróglia não infectados, aumentam a permeabilidade da barreira hematoencefálica e induzem a expressão de moléculas de adesão em células endoteliais, o que favorece a entrada de novos monócitos infectados no SNC. A partir dessas células, astrócitos podem ser infectados através de mecanismo independente do receptor CD4+ (o astrócito não possui esse receptor), via formação de vesículas intracelulares CD81+, que atuam como reservatório viral e participam na disseminação do vírus no SNC, difundindose de célula para célula.

Macrófagos/micróglia e astrócitos possuem todas as características de uma célula que pode atuar como reservatório viral: (1) abrigam um provírus capaz de se replicar em circunstâncias apropriadas; (2) macrófagos perivasculares, micróglia e astrócitos têm meiavida de alguns meses a vários anos, permitindo a manutenção do vírus por longos perío dos; (3) promotores virais derivados do SNC possuem atividade reduzida de transcrição basal associada a mutações na região promotora do core, suprimindo a replicação viral e estabelecendo mecanismos reguladores responsáveis pela manutenção da latência do vírus no SNC; (4) aproximadamente 17% dos macrófagos, 14% das células microgliais e 3 a 11% dos astrócitos são infectados pelo HIV em indivíduos sem alterações cognitivas, comparados com 30, 9 e 14 a 19%, respectivamente, dessas mesmas células em indivíduos com transtornos cognitivos, resultando, portanto, em um número significativo de células infectadas capazes de estabelecer um reservatório viral; (5) pelo menos *in vitro*, astrócitos infectados pelo HIV induzidos por IFNγ, fator estimulador de colônia macrófagogranulócito e TNFα produzem novas partículas virais, fato que, caso ocorra *in vivo*, pode reativar a infecção, completando as condições necessárias para que essa célula atue como reservatório viral. Apesar de nas fases iniciais da infecção do SNC pelo HIV os pacientes serem em sua grande maioria assintomáticos, a presença do HIV no SNC e o encontro de alterações inflamatórias no liquor já nas fases iniciais da infecção indicam a necessidade de medidas terapêuticas precoces, tão logo seja confirmado o diagnóstico.

A infecção do SNC pelo HIV pode evoluir para neuroAIDS, uma infecção crônica, persistente e progressiva, associada a neurodegeneração. Clinicamente, há transtorno cognitivo com déficit de atenção, concentração, memória, aprendizado, processamento da informação e função executiva. Surgem também alterações motoras, como lentidão de movimentos, incoordenação e tremor, que podem progredir para fraqueza, espasticidade, distúrbios do movimento extrapiramidal e paraparesia, além de distúrbios do comportamento (apatia e irritabilidade). A gravidade do processo é variável: (1) formas assintomáticas (30 a 35% dos pacientes infectados pelo HIV), conhecidas como *distúrbio neurocognitivo assintomático*, diagnosticado por testes neuropsicológicos, sem interferir com as atividades ocupacionais e sociais; (2) formas sintomáticas (20 a 25% dos casos), afetando pouco a cognição e as atividades do dia a dia, referidas como *distúrbio neurocognitivo discreto*; (3) formas graves (2 a 3% dos casos), comprometendo significativamente a cognição e as atividades ocupacionais e sociais, denominadas *demência associada ao HIV*.

Diversos fatores relacionados com o HIV e com o hospedeiro desempenham papel nas lesões: (1) diversidade genética do HIV, que possivelmente modula a neurovirulência e a neurodegeneração por meio de alterações na proteí na viral Nef, causando morte astrocitária e, secundariamente, neuronal; (2) as proteínas virais gp120 e Tat induzem *in vitro* a expressão de TNF1α por macrófagos/micróglia, que regula para mais a expressão de ICAM1, VCAM1 e selectinaE em astrócitos e células endoteliais, favorecendo a migração transendotelial de macrófagos ativados para o SNC; (3) macrófagos/micróglia e astrócitos ativados produzem citocinas próinflamatórias (p. ex., TNFα, IFNγ, IL1β) e macrófagos/micróglia ativados produzem óxido nítrico, resultando em lesão oxidativa em astrócitos e células endoteliais e astrocitose fibrilar; (4) a produção elevada de TNFα aumenta a liberação de glutamato por astrócitos e micróglia e reduz a sua captação pelos macrófagos/micróglia, levando a superestimulação do receptor NmetilDaspartato (NMDA), influxo maciço de Ca^{++} intracelular e geração de óxido nítrico e outros ânions superóxidos, causando apoptose/morte neuronal; (5) outros mediadores, como metaloproteinases, fator ativador de plaquetas, ácido quinolínico (agonista do NMDA) e derivados do ácido araquidônico também participam da lesão neuronal. Portanto, a neuroniotoxicidade pelas proteínas do HIV e/ou fatores secretados por macrófagos/micróglia/astrócitos infectados, por mecanismo de amplificação da resposta próinflamatória, produção de espécies reativas de oxigênio, estresse oxidativo e excitoxicidade, poderiam explicar a perda neuronal e a reação te ci dual com gliose e ativação microglial, contribuindo para o aparecimento do distúrbio neurocognitivo associado ao HIV.

A patogênese dos distúrbios cognitivos, não atribuída somente à perda neuronal, pode ser explicada por alteração do

fluxo axonal na leucoencefalopatia associada ao HIV, como ocorre em traumatismos cranioencefálicos, ambos podendo se acompanhar de distúrbios comportamentais transitórios. A reversibilidade ocorre pela terapia antirretroviral, o que dificilmente poderia ser explicado por um processo irreversível como é a perda neuronal. Redução do fluxo axonal é demonstrada precocemente pelo acúmulo da proteína precursora do βamiloide, indicando que lesão axonal difusa é constante em pacientes infectados com o HIV e pode ter papel na patogênese dos distúrbios neuropsicológicos e, principalmente, para explicar a flutuação das manifestações.

Classificação

A classificação da infecção pelo HIV em adultos e adolescentes mais citada é a proposta pelo Centro para o Controle de Doenças dos EUA (Centers for Disease Control – CDC, Atlanta, EUA), em 1993, e que se baseia no estado imunitário do paciente (representado pelo número de linfócitos T CD4+ no sangue periférico) e em categorias clínicas, conforme está resumido no Quadro 33.1. Essa classificação foi desenvolvida antes do advento da terapia antirretroviral combinada e categoriza os indivíduos de acordo com a situação clínica ou laboratorial indicativa do grau de comprometimento imunitário. Como em outras propostas de classificação existentes (como o Sistema de Estágios da OMS), não existe uma maneira de reclassificar os indivíduos de acordo com a restauração da imunidade e a recuperação clínica. No Brasil e em países com acesso a exames de quantificação da carga viral e de linfócitos T CD4+, a utilização desses sistemas vem perdendo importância como orientação aos profissionais de saúde. As principais decisões terapêuticas podem ser tomadas com base nas manifestações clínicas e em parâmetros laboratoriais (número de linfócitos T CD4+ e carga viral).

Quadro 33.1 Classificação da infecção pelo HIV em adolescentes e adultos (segundo o Centers for Disease Control – CDC, EUA, 1993)

Nº de linfócitos CD4+ no sangue periférico (células/mm³)	Categoria clínica		
	A	**B**	**C**
> 500	A1	B1	C1
200 a 500	A2	B2	C2
< 200	A3	B3	C3

As categorias clínicas são:

A. Indivíduos com infecção aguda sintomática pelo HIV, pacientes na fase assintomática da infecção, independentemente do tempo de contágio e com linfadenopatia persistente generalizada

B. Pacientes com sintomas que não se enquadrem nas categorias A ou C

C. Pacientes que apresentem ou tenham apresentado condições definidoras de AIDS, a saber:

Bronquite, pneumonite ou esofagite por *Herpes simplex*

Úlceras crônicas por *Herpes simplex* (duração superior a 1 mês)

Candidíase brônquica, traqueia ou pulmões

Candidíase esofágica

Câncer cervical invasivo

Citomegalovirose (exceto no fígado, baço ou linfonodos)

Retinite por citomegalovírus (com perda da visão)

Coccidioidomicose extrapulmonar ou disseminada

Criptococose extrapulmonar

Criptosporidiose intestinal crônica (duração superior a 1 mês)

Encefalopatia relacionada com o HIV

Histoplasmose extrapulmonar ou disseminada

Infecções bacterianas, múltiplas ou recorrentes

Isosporíase intestinal crônica (duração superior a 1 mês)

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

Linfoma de Burkitt

Linfoma imunoblástico

Linfoma primário do sistema nervoso central

Mycobacterium tuberculosis pulmonar ou extrapulmonar

Infecção disseminada por micobactérias do complexo

Mycobacterium avium intracellulare ou *Mycobacterium kansasii*

Pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*)

Pneumonia intersticial linfoide e/ou hiperplasia linfoide pulmonar Sarcoma de Kaposi

Salmonelose septicêmica recorrente

Síndrome consuntiva pelo HIV (*wasting syndrome*)

Toxoplasmose cerebral

Métodos diagnósticos anatomopatológicos

O patologista tem papel importante na condução dos pacientes com AIDS, pois atua no diagnóstico de condições associadas, na avaliação de respostas terapêuticas e na identificação do HIV e de antígenos e/ou material genético a ele relacionado em células, secreções, tecidos ou órgãos; atua ainda na avaliação da resposta do hospedeiro tanto ao HIV como às doenças oportunistas, correlacionando as lesões com o quadro clínico e o grau do comprometimento imunitário. O diagnóstico das afecções em indivíduos imunocomprometidos pela infecção pelo HIV representa um grande desafio para os profissionais de saúde, já que os pacientes apresentam quadros clínicos não característicos e respostas imunitárias atípicas, sendo muitas vezes agredidos por agentes infecciosos incomuns, o que torna problemática as avaliações sorológica e microbiológica convencionais.

Com certa frequência, em pacientes com AIDS em estágio avançado não se chega ao diagnóstico definitivo de doenças intercorrentes, sejam elas infecciosas, degenerativas ou neoplásicas. Nesse contexto, o patologista tem papel decisivo em esclarecer a causa do óbito, por meio de necrópsia, que deve ser feita de forma completa e detalhada, atentandose às orientações fornecidas pela história e evolução clínicas do paciente. Nas últimas décadas, no entanto, houve declínio preocupante no número de necrópsias rea li zadas no mundo todo e no Brasil, o que dificulta o reconhecimento de muitas doenças associadas à AIDS de longa duração. Antes da introdução da terapia antirretroviral (TARV), pneumocistose, citomegalovirose, criptococose, tuberculose, toxoplasmose cerebral, infecções por parasitos intestinais (*Isospora*, *Criptosporidium*) e neo pla sias (p. ex., sarcoma de Kaposi e linfomas de alto grau) eram as condições mais prevalentes. Atualmente, após quase duas décadas de TARV, os poucos estudos de necrópsia rea li zados em países desenvolvidos apontam mudanças no comportamento da AIDS. Pneumocistose e criptococose, de modo geral, apresentam declínio como principais causas de óbito, com aumento na incidência de infecções por fungos invasivos, como *Aspergillus* e zigomicetos, e da encefalite própria do HIV (encefalite de células gigantes). A necrópsia, portanto, permanece como importante instrumento médico para que se compreenda, na maior amplitude possível, a patogênese da infecção pelo HIV, a história natural da AIDS e os agentes oportunistas, possibilitando aumentar o conhecimento para que se possa avançar no diagnóstico e no tratamento dos pacientes.

Ao se deparar com exame histopatológico de paciente com AIDS, o patologista deve utilizar todas as ferramentas disponíveis em sua área e em outras afins, em grau crescente de complexidade, devendose ter em mente que todo diagnóstico deve começar pela análise de cortes histológicos corados por hematoxilina e eosina (HE).

Quando se examina preparado histológico de pacientes imunossuprimidos, devese efetuar rotineiramente, em todos os

casos, pesquisa de bacilos ál coolacidorresistentes (métodos de ZiehlNeelsen, Fite Faraco etc.), fungos (coloração à base de prata, sendo o método tricrômico de Grocott o mais sensível), bactérias (Gram, BrownBrenn ou BrownHopps) e protozoá rios (Giemsa). Esses procedimentos devem ser feitos mesmo que a amostra apresente discreto processo inflamatório ou mesmo quando não é detectada alteração histológica evidente. Outras colorações podem ser necessárias de acordo com o aspecto histológico encontrado.

A imunohistoquímica tem inestimável valor para o diagnóstico de agentes infecciosos, além de ser essencial para caracterizar a resposta te ci dual do hospedeiro. Assim, além da determinação etiológica do processo, a caracterização fenotípica das células envolvidas na resposta e das citocinas localmente produzidas possibilita correlação entre o mi cror ga nismo incriminado e a lesão histopatológica correspondente. Por vezes, os elementos reativos do hospedeiro têm expressão te cidual que difere daquela do sangue periférico.

As técnicas de biologia molecular têm grande aplicabilidade em doenças infecciosas, principalmente em pacientes imunocomprometidos, para identificar material genômico de agentes infecciosos. Devese sempre cogitar a possibilidade de diagnóstico de infecções latentes, sendo, portanto, imprescindível fazer a correlação com as lesões histológicas subjacentes. Hibridação *in situ* é muito útil, porque, ao mesmo tempo em que detecta ácidos nucleicos de mi cror ga nis mos, permite a visua lização das alterações histológicas correspondentes. A microscopia eletrônica tem grande valor para reconhecer mi cror ga nis mos, caracterizar agentes infecciosos inusitados, identificar alterações intracelulares, evidenciar as relações intercelulares e esclarecer alguns tipos de lesão.

▸ Infecções associadas

A morbidade e a mortalidade da infecção pelo HIV começaram a diminuir significativamente a partir do uso de terapia antirretroviral específica, que de início foi feita com zidovudina. A partir de 1996, com a introdução da terapia antirretroviral combinada conhecida na língua inglesa como *highly active anti-retroviral therapy* (HAART) e na língua portuguesa como terapia antirretroviral (TARV), houve notável mudança na sobrevida dos pacientes, com drástico decréscimo na morbidade e prolongamento da vida. Contudo, por causa da prevalência de diferentes doenças infecciosas em distintas regiões do mundo, a sobrevida dos pacientes infectados pelo vírus influencia diretamente os tipos e o desenvolvimento de doenças oportunistas que acometem as pessoas que têm AIDS.

Infecções graves por outros micror ga nis mos são comuns em indivíduos infectados pelo HIV, especialmente quando o número de LT CD4+ está abaixo de 200/mm³. Infecções generalizadas são invariavelmente causa de óbito, podendo estar ou não associadas a neo pla sias malignas. O surgimento dessas infecções constitui, ao lado do número de LT CD4+, o marcador que permite caracterizar o estabelecimento da AIDS e representa um dos elementoschave no estadiamento da infecção/doença.

Com a introdução da terapêutica antirretroviral, houve modificações gradativas em relação à frequência e à gravidade da doença. Entretanto, foi somente com o advento da utilização da terapêutica mais eficaz (TARV) que aconteceu mudança significativa no panorama das infecções, com queda acen tuada de sua ocorrência e gravidade. Pacientes em uso de TARV, no entanto, após longo perío do de controle de infecções podem voltar a ter níveis de LT CD4+ baixos, sobretudo quando as alternativas terapêuticas se esgotam. Nesses casos, algumas doenças voltam a colocar seriamente a saúde dos indivíduos em risco e passam a manifestarse como doenças graves e disseminadas. As infecções mais encontradas nos pacientes com AIDS estão descritas a seguir.

▸ **Vírus *Herpes simplex* 1 e 2.** Tratase de vírus altamente disseminados na população em geral. Em indivíduos infectados pelo HIV, vírus da família herpes são importantes patógenos. O *Herpes simplex* (HSV) causa dermatovirose cuja prevalência, gravidade das lesões clínicas e dificuldade terapêutica são intensificadas em indivíduos HIVpositivos. Em indivíduos com infecção pelo HIV com mais de 200 LT CD4/mm³, as manifestações clínicas mais frequentes são semelhantes às dos imunocompetentes: úlceras labiais ou genitais, autolimitadas. Em pacientes com valores menores de LT CD4+, as lesões são mais graves e podem afetar todo o trato gastrointestinal; o vírus pode também disseminarse, causando lesões hepáticas e do sistema nervoso central. A inclusão da infecção pelo HSV na definição de AIDS salienta a gravidade dessa infecção, que tem morbidade considerável, tal como vista em outras situações de imunodepressão. Nesses pacientes, encontramse lesões persistentes e recidivantes, com possibilidade de infecção disseminada. A infecção pelo HSV pode também ser manifestação inicial da AIDS, daí a importância do reconhecimento de lesões clinicamente atípicas. Se, por um lado, a imunodeficiência associada ao HIV aumenta a frequência e a gravidade da infecção herpética, especialmente genital (HSV tipo 2), e causa resistência medicamentosa, por outro a infecção pelo HSV pode aumentar a replicação do HIV, elevando o risco de sua transmissão. Infecções causadas pelo vírus varicelazóster (agente etiológico da varicela e herpeszóster) podem apresentarse de modo atípico em pacientes imunodeprimidos e ter o manejo terapêutico dificultado. Disseminação visceral desse vírus pode causar lesões cutâneas disseminadas, que fogem à clássica distribuição por dermátomos.

Os aspectos histológicos encontrados nas diversas formas de infecção herpética (*Herpes simplex*, varicela, herpeszóster) são semelhantes e não diferem daqueles observados em indiví duos não infectados pelo HIV. A lesão cutâ nea básica é vesícula intraepidérmica formada por degeneração balonizante de ceratinócitos, que ficam edemaciados e perdem coesão, adquirindo aspecto acantolítico; o citoplasma tornase homogêneo e eosinofílico, e as células por vezes são multinucleadas. Os corpos de inclusão são nu cleares e acidofílicos. Nos pacientes com AIDS, nem sempre são identificadas as inclusões virais

características (tipo Crowdy A, aliada ao aspecto sincicial e aos núcleos amoldados) observadas nos pacientes imunocompetentes. Na AIDS, núcleos contendo o vírus com frequência mostramse apenas aumentados de volume e hipercromáticos, configurando o aspecto comumente chamado "atipia inflamatória". Encontrase também infiltrado inflamatório com neutrófilos e seus restos, presente também na derme subjacente. As alterações virais podem comprometer também ceratinócitos dos folículos pilosos, constituindo padrão de reação do tipo foliculite aguda, cuja verdadeira etiologia não deve passar despercebida. No esôfago, a infecção herpética causa esofagite erosiva (Figura 33.5 A). A imunohistoquí mica contribui para o diagnóstico etiológico em lesões histológicas menos características, como em áreas ulceradas, por detectar material antigênico no núcleo ou no citoplasma das células epiteliais e no material necrótico (Figura 33.5 B).

▸ **Molusco contagioso.** Causado por um poxvírus, é infecção própria da infância que se manifesta por pequenas pápulas umbilicadas que podem regredir espontaneamente. Lesões com aspecto clínico atípico, maiores e mais extensas podem surgir em pacientes imunocomprometidos, como na AIDS, e levantar diagnósticos diferenciais com outras infecções ou mesmo tumores. O exame histopatológico contribui na distinção, evidenciando o quadro típico dessa dermatovirose. A epiderme é hiperplásica e forma lóbulos que se projetam na derme. Os ceratinócitos exibem grandes inclusões acidofílicas citoplasmáticas que vão se tornando maiores e basofílicas à medida que as células se situam nas porções mais altas da epiderme (ver Figura 32.37).

▸ **Citomegalovírus (CMV).**A doença citomegálica pode ocorrer como primeira manifestação da AIDS ou aparecer mais tardiamente, em geral em pacientes com número de linfócitos T CD4+ abaixo de 100 células/mm^3. A manifestação clínica mais comum é coriorretinite, embora o trato gastrointestinal e os pulmões constituam também alvos relativamente frequentes da doença.

Considerandose que a população de risco para aquisição do HIV tem elevada prevalência de infecção pelo CMV e que este permanece latente no organismo por muito tempo, tornase necessário diferenciar o que é infecção e o que representa doença citomegálica. Sabendose que o tratamento para o CMV é bastante agressivo, com certa frequência o patologista é solicitado a avaliar a questão. A identificação de inclusões "em olho de coruja" (Figura 33.6 A) em células epiteliais configura apenas infecção pelo vírus. Doença pelo CMV é diagnosticada quando são encontradas inclusões virais características, material antigênico (Figura 33.6 B) ou sequências genômicas do CMV em células endoteliais de vasos, em geral capilares, associadas a capilarite.

No *fígado*, a inclusão viral não é encontrada com frequência. Contudo, acúmulos de neutrófilos associados a necrose hepatocitária (microabscessos) e a desarranjo trabecular são sugestivos da infecção mesmo na ausência das inclusões virais. Nesses casos, o emprego de outros métodos, como a imunohistoquí mica, é de fundamental importância. As inclusões virais são encontradas em hepatócitos e células endoteliais, ductais e de Kupffer.

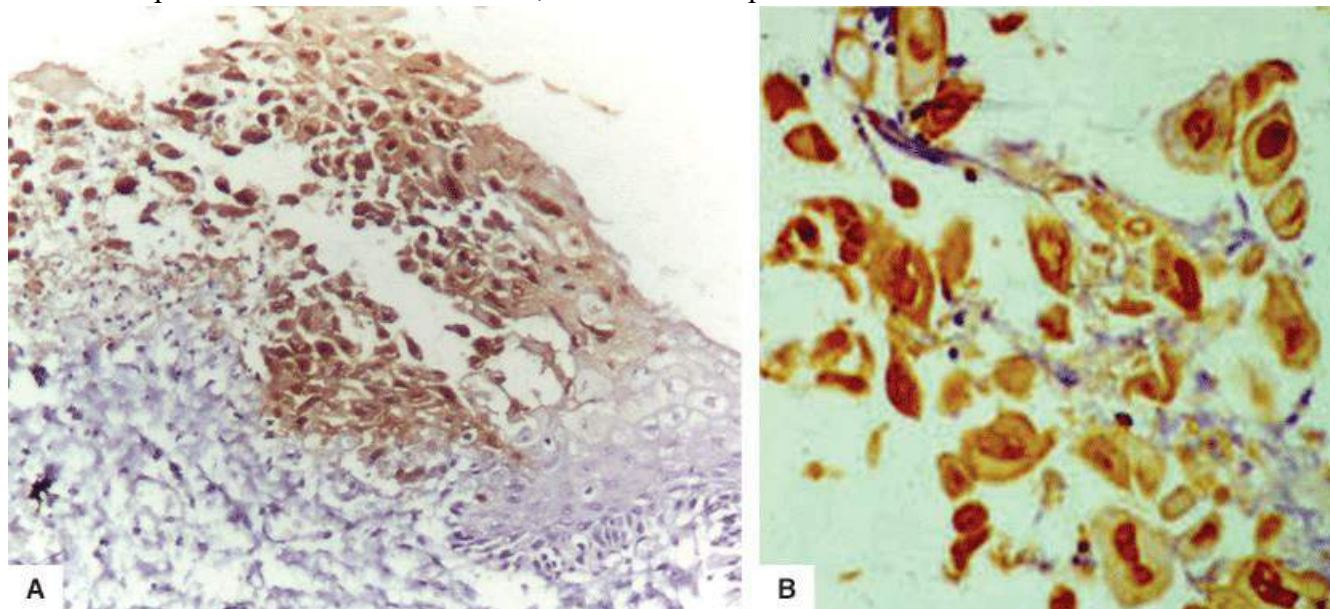



Figura 33.5 Infecção pelo vírus *Herpes simplex.* **A.** Esofagite herpética. Erosão do epitélio, no qual se encontram numerosas células infectadas pelo vírus (imunohistoquí mica). **B.** Inclusões nu cleares (imuno-histoquí mica).

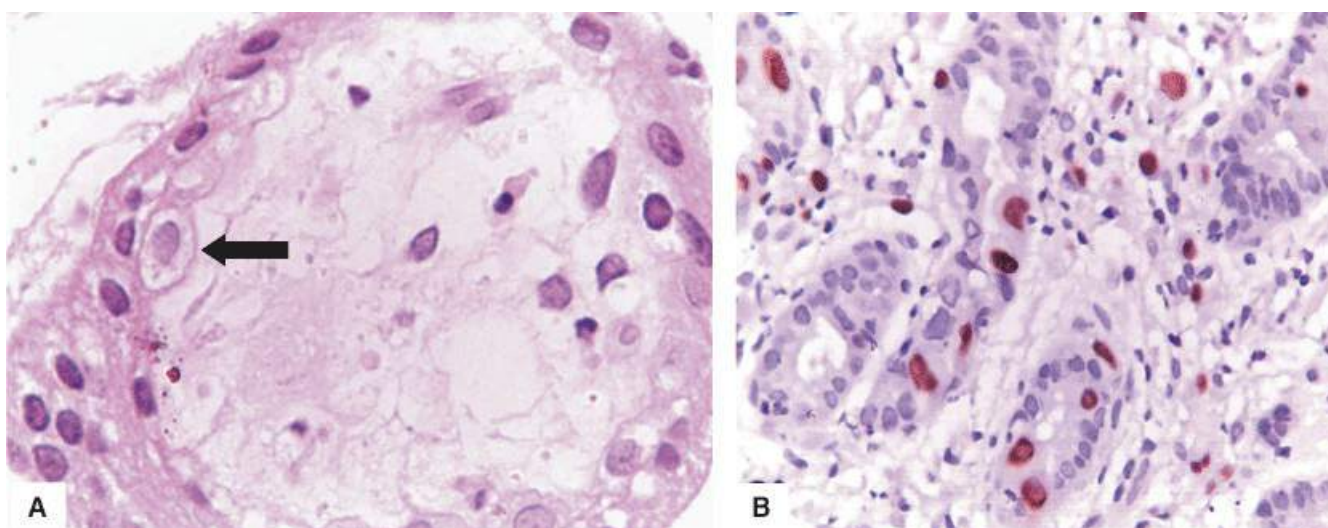



Figura 33.6 Infecção pelo citomegalovírus. **A.** Inclusões nu cleares no epitélio da placenta (HE). **B.** Infecção intestinal. Notar numerosas células com inclusões nu cleares do vírus (imuno-histoquí mica).

No início da epidemia, *encefalite* pelo CMV foi a infecção oportunista viral mais frequente no sistema nervoso de pacientes com AIDS (8 a 25%). Macroscpicamente, o cérebro mostrase normal ou discretamente atrófico. Microscopicamente, encontramse nódulos microgliais, células com a inclusão intranu clear típica e, em alguns casos, necrose focal. O processo inflamatório envolve córtex cerebral, substância branca, nú cleos da base, córtex cerebelar, núcleos denteados, regiões periventricu lares (onde adquire padrão de ven tricu loencefalite necrosante) e tronco cerebral. A doença pode cursar também com mielorradiculite lombar, levando à síndrome da cauda equina.

Lesão cutâ nea atribuí da ao CMV em geral manifestase como úlcera na região genital, sendo a infecção herpética importante diagnóstico diferencial.

▸ **Vírus do papiloma humano (HPV).** O HPV provoca várias lesões cutâ neas e mucosas, em geral designadas verrugas, que em indivíduos infectados pelo HIV são mais prevalentes e mais exuberantes e têm tendência a recaí das após tratamento. Coinfecção HIVHPV aumenta o risco de neoplasia intraepitelial genital e transformação maligna relacionada com certos tipos de HPV (HPV 16 e 18) em mulheres e homens. Fenômeno recentemente descrito é o encontro de DNA de HPV em lesões cutâneas do sarcoma de Kaposi, levantando a possibilidade de que o HPV, ao lado do vírus herpes (vírus herpético humano tipo 8 – HHV8) também poderia estar envolvido na carcinogênese dessa neoplasia. As diversas manifestações de infecção pelo HPV parecem correlacionarse com o grau de imunodepressão.

Não há par ticularidade nos quadros histológicos das lesões cutâ neas do HPV em pacientes HIV+. Assim, verruga vulgar, verrugas palmoplantares, verruga plana, lesões semelhantes às da epidermodisplasia verruciforme, condiloma (Figura 33.7 A) e papulose bowenoide são diagnosticados com base na observação dos efeitos citopáticos virais, par ticular mente coilocitose (vacuolização perinuclear, Figura 33.7 B), associados a graus variados de hiperplasia escamosa e disceratose. Atipias citológicas e arquiteturais completam o quadro de papulose bowenoide ou neo pla sia intraepitelial.

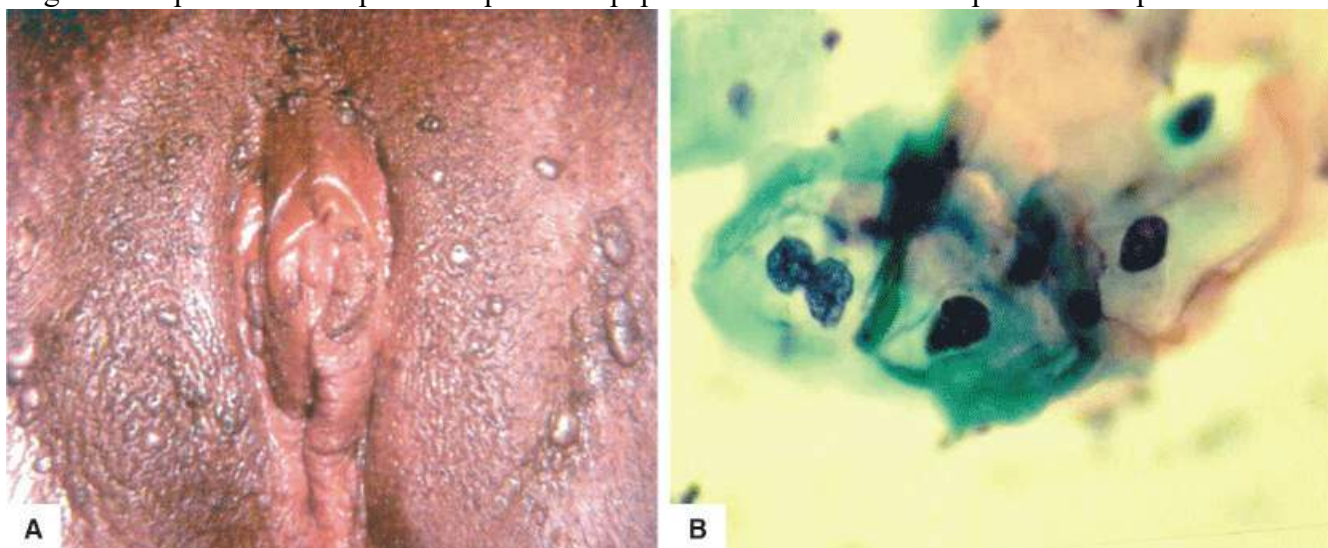



Figura 33.7 Infecção pelo HPV. **A.** Lesões condilomatosas na vulva. **B.** Esfregaço cervicovaginal mostrando atipias coilocitóticas.

Imunohistoquí mica com anticorpos contra proteínas do capsídeo viral pode confirmar a infecção pelo HPV, não discriminando, porém, os tipos virais. Resultado positivo implica atividade do processo, corroborando o achado citológico ou te ci dual de coilocitose. Os métodos de detecção de ácidos nucleicos por biologia molecular (hibridação *in situ*, captura

híbrida, PCR e PCR em tempo real) permitem identificar o tipo de HPV. Contudo, a caracterização dos tipos virais, apesar de importante, não necessariamente representa um fator prognóstico independente para a progressão ou regressão das lesões, em par ticular se a infecção for latente. Resultados de testes moleculares devem ser sempre correlacionados com os achados colposcópicos, peniscópicos, citológicos e de bió psias.

▸ **Vírus JC.** A leucoencefalopatia multifocal progressiva, encontrada em 3,5 a 6,5% dos pacientes com AIDS, tem quadro histopatológico fortemente sugestivo, caracterizado por desmielinização multifocal da substância branca periventriculare subcortical dos lobos frontal e parietooccipital. A bió psia, que é importante no diagnóstico, mostra focos de desmielinização contendo astrócitos pleomórficos e hipercromáticos e oligodendrócitos com inclusões intranu cleares características (ver Figura 26.86). Anticorpos contra o vírus possibilitam o diagnóstico por imunohistoquí mica. Pesquisa de ácidos nucleicos virais no liquor pode ser feita por PCR. Para as novas formas de apresentação do vírus JC em pacientes submetidos à terapia antirretroviral combinada (encefalopatia e neuroniopatia de células granulares do cerebelo pelo vírus JC), ver Capítulo 26.

▸ **Vírus Epstein-Barr (EBV).** A ampla disseminação do vírus reflete o antigo relacionamento coevolutivo do vírus com humanos, aliado a sua persistência por longa vida no hospedeiro. Nos pacientes com AIDS, o vírus é encontrado em 90% dos casos de linfoma do SNC, em 100% dos casos de linfoma de Hodgkin, em cerca de 50% dos casos de linfoma não Hodgkin sistêmico e em todos os casos de leucoplasia pilosa oral; esta é considerada marcador de infecção pelo HIV, já que é vista quase exclusivamente em indivíduos soropositivos, denotando imunodepressão. A lesão localizase tipicamente nas bordas laterais da língua e apresentase como placa esbranquiçada de superfície corrugada, justificando a designação “pilosa”. O principal diagnóstico diferencial é a candidíase. Histologicamente, há hiperceratose, paraceratose e acantose com ceratinócitos grandes, com aspecto edemaciado e citoplasma pálido, presentes nas porções mais altas do epitélio. O EBV pode ser detectado por imunohistoquí mica ou por hibridação *in situ*.

▸ **Bactérias Gram-positivas e Gram-negativas.** Causam principalmente pneumonias de repetição e são representadas particular mente por *Streptococcus pneumoniae, Staphylococcus aureus, Haemophilus influenzae, Pseudomonas* sp.*, S. pyogenes* (lesões cutâ neas) e *Salmonella* sp. (forma invasiva intestinal ou disseminada). As colorações de BrownBrenn ou BrownHopps podem demonstrar cocos ou bacilos Grampositivos ou negativos. Quando as bactérias são intracelulares, tais colorações ajudam ainda a diferenciar salmonelas (Gramnegativas) da *Listeria monocytogenes* (Grampositiva), já que ambas produzem bacteriemia e meningite. Não existem ainda anticorpos para uso em cortes de parafina ou a fresco que permitam identificar a espécie da bactéria. A melhor forma de identificação é ainda a cultura. Entre as lesões cutâneas causadas por bactérias, *piodermites* (furúnculo/foliculite/celulite) são frequentes e, por vezes, associadas a dermatoses pruriginosas que facilitam a instalação de infecções bacterianas. O diagnóstico em geral é clínico, sendo raramente necessária bió psia.

▸ ***Bartonella henselae* e *Bartonella quintana*.** Estas bactérias Gramnegativas causam angiomatose bacilar e peliose hepática. Pelas colorações de WarthinStarry e de Steiner, tais agentes podem ser demonstrados nos tecidos. Como essas bactérias são de difícil cultivo, o padrãoouro é a sua demonstração por microscopia eletrônica. PCR tem sido usada em alguns centros, mas não é de uso corrente. A angiomatose bacilar, inicialmente descrita em pacientes com AIDS, é infecção oportunista sistêmica que afeta pele, fígado, ossos e linfonodos. Na pele, a doença manifestase por lesões múltiplas, em forma de pápulas, nódulos e placas de tonalidade violácea, às vezes ulceradas (Figura 33.8). Tais lesões assemelhamse clinicamente a granuloma piogênico e sarcoma de Kaposi, entidades com que faz diagnóstico diferencial também do ponto de vista histológico. Microscopicamente, a lesão caracterizase pela proliferação de estruturas vasculares revestidas por endotélio proeminente, imersas em estroma conjuntivo frouxo, edematoso e permeado por células inflamatórias, par ticularmente neutrófilos. Não se deve esquecer a possibilidade de concomitância dessas bactérias com o sarcoma de Kaposi. Recomendase imunohistoquí mica com anticorpos que diferenciem os dois tipos de bactérias. No Brasil, a angiomatose bacilar é causada na grande maioria das vezes pela *B. quintana*, parecendo representar aspecto regional; em outros países, a lesão é provocada predominantemente pela *B. henselae*.

Figura 33.8 Angiomatose bacilar. Lesões tuberosas de tamanhos variados.

▸ **Espiroquetas.** Em indivíduos infectados pelo HIV, o cancro da sífilis primária pode progredir mais rapidamente para as formas secundária e terciá ria, em poucos meses. Além disso, alguns indivíduos, embora tenham sido adequadamente tratados de episódios prévios de sífilis, podem sofrer reativação da infecção, com recorrência e *rash* cutâ neo do tipo secundário; podem também ter progressão mais rápida para a forma terciá ria, com manifestações mucocutâneas e envolvimento do SNC. Nesses casos, os testes sorológicos ou liquó ricos habitualmente empregados para diagnóstico não são fidedignos.

O exame histopatológico da pele em geral mostra infiltrado inflamatório com grande número de plasmócitos em diversos padrões de distribuição (psoriasiforme, liquenoide, entre outros); demonstração do *Treponema pallidum* em cortes histológicos poucas vezes é possível (colorações de WarthinStarry, Levaditi e Steiner modificada). A imunohistoquí mica muito auxilia no diagnóstico, em especial nos casos atípicos de comprometimento gástrico ou de sífilis maligna; espiroquetose intestinal tem sua etiologia facilmente comprovada por imunohistoquí mica. Entretanto, em caso de suspeita devese recorrer ao diagnóstico sorológico, mais simples e mais eficaz.

▸ **Micobacterioses.** A infecção pelo *Mycobacterium tuberculosis* é bastante frequente em indivíduos infectados pelo HIV, especialmente nos países em desenvolvimento, podendo ocorrer na vigência de qualquer grau de imunodepressão e com progressão clínica mais rápida, para ambas as doenças. No Brasil, a tuberculose é a coinfecção que tem o maior impacto na sobrevida de pacientes com AIDS. Dados do Ministério da Saúde, de 2011, mostram que cerca de 10% dos pacientes com tuberculose tinham coinfecção pelo HIV, com mortalidade em torno de 6%, três vezes maior do que a observada na população geral. No Brasil (Ministério da Saúde, 2013), recomendase iniciarse o tratamento antirretroviral para todos os pacientes com HIV/tuberculose ativa, independentemente do número de linfócitos T CD4+. Pacientes com AIDS apresentam tuberculose extrapulmonar mais comumente do que a população em geral, sendo fígado, baço, intestino e linfonodos mesentéricos os sítios abdominais mais acometidos; podem surgir também outras manifestações não usuais. Tuberculose pulmonar também está incluí da como condição definidora de AIDS (CDC, 1993). O envolvimento pulmonar se faz em diversos lobos e/ou bilateralmente.

O quadro histopatológico depende do grau de comprometimento do sistema imunitário, podendo ser encontrados granulomas epitelioides bem formados e granulomas malformados, com ou sem necrose caseosa ou necrose com detritos celulares. Pode haver também inflamação com denso ou escasso infiltrado inflamatório, o que dificulta a suspeição da etiologia em cortes histológicos de rotina. Por isso, em todos os pacientes infectados pelo HIV devem ser feitas colorações para bacilos ál coolacidorresistentes. Em geral, os bacilos são extracelulares e escassos nos casos de melhor resposta imunitária do hospedeiro ou em pacientes submetidos à terapêutica específica prévia. Nas fases terminais da AIDS, em geral coincidindo com a disseminação da micobacteriose, podem ser encontrados numerosos bacilos nas lesões, em tal quantidade que se superpõem aos aspectos vistos nas micobacterioses não tuberculosas.

Meningite tuberculosa localizase predominantemente na base encefálica e, em imunossuprimidos, tem aspecto de meningite bacteriana purulenta, sem formação de granulomas e células gigantes multinucleadas; BAAR são numerosos. Pode haver formação de abscesso tuberculoso (ver Capítulo 26). Na pele, a erupção cutâ nea da tuberculose é representada por pápulas e pústulas piodermitesímile.

As micobactérias do complexo *avium-intracellulare* (MAC) são causa comum de doença disseminada em pacientes com LT CD4+ abaixo de 100 células/mm³ e associamse a piora expressiva na qualidade de vida dos pacientes. Outras micobactérias (*M. kansasii*, *M. genavense*, *M. haemophilum*, *M. fortuitum*) também podem causar infecções. Na pele, tais

micobacterioses (não tuberculose) são endêmicas em muitas partes do mundo e algumas constituem entidades clinicopatológicas bem definidas (úlcera de Buruli, granuloma das piscinas) em indivíduos imunocompetentes. A hansenía se, especialmente em países como o Brasil, é doença endêmica; no entanto, não foi observada associação entre hansenía se e infecção pelo HIV/AIDS, nem necessariamente os casos de coinfecção são multibacilares.

Nos indivíduos infectados pelo HIV/AIDS, infecção por micobactérias resulta em geral em granulomas malformados, aglomerados de macrófagos com citoplasma espumoso (Figura 33.9), com necrose te ci dual ou focos de reação inflamatória muito discreta (às vezes difícil de ser valorizada ao exame histológico). Em qualquer dessas situações, os BAAR são facilmente demonstrados em colorações específicas. Na doença causada por MAC, os bacilos em geral são intracelulares e muito numerosos, assemelhandose a globias da hansenía se virchowiana. Entretanto, o quadro histológico da hansenía se nas suas diversas formas clinicopatológicas é bastante distinto daquele observado na tuberculose cutâ nea e em outras micobacterioses, embora a sobreposição epidemiológica seja uma possibilidade, trazendo dificuldades diagnósticas e lembrando a importância da correlação clinicopatológica.

Anticorpos comerciais podem detectar micobactérias em tecidos emblocados em parafina, sem, entretanto, discriminar as diferentes espécies. Tais anticorpos são par ticulamente úteis nos casos paucibacilares e em pacientes submetidos a tratamento antibacteriano. O tratamento fragmenta a parede das bactérias, dificultando sua identificação. A imunohistoquí mica detecta material antigênico independentemente da integridade da parede das bactérias, sendo excelente ferramenta diagnóstica.

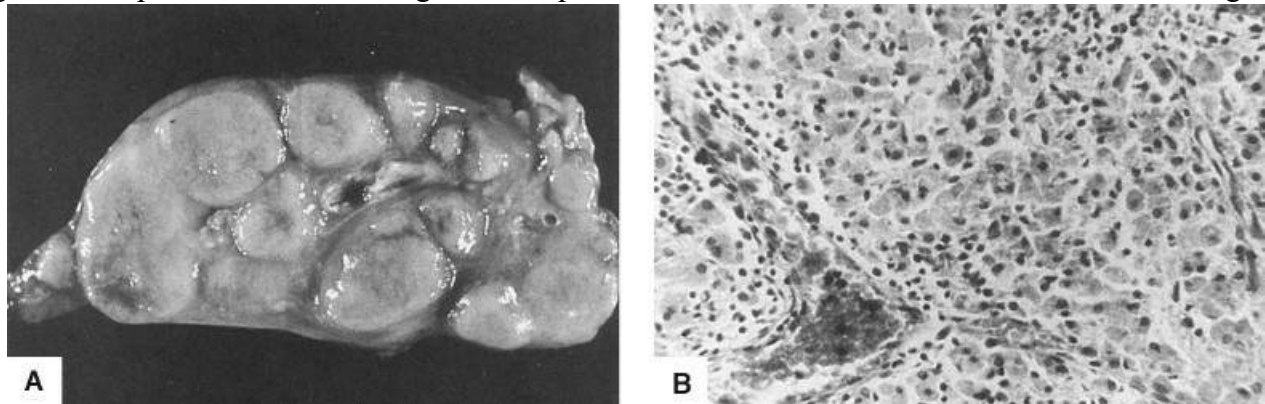



Figura 33.9 Linfadenopatia pelo MAC (micobacteriose atípica). **A.** Massa constituí da por vários linfonodos aderidos entre si contendo nódulos diminutos. **B.** Corte histológico mostrando infiltração difusa de macrófagos xantomizados.

▸ ***Pneumocystis jiroveci* (*carinii*).** A doença causada por este agente, hoje menos frequente do que na era prétratamento antirretroviral, constitui ainda uma das principais causas de morbidade e mortalidade em indivíduos HIV+ com linfócitos T CD4+ abaixo de 200 células/mm³, podendo eventualmente ocorrer em casos agudos de infecção pelo HIV.

Nos casos típicos, surge pneumonia em que os alvéo los ficam preenchidos por material espumoso e eosinofílico, no qual estão imersos numerosos cistos e trofozoí tos do *P. jiroveci (ca-rinii)*. O diagnóstico etiológico pode ser feito pela identificação de trofozoí tos corados pela coloração de Giemsa. Os cistos (suas paredes e não os corpos intracísticos) são demonstrados com facilidade pelas colorações de prata metanamina de Gomori, Grocott ou azul de toluidina modificado (Figura 33.10); são ovoides ou arredondados, alguns colapsados, configurando um aspecto bastante característico, com espessamentos focais da parede ou indentações. O diagnóstico pode ser feito em material de escarro induzido, lavado broncoalveolar ou bió psia.

Pacientes com tratamento profilático ou curativo prévio têm apresentação pulmonar atípica e/ou disseminação para outros órgãos, causando coroidite e lesões cutâ neas, hepáticas, esplênicas, no trato digestivo e nos rins. Nos últimos anos, bióp sias pulmonares transbrônquicas ou a céu aberto demonstram com muito maior frequência quadros diversos daqueles da pneumonia típica pelo *P. jiroveci (carinii)*, o que dificulta sobremaneira o diagnóstico. Assim, têmse observado nódulos constituí dos por granulomas, formações císticas parenquimatosas, cavitações, pneumonia intersticial descamativa, alveolite em organização, dano alveolar difuso agudo ou em organização e fibrose. Nesses casos, o diagnóstico por colorações histoquí micas de rotina é difícil, pois os agentes são escassos e, em sua maioria, estão degenerados. Justificase, portanto, o emprego de métodos específicos, como imunohistoquí mica, hibridação *in situ* ou PCR. Mais recentemente, após o uso da TARV, têmse detectado casos de pneumocistose em que as luzes dos alvéo los estão totalmente preenchidas por material eosinofílico, granuloso, não espumoso e com aspecto de fibrina, em meio ao qual podem ser identificados aglomerados de paredes dos cistos, frequentemente sem in dividualização precisa, pois os fungos encontramse degenerados. Assim, é necessário recorrerse à imunohistoquí mica ou à biologia molecular para o diagnóstico etiológico.

▸ **Candidía se.** Candidía se esofágica é uma das mais frequentes condições oportunistas definidoras de AIDS, podendo eventualmente ocorrer durante a infecção primária, devido a imunossupressão transitória. Com muita frequência, a candidía se acomete as áreas intertriginosas da pele, unha, mucosa oral e genital, podendo ocorrer disseminação sistêmica. Pseudohifas, hifas verdadeiras e esporos de *Candida* sp. são visua lizados em HE e facilmente corados pelos métodos de PAS e Grocott. Nas lesões ulceradas do trato digestivo, devese comprovar o caráter invasivo do fungo por meio de agressão e invasão do

epitélio, do estroma e de vasos sanguí neos. Em casos tratados previamente, as pseudohifas, parcialmente degeneradas, varicosas ou com aspecto aberrante, podem ser confundidas com outros fungos. Nesses casos, a imunohistoquí mica ou cultura do material permite a identificação do agente (Figura 33.11).

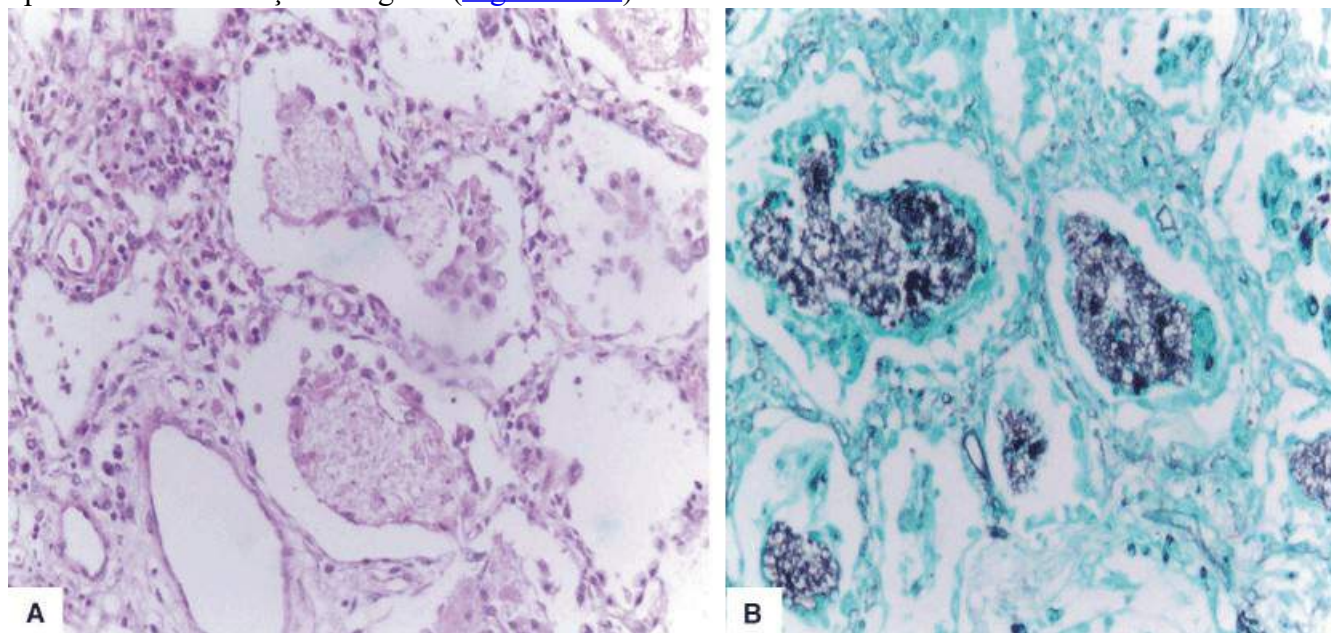



Figura 33.10 Pneumocistose. Alvéo los ocupados por material espumoso e acidófilo (**A**), contendo os mi cror ga nis mos *Pneumocystis jiroveci* (*carinii*), que estão corados pelo método de Grocott (**B**).

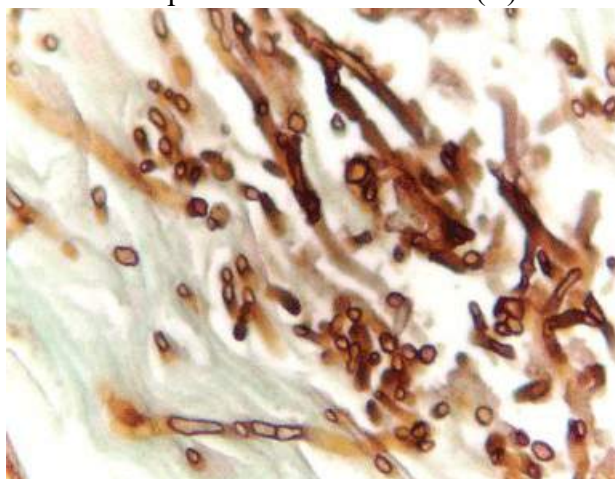



Figura 33.11 Pseudo-hifas de *Candida* sp. demonstradas pela imuno-histoquímica.

▸ **Dermatofitoses.** Nas suas formas cutâ nea e ungueal, dermatofitoses podem ser clinicamente exuberantes em indiví duos infectados pelo HIV, sendo o *Tricophyton rubrum* o agente isolado com maior frequência. Nessas micoses superficiais, como em outras, os fungos situamse caracteristicamente na camada córnea ou na superfície do epitélio escamoso não ceratinizado. A resposta inflamatória é inespecífica e variável em intensidade, apresentandose como dermatite espongiótica ou foliculite, em geral com neutrófilos na camada córnea; eventualmente, surge ulceração.

▸ **Esporotricose.** Causada pelo *Sporothrix schenckii*, a esporotricose tem diagnóstico diferencial histopatológico com a histoplasmose. Na AIDS, a esporotricose cutâ nea, com sua expressão clínica habitual (lesão cancroide com linfangite regional), pode ganhar aspecto de doença disseminada na pele e em outros órgãos. As lesões cutâ neas em geral são ulceradas. Histologicamente, encontramse hiperplasia da epiderme, dermatite difusa granulomatosa com áreas de necrose, microabscessos com neutrófilos e numerosos fungos, em geral com gemulação com base estreita e formas ovais isoladas “naviculares” ou “em charuto”; na esporotricose de indivíduos imunocompetentes, o agente é visto somente em pequeno número de casos. Esporotricose é também considerada manifestação da síndrome de reconstituição imunológica após terapia antirretroviral.

▸ **Criptococose.** Em pacientes com AIDS, a criptococose acomete par ticular mente o SNC e os pulmões, podendo haver ain da lesões cutâneas atípicas e formas disseminadas. A lesão cutâ nea, que pode ser a primeira expressão de doença disseminada, apresentase como pápulas com ou sem umbilicação central, placas, pústulas, nódulos e úlceras. Devese suspeitar da infecção quando coexistem manifestações neurológicas. No SNC, a criptococose é a segunda infecção oportunista mais frequente no Brasil (13,5 a 15,8%). Encontramse espessamento opalescente difuso da leptomeninge, que fica escorregadia, e numerosas pequenas cavidades císticas gelatinosas, sobretudo nos núcleos da base. A reação inflamatória é discreta ou praticamente ausente, neste caso havendo grande número de *Cryptococcus neoformans*, ou constituí da por numerosos

macrófagos e células gigantes multinucleadas, algumas contendo fungos. As cavidades císticas, em geral sem inflamação, exibem vaso central circundado por fungos. O diagnóstico em esfregaços, *imprint* de lesões ou cortes histológicos é feito pela coloração de mucicarmim de Mayer, que impregna a cápsula do fungo (Figura 33.12). Na coloração pelo Gram, devese ter o cuidado de não confundir *Cryptococcus* sp. com bactérias com morfologia de cocos. A cápsula espessa do fungo dificulta a penetração do cristal violeta no seu interior e o cora parcialmente, dando a impressão de colônias bacterianas. Nessa situação, a coloração de FontanaMasson é de grande auxílio diagnóstico, pois *Cryptococcus* tem a propriedade singular de apresentar melanina na sua parede celular, corandose em negro. A imunohistoquímica é útil no diagnóstico diferencial do *Cryptococcus* com *Candida glabrata* e *Histoplasma* ou em caso de cepas do fungo pouco produtoras de polissacarídeos. A reação é positiva nas leveduras, marcando a parede celular, mas também o citoplasma de macrófagos (com restos de antígenos) presentes na reação inflamatória.

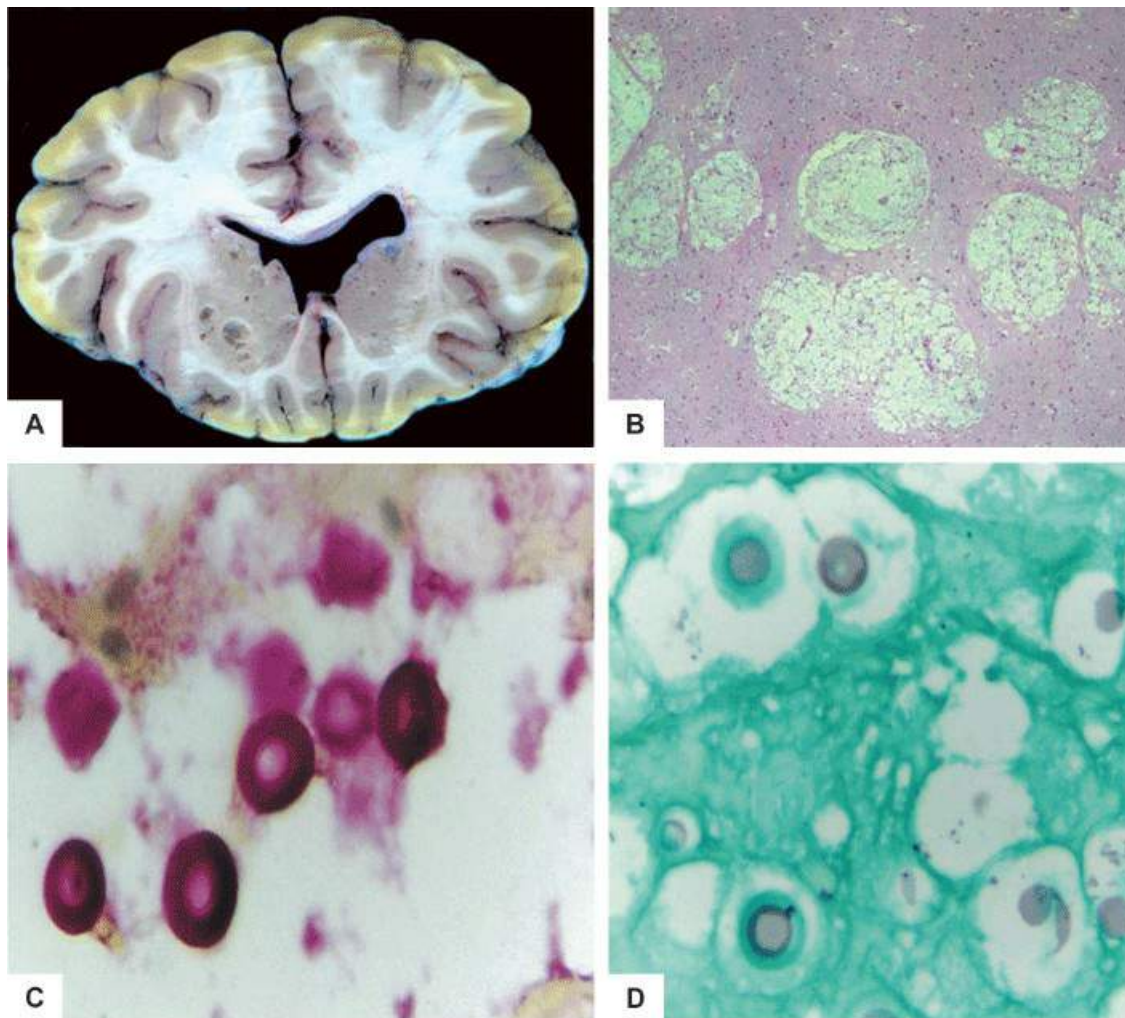



Figura 33.12 Meningoencefalite criptocócica pseudocística. **A.** Pequenos cistos gelatinosos nos núcleos da base. **B.** Cistos pequenos no tecido nervoso con-tendo numerosos fungos, fracamente corados em HE. **C.** Cápsula do fungo fortemente corada pelo mucicarmim de Mayer. **D.** Coloração de Grocott.

▸ **Histoplasmose.** O aspecto do *Histoplasma capsulatum* em tecidos é de levedura com forma ovaloide a arredondada, que mede de 2 a 5 μm, com gemulação única de base estreita e que tipicamente se agrega no citoplasma de macrófagos (Figura 33.13), constituindo imagens em "cacho de uvas", o que confere certa par ticularidade a este agente. O comprometimento pulmonar, as formas disseminadas e as lesões cutâ neas atípicas da histoplasmose levam com frequência à neces sidade de diagnóstico diferencial desta com outros fungos, especialmente *Cryptococcus* sp. e *P. jiroveci (carinii),* e com pro tozoá rios, como *Leishmania* sp*., Trypanosoma cruzi, Cryp tos poridium* sp., *Cyclospora cayetanensis* e *Isospora belli*. Usandose o método de Grocott, descartamse os protozoários; pela coloração de Giemsa, podese identificar com segurança o cinetoplasto, organela característica dos dois primeiros protozoá rios. Eventualmente, o *P. jiroveci* (*carinii*) pode representar problema de diagnóstico diferencial, particularmente nas formas de apresentação extrapulmonar e nos casos submetidos a terapêutica profilática ou curativa. Nesses casos, a imunohistoquí mica define a etiologia.

▸ **Toxoplasmose.** Em pacientes com AIDS, a toxoplasmose manifestase em geral como reativação de infecção latente, sendo mais comum a encefalite. Toxoplasmose é a infecção do SNC mais frequente na AIDS (15 a 34% dos casos) e apresentase como lesões focais, com efeito de massa, simulando tumor, sem localização específica, embora os núcleos da base sejam frequentemente envolvidos (Figura 33.14 A). As lesões consistem em áreas bem definidas de necrose; em pacientes tratados, podem formarse cavidades císticas com ou sem calcificação. Em alguns casos de encefalite difusa, não há

alterações macroscópicas. Histologicamente, nas margens da necrose há infiltrado linfocitário, células granulogordurosas, nódulos microgliais, gliose, arterite e trombose, além de número variável de pseudocistos de *Toxoplasma gondii* (Figura 33.14 B) e taquizoítos extracelulares. Nas formas encefalíticas com envolvimento difuso, há nódulos microgliais, gliose, proliferação microglial e numerosos parasitos. Embora o comprometimento do SNC se traduza por achados característicos à tomografia e à ressonância magnética, a doença de Chagas também provoca quadro semelhante.

▸ **Criptosporidiose.** Em pacientes com linfócitos T CD4+ acima de 200 células/mm³, o protozoá rio causa habitualmente diarreia autolimitada; naqueles com níveis mais baixos dessas células, a criptosporidiose pode provocar diarreia aquosa grave, refratária ao tratamento. Outras doenças causadas pelo *Cryptosporidium* incluem colecistite acalculosa, colangite esclerosante, pancreatite e quadros disseminados. O agente é visua lizado em HE e Giemsa como pequenos corpos esféricos, que medem 2 a 5 μm (Figura 33.15 A). Os oocistos do *Cryptosporidium* são pequenos, esféricos ou ovoides, e são vistos na superfície do epitélio, no interior das criptas ou mesmo na porção apical do citoplasma de enterócitos, mas não nas células caliciformes. As alterações na mucosa incluem infiltrado inflamatório misto na lâmina própria, criptite (raro), desarranjo e alterações degenerativas nas células epiteliais, hiperplasia de criptas e hipotrofia de vilosidades. No intestino, devese ter o cuidado de diferenciar o mi cror ga nis mo de muco das células caliciformes, o qual assume, às vezes, aspecto que dificulta sua diferenciação com esses parasitos. A maior dificuldade no diagnóstico diferencial com outros protozoários ou com o *P. jiroveci (carinii)*, tanto em *imprints* como em preparados histológicos, surge nos casos disseminados e em pacientes tratados. A microscopia eletrônica e a imunohistoquí mica (Figura 33.15 B) permitem o diagnóstico etiológico. Nas fezes, os *Cryptosporidium* podem ser identificados por sua propriedade de ál coolacidorresistência, mediante coloração de Kinyoun modificada. Outros protozoários, como *Cyclospora cayetanensis* e *Isospora belli*, também se coram por essa técnica.

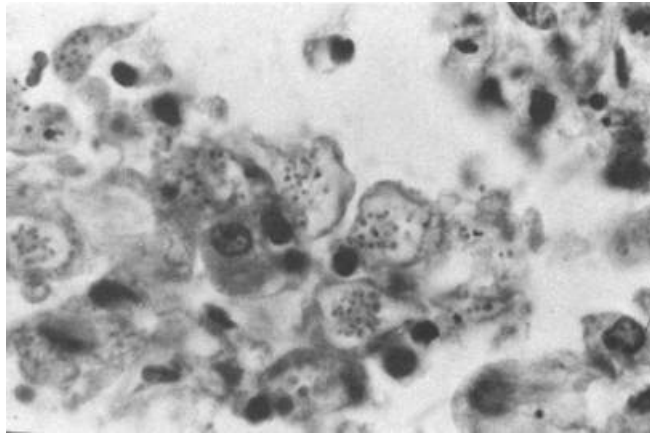



Figura 33.13 Histoplasmose pulmonar. Vários macrófagos intra-alveolares contendo numerosos fungos.

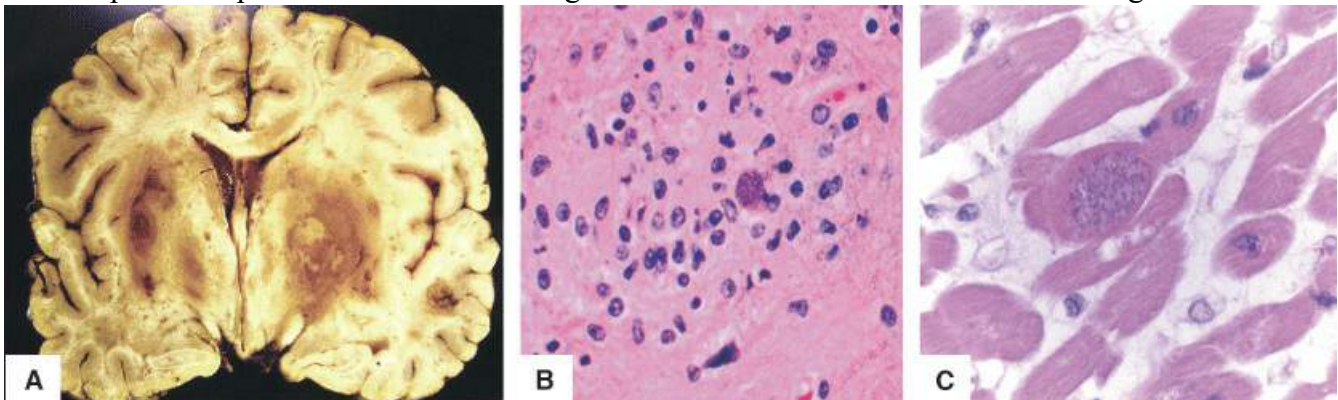



Figura 33.14 Toxoplasmose. Lesões necro-hemorrágicas nos núcleos da base, bilateralmente, e no córtex cerebral, focalmente (**A**). Pseudocistos de *T. gondii* no encéfalo (**B**) e no miocárdio (**C**).

▸ **Microsporidiose.** Microsporidiose é a doença causada por parasitos intracelulares do filo Microsporidia e reino Fungi. Há cerca de 1.200 espécies na natureza, sendo que ao menos 15 espécies são patógenos humanos, considerados como agentes oportunistas na AIDS e em outras condições de imunocomprometimento. As espécies *Enterocytozoon bieneusi* e *Encephalitozoon (Septata) intestinalis* são as mais comuns em humanos, podendo afetar qualquer nível do trato digestivo (principalmente o intestino delgado), incluindo a árvore biliar. Em 40 a 50% dos casos, associase a diarreia persistente. Há casos de disseminação (*E. intestinalis*, *E. cuniculi* e *E. hellem*) para fígado, medula óssea, pulmões, olhos e sistemas genitourinário e nervoso central. Outras espécies de microsporidia podem causar miosite e osteomielite e disseminar para o encéfalo. À microscopia de luz, os esporos de microsporidia medem 0,8 a 4 μm e localizamse nas células epiteliais intestinais em vacúolos supranu cleares, que rechaçam os núcleos para a periferia. Mais raramente, os esporos podem ser vistos no citoplasma de macrófagos na lâmina própria. No centro dos esporos, visua lizase uma faixa em "padrão de cinto", realçado em colorações específicas. As colorações de HE e Giemsa coram fracamente os parasitos, sendo mais bem visua lizados nas colorações de BrownBrenn (Grampositivos, corandose de violeta intenso), ZiehlNeelsen, tricrômio modificado (como azul de

tricrômio e chromotrope2R), WarthinStarry, calcoflúo r e, mais recentemente, a técnica de *Quick-Hot Gram Chromotrope* (um Gram modificado). Por vezes, os parasitos são refringentes à luz polarizada. É importante diferenciálos de corpos apoptóticos, tão comuns em pacientes com AIDS. A microscopia eletrônica de transmissão pode fornecer o diagnóstico de certeza (é o padrãoouro), pelo encontro do filamento polar justanu clear característico, além de discri minar as espécies. Outros métodos diagnósticos incluem PCR e imunofluorescência com anticorpos mono e policlonais. Os microsporidia são identificados também nas fezes, na urina e em outros fluidos corpóreos. Outros achados histológicos na infecção intestinal incluem infiltrado linfoplasmocitário na lâmina própria discreto, aumento de linfócitos intraepiteliais, desarranjo e vacuolização do epitélio e hipotrofia de vilosidades.

▸ **Citoisosporía se.** Em pacientes com AIDS, *Cystoisospora belli* (anteriormente chamado *Isospora belli*) também causa diarreia, mais grave do que em indivíduos imunocompetentes. O parasito infecta o intestino delgado, podendo haver disseminação para o intestino grosso, árvore biliar e, raramente, linfonodos extraintestinais. O ciclo vital do parasito é complexo, com aparências diversas em tecidos. Quando são ingeridos, os esporocitos liberam esporozoí tos que invadem enterócitos e transformamse em trofozoí tos, sofrendo processo de reprodução assexuada e resultando em esquizontes com vários merozoí tos. Os merozoí tos maduros são liberados na luz intestinal, para infectar novas células epiteliais. Os merozoí tos podem reproduzir assexuadamente ou por reprodução sexuada, após uma semana. Na reprodução sexuada, formamse macrogametasfêmea e microgametasmacho, que com a fer tilização formam oocistos, que são liberados intermitentemente na luz intestinal para serem excretados nas fezes. Os oocistos medem de 15 a 20 μm e podem ser identificados com facilidade nas fezes por meio da coloração de Kinyoun, porém como são liberados em pequena quantidade e intermitentemente, requerem múltiplas amostras de fezes para o diagnóstico. Nos tecidos, os mi cror ga nis mos são escassamente corados por HE, sendo mais bem visua lizados pela coloração de Giemsa (tonalidade azul forte), Kinyoun, PAS e Gomori. A morfologia é variável com o estágio do ciclo, tendo as formas assexuadas aspecto em “crescente” ou em “banana” e as sexuadas, redondas ou ovoides, com núcleos mais evidentes. Os merozoí tos são pequenos (3 a 8 μm), e os oocistos, maiores. Independentemente da forma, os parasitos ficam contidos em vacúo los parasitóforos, de localização perinu clear ou subnuclear. Ocasionalmente, são encontrados merozoí tos livres e parasitos no citoplasma de macrófagos na lâmina própria. Todos os estágios do desenvolvimento sexuado e assexuado podem ser vistos à microscopia eletrônica. Outros achados da citoisosporía se incluem infiltrado inflamatório misto na lâmina própria com eosinófilos, desarranjo epitelial, desorganização de núcleos, perda e fusão de vilosidades, às vezes intensa, e fibrose da lâmina própria.

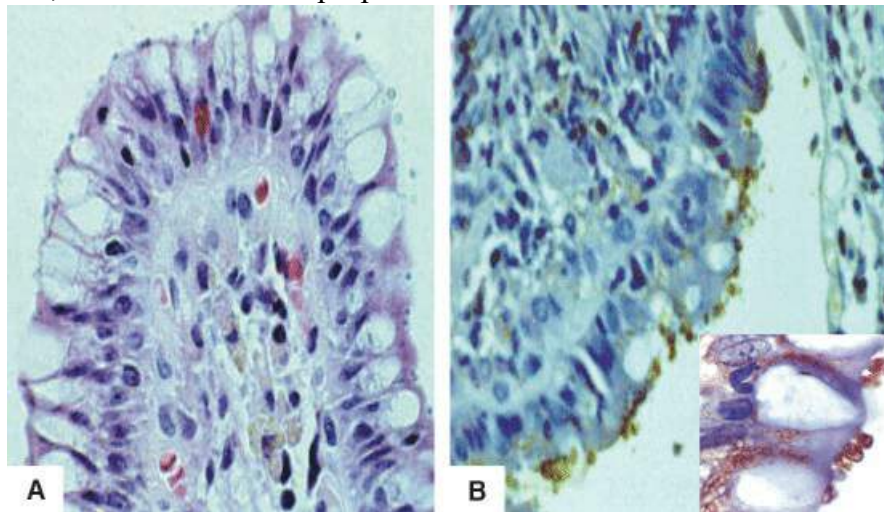



Figura 33.15 Criptosporidiose. **A.** Vilosidade intestinal mostrando minúsculos mi cror ga nis mos na superfície dos enterócitos (HE). **B.** Mesmo caso, para demonstrar os micror ga nis mos por imunohistoquí mica.

▸ **Hepatites C (VHC) e B (VHB).** Tratase de infecções comuns em pacientes infectados pelo HIV, em parte explicado pelo fato de poderem compartilhar a mesma via de transmissão. Não há evidência de associação com o vírus da hepatite A, nem relato de perda da imunidade contra este vírus. A terapia antirretroviral tem aumentado a expectativa de vida dos pacientes infectados pelo HIV e reduzido a incidência de outras infecções, acarretando aumento na possibilidade de infecção pelo VHB ou pelo VHC. Indivíduos coinfectados pelo VHC/ HIV apresentam maior carga viral do VHCRNA, havendo evidências de maior agressividade da doença hepática, o que se traduz por resposta inflamatória e fibrose mais intensas. Cirrose e carcinoma hepatocelular também se desenvolvem em tempo menor quando comparados ao grupo HIV negativo. A história natural do VHB também é alterada em pacientes infectados pelo HIV, os quais têm maior possibilidade de se tornarem portadores crônicos do VHB, sendo a replicação viral mais intensa. A progressão para doença hepática terminal também é mais comum em pacientes coinfectados VHBHIV. Hepatite colestática fibrosante é descrita nesta coinfecção.

▸ **Ectoparasitoses.** Merece menção a escabiose (*Sarcoptes scabies* var. *hominis*), que, em indivíduos imunocomprometidos, tem manifestação clínica exuberante – a chamada sarna norueguesa. Na AIDS, esta entidade pode manifestarse de forma típica, com lesões ceratóticas não pruriginosas, ou atípica, com pápulas pruriginosas implicando o

diagnóstico diferencial com outras dermatopatias, como doença de Darier e psoría se. As lesões cutâ neas albergam numerosos parasitos identificados por curetagem de material subungueal ou por meio de exame histopatológico, com demonstração do ácaro na camada córnea paraceratótica, que se encontra bastante espessada (ver Figura 32.78). Na derme, há inflamação com vários eosinófilos. Contudo, o diagnóstico em geral é clínico. Dano às células de Langerhans pelo HIV ou por células citotóxicas pode explicar formas atípicas de escabiose em pacientes com AIDS.

▶ Doenças regionais associadas ao HIV

▶ **Estrongiloidía se.** Em humanos, ainda não está totalmente esclarecido o mecanismo que regula a infecção pelo *S. stercoralis*. Disseminação da doença associase a comprometimento do sistema imunitário, havendo forte associação entre hiperinfecção e disseminação em indivíduos em uso de corticoides. Em pacientes com AIDS, tal não ocorre com maior frequência, não podendo a estrongiloidía se ser considerada uma doença oportunista na AIDS. Tudo indica que a limitação da infecção depende, pelo menos em parte, de mecanismos de defesa da mucosa, como foi sugerido por estudos em cães e macacos, com destaque para mastócitos e eosinófilos como células efetoras da destruição dos helmintos. Em pacientes com AIDS, a resposta imunitária preferencialmente do tipo Th2 pode até contribuir para a contenção da disseminação helmíntica; neles, vermes adultos, ovos, larvas rabditoides e filarioides do parasito são facilmente visua lizados na mucosa do intestino delgado ou grosso, sendo bem corados por HE. Invasão da parede pelas larvas filarioides também é observada sem dificuldades quando há hiperinfecção. As larvas podem ser detectadas também em secreção duodenal, escarro, lavado ou escovado brônquicos, biópsias pulmonar e gástrica ou no liquor. Larvas mortas ou degeneradas suscitam reação granulomatosa.

▶ **Leishmanioses.** As leishmanioses representam infecções importantes em pacientes infectados pelo HIV, nos quais são consideradas oportunistas e emergentes. A possibilidade de coinfecção HIVleishmânia deve ser sempre considerada em países nos quais a leishmaniose é endêmica. As lesões tegumentares em indivíduos infectados pelo HIV ocorrem tanto na leishmaniose cutâ nea ou mucocutâ nea como na leishmaniose visceral; nesta última, em pessoas não infectadas pelo vírus a pele em geral não é acometida. Na coinfecção leishmâniaHIV, as lesões tegumentares podem ser disseminadas. O exame histopatológico mostra numerosas amastigotas, ao contrário de algumas formas cutaneomucosas da leishmaniose tegumentar em que os parasitos não são vistos ou estão presentes em pequeno número. Ao lado disso, a típica dermatite difusa granulomatosa com linfócitos, plasmócitos e necrose te ci dual pode ser subs ti tuí da por infiltrado dérmico predominantemente de macrófagos abarrotados de parasitos. Leishmaniose cutâ nea também é descrita na síndrome inflamatória de reconstituição imunológica associada à TARV.

A leishmaniose visceral é considerada doença oportunista em pacientes infectados pelo HIV, podendo determinar quadro clínico incaracterístico, como ausência de esplenomegalia e comprometimento pulmonar. A identificação dos parasitos em esfregaços de medula óssea e de punção esplênica ou, mais raramente, em bió psias hepáticas não é difícil quando se usam as colorações de Leishman ou de Giemsa. Nos casos de dúvida, a imunohistoquí mica e a microscopia eletrônica podem ser de grande auxílio.

▶ **Doença de Chagas.** Coinfecção HIV*T. cruzi,* correspondendo em geral à reativação da infecção chagásica, manifestase na maioria das vezes como meningoencefalite aguda (80 a 90% dos casos), acompanhada ou não de miocardite (30 a 40% dos casos). Comprometimento cutâ neo é outra manifestação atípica. As lesões de meningoencefalite são do tipo necrohemorrágicas (uni ou multifocal) ou lesões pseudotumorais (com efeito de massa), afetando a substância branca subcortical dos hemisférios cerebrais e do cerebelo. Nessas duas formas de comprometimento, encontramse numerosos parasitos (Figura 33.16). O diagnóstico diferencial deve ser feito com a toxoplasmose e, raramente, leishmaniose, quando a imunohistoquí mica tem papel decisivo. Na meningoencefalite chagásica associada à AIDS, o liquor revela discreta pleocitose (cerca de 100 células/mm^3), hiperproteinorraquia discreta ou moderada, glicorraquia baixa ou normal e, usualmente, presença do *T. cruzi.* A positividade do agente também é alta em esfregaços do sangue periférico. A miocardite aguda pode ser focal ou difusa e deve ser diferenciada das miocardites causadas por toxoplasma, CMV, herpesvírus e do próprio HIV. Outras manifestações raras incluem peritonite, cervicite, pericardite e formas assinto/oligossintomáticas (diagnosticadas pela detecção do parasito no sangue periférico). Em gestantes coinfectadas, a transmissão vertical do *T. cruzi* é elevada, produzindo no concepto quadros graves, com alta mortalidade, podendo haver meningoencefalite, miocardite e lesões disseminadas.

▶ **Paracoccidioidomicose.** O *P. brasiliensis* causa doença oportunista em pacientes com AIDS, em geral com número de linfócitos T CD4+ menor que 200 células/μL. A progressão pode ser rápida, com alta mortalidade, envolvendo os pulmões e múltiplos sítios extrapulmonares, como linfonodos, cavidade pleural (empiema), baço, fígado e sistema nervoso central. Lesões papulares e ulceradas na pele e úlceras nas cavidades oral e nasal também são comuns. A detecção do fungo em secreções, líquidos, material obtido por punção ou cortes histológicos pode ser feita a fresco, em preparações coradas ou em culturas. As colorações à base de prata permitem a identificação do gênero, desde que se possam encontrar, em um mesmo preparado, fungos com ampla variação de tamanho (2 a 40 μm) ao lado de formas com múltiplas esporulações (3 ou mais). A imunohistoquímica com anticorpos contra os antígenos GP43 ou GP113 também é muito útil.

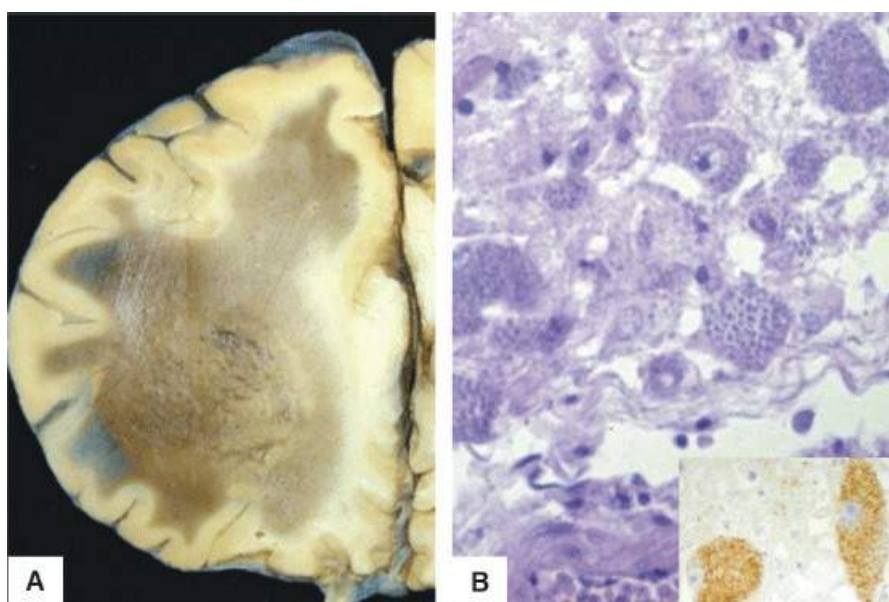



Figura 33.16 Meningoencefalite chagásica. **A.** Extensa lesão necro-hemorrágica no hemisfério cerebral esquerdo. **B.** Numerosos pseudocistos do *Trypanosoma cruzi* no tecido nervoso. Detalhe da positividade imuno-histoquí mica para *T. cruzi*.

▸ Neoplasias associadas

Sarcoma de Kaposi

Sarcoma de Kaposi (SK) foi descrito originalmente por Moritz Kaposi em 1872 como *sarcoma pigmentado múltiplo idiopático da pele*. Em sua forma clássica, a neo pla sia originase do endotélio vascular, é mais prevalente nos EUA e na Europa e acomete pessoas idosas, descendentes de judeus do Leste europeu ou de povos da região do Mediterrâneo. Em meados de 1981, a neo pla sia surgiu em um número inusitado de pessoas do gênero masculino, homossexuais e habitantes de Nova York e São Francisco. As lesões acometiam a pele, eram disseminadas e acompanhavamse de infecções pulmonares pelo *P. jiroveci*. Nesse contexto, estava sendo identificada, naquela época, a *síndrome da imunodeficiência adquirida* (AIDS).

Hoje, o tumor é classificado com base em quatro tipos clinicoepidemiológicos referidos como: (a) clássico; (b) endêmico (africano); (c) associado a terapia imunossupressora (ou iatrogênico); (d) associado ao HIV (epidêmico). O herpesvírus humano tipo 8 (HHV8), também conhecido como herpesvírus associado ao sarcoma de Kaposi (KSHV), descoberto em 1994, é considerado o principal agente etiológico do sarcoma de Kaposi, o qual pertence à família dos herpesvírus e também está vinculado à doença de Castleman multicêntrica e a um tipo raro de linfoma de células B (linfoma primário de efusão).

O modo de infecção difere quando se consideram regiões de diferentes endemicidades. Em áreas de baixa endemicidade, o HHV8 está presente par ticular mente na população homossexual masculina, e sua transmissão se dá por contato sexual. Em áreas de alta endemicidade, como na África central, a transmissão do HHV8 é especialmente maternoinfantil. A saliva pode ser reservatório do vírus. Embora esta seja considerada a etiologia do SK, a incidência da infecção por HHV8 é maior do que a prevalência de SK, sugerindo que cofatores são necessários; possíveis fatores ambientais ainda não estão estabelecidos.

Em sua forma clássica (tipo clássico), o SK é visto principalmente em homens a partir da quinta década de vida; a lesão localizase em geral nos membros inferiores (dedos e pés), aumentando lentamente em tamanho e número. O tipo endêmico é próprio de algumas partes da África, onde a doença é multifocal e qualquer órgão pode ser acometido. Quando nodular e confinado à pele, em geral o SK tem curso clínico indolente; lesões cutâ neas disseminadas com acometimento visceral em adultos ou doença linfonodal em crianças denunciam comportamento mais agressivo e prognóstico ruim. O tumor associado a terapia imunossupressora foi descrito em numerosas condições clínicas, como pênfigo, penfigoide bolhoso, glomerulonefrites, linfomas e em receptores de transplante de órgãos. Quando associado à AIDS, o SK em geral é visto em homossexuais masculi nos, não tem localização anatômica preferencial e correlacionase com imunodepressão grave.

Na AIDS, as lesões cutâ neas costumam ser múltiplas, podendo comprometer também a mucosa da cavidade oral; pulmões, trato gastrointestinal, linfonodos e outras vísceras também podem ser afetados. Lesões em praticamente todos os órgãos já foram descritas, principalmente em relatos de necrópsia; muitas vezes, as lesões não se traduzem em manifestações clínicas. A pele não é necessariamente o sítio inicial da lesão, embora diagnóstico de tumor cutâ neo possa preceder o reconhecimento clínico da AIDS. A evolução clínica pode ser crônica ou rapidamente progressiva. Clinicamente, as lesões cutâ neas são semelhantes em todos os distintos grupos epidemiológicos.

As lesões iniciais são máculas (Figura 33.17) que evoluem para pápulas, placas e nódulos; são vermelhas, róseas, violáceas ou ad-quirem tonalidade acastanhada, sinal de hemorragia tecidual anti-ga. Histologicamente, a lesão caracteriza-se por espaços ou canais vascula res revestidos por células endoteliais misturados a células fusiformes (ver Figura 16.32). Nas lesões iniciais (máculas), o diagnóstico é difícil, podendo o tumor ser confundido com dermatoses inflamatórias, pois a proliferação vascular pode ser muito sutil, por vezes notada somente na proximidade de vasos nativos ou de anexos cutâ neos, ou apenas poucas fendas vasculares são vistas dissociando fibras colágenas na derme. Um espaço vascular neoplásico dilatado envolvendo um vaso preexistente dá origem ao sinal do promontório. Outros achados são extravasamento de hemácias, hemorragia antiga (hemossiderina em macrófagos) e infiltrado de linfócitos e plasmócitos. Lesões em placa são mais proliferativas e celulares. O número de células fusiformes é maior, podendo esboçar feixes ou fascículos. Eventualmente, observam-se glóbulos hiali-nos dentro de macrófagos ou células fusiformes, os quais parecem corresponder a hemácias degeneradas. Figuras de mitose e pleomorfismo celular também podem estar presentes. A forma nodular, às vezes interpretada clinicamente como granuloma piogênico, mostra arquitetura também nodular, constituí da pelos elementos descritos anteriormente. A pesquisa imuno-histoquímica do antíge-no nu clear latente do HHV8 ajuda no diagnóstico da lesão, sendo até mais útil do que marcadores vascula res, como CD31 ou CD34.

São descritas variantes histológicas do SK, como anaplásico ou pleomórfico, linfedematoso, linfangiomatoso, linfangiectásico, bolhoso, hiperceratótico e queloidiano. Na prática, o reconhecimen-to dessas variantes tem importância pela correlação com lesões clinicamente par ticulares (p. ex., bolha), por apresentarem com-portamento clínico mais agressivo (variante anaplásica) ou pelos diagnósticos diferenciais que impõem. De modo geral, dermatoses inflamatórias, como acroangiodermatite (pseudossarcoma de Kaposi), lesões proliferativas vasculares incluindo hemangiomas, angiomatose bacilar e granuloma piogênico, dermatofibroma, tumores de células fusiformes em geral e cicatrizes cutâ neas estão entre as entidades que entram no diagnóstico diferencial clínico e/ ou histopatológico com SK.

No trato digestivo, o SK apresenta-se como lesões avermelhadas, assemelhando-se a focos de hemorragia no esôfago, estômago e intestinos. No fígado, o envolvimento é secundário, e a infiltração se dá em torno dos ductos biliares. Em linfonodos, macroscopicamente podem-se observar pequenas áreas firmes de cor púrpura. O envolvimento pode ser focal, geralmente subcapsular, como tam-bém pode comprometer qualquer porção do linfonodo, substituir completamente o parênquima e atingir o tecido adiposo perinodal. O SK pode associar-se à linfadenopatia benigna do HIV em qualquer das suas fases ou acometer linfonodos com linfoma.

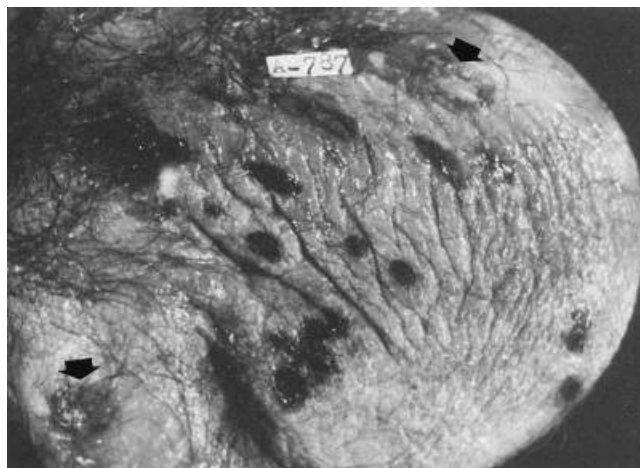



Figura 33.17 Sarcoma de Kaposi. Lesões maculares de cor negra na bolsa escrotal. Há ainda ulcerações causadas pelo citomegalovírus na própria bolsa escrotal e no dorso do pênis (*setas*).

Linfomas

Em indivíduos infectados pelo HIV, podem surgir diversos tipos de linfoma. A maioria tem o mesmo tipo que aparece na população em geral, outros são mais comuns nesta categoria de pacientes e um pequeno grupo desenvolve linfomas que ocorrem também em outras imunodeficiências. Linfomas associados à infecção pelo HIV têm características semelhantes às daqueles relacionados com outros tipos de imunodeficiência, por serem agressivos, terem alto grau histológico, originaremse em linfócitos B e possuí rem forte associação com o vírus EpsteinBarr (EBV). Alguns linfomas, como o de Burkitt, o difuso de grandes células B e o do SNC, além de serem os mais frequentes, são também doenças definidoras de AIDS. Na classificação de linfomas da OMS (2008), são propostas três categorias de linfomas associados à infecção pelo HIV (Quadro 33.2).

Desde o advento da terapia antirretroviral houve diminuição na incidência dos linfomas relacionados à infecção pelo HIV, principalmente dos linfomas primários do SNC e do linfoma de Burkitt. Por outro lado, observouse aumento do linfoma difuso de grandes células B, maior prevalência de linfomas em mulheres infectadas e tempo mais prolongado entre o início da infecção e o aparecimento do linfoma. Os linfomas geralmente são complicações tardias da infecção pelo HIV.

Quadro 33.2 Linfomas associados à infecção pelo HIV
Linfomas que ocorrem também em indivíduos imunocompetentes
Linfoma de Burkitt
Clássico
Com diferenciação plasmocitoide
Atípico
Linfoma difuso de grandes células B
Imunoblástico
Centroblástico
Linfoma primário do SNC
Linfoma MALT (raro)
Linfoma T periférico (raro)
Linfoma de Hodgkin clássico
Linfomas que ocorrem mais em infectados pelo HIV
Linfoma primário de efusão
Linfoma plasmoblástico da cavidade oral
Linfoma que surge na doença de Castleman multicêntrica associada ao HHV8
Linfomas que ocorrem também em outras imunodeficiências
Proliferação linfoide polimórfica semelhante à doença linfoproliferativa pós-transplante

Linfomas que surgem também em indivíduos imunocompetentes

A grande maioria (80%) dos linfomas não Hodgkin associados à AIDS é sistêmica. Cerca de 65% estão em estádios avançados da doença (III ou IV) e/ou apresentam doença disseminada; 85% possuem algum envolvimento extranodal, sendo SNC, trato gastrointestinal, medula óssea e fígado os locais mais acometidos. O linfoma pode comprometer qualquer órgão ou estrutura não usual, como órbita, músculos, gônadas, coração, suprarrenais e placenta, sendo esta uma das características da doença nesses pacientes. Há também relação entre o subtipo de linfoma e o estágio da doença. Linfoma de grandes células geralmente surge em pacientes com mais tempo de doença, maior frequência de infecções e número baixo de linfócitos T CD4+ (< 100/mm^3). Linfoma de Burkitt aparece com menor tempo entre a soropositividade e o diagnóstico de linfoma e é mais comum em indivíduos que possuem maior número de linfócitos T CD4+ (> 200/mm^3).

▸ **Linfoma de Burkitt.** Na forma *clássica*, o tumor mostra proliferação monótona e coesa de células de tamanho médio, citoplasma basofílico, núcleo redondo e múltiplos nucléo los, de permeio com macrófagos fagocitando células em apoptose (aspecto em "céu estrelado"); corresponde a 30% dos linfomas não Hodgkin associados ao HIV. A forma com *diferenciação plasmocitoide* é quase exclusiva de pacientes HIV+ e caracterizase por células com abundante citoplasma basofílico, núcleo excêntrico e nucléo lo evidente. A forma *atípica* ou linfoma *tipo Burkitt*, a menos frequente, exibe maior pleomorfismo no tamanho e na forma das células. Positividade para EBV é mais comum na forma com diferenciação plasmocitoide (50 a 70%) do que na clássica (30%) e na atípica (30 a 50%). Envolvimento da medula óssea é comum e muitas vezes extenso e difuso.

▸ **Linfoma difuso de grandes células B.** Também representa 30% dos casos de linfomas em pacientes com HIV. É formado por mistura de centroblastos e imunoblastos. Quando há mais de 90% de imunoblastos e com diferenciação plasmocitoide, o tumor é classificado como imunoblástico, que corresponde a 10% de todos os linfomas não Hodgkin associados ao HIV. Quando o percentual de imunoblastos é menor, o linfoma é considerado centroblástico e corresponde a 25% dos linfomas. EBV é positivo em 90% dos imunoblásticos e em 30% dos centroblásticos.

▸ **Linfoma de Hodgkin.** Embora não seja uma doença definidora de AIDS, linfoma de Hodgkin é cerca de oito vezes mais comum nesses pacientes do que na população em geral. Na AIDS, difere de sua forma clássica por ser doença clinicamente mais agressiva, geralmente disseminada (estádio IV), com sintomas B e com prevalência dos subtipos histológicos de celularidade mista e depleção linfocitária. Praticamente todos os casos são positivos para EBV. Sua incidência aumentou depois do advento da terapia antirretroviral.

▸ **Outros linfomas.** Embora raros, são também descritos linfomas T periféricos, *natural killer* (NK) e da zona marginal

extranodal do tecido linfoide associado a mucosa (MALT).

Linfomas que ocorrem mais em indivíduos infectados pelo HIV

Tratase de linfomas que possuem algumas características em comum: (1) aspecto morfológico. Todos os tumores são formados por grandes células B com núcleo redondo e nucléolo central proeminente (imunoblasto) ou com diferenciação plasmocitoide, que são células grandes, com citoplasma basofílico contendo vacúo los no interior de alguns deles, complexo de Golgi evidente paranu clear e núcleo redondo e excêntrico, com nucléo lo central único ou múltiplos nucléo los periféricos; (2) associação com HHV8 ou EBV.

▸ **Linfoma primário de efusão (linfoma de cavidade).** Acomete, principalmente, homossexuais ou homens bissexuais que geralmente têm imunossupressão acen tuada (linfócitos T CD4+ < 100/mm³). Tratase de linfoma de grandes células B que se apresenta como efusão serosa sem massa neoplásica adjacente. Embora sua manifestação mais frequente e típica seja derrame pleural, pericárdico ou peritoneal, pode também apresentarse como massa tumoral sólida, sendo chamado linfoma primário de efusão extracavitário. Em todos os casos, as células neoplásicas são positivas para HHV8. O linfoma pode associarse ao sarcoma de Kaposi ou à doença de Castleman.

▸ **Linfoma plasmoblástico.** Prefere a cavidade oral e foi assim denominado pela proliferação de células grandes do tipo imunoblasto ou células com diferenciação plasmocitoide que lembram células do mieloma plasmoblástico. O índice proliferativo é muito alto, com grande número de mitoses. Apoptose também é comum e confere o aspecto de “céu estrelado”. As células não expressam CD45 nem CD20 e são positivas para os marcadores de plasmócitos: CD138 e CD38. Em metade dos casos, o linfoma está associado ao EBV. Não há relato de associação com HHV8.

▸ **Linfoma B de grandes células que surge na doença de Castleman multicêntrica associada ao HHV8.** Tratase de proliferação monoclonal de linfócitos infectados pelo HHV8 em pacientes HIV+ com doença de Castleman multicêntrica. Histologicamente, encontramse os elementos da doença primária e folículos atróficos e hialinizados. Na fase inicial, a zona do manto é espessa, oblitera o centro germinativo e contém número variável de células grandes tipo plasmoblasto. Com o tempo, formamse agrupamentos celulares fora do centro germinativo. Com o apagamento da estrutura do órgão, a lesão transformase em franco linfoma, denominado linfoma plasmoblástico HHV8+.

▸ **Linfoma difuso de grandes células B do sistema nervoso central associado ao vírus Epstein-Barr.** Antes raro, passou a ser visto com maior frequência após o advento da AIDS. A lesão é relativamente bem demarcada quando comparada aos tumores gliais, mas não tão definida como as metástases; localizase na substância branca ou na cinzenta, frequentemente nos núcleos da base. Além de ser a sede mais comum de disseminação de linfoma sistêmico (20 a 40%), o SNC é também o local mais comum de linfoma primário na AIDS; isoladamente, representa 20% de todos os linfomas não Hodgkin nesses pacientes. Macroscopicamente, a lesão mede mais de 3,0 cm, com frequência é multicêntrica e pode apresentar limites pouco nítidos, muitas vezes simulando toxoplasmose. Histologicamente, encontrase proliferação perivascular (angiocêntrica) de grandes células linfoides que forma anéi s concêntricos, mais bem identificados pela coloração para fibras reticulares. Tratase de linfoma B, formado por células grandes com predomínio de imunoblastos. Virtualmente, todos os casos estão relacionados com o EBV (ver Capítulo 26).

Linfomas que surgem em outras imunodeficiências

Tratase de um grupo heterogêneo de processos linfoproliferativos estimulados pelo EBV, semelhantes aos que ocorrem após transplante de órgão sólido, conhecidos genericamente como *doença linfoproliferativa pós-transplante.* Em in di víduos infectados pelo HIV, encontrase quadro morfológico semelhante e caracterizado por proliferação celular difusa e pleomórfica contendo linfócitos, linfócitos plasmocitoides, plasmócitos e imunoblastos, com células grandes bizarras que expressam CD30. Tais casos são designados como *proliferação linfoide polimórfica*. Sua natureza maligna é controversa. Uma possível explicação patogenética é a forte estimulação antigênica pelo EBV, que leva a proliferações policlonal, oligoclonal e, eventualmente, monoclonal.

▸ Lesões inflamatórias associadas

Lesões cutâ neas

Manifestações cutâ neas da infecção pelo HIV/AIDS são frequentes e representam diversas condições de natureza inflamatória, infecciosa ou tumoral. Tais casos representam condições emergentes ou traduzem entidades bem estabelecidas e de observação relativamente comum na prática dermatológica e anatomopatológica, com ou sem perfil clínico e/ou microscópico par ticular. Lesões cutâ neas podem ser o primeiro sinal de infecção pelo HIV/AIDS, seja como manifestação localizada, seja como componente focal de uma doença que atinge também outros órgãos. A expressão clínica e histopatológica das entidades é modulada pelo estado e grau de deficiência imunitária e pelos recentes esquemas terapêuticos antirretrovirais. Muitas dermatoses inflamatórias estão associadas à infecção pelo HIV. Algumas são encontradas par ticular mente nesta infecção; outras são de observação mais comum na população em geral, mas apresentamse clinicamente mais agressivas em indivíduos HIV+.

Exantema maculopapular é manifestação precoce da infecção pelo HIV e correlacionase com a soroconversão. Outras manifestações podem estar presentes, como faringite, febre e linfadenopatia. As alterações histológicas das lesões cutâ neas

são inespecíficas e semelhantes a outros exantemas, sendo representadas por dermatite perivascular superficial com predomínio de linfócitos.

Erupções papulares ou pustulares associadas ao HIV mostram aspectos clínicos e histológicos comuns a diversas condições; prurido que leva a escoriações ou sinais de coçadura crônica cria dificuldade diagnóstica adicional. A *erupção papulopruriginosa* (EPP) do HIV, associada a imunodepressão, caracterizase por pápulas pruriginosas, eritematosas ou hipercrômicas. A lesão não tem etiologia conhecida. Histologicamente, há infiltrado linfocitário com eosinófilos ao redor de vasos e no interstício, quadro semelhante ao da reação a picada de insetos ou a farmacodermia. A *foliculite eosinofílica* associada ao HIV pode ser inserida no espectro da EPP, embora com sinais clínicos e histopatológicos de comprometimento folicular; assim, a lesão é papulofolicular. Microscopicamente, encontrase espongiose no epitélio folicular, com exocitose de eosinófilos. O diagnóstico diferencial deve ser feito com foliculites de outra etiologia (bacteriana, fúngica), farmacodermia, acne e EPP. O curso da doença é favorecido por terapia antirretroviral potente.

Dermatoses inflamatórias de observação relativamente comum na prática dermatológica podem ser vistas com particularidades clínicas em indivíduos HIV+ e devem sinalizar a presença desta infecção. *Dermatite seborreica* é frequentemente observada em pacientes com AIDS, mostrandose intensa e com distribuição atípica que ultrapassa a face, o couro cabeludo e outras áreas seborreicas habitualmente comprometidas. Histologicamente, são vistas acantose e paraceratose como alterações predominantes, compondo um quadro de dermatite espongió tica crônica e psoriasiforme. As mesmas considerações podem ser feitas para a *psoría se*, que, além da típica localização das lesões em superfícies extensoras, compromete áreas flexurais (psoría se invertida). O quadro histológico é marcado por acantose regular, hipogranulose e paraceratose extensa (padrão psoriasiforme de reação). Na *síndrome de Reiter*, entidade segundo alguns correlata à psoría se, as lesões também podem ser mais exuberantes ou a exacerbação delas deve alertar para a possibilidade de infecção pelo HIV. O quadro histológico das lesões cutâ neas é semelhante ao visto na psoría se pustulosa. No entanto, devese atentar para o fato de que nesta e em outras entidades (granuloma anular, aftas, porfiria etc.) as diferenças são mais clínicas do que histológicas.

▸ Lesões específicas do HIV

A grande maioria das manifestações clínicas dos pacientes com AIDS está relacionada com infecções e neo pla sias associadas à queda acen tuada da imunidade celular. Entretanto, algumas lesões são provocadas pelo próprio vírus HIV. A descrição a seguir considera cada sistema orgânico afetado.

Sistema hemolinfopoético

Linfadenopatia

Em 1982 foi relatada uma inexplicável linfadenopatia difusa e persistente em homossexuais masculi nos moradores de regiões metropolitanas dos EUA, em especial Nova York e São Francisco, onde sarcoma de Kaposi e outras infecções oportunistas tinham sido previamente descritas. Tal quadro foi designado *síndrome da linfadenopatia generalizada e persistente*, tendo sido definida como linfadenopatia com pelo menos três meses de duração envolvendo duas ou mais cadeias linfonodais não contíguas, extrainguinais, na ausência de qualquer doença ou uso de medicamentos capazes de causar linfadenopatia ou provocar hiperplasia linfonodal.

Desde então, linfonodos de indivíduos HIV+ têm sido sistematicamente biopsiados e, como consequência, grande número de linfonodos reativos é examinado em pacientes com diferentes níveis de imunossupressão. A partir daí, surgiram várias classificações que, embora com terminologias distintas, baseiamse em achados morfológicos, tendo o folículo linfoide como figura central. Segundo esse princípio, a primeira fase de lesões linfonodais corresponde a hiperplasia folicular, a fase in ter me diá ria apresenta padrão misto de hiperplasia e involução folicular, o terceiro estágio representa fase de involução e, finalmente, o quarto estágio constitui a depleção linfocitária. Estudos subsequentes mostraram que tal progressão corresponde a parâmetros clínicos e laboratoriais de evolução da doença. Além de linfadenopatia, os linfonodos podem ser acometidos por doenças infecciosas, neoplásicas e outras entidades relacionadas com o HIV, como está resumido no Quadro 33.3.

▸ **Hiperplasia folicular.** Macroscopicamente, os linfonodos têm consistência firme e elástica, atingem 2 a 4 cm e aos cortes apresentam aspecto homogêneo. Microscopicamente, mostram grande número de folículos linfoides hiperplásicos, que podem não ficar restritos à zona cortical, atingindo também a zona medular. Os folículos mostram grande variedade de forma e tamanho e têm centros germinativos evidentes, numerosas mitoses e grande número de histió citos fagocitando restos celulares, formando o padrão em "céu estrelado". A zona do manto pode estar diminuída ou ausente. Adjacente ao folículo pode aparecer zona de células monocitoides B, às vezes com macrófagos epitelioides. Há ainda lise folicular, que consiste em migração de linfócitos pequenos para o interior do centro germinativo, acompanhada ou não de hemorragia. A área interfolicular exibe intensa proliferação vascular, com hiperplasia de células endoteliais, linfócitos pequenos, plasmócitos, imunoblastos e ocasionais eosinófilos. Embora pouco frequente, podemse encontrar células gigantes do tipo WarthinFinkeldy.

Quadro 33.3 Lesões linfonodais associadas ao HIV
Linfadenopatia benigna
Hiperplasia folicular

Mista: hiperplasia e involução folicular
Involução folicular
Depleção linfoide
Doenças infecciosas
Micobacterioses (tuberculose e micobacteriose atípica)
Fúngicas (histoplasmose, criptococose)
Virais (CMV)
Neoplasias
Sarcoma de Kaposi
Linfomas (ver Quadro 33.2)
Outras lesões
Lesão linfoepitelial benigna
Angiomatose bacilar

▸ **Mista (hiperplasia e involução folicular).** Consiste na fase de transição em que parte dos folículos apresentase hiperplásica e parte tem centros germinativos em involução; em geral, a involução folicular não excede 50% dos centros germinativos. O parênquima interfolicular apresentase mais expandido, com hiperplasia vascular, histiócitos e plasmócitos.

▸ **Involução folicular.** O principal achado é a involução dos folículos, que se mostram atróficos, hialinizados e hipocelulares (células foliculares dendríticas e poucas células do centro germinativo); em alguns, observase somente fibrose. Ocasionalmente, vasos hialinizados penetram no centro germinativo e formam o "aspecto de pirulito", simulando a doença de Castleman. A zona do manto pode estar espessa ou ausente. No parênquima interfolicular, há proliferação vascular, espessamento da parede dos vasos e hiperplasia de células endoteliais. A população linfoide está diminuída, podendose encontrar histiocitose sinusal, plasmócitos e ocasionais cor púsculos de Russell.

▸ **Depleção linfocitária.** Em geral, os linfonodos com este padrão morfológico são achados de necrópsia, por serem pequenos, com menos de 1,0 cm de diâ me tro. Histologicamente, o quadro caracterizase por apagamento completo da estrutura folicular e intensa depleção linfocitária. Acentuamse os achados do parênquima interfolicular pela presença de proliferação vascular com vasos espessados, histiocitose sinusal, plasmócitos com ocasionais cor púsculos de Russell, poucos imunoblastos e fagocitose de células sanguí neas (eritrócitos e neutrófilos).

Doença de Castleman multicêntrica relacionada ao HIV

A infecção pelo vírus HHV8 está relacionada com o sarcoma de Kaposi (SK) e a doença de Castleman multicêntrica. Associação da doença com transmissão sexual e SK é frequente. Geralmente acomete pacientes do gênero masculi no e idosos com linfonodomegalia e esplenomegalia. Ao microscópio, encontramse centros germinativos pequenos, hialinizados, e vênulas que penetram no seu interior, dando aspecto de "pirulito".

Lesão linfoepitelial benigna

Consiste em aumento nodular ou difuso de glândulas salivares, cujo substrato é infiltração linfocitária, hipotrofia do parênquima e substituição dos ductos por coleção de células epiteliais e mioepiteliais, lesão essa comumente associada a doenças autoimunes, como a síndrome de Sjögren. Quando associada ao HIV, parece que a lesão surge em linfonodo intraglandular contendo ácinos e ductos salivares remanescentes. De acordo com essa hipótese, o quadro seria manifestação localizada de linfadenopatia generalizada persistente. Hiperplasia linfoide causa obstrução, metaplasia escamosa e formação de cistos ductais intranodais. Assim, ao lado do componente linfoide, veemse ductos dilatados e revestidos por epitélio cuboide, colunar e metaplásico com linfócitos pequenos no interior.

Mielodisplasia

Mielodisplasia do HIV é altamente prevalente em pacientes com AIDS. Muitos autores atribuem as alterações displásicas na medula óssea ao próprio HIV. O quadro histológico mostra: (1) medula óssea hipercelular com áreas de degeneração serosa; (2) dismegacariocitopoese, caracterizada por aumento do número de megacarió citos, que são geralmente hipercromáticos e mostram variação de forma e tamanho, frequentes micromegacariócitos e núcleos picnóticos; (3) plasmocitose; (4) diseritropoese, com assincronia de maturação; (6) nódulos linfoides benignos. Embora estes achados morfológicos sejam inespecíficos, seu encontro levanta a possibilidade de infecção pelo HIV.

Timo

Em crianças, destacamse três lesões tímicas relacionadas com o HIV: (1) involutiva, com redução de volume do órgão e

depleção linfocitária acen tuada (podendo chegar até a ausência virtual de linfócitos), desaparecimento do limite corticomedular e cor púsculos de Hassall dilatados ou císticos, alguns hialinizados ou calcificados; (2) desinvolução, que se assemelha à displasia encontrada em certas síndromes de imunodeficiência congênita; há ainda desaparecimento dos cor púsculos de Hassall; (3) timite, na qual os folículos linfoides da medular apresentam centros germinativos alargados, infiltrado mononu clear difuso e, às vezes, células gigantes multinucleadas. A timite pode evoluir para os dois primeiros aspectos.

Sistema nervoso central

Na fase inicial da epidemia de AIDS, estudos de necrópsias identificaram lesões no sistema nervoso até então não relatadas e que explicavam o quadro demencial, as alterações psicomotoras e a atrofia cerebral. Pacientes com sinais clínicos de demência, e mesmo alguns sem demência, apresentavam um tipo incomum de encefalite caracterizada por células gigantes multinucleadas e hiperplasia microglial e de macrófagos. Essa e outras lesões no sistema nervoso estão descritas a seguir.

▸ **Encefalite pelo HIV.** O encéfalo mostra atrofia difusa e dilatação ven tricu lar. Substância branca subcortical e córtex cerebral apresentam múltiplos aglomerados mais ou menos frouxos de células microgliais, linfócitos, macrófagos e células gigantes multinucleadas (Figuras 33.18 e 33.19), patognomônicas da encefalite pelo HIV, em cujo citoplasma a imunohistoquí mica demonstra antígenos do HIV (p24, gp41, gp120). Antígenos virais podem ser demonstrados também nas células microgliais e em astrócitos. A disposição do infiltrado celular é predominantemente perivascular.

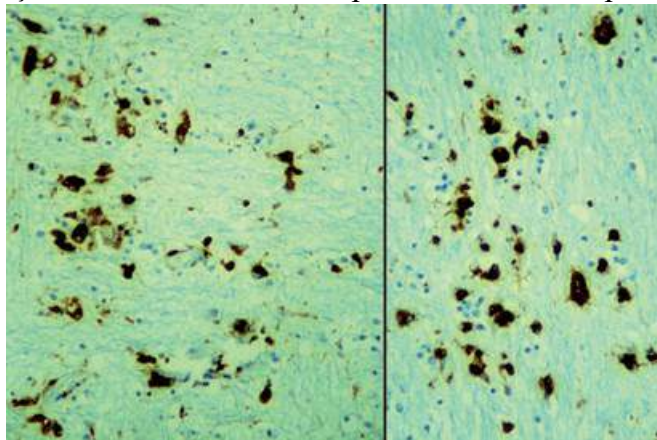



Figura 33.18 Encefalite pelo HIV. Aglomerados frouxos de macrófagos/mi-cróglia, incluindo algumas células gigantes multinucleadas. Imuno-histoquí-mica para CD68.

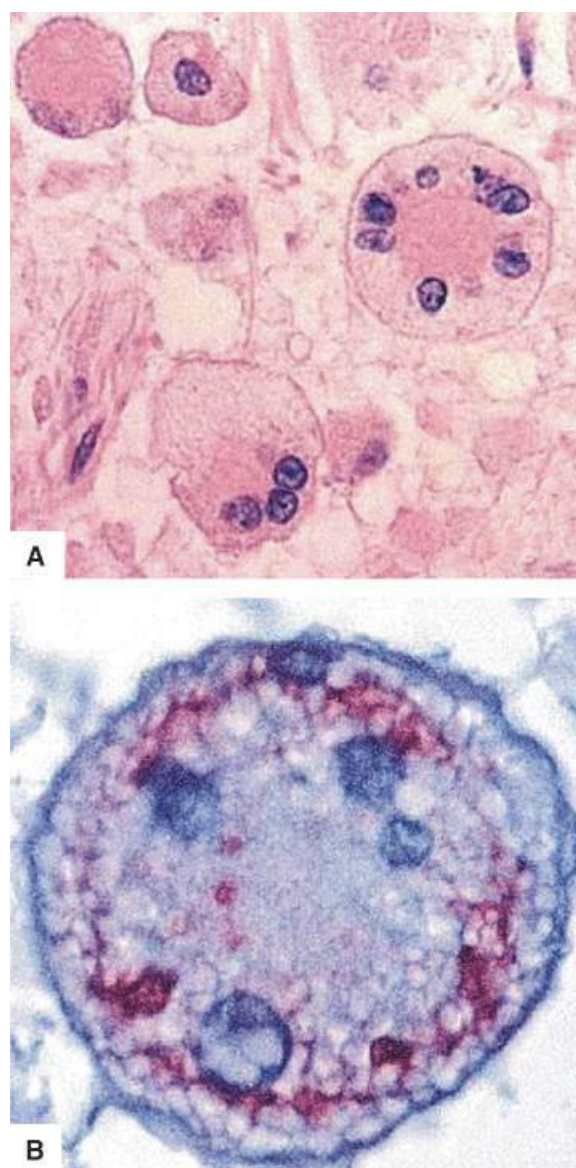



Figura 33.19 Encefalite pelo HIV. **A.** Células gigantes multinucleadas na subs-tância branca cerebral, que exibe aumento da celularidade por proliferação microglial e gliose. **B.** Detalhe de uma célula gigante multinucleada com positividade imuno-histoquí mica para o antígeno p24 do HIV.

Em crianças, o SNC pode apresentar a encefalopatia progressiva pelo HIV, em que se encontram microcefalia, atrofia cerebral, gliose da substância branca, infiltrado linfocitário perivascular, nódulos microgliais, células gigantes multinucleadas, necrose, com ou sem infiltrado inflamatório, perda da mielina, vasculite e calcificação perivascular ou parenquimatosa, especialmente nos núcleos da base.

▸ **Leucoencefalopatia pelo HIV.** Caracterizase por lesão difusa da substância branca dos hemisférios cerebrais e cerebelares, com palidez e/ou perda da mielina, gliose reacional, macrófagos perivasculares com restos mielínicos e células gigantes multinucleadas, mas pouco ou nenhum infiltrado inflamatório. Quando as células gigantes não são encontradas nesta entidade ou na encefalite pelo HIV, antígenos ou ácidos nucleicos virais devem ser demonstrados por imunohistoquí mica, hibridação *in situ* ou PCR.

▸ **Mielopatia vacuolar.** Ocorre nos funículos laterais e posteriores da medula torácica e, às vezes, da cervical, que mostram tumefações mielínicas vacuolares e macrófagos às vezes contendo HIV. A lesão assemelhase à degeneração combinada subaguda da medula espinhal, sugerindo deficiência de vitamina B_{12} ou de ácido fólico, embora a dosagem dessas substâncias no soro seja normal.

▸ **Meningite linfocitária.** Há infiltrado linfocitário envolvendo a leptomeninge e os espaços perivasculares, na ausência de mi cror ga nis mos. A síndrome clínica associada é de meningite aguda asséptica, em geral na fase de soroconversão.

Neuropatias periféricas

Nos pacientes infectados com o HIV, até 70% têm alguma evidência de neuropatia periférica, com maior risco entre pessoas mais idosas e com doença mais grave. A forma mais comum é a *polineuropatia simétrica distal associada ao HIV (PSD-HIV)*, podendo ocorrer também polineuropatia desmielinizante inflamatória aguda e crônica, neuropatia autonômica, polirradiculopatia, mononeuropatias, mononeurite múltipla, neuropatias craniais, síndrome da linfocitose infiltrativa difusa e neuropatia motora esclerose lateral amiotróficasímile.

A PSDHIV, que afeta cerca de 35% dos indivíduos HIV+, associase à infecção pelo próprio HIV ou a efeitos tóxicos de medicamentos da terapia antirretroviral, como estavudina, didanosina e zalcitabina, neste caso referida como neuropatia tóxica antirretroviral. Na era préTARV, a PSDHIV associavase a baixo número de linfócitos T CD4+ e carga viral mais elevada, mas com o uso da TARV isso nem sempre acontece. Maior longevidade dos pacientes com recupe ração do sistema imunitário e associação com outras condições independentes do estado imunitário parecem contribuir para o aparecimento da PSDHIV. Morfologicamente, encontramse infiltração macrofágica e degeneração axonal distal do tipo *dying back* de axônios longos, comprometendo sobretudo fibras mielínicas de pequeno calibre e amielínicas. Como o HIV não infecta células de Schwann nem axônios, é possível que a patogênese envolva a liberação de citocinas próinflamatórias, quimocinas e radicais livres por macrófagos. *In vitro*, a ligação da gp120 ao receptor da quimiocina CXCR4 em células de Schwann induz o neurônio sensitivo do gânglio da raiz dorsal a produzir TNFα, resultando em neuroniotoxicidade mediada pelo receptor do TNFα no próprio neurônio. A associação frequente de comprometimento do sistema nervoso autônomo nos pacientes com PSDHIV sugere patogênese comum entre essas duas condições, admitindose que a neuropatia autonômica possa ser parte da PSDHIV.

A *neuropatia por dideoxinucleosídeos* (ddI, ddC e d4T) é a mais conhecida entre as lesões tóxicas por antirretrovirais; é dosedependente, sendo a neurotoxicidade o fator limitante da dose do medicamento. Clinicamente, o quadro lembra a PSDHIV nos estágios tardios, provavelmente por lesão mitocondrial, em especial inibição da polimerase do DNA mitocondrial. Bió psias do nervo sural de pacientes com neuropatia por ddC mostram perda axonal, mitocôndrias axonais anormais com cristas rompidas, aumento da produção de lactato e acúmulo de gordura nas células afetadas. Para isso parece contribuir o HIV em macrófagos, que liberam citocinas neurotóxicas, predispondo o nervo à toxicidade dos análogos de nucleosídeos.

As *neuropatias agudas* que ocorrem precocemente incluem a polineuropatia desmielinizante inflamatória, que pode eventualmente recidivar como forma crônica, a mononeurite múltipla (de início precoce e tardio) e a polirradiculopatia progressiva, sendo a mononeurite múltipla de início tardio e a polirradiculopatia progressiva causadas por infecção pelo CMV nos nervos e/ou nos gânglios nervosos.

A *mononeurite múltipla de início precoce* parece ter origem autoimune. As neuropatias tardias incluem a PSDHIV, mononeuropatia e síndrome da linfocitose infiltrativa difusa. Na *mo-noneurite múltipla de início tardio* e na *polirradiculopatia pro-gressiva*, o CMV lesa as células infectadas (macrófagos, células de Schwann, fibroblastos e endotélio), causando degenerações e necrose, com infiltração de polimorfonucleares. A *síndrome da linfocitose infiltrativa difusa*, entidade distinta entre as neuropatias associadas ao HIV que não deve ser confundida com linfoma de células T do nervo periférico, é uma das evidências mais importantes de associação direta entre replicação viral e neuropatia periférica associada ao HIV. Clínica e morfologicamente, a entidade caracterizase por polineuropatia axonal sensitivomotora associada a aumento volumétrico das parótidas, xerostomia e xeroftalmia, intensa infiltração de linfócitos T CD8+ nos nervos periféricos e infecção de macrófagos pelo HIV. A *neuropatia motora esclerose lateral amiotrófica-símile* em pacientes HIV positivos tem evolução rápida; alguns casos respondem à TARV, enquanto outros não.

Nos gânglios sensitivos e autonômicos, encontramse linfócitos, macrófagos e perda das células ganglionares. O HIV é detectado por PCR ou hibridação *in situ* mesmo na ausência de neuropatia sensitiva ou autonômica, indicando infecção precoce do gânglio. Os macrófagos expressam MHC I e II e citocinas próinflamatórias, inclusive TNFα, IL1 e IL6; nos gânglios encontrase também óxido nítrico. Bió psia da pele tornouse procedimento útil na avaliação das neuropatias associadas ao HIV. Redução da densidade das fibras nervosas, aumento da frequência de varicosidades e fragmentação das fibras são achados comuns quando se emprega o marcador panaxonal PGP 9.5, uma hidrolase ubiquitina neuronal.

Miopatias

Excluindose as atrofias neurogênicas, o envolvimento muscular em indivíduos infectados pelo HIV pode resultar em: (1) miopatia associada ao HIV, entidade que inclui os critérios para diagnóstico de polimiosite na maioria dos pacientes ou de miopatia nemalínica em alguns; (2) miopatia por zidovudina, uma miopatia mitocondrial reversível; (3) síndrome consuntiva e caquexia associada ao HIV.

▸ **Miopatia pelo HIV.** De início subagudo e progressão lenta, caracterizase por necrose de fibras muscula res, inflamação endomisial (polimiosite) e, raramente, corpos nemalínicos. Esta condição pode surgir em qualquer estágio da infecção e, em alguns pacientes, representa a primeira manifestação da doença. Com a maior sobrevida dos pacientes, a prevalência da miopatia pelo HIV tem aumentado.

Estudos imunopatológicos mostram que antígeno do HIV é detectável apenas nas células mononucleadas intersticiais, não nas fibras muscula res. Linfócitos T CD8+ e macrófagos invadem ou se aproximam das células muscula res que expressam MHC I no primeiro estágio da destruição das células muscula res. Os aspectos imunitários da polimiosite pelo HIV são semelhantes aos da polimiosite idiopática, sugerindo que o HIV pode disparar o distúrbio imunitário que leva ao desenvolvimento de polimiosite, possivelmente mediada por citocinas e IFNγ. Por outro lado, soroconversão pode estar associada a mialgia e mioglobinúria, sugerindo que o HIV pode invadir fibras muscula res na fase precoce da infecção. Os achados clínicos e laboratoriais são semelhantes aos da polimiosite, podendo desenvolverse também uma miopatia de cinturas subaguda.

▸ **Miopatia por zidovudina.** É uma miopatia mitocondrial tóxica reversível em pacientes que receberam altas doses cumulativas do medicamento (acima de 250 mg/dia durante mais de 200 dias). A zidovudina inibe a enzima mitocondrial DNA polimerase, levando à depleção do DNA na matriz mitocondrial, com consequente proliferação mitocondrial compensatória. Observamse "fibras AZT", expressão criada em 1994 para designar fibras *ragged red* atróficas com aumento da atividade da succinildesidrogenase e alterações miofibrilares (perda de miofilamentos espessos, formação de corpos citoplasmáticos e deficiência da enzima citocromo oxidase C). Alterações mitocondriais podem coexistir com alterações inflamatórias. Os pacientes apresentam elevação da creatinocinase (CK), fraqueza muscular e mialgia (como na miopatia pelo HIV), predominantemente em coxas e panturrilhas, que pioram com exercício, parecem estar relacionadas com a dose e a duração do uso (normalmente após 2 meses) e melhoram com a suspensão do uso do medicamento.

▸ **Síndrome consuntiva do HIV.** Caracterizase por fadiga extrema, perda de massa muscular com nível normal de CK e fraqueza muscular proximal discreta, que é desproporcional à perda da massa muscular. A bió psia mostra atrofia intensa de fibras tipo II, que pode estar relacionada com rápida perda de peso, desnutrição ou efeito remoto de alguma neoplasia maligna.

Sistema digestivo

O comprometimento gastrointestinal em in di víduos infectados pelo HIV/AIDS contribui para a morbi/mortalidade desses pacientes. O HIV está implicado como causa de algumas úlceras esofágicas crônicas, quando não se detecta nenhum outro agente etiológico. O HIV é demonstrado em *úlceras esofágicas idiopáticas crônicas* pela imunohistoquímica e por técnicas de biologia molecular, sugerindo que o vírus seja o responsável por tais lesões. As ulceras, únicas ou múltiplas, são bem circunscritas e localizamse principalmente no esôfago médio, seguido do inferior. Histologicamente, são representadas por tecido de granulação contendo infiltrado inflamatório misto. No estômago, pacientes infectados pelo HIV apresentam, com frequência, alterações como gastrite crônica. Diarreia é a manifestação gastrointestinal mais frequente em indivíduos infectados pelo HIV. Embora exista controvérsia quanto à ação direta do HIV nos enterócitos, nessa forma de enteropatia, denominada *enteropatia pelo HIV*, a ação do vírus nos linfócitos T pode explicar as alterações morfológicas; pode também alterar a função e a arquitetura dos enterócitos, contribuindo para ruptura da barreira epitelial e migração bacteriana da luz intestinal. Tanto no intestino delgado quanto no grosso, as alterações inflamatórias são semelhantes, sendo que no delgado destacamse hipotrofia das vilosidades, hipertrofia das criptas e aumento de enterócitos em apoptose.

O fígado é comprometido frequentemente na infecção pelo HIV. O vírus é encontrado em células de Kupffer, hepatócitos e células sinusoidais, embora não haja evidência de lesão do tipo "hepatite pelo HIV". Em crianças, tem sido descrita a hepatite de células gigantes, que se associa a colestase e infiltrado linfocitário difuso. Apoptose de hepatócitos, desen cadea da pelo HIV e a ação deste em células estreladas, induz fibrose, que se instala de forma mais rápida e intensa em alguns pacientes. O comprometimento do fígado resulta também da interação de outros fatores, como alterações na resposta imunitária. A bió psia hepática contribui principalmente no diagnóstico das hepatites por drogas, virais e nas lesões expansivas, enquanto no diagnóstico de infecções sistêmicas seja menos sensível. Infiltrado inflamatório linfocitário portal e lobular, lesão do epitélio ductal por células inflamatórias, dilatação sinusoidal, hiperplasia e hipertrofia das células de Kupffer podem ser observadas. Esteatose hepática é multifatorial e tem como principais causas distúrbios metabólicos, infecção pelo vírus da hepatite C e lipodistrofia. O risco de pacientes infectados e não infectados desenvolverem doença hepática gordurosa não alcoó lica é semelhante. Entretanto, estudos demonstram que o HIV e a terapia antirretroviral podem contribuir para a sua ocorrência. A hipertensão portal tem sido descrita em pacientes monoinfectados que não apresentam outros fatores de risco para doença crônica. Hiperplasia nodular regenerativa e esclerose hepatoportal são causas desse tipo hipertensão portal não cirrótica. A doença venooclusiva traduzse por estenose e fibrose de veia centrolobular, dilatação e fibrose sinusoidal e alterações degenerativas hepatocitárias. O comprometimento das vias biliares intra e extrahepáticas pode resultar de lesões que se assemelham às encontradas na colangite esclerosante primária, com áreas de estreitamento e de dilatação das vias biliares, além de infecções bacterianas, virais e da síndrome do ducto biliar evanescente.

Rins

Dois quadros são descritos: (1) nefropatia (glomerulonefrite) associada ao HIV, que se manifesta por proteinúria maciça; (2) insuficiência renal aguda secundária a necrose tubular aguda, em geral relacionada com distúrbios hidroeletrolíticos, nefrotoxinas, sepse e instabilidade cardiocirculatória. Na nefropatia associada ao HIV, os rins apresentamse macroscopicamente normais ou aumentados, têm superfície lisa e parênquima pálido e podem conter pequenos cistos na junção corticomedular. À microscopia, encontramse esclerose segmentar e focal desde os estágios iniciais da doença e hiperplasia das células epiteliais dos glomérulos, com vacúolos citoplasmáticos e gotículas de reabsorção de proteínas; os capilares encontramse colabados. Com a evolução da doença, macrófagos contendo lipídeos acumu lamse nos capilares, os quais finalmente têm suas luzes obstruídas por alargamento da matriz mesangial e acúmulo de proteínas plasmáticas. As células tubulares sofrem degeneração e necrose, e as dos túbulos proximais perdem o aspecto usual de borda estriada. O interstício mostrase difusamente edemaciado e com infiltrado linfocitário discreto. A imunofluorescência mostra depósitos granulares de IgM e C3 em correspondência com as lesões segmentares e focais. Por hibridação *in situ*, foi demonstrado o HIV em células glomerulares e tubulares.

Algumas vezes, lesões renais determinam as primeiras manifestações da doença em crianças: hipoalbuminemia, proteinúria e edema. Histologicamente, há glomeruloesclerose segmentar focal e glomerulonefrite mesangial proliferativa. Depósitos de imunoglobulinas e complemento são vistos por imunofluorescência; a microscopia eletrônica demonstra material elétrondenso no mesângio.

Outros órgãos e sistemas

Nas **glândulas salivares**, principalmente na parótida, pode haver tumefação difusa, indolor, de uma ou ambas as glândulas, às vezes como primeiro sinal de infecção pelo HIV. A obstrução devese a aumento da quantidade de tecido linfoide normalmente existente nessas glândulas, o qual pode ser o primeiro alvo da infecção viral, como qualquer outro linfonodo periférico. As glândulas podem alcançar até 7 cm de tamanho, sendo às vezes difícil distinguir na superfície de corte o tecido linfoide do tecido glandular (ver lesão linfoepitelial benigna, Figura 30.60). Histologicamente, predomina o tecido linfoide com hiperplasia folicular exuberante e centros germinativos aumentados irregularmente. Observamse, também, cistos revestidos por epitélio infiltrado por pequenos linfócitos (lesão linfoepitelial).

Excetuandose neo pla sias e infecções, podese ter dois tipos de **lesões oculares** em pacientes com AIDS: (1) alterações microvasculares na retina, encontradas em 50 a 90% dos casos e representadas por pontos esbranquiçados com superfície flocular (cotonosos) ao exame de fundo de olho. Tais lesões, que podem regredir es pon ta nea men te, correspondem a espessamento da camada de fibras nervosas contendo estruturas hialinas (corpos citoides), que são tumefações axonais. Sua patogênese é incerta; (2) outras doenças neuroftalmológicas que incluem neurite, atrofia do nervo óptico e distúrbios da motilidade ocular e da visão.

A **tireoide** apresenta várias alterações, como diminuição do peso, modificações estruturais e degenerativas dos folículos e proliferação conjuntiva intersticial. Devido à hipercalcemia que se desenvolve em alguns pacientes, pode haver hiperplasia nodular de células C. Pode haver também a chamada tireoidite focal de histió citos claros (tireoidite do HIV/AIDS), presente em mais de 10% dos pacientes com AIDS, também observada em indivíduos infectados pelo HIV.

O **sistema osteo ar ticular** pode ser afetado na AIDS. As manifestações incluem artralgia, artrite possivelmente associada ao HIV, síndrome reumatoide e artrite reativa, embora não tenha sido estabelecido o papel do HIV em artropatias. As bió psias revelam sinovite crônica inespecífica, com infiltrado mononu clear.

■ Tratamento antirretroviral e evolução da infecção pelo HIV

A quimioprofilaxia de infecções (tuberculose e pneumocistose, entre outras) e a disponibilidade de fármacos antirretrovirais levaram a uma importante modificação na história natural da infecção pelo HIV. A introdução da terapia combinada de alta potência (*HAART*, de *highly active antiretroviral therapy,* ou *TARV,* de *terapia antirretroviral*) foi seguida de rápida diminuição na morbidade e na mortalidade. Em 1987 (quatro anos após a identificação do HIV como responsável pela AIDS), a zidovudina (AZT) foi aprovada nos EUA para tratamento da infecção. A partir daí, foram desenvolvidas várias formulações terapêuticas, e hoje mais de 20 medicamentos estão disponíveis para tratamento da infecção viral.

Os objetivos da terapia antirretroviral, além da redução da transmissão, são prevenir e/ou reverter a destruição imunitária, prevenir infecções e neo pla sias relacionadas com o HIV, aumentar a sobrevida e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Total ou parcialmente, esses objetivos vêm sendo atingidos com os medicamentos hoje disponíveis. Entretanto, o aumento da sobrevida dos indivíduos com infecção pelo HIV trouxe um grande número de novos problemas clínicos, que devem ser encarados pelos pacientes e pelos profissionais envolvidos. Tais problemas podem deverse a toxicidade medicamentosa ou a efeitos tardios da infecção pelo HIV não conhecidos antes da introdução da terapia antirretroviral no final do século 20. Antes de tudo, é importante destacar que os medicamentos atuam fundamentalmente nas etapas de replicação viral; por isso mesmo, erradicação viral e cura da infecção são objetivos ainda distantes. Outro obstáculo ao controle da infecção pelo HIV é a resistência do vírus aos medicamentos. Mutações no genoma do HIV são geradas com frequência muito elevada, podendo algumas delas determinar resistência aos medicamentos. A seleção de vírus resistentes, principalmente no contexto de baixa adesão ao tratamento, pode comprometer seriamente alternativas terapêuticas futuras.

O uso contínuo e prolongado de medicamentos gera efeitos colaterais, somando ao quadro clínico da infecção a toxicidade medicamentosa. Entre alguns efeitos, estão lesão da medula óssea pela zidovudina, pancreatite e neuropatia periférica associadas à estavudina e à didanosina. Os efeitos tóxicos mais temidos são a síndrome metabólica e certas alterações corpóreas. Na síndrome metabólica, encontramse hiperglicemia (por resistência à insulina), hiperlipidemia (aumento de triglicerídeos e da fração LDL do colesterol) e acidose lática, entre outras. As alterações corporais estão associadas à redistribuição de gorduras (conhecida como lipodistrofia); as mais comuns são desenvolvimento de giba, aumento das mamas, atrofia facial, aumento do volume abdominal e perda de gordura nos membros, com realce do desenho vascular. O conhecimento da associação de algumas dessas manifestações tóxicas com alguns medicamentos levou a mudanças nas orientações terapêuticas. Medicamentos que faziam parte dos esquemas antirretrovirais no início da terapia, como a estavudina, hoje não mais são usados. As consequências a longo prazo da infecção pelo HIV e a potencial interação com a toxicidade do uso prolongado desses novos medicamentos não são totalmente conhecidas. O aumento de eventos cardíacos e cerebrovasculares, assim como a elevada frequência de neopla sias classicamente não associadas à infecção pelo HIV

observadas nos últimos anos, aponta para uma nova modificação no perfil dessa epidemia nos próximos anos.

Outro fato novo é a ocorrência da *síndrome de recupe ração imunitária*. A TARV suprime a replicação viral e pode restaurar os mecanismos da resposta imunitária. Este fato é comprovado pela redução de intercorrências infecciosas, pela elevação do número de linfócitos e pelo restabelecimento de respostas imunitárias contra alguns agentes infecciosos. Essa recuperação permite a suspensão da quimioprofilaxia primária e de terapias supressivas específicas. Com isso, a recuperação imunitária pode associarse ao aparecimento de manifestações atípicas de doenças infecciosas e doenças inflamatórias em alguns indivíduos. Tais manifestações enquadramse no que é conhecido como *síndrome de recupe ração imunitária* ou *síndrome de reconstituição imunitária*, muitas vezes de difícil diagnóstico diferencial com reativação das infecções. A síndrome é mais comum em indivíduos que iniciaram TARV com níveis baixos de linfócitos T CD4+ e que apresentam rápida elevação destes, e em geral ocorre nos primeiros meses após a introdução da terapia antirretroviral. As infecções mais encontradas na síndrome são causadas por micobactérias, *Cryptococcus neoformans*, citomegalovírus e vírus varicelazóster. Além da reintrodução de terapia específica, é comum indicarse a associação de corticosteroides até o controle das manifestações clínicas.

■ Patologia da AIDS na era da terapia antirretroviral

▸ **Sarcoma de Kaposi.** Com a introdução da terapia antirretroviral (TARV) em 1996, a frequência do SK diminuiu drasticamente em indivíduos infectados pelo HIV. Além disso, o curso clínico da doença também melhorou de forma acentuada. Ao promover a reconstituição da imunidade, a TARV tornou possível a estabilização ou completa remissão de tumores. Células infectadas pelo HHV8 de forma latente são eficientemente lisadas pelas células NK em indivíduos com resposta imunitária normal. Nos pacientes com AIDS em progressão para SK, as células NK estão significativamente reduzidas, o que impediria essa lise. Tem sido observado que a restauração dos níveis de células NK após tratamento com TARV em pacientes com SK e AIDS mostra regressão do tumor e depuração do HHV8 no sangue. Em contraste, em pacientes com lesões mais agressivas e sem resposta clínica há viremia persistente pelo HHV8 associada a redução de células NK.

▸ **Hansenía se.** Formas reacionais podem ser a primeira manifestação de hansenía se encontrada na síndrome de reconstituição imunitária associada à TARV.

▸ **Linfomas.** A incidência de linfoma não Hodgkin (LNH) na era préTARV era 60 a 200 vezes maior em pacientes com sorologia positiva para o HIV do que os negativos, tendo se verificado que a redução póstratamento era significativa para os linfomas difusos de grandes células B (LDGCB), incluindo os do SNC, mas não para o linfoma de Burkitt. Isto talvez se justifique pelo fato de que, ao se restabelecer o sistema imunitário, haveria redução de linfomas que surgem em in di víduos com número baixo de linfócitos T CD4+ (< $100/mm^3$), ao contrário do linfoma de Burkitt, que acomete indivíduos com linfócitos T CD4 > $200/mm^3$. Embora as manifestações clínicas em relação a estádio, presença de sintomas B, infiltração da medula óssea e *performance status* não se tenham modificado com o advento da TARV, houve significativa melhora na sobrevida dos pacientes, em par ticular no LDGCB. Os índices de remissão muitas vezes aproximamse daqueles dos pacientes com linfoma *de novo*.

▸ **Medula óssea.** O valor da biópsia de medula óssea diminuiu significativamente como método diagnóstico, principalmente na detecção de infecções em pacientes HIV+ em uso de TARV por mais de três meses consecutivos. Por outro lado, não houve diferença na incidência de mielodisplasia pelo HIV nesse grupo de indivíduos.

▸ **Sistema nervoso central.** Por suprimir a replicação viral e restaurar o sistema imunitário, a TARV modifica a resposta imunoinflamatória no SNC e possibilita novas complicações relacionadas com o HIV e com outros agentes infecciosos. Apesar da redução da encefalite pelo HIV e de demência grave de 20% na era préTARV para cerca de 2% após o seu uso, as formas menos graves de distúrbio neurocognitivo associado ao HIV ainda persistem com frequência elevada. Interrupção da TARV, por outro lado, pode associarse a replicação do vírus no liquor, lesão neuronal e agravamento do transtorno neurocognitivo. Em indivíduos com carga viral não detectável, existe replicação viral no liquor, indicando persistência do vírus no SNC e possibilidade de replicação continuada, mesmo intermitente, contribuindo para a manutenção e o agravamento do transtorno neurocognitivo. Replicação viral associase a resistência do HIV à TARV por mutações no genoma viral. Outro possível mecanismo de manutenção e/ou progressão de distúrbio cognitivo é a ativação do sistema imunitário por aumento da translocação bacteriana no trato gastrointestinal por depleção do tecido linfoide associado ao intestino (incluindo bactérias patogênicas), resultando em níveis elevados de monócitos circulantes ativados e infectados pelo HIV, potencialmente capazes de transpor a barreira hematoencefálica. Em crianças, o uso da TARV reduziu em 50% o risco de desenvolver encefalopatia progressiva pelo HIV.

Em países desenvolvidos, a introdução da TARV resultou em redução na frequência de infecções oportunistas no SNC de 13,1 casos por 1.000 pacientes/ano em 1996/1997 para 1,0 caso por 1.000 pacientes/ano em 2006/2007. Houve diminuição de toxoplasmose, criptococose, citomegalovirose, leucoencefalopatia multifocal progressiva e linfoma e, devido à recupe ração do sistema imunitário e ao tratamento específico, aumento do número de lesões cicatrizadas ou em vias de cicatrização, em que os agentes não são mais encontrados, par ticular mente na toxoplasmose. Nos países em desenvolvimento, como o Brasil, houve também redução de algumas infecções, como toxoplasmose e citomegalovirose, mas outras, como criptococose, leucoencefalopatia multifocal progressiva e tuberculose, além de linfoma, sofreram pouca alteração após o uso da TARV.

Estudo recente envolvendo 284 pacientes com AIDS necropsiados no Brasil mostrou que a sobrevida média foi de 11,2, 25,8 e 49,1 meses, respectivamente, nos pacientes que não receberam tratamento antirretroviral, nos que receberam algum tipo de tratamento antirretroviral (incluindo TARV) por menos de três meses e naqueles sob TARV por três meses ou mais.

Embora o número de casos da chamada *síndrome de re-constituição imunitária* no SNC represente apenas pequena fração (cerca de 1%, comparada a 3 a 39% do total de casos da síndrome em pacientes submetidos à TARV), ela representa uma importante causa de morbidade e mortalidade na AIDS. No SNC, na grande maioria dos casos a síndrome surge no contexto de uma infecção oportunista: (a) diagnosticada antes de se iniciar a TARV, com agravamento da mesma após o início do tratamento; (b) reconhecida após o início da TARV e reconstituição do sistema imunitário. No SNC, a síndrome aparece em 15 a 25% dos casos de infecções oportunistas, sendo mais encontrada com *Cryptococcus neoformans*, *vírus JC* e *Mycobacterium tuberculosis*.

O quadro microscópico visto na síndrome de reconstituição imunitária caracterizase por intenso infiltrado inflamatório de linfócitos T CD8+, perivascular e no parênquima, consistente com encefalite, associado a escassa ou nenhuma infiltração de linfócitos T CD4+, apesar do aumento do número de linfócitos T CD4+ no sangue periférico induzido pela TARV (Figura 33.20). Em algumas infecções oportunistas, a reação inflamatória na reconstituição do sistema imunitário é algo distinta e caracterizada por granulomas, como ocorre em algumas infecções fúngicas e na tuberculose, resultando em criptococomas e tuberculomas. Quadro morfológico similar é observado na encefalite/leucoencefalopatia pelo HIV associada à síndrome de reconstituição imunitária. Encontramse focos de necrose, intenso infiltrado de linfócitos T CD8+ na leptomeninge, em torno de vasos e no parênquima, além de células gigantes multinucleadas, nódulos microgliais, ativação microglial, desmielinização, gliose e alta carga viral evidenciada por PCR.

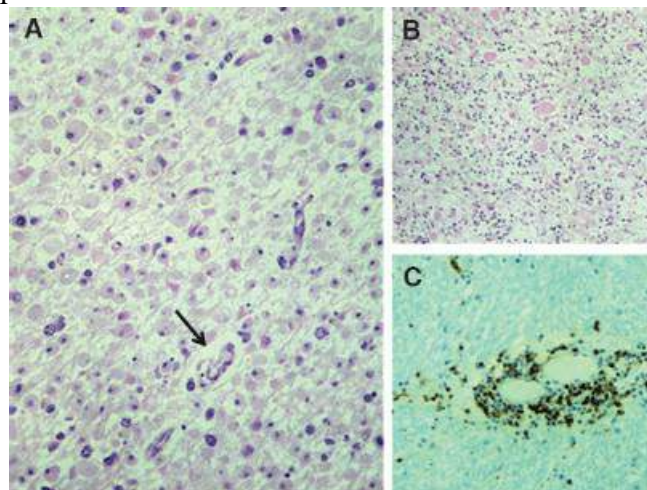



Figura 33.20 Leucoencefalopatia multifocal invasiva. **A.** Caso não tratado pela TARV, com infiltrado por numerosos macrófagos, mas sem outros leucócitos; espaço perivascular (*seta*). **B.** Caso tratado pela TARV com síndrome inflamatória de reconstituição imunitária. Intenso infiltrado inflamatório no tecido nervoso, perivascular. **C.** Imuno-histoquí mica para demonstrar infiltrado rico em linfocitos CD8+.

Conforme o aparecimento da sintomatologia clínica ocorra antes de um ano ou após um a 10 anos depois do início da TARV, a síndrome de reconstituição imunitária no SNC pode ser aguda ou crônica. A patogênese proposta é lesão te ci dual relacionada com a reconstituição do sistema imunitário direcionada ao HIV residual no SNC, com liberação persistente da proteí na Tat viral a partir de células infectadas pelo HIV ou com formação de autoantígenos. Raramente, pode haver leucoencefalopatia inflamatória tumefativa fulminante associada à TARV na ausência de infecção oportunista, que se caracteriza por edema cerebral, herniações, infiltrado inflamatório de linfócitos CD8+ perivascular e astrocitose reativa na substância branca, alterações essas atribuí das à exposição de autoantígenos frente à rápida recupe ração do sistema imunitário. Em síntese, apesar de a TARV ter reduzido a frequência de várias infecções oportunistas e aumentado a sobrevida e a qualidade de vida dos pacientes com AIDS, surgiram novos problemas, como persistência do vírus associada a episódios de replicação viral, resistência do HIV à TARV por mutações no genoma viral e reconstituição do sistema imunitário, que continua representando importante causa de morbidade e mor talidade no SNC.

A maior sobrevida dos pacientes com AIDS em uso de TARV aumentou o número de indivíduos HIV+ adultos e idosos. Estimase que, em 2015, metade da população HIV+ nos Estados Unidos seja constituí da por pessoas com mais de 50 anos de idade, fenômeno que tende a se repetir nos demais países desenvolvidos e, em menor escala, nos países em desenvolvimento. Tal fato traz três consequências para o SNC: (1) aumento do tempo de exposição do tecido nervoso ao HIV, por o mesmo continuar sendo reservatório viral; (2) idade mais avançada quando da soroconversão ou quando do diagnóstico (p. ex., com mais de 50 anos de idade) é forte fator de risco para o aparecimento do distúrbio neurocognitivo associado ao HIV; (3) risco aumentado de doenças neurodegenerativas, o que pode dificultar a avaliação do distúrbio neurocognitivo em idosos HIV positivos. Mesmo com a TARV, porém, cerca de 35 a 50% dos indivíduos HIV+ com mais de 50 anos de idade são afetados por distúrbios neurocognitivos associados ao HIV. Em indivíduos HIV+, déficits persistentes de atenção e na capacidade

visuoespacial foram observados mais em pessoas acima de 50 anos de idade do que em indivíduos com menos de 40 anos de idade, impactando negativamente atividades quotidianas (p. ex., dirigir veí culo). Entre os fatores propostos para explicar esse quadro, estão: (a) persistência de inflamação no SNC mediada por monócitos/macrófagos/micróglia ativados; (b) doença cerebrovascular (p. ex., aterosclerose), favorecida por vários fatores de risco, como o próprio HIV (via ativação do sistema imunitário, estado de hipercoagulabilidade), diabetes melito e uso de inibidores de protease; (c) baixa reserva cognitiva, ou seja, comprometimento da capacidade de manter cognição a despeito de lesão cerebral (a reserva cognitiva é usualmente desenvolvida e/ou fortalecida ao longo da vida pela maior escolaridade, habilidade intelectual e atividade física regular).

▸ **Sistema nervoso periférico.** Como descrito no tópico *Neuropatias periféricas*, a PSDHIV continua a ser o subtipo mais comum de neuropatia associada ao HIV na era pósTARV, a qual está relacionada com a maior sobrevida e envelhecimento dos pacientes HIV+ e com os efeitos tóxicos da terapia antirretroviral. Polineuropatia desmielinizante inflamatória resultando em síndrome de GuillainBarré tem sido relatada após uso da TARV, relacionada com a reconstituição do sistema imunitário e liberação no endoneuro de citocinas produzidas por linfócitos T ativados.

▸ **Fígado.** Vários medicamentos podem lesar o fígado, por toxicidade direta aos hepatócitos, esteatose e esteatohepatite. Raramente, pode surgir hepatite fulminante. Com o controle do distúrbio imunitário secundário à TARV e o prolongamento da vida, as manifestações clínicas das lesões provocadas pelos vírus B e C passaram a ter destacada importância pela frequência de coinfecção com o HIV. A síndrome do ducto biliar evanescente foi descrita em associação com a nevirapina.

▸ **Pâncreas.** Pancreatite aguda medicamentosa é mais comum em pacientes com HIV/AIDS do que na população em geral. Os medicamentos antirretrovirais, como os inibidores da transcritase reversa (didanosina e estavudina) e, mais raramente, os inibidores das proteases, além de substâncias usadas para prevenir ou tratar infecções oportunísticas, podem causar pancreatite aguda.

▸ **Globo ocular.** Após a introdução da TARV, observaramse quadros de uveí te anterior, vitrite e edema cistoide da mácula em pacientes com retinite por CMV cicatrizada. Admitese que se deva à recuperação imunitária, causando reação contra antígenos do CMV na retina e processo inflamatório intraocular. Alguns medicamentos utilizados no tratamento da AIDS podem causar alterações oftalmológicas.

▸ Leitura complementar

BASÍLIO DE OLIVEIRA, CA. *ATLAIDS – Atlas de Patologia da AIDS*. Rio de Janeiro: Atheneu, 2005.

BRASIL. Ministério da Saúde. SecretariaExecutiva. Recomendações para o manejo da coinfecção TBHIV em serviços de atenção especializada a pessoas vivendo com HIV/AIDS/Ministério da Saúde. SecretariaExecutiva – Brasília: Ministério da Saúde, 2013.

BECK, JM, ROSEN, MJ, PEAVY, HH. Pulmonary complications of HIV infection. Report of the Fourth NHLBI workshop. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, *164*:21206, 2001.

BOWER, M, PALMIERI, C *et al*. AIDSrelated malignancies: changing epidemiology and the impact of highly active antiretroviral therapy. *Curr Opin Infect Dis, 19*:149, 2006.

CAO, H, WALKER, BD. Immunopathogenesis of HIV1 infection. *Clinics in Dermatology,* 18:40110, 2000.

CHEN, MF, GILL, AJ, KOLSON, DL. Neuropathogenesis of HIVassociated neurocognitive disorders: roles for immune activation, HIV blipping and viral tropism. *Curr Opin HIV AIDS 9*:55964, 2014.

CHIRIBOGA, CA, FLEISHMAN, S, CHAMPION, S, GAYEROBINSON, L, ABRAMS, EJ. Incidence and prevalence of HIV encephalopathy in children with HIV infection receiving highly antiretroviral therapy (HAART). *J. Pediatr.*, *146*:4027, 2005.

CHRUSCIAKTALHARI, A, RIBEIRORODRIGUES, R *et al*. Tegumentary leishmaniasis as the cause of immune reconstitution inflammatory syndrome in a patient coinfected with human immunodeficiency vírus and Leishmania guyanensis. *Am J Trop Med Hyg*, 81:55964, 2009.

CRANE M, ISER D, LEWIN SR. Human immunodeficiency virus infection and the liver. World J Hepatol 4(3): 9198, 2012.

GONZALEZ, AS, TALAL, AH. Hepatitis C virus in human immunodeficiency virusinfected in di vi duals: an emerging comorbidity with significant implications. *Sem. Liv. Dis.*, *23*:14266, 2003.

GOLBUS, JR, GALLAGHER G, BLACKBURN, G, CINTI, S. Polyneuropathy associated with the diffuse infiltrative lymphocytosis syndrome. J Int Assoc Physicians AIDS Care 11:2236, 2012.

GRAY, F, KEOHANE, C. The neuropathology of HIV infection in the era of Highly Active Antiretroviral Therapy (HAART). *Brain Pathol.*, 13:7983, 2003.

GRAY, LR, ROCHE, M, FLYNN, JK *et al.*Is the central nervous system a reservoir of HIV1? *Curr Opin HIV AIDS, 9*:5528, 2014.

GUARNER J, BRANDT ME. Histopathologic diagnosis of fungal infections in the 21st Century. Clin Microbiol Rev. 24(2): 247280, 2011.

GULLEY, ML, GLASER, SL, CRAIG, FE *et al.* Guidelines for interpreting EBER in situ hybridization and LMP1 immunohistochemical tests for detecting EpsteinBarr Virus in Hodgkin Lymphoma. Am J Clin Pathol. 117(2): 25967, 2002.

GUTIERREZGALHARDO, MC, VALLE, AC *et al*. Disseminated sporotrichosis as a manifestation of immune reconstitution

inflammatory syndrome. *Micoses, 53*:7880, 2010.
HAUSERMANN, P, KHANNA, N *et al*. Cutaneous plasmablastic lymphoma in an HIVpositive male: an unrecognized cutaneous manifestation. *Dermatology, 208*:28790, 2004.
HELLMUTH, J, MILANINI, B, VALCOUR, V. Interactions between ageing and NeuroAIDS. *Curr Opin HIV AIDS, 9*:52732, 2014.
JOHNSON, TP, NATH, A. New insights into immune reconstitution inflammatory syndrome of the central nervous system. *Curr Opin HIV AIDS, 9*:5728, 2014.
JOSHI, VV. Pathology of acquired immunodeficiency syndrome in children. *In*: JOSHI, VV. *Common Problems in Pediatric Pathology*. Nova York: IgakuShoin Ltd., 1994.
KAKU, M, SIMPSON, DM. HIV neuropathy. *Curr Opin HIV AIDS, 9*:5216, 2014.
KNOWLES, D, CHADBURN, A. Lymphadenopathy and the lymphoid neoplasm associated with the acquired immune deficiency syndrome. *In*: KNOWLES, D. *Neoplastic Hematopathology*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001.
LANGFORD, TD, LETENDRE, SL, LARREA, GJ, MASLIAH, E. Changing patterns in the neuropathogenesis of HIV during the HAART era. *Brain Pa-thol.*, *13*:195210, 2003.
Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância Sanitária, Departamento de DST, AIDS e Hepatites virais 2013: disponível em http://www.aids.gov.br/sites/default/files/anexos/publicacao/2013/55559/_p_boletim_2013_internet_pdf_p__51315.pdf
MAIA DCC, AGONIO B, MONTE RL, ARAÚJO JR, CORDEIROSANTOS M. Extrapulmonary manifestations of paracoccidioidomycosis associated with acquired immunodeficiency syndrome: a case report. An Bras Dermatol 89(1):1503, 2014.
MORRIS, A, KINGSLEY, LA, GRONER, G *et al.* Prevalence and clinical predictors of Pneumocystis colonization among HIVinfected men. *AIDS*, *18*:7938, 2004.
MURAHWA, AT, MUCHEMWA, FC, DURI, K *et al.* Presence of Betapapillomavirus in Kaposi Sarcoma lesions. J Med Virol.2014 Apr 7.doi: 10.1002/ jmv.23944
PATEL, K, MING, X *et al*. THE International Maternal Pediatric Adolescent AIDS Clinical Trials 219/219C STUDY TEAM. Impact of HAART and CNSpenetrating antiretroviral regimens on HIV encephalopathy among perinatally infected children and adolescents. *AIDS, 23*:1893901, 2009.
PNDSTAIDS 2004: Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância Sanitária, Programa Nacional de DSTAIDS: Boletim Epidemiológico DSTAIDS, Ano 1, n.º 1, 1ª a 26ª semanas epidemiológicas, 2004 – disponível em http://www.aids.gov.br/final/dados/BOLETIM2.pdf
POST, MJD, THURNHER, MM, CLIFFORD, DB *et al.* CNSimmune reconstitution inflammatory syndrome in the setting of HIV infection, Part 1: Overview and discussion of progressive multifocal leukoencephalopathyimmune reconstitution inflammatory syndrome and cryptococcalimmune reconstitution inflammatory syndrome. *AJNR Am J Neuroradiol*, *34*:1297307, 2013.
POST, MJD, THURNHER, MM, CLIFFORD, DB *et al.* CNSimmune reconstitution inflammatory syndrome in the setting of HIV infection, Part 2: Discussion of neuroimmune reconstitution inflammatory syndrome with and without other pathogens. *AJNR Am J Neuroradiol*, *34*:130818, 2013.
PRICE, JC, THIO, CL. Liver Disease in the HIVInfected Individual. *Clin Gas-troenterol Hepatol, 8(12)*: 1002–1012, 2010.
PROCOP, GW, WILSON, M. Infectious disease pathology. *Clin Infect Dis* 1; 32(11):1589601, 2001.
RAMDIAL, PK. Dermatopathological challenges in the human immunodeficiency vírus and acquired immunodeficiency syndrome era. *Histopathology, 56*:3956, 2010.
RESINO, S, BELLON, JM, RAMOS, JT *et al*. Impact of highly active antiretroviral therapy on CD41 T cells and viral load of children with AIDS: a populationbased study. *AIDS Res. Hum. Retroviruses*, *20*:92731, 2004.
ROTTERDAM, H, TSANG, P. Gastrointestinal disease in the immunocompromised patiens. *Hum. Pathol.*, *25*:112340, 1994.
SHAPSHAK, P, KANGUEANE, P, FUJIMURA, RK *et al.* Editorial NeuroAIDS review. *AIDS, 25*:12341, 2011.
SILVA, A, RODRIGUES, BSC, MICHELETTI, AMR *et al*. Neuropathology of AIDS: an autopsy review of 284 cases from Brazil comparing the findings pre and postHAART (Highly Active Antiretroviral Therapy) and pre and postmortem correlation. *AIDS Res Treat, 2012*:186850, 2012. doi:10.1155/2012/186850.
STEVENSON, M. HIV1 pathogenesis. *Nat. Med.*, *9*:85360, 2003.
SUANKRATAY, C, THIANSUKHON, E, NILARANTANAKUL, V *et al*. Disseminated infection caused by a novel species of *Microsporidi-um*, Thailand. Emerg Infect Dis. 2012 Feb; 18(2):3024. doi: 10.3201/ eid1802.111319.
SULKOWSKI, MS, THOAS, DL, CHAISSON, RE *et al.* Hepatotoxicity associated with antiretroviral therapy in adults infected with human immunodeficiency virus and the role of hepatitis C or B virus infection. *JAMA*, *283*:7480, 2000.
SWERDLOW, SH, CAMPO, E, HÁRRIS, NL *et al. WHO Classification of Tumors of the Haematopoietic and Lymphoid Tissues*. Lyon: IARC Press, 2008.
TAN, IL, SMITH, BR, VON GELDERN, G, MATEEN, FJ, MCARTHUR, JC. HIVassociated opportunistic infections of the CNS. *Lancet Neurol, 11*:60517, 2012.

THIO, C. Hepatitis B in the human immunodeficiency virusinfected patients: epidemiology, natural history and treatment. *Sem. Liv. Dis.*, *23*:14266, 2003.

TROPE, BM, LENZI, MER. Infecção pelo HIV. *In*: Fundamentos de Dermatologia. RAMOSESILVA, M, CASTRO, MCR. Rio de Janeiro, Editora Atheneu, 2009. p. 100327.

UNAIDS 2014: The Gap Report – disponível em http://www.unaids.org/en/media/unaids/contentassets/documents/unaidspublication/2014/UNAIDS_Gap_report_en.pdf

VALLE, HA. Síndrome de Imunodeficiência Adquirida (AIDS): Anatomia Patológica e Proposta Metodológica para Avaliação de Lesões em Conjuntos de Órgãos. Tese de Doutorado. Fundação Oswaldo Cruz (FIOCRUZ), Rio de Janeiro, 2002, 199p.

WILMSHURST, JM, DONALD, KA, ELEY, B. Update on the key developments on the neurologic complications in children infected with HIV. *Curr Opin HIV AIDS, 9*:5338, 2014.

WOLFF, AJ, O'DONNELL, AE. Pulmonary manifestations of HIV infection in the era of highly active antiretroviral therapy. *Chest*, *120*:188893, 2001.

Doenças Tropicais

Doença de Chagas

Cláudia Martins Carneiro ■ Maria de Lourdes Higuchi ■ Sheila Jorge Adad ■ Marta de Lana ■ João Carlos Pinto Dias

A doença de Chagas (DC), zoonose causada pelo protozoário *Trypanosoma cruzi*, é encontrada desde o sul dos EUA até a província de Chubut, na Patagônia Argentina. Com o uso de técnicas moleculares em múmias, constatou-se que o parasito estava presente em habitantes primitivos das Américas antes da descoberta destas. A infecção em humanos, em forma de antropozoonose, resulta na doença de Chagas. No início, a distribuição da DC coincidiu com o processo de domiciliação de algumas espécies do inseto vetor; mais tarde, surgiram outros mecanismos de transmissão, particularmente a congênita e a transfusional.

Em virtude de suas altas prevalência, morbidade e mortalidade, a DC constitui um dos mais graves problemas médicos e sociais das Américas do Sul e Central e do México. Com o aumento da emigração de latino-americanos para os EUA, União Europeia, Canadá e Japão, cresceu o número de pacientes infectados que vivem nesses países, o que possibilitou ainda a continuidade da transmissão por mecanismos independentes do vetor (transmissão congênita, transfusão sanguínea, transplantes de órgãos e uso compartilhado de seringas). O número de indivíduos infectados nos países não endêmicos ainda não é conhecido. Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), estima-se a existência de aproximadamente 7 a 8 milhões de indivíduos infectados pelo parasito na América Latina, com incidência anual de 50.000 novos casos e 10.000 mortes/ano em decorrência de danos irreversíveis ao coração e ao trato digestivo, além de 25 milhões de pessoas vivendo em áreas de risco.

No Brasil, graças às bem-sucedidas medidas de controle da transmissão vetorial e da regulamentação do uso de sangue e de hemoderivados (controle sorológico de doadores em bancos de sangue, com cobertura de 99%), houve drástica redução na transmissão da DC. Em paralelo, ocorreu intensa migração rural-urbana de populações humanas, reduzindo o risco de transmissão. No início da década de 1980, havia cerca de 100.000 casos novos/ano de infecção chagásica; hoje, estima-se incidência anual de 50.000 casos. Concomitantemente, os registros de óbitos e de internações hospitalares vêm indicando números decrescentes da doença. Contudo, sendo o processo infeccioso estacionário ou de evolução lenta e progressiva, muitos indivíduos ainda continuarão infectados pelo *T. cruzi* nos próximos anos, a não ser que se consiga tratamento específico eficiente para a fase crônica da doença.

Dados de 1993 do Banco Mundial indicam que o ônus social associado à DC, medido em anos de vida perdidos e ajustados em função da incapacidade para o trabalho, é significativamente maior do que o produzido por todas as outras doenças tropicais prevalentes nas Américas. Comparativamente com outras doenças transmissíveis endêmicas na América Latina, o peso relativo da DC, em 1993, só era superado por doenças diarreicas, infecções respiratórias e síndrome da imunodeficiência adquirida. Estimativas atuais indicam redução superior a 60% nesse indicador para a DC, fruto do controle da transmissão e do melhor manejo médico e social das pessoas infectadas.

História natural

Na sua forma clássica, a infecção chagásica é adquirida por humanos por meio do contato com fezes ou urina de triatomíneos hematófagos infectados (*transmissão vetorial*). Nesse contexto, têm importância os triatomíneos que vivem no ambiente intradomiciliar, embora ela possa ser adquirida também no ambiente silvestre. Em inquérito triatomínico feito pelo Ministério da Saúde do Brasil, 17 espécies estavam presentes em domicílios. Cinco foram identificadas como responsáveis pela transmissão direta da doença a seres humanos: *Triatoma infestans*, *Panstrongylus megistus*, *Triatoma brasiliensis*, *Triatoma sordida* e *Triatoma pseudomaculata*. Algumas espécies adaptaram-se completamente aos domicílios em determinadas regiões e são altamentes antropofílicas, como o *T. infestans*, nos países do Cone Sul da América (responsável por 85% dos casos), e o *Rhodnius prolixus* e *Triatoma dimidiata*, em muitos países da América Central. O indivíduo contamina-se por contato de dejeções do inseto infectado pelo *T. cruzi* com mucosas ou com pele lesada.

Em áreas endêmicas, a transfusão de sangue é a segunda mais importante forma de transmissão do parasito, sendo que em zonas não endêmicas a *via transfusional* é o principal meio pelo qual ocorre a infecção humana. Em cada unidade de sangue de chagásico transfundido, estima-se risco de infecção entre 13 e 25%.

A terceira via mais importante de transmissão da infecção humana é a *congênita*, a qual ocorre sobretudo após o terceiro mês de gestação. Há diferenças geográficas sobre a frequência com que transmissão se dá por essa via, como será comentado adiante.

Outras formas de transmissão parecem muito menos comuns. São descritos casos de *transmissão acidental* (laboratórios, centros cirúrgicos etc.), por *transplante de órgãos* (rins, coração, medula óssea), por *via oral* (ingestão de alimentos contaminados, leite materno), pelo *coito* e até, talvez, por *vetores que não os triatomíneos*. Tais mecanismos de transmissão

em geral só ocorrem de modo esporádico e têm pouca importância epidemiológica. Exceção deve ser feita às diversas microepidemias de DC aguda, devidas provavelmente à transmissão oral por meio da contaminação de alimentos (garapa, açaí).

No Brasil, após controle da infecção vetorial e transfusional, a infecção por via oral tornou-se a mais importante forma de transmissão da doença de Chagas em diversas regiões, em especial na Amazônia brasileira. Durante o período de 2000-2010, mais de 1.000 casos agudos foram relatados no Brasil, em 138 focos, sendo a maioria registrada nessa região. Desses, 776 (71%) foram atribuídos à ingestão de alimentos e bebidas contaminadas. Esses casos têm sido diagnosticados, de modo geral, a partir do exame de gota espessa feito rotineiramente para o diagnóstico de malária. Em função do aumento da frequência do número de casos de transmissão oral decorrentes do extrativismo na região amazônica, o Ministério da Saúde estabeleceu um programa de treinamento dos técnicos laboratoristas para identificarem na mesma lâmina as diferentes espécies de plasmódios e o *T. cruzi*.

De acordo com a forma de transmissão do *T. cruzi*, a DC pode ser *adquirida* ou *congênita*; sua história natural está esquematizada na Figura 34.1. Após período de incubação que varia de quatro a 10 dias nos casos de transmissão vetorial e de 20 a 40 dias ou mais nos de contaminação por transfusão de sangue, segue-se uma *fase aguda*. Esta pode ser *sintomática* (casos clássicos, detectados sobretudo em crianças de baixa idade) ou, o que é muito mais comum, *assintomática* (que ocorre em todas as idades). Segundo estudos de campo, os fatores que determinam o aparecimento das formas sintomáticas ou assintomáticas estão relacionados com o estado imunitário do hospedeiro e com sua idade, sendo mais aparentes e mais graves em indivíduos abaixo de quatro anos de idade.

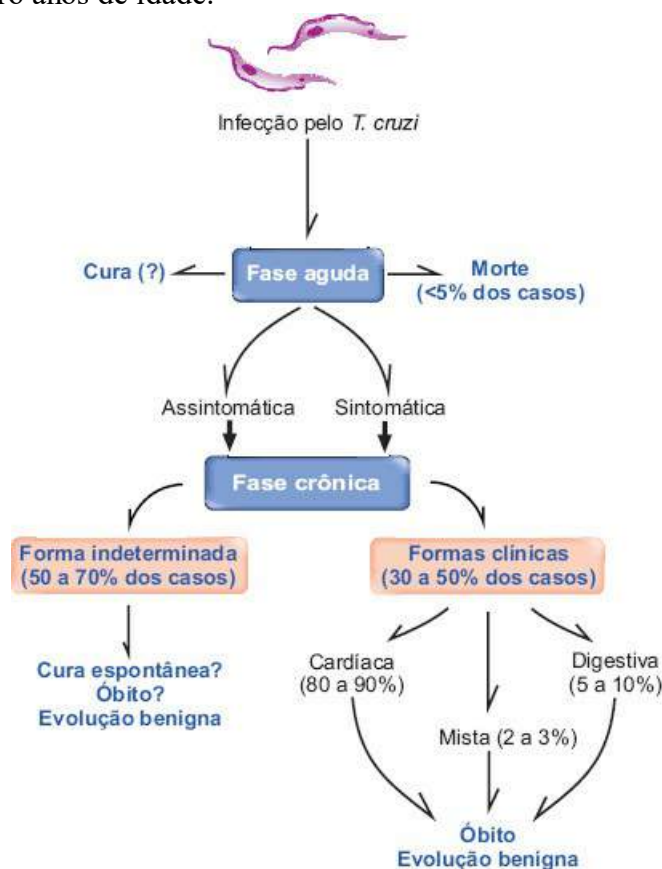



Figura 34.1 História natural da infecção pelo *T. cruzi*.

A *fase aguda* sintomática caracteriza-se por parasitemia elevada, intenso parasitismo tecidual, manifestações de toxemia, processo inflamatório intenso e quadro clínico variável. Nos casos de transmissão vetorial, podem surgir sinais de porta de entrada (reação inflamatória) na pele ou em mucosas, sendo mais chamativo o *sinal de Romaña* (complexo oftalmolinfonodal). Nessa fase, predominam os fatores diretamente relacionados com o *T. cruzi* e com a resposta imediata do hospedeiro. Antes da introdução do tratamento específico contra o *T. cruzi*, óbito ocorria em 2 a 10% dos casos agudos, particularmente em crianças. Hoje, a taxa de mortalidade sofreu acentuada redução e praticamente não ocorrem mortes nos casos de DC aguda quando convenientemente tratados. Há dúvidas sobre a possibilidade de haver cura espontânea nessa fase da DC.

Nos casos de transmissão por via oral, os sinais e sintomas clínicos da doença de Chagas aguda, embora semelhantes aos da doença transmitida pelo vetor, apresentam algumas peculiaridades, como o encontro de exantema maculopapular ou petequial, eritema nodoso, derrame pericárdico, derrame pleural e icterícia, mais frequentes do que na transmissão vetorial. Destaca-se ainda a alta taxa de mortalidade nas duas primeiras semanas após a infecção, estimada em 8 a 35% dos casos, superando a mortalidade encontrada na transmissão vetorial, causada principalmente por insuficiência cardíaca (miocardite aguda) ou meningoencefalite.

Nos casos não tratados, a fase aguda dura 10 a 60 dias. Com o passar dos dias ou das semanas, a sintomatologia regride,

o número de parasitos diminui na circulação (tornam-se raros) e a doença evolui para a *fase crônica*. Nesta, parecem importantes tanto o papel desempenhado pelo parasito como a resposta imunitária específica do hospedeiro.

Quase sempre, a fase crônica se instala como *forma indeterminada (FI)*, que se caracteriza por comprovação sorológica e/ou parasitológica da infecção, ausência de sinais e sintomas da doença e eletrocardiograma convencional e radiológico contrastado (esôfago e cólon) normais. Trata-se, portanto, de uma definição operacional, muito prática, tendo sido homologada por vários comitês de especialistas. A FI é a mais frequente de DC humana, acometendo, em áreas endêmicas, 50% dos infectados; tem prognóstico muito bom a médio e longo prazo e, em 30 a 50% dos casos, persiste por toda a vida. Óbito é excepcional na FI.

A evolução da forma indeterminada para as formas crônicas *cardíaca*, *digestiva* ou *mista* ocorre, em geral, de maneira insidiosa, 10 a 20 anos após a fase aguda, em uma proporção de 2 a 3% de casos ao ano. Na maioria das vezes, as formas crônicas assumem comportamento benigno e de evolução lenta. Contudo, número significativo de pacientes graves, especialmente os que desenvolvem insuficiência cardíaca e/ou arritmias, evolui para o óbito.

Em raros casos, a fase aguda evolui diretamente para uma *forma subaguda*. Esta acomete geralmente adultos jovens, os quais desenvolvem grave cardiopatia com insuficiência cardíaca refratária, ocorrendo morte na maioria dos casos. Quadro semelhante ocorre em indivíduos adultos infectados, na fase crônica, que sofrem imunosupressão, principalmente pelo HIV.

Pertencendo à fase crônica, existem ainda duas outras formas: uma *nervosa* e outra *reativada*, que serão analisadas posteriormente.

Patogênese

Na DC são múltiplos os fatores patogenéticos, alguns inerentes ao parasito (moléculas de superfície, polimorfismo, tropismo, virulência, constituição antigênica e genética, número de parasitos introduzidos, reinfecção, seleção clonal que ocorre ao longo do tempo em infecções mistas ou policlonais) e outros relacionados ao hospedeiro (constituição genética, gênero, idade, etnia, resposta imunitária e estado nutricional). O parasito é classificado em seis grupos genéticos, denominados *T. cruzi* I a *T. cruzi* VI ou TcI a TcVI, nomenclatura estabelecida em 2009 pelo Consenso sobre Doença de Chagas.

Na Figura 34.2 estão representados os eventos a partir da interação *T. cruzi*-célula até os eventos finais. Após picada dos triatomíneos, formas tripomastigotas metacíclicas do *T. cruzi* liberadas nas fezes e na urina do inseto penetram ativamente em células do hospedeiro, através da conjuntiva, mucosa oral e soluções de continuidade na pele, caracterizando a transmissão vetorial. Formas tripomastigotas sanguíneas também penetram ativamente em células do hospedeiro nos casos de transmissão por transfusão sanguínea, congênita ou por acidentes de laboratório. Na transmissão associada a transplante de órgãos, deve-se considerar a reativação da infecção, que ocorre, sobretudo, pelo favorecimento da multiplicação de formas amastigotas e posterior liberação de formas tripomastigotas sanguíneas devido à imunossupressão induzida por medicamentos para evitar rejeição do enxerto. Atualmente, têm sido estudados os mecanismos envolvidos na transmissão oral, que ocorre principalmente pelas formas tripomastigotas metacíclicas presentes nos vetores, por serem estas as mais frequentemente envolvidas nesse processo de transmissão na região Amazônica.

A adesão e a penetração do parasito nas células do hospedeiro ocorrem por meio de inúmeros mecanismos, bastante complexos, que podem ser assim resumidos: (1) os parasitos apresentam, na sua membrana, lectinas capazes de interagir com resíduos de açúcar existentes na membrana da célula hospedeira; (2) o sistema proteolítico ativa moléculas na superfície parasitária, favorecendo maior adesão; (3) células do hospedeiro contêm uma glicoproteína que atua como ligante da lectina da membrana do parasito, atuando provavelmente pela via alternativa do complemento; (4) ácido siálico presente na superfície de células do hospedeiro tem papel importante na internalização do parasito.

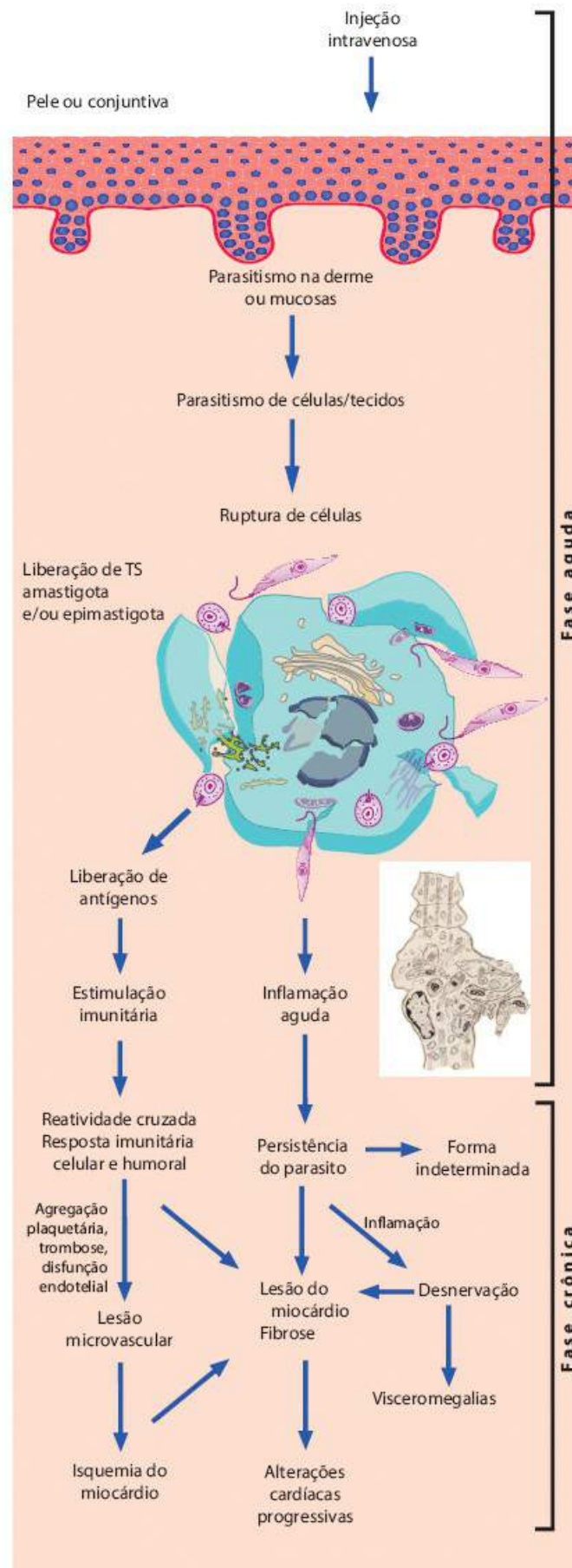



Figura 34.2 Caminhos e eventos após penetração do *T. cruzi* na pele ou conjuntiva ou através da via intravenosa, nas fases aguda e crônica da infecção.

Uma vez ocorrida a penetração ativa das formas infectantes, sejam tripomastigotas metacíclicas ou sanguíneas, estas se transformam no interior das células do hospedeiro em formas amastigotas, que se multiplicam por sucessivas divisões binárias. Nesse momento, dois eventos podem ocorrer: (a) a célula hospedeira e os parasitos degeneram e morrem; (b) o ciclo do parasito se completa, a célula se rompe e as três formas, tripomastigota sanguínea, epimastigota e amastigota, são liberadas

no interstício. No interstício, as formas íntegras resistem por inibirem o componente C3 do complemento e novamente aderem a outras células e nelas penetram, assim perpetuando o ciclo.

As formas tripomastigotas liberadas pelas células parasitadas podem também alcançar a circulação venosa (a liberação de mediadores químicos que causam vasodilatação e aumento da permeabilidade vascular parece facilitar a passagem ativa do *T. cruzi* através dos espaços interendoteliais), chegar ao coração e à circulação geral, podendo parasitar qualquer célula do organismo. Os parasitos podem ainda atingir a corrente linfática, por meio da qual alcançam os linfonodos-satélites, de onde chegam à corrente venosa através das vênulas pós-capilares. Pela via venosa, três caminhos podem ser seguidos pelo *T. cruzi*: (1) passar ativamente através dos espaços interendoteliais e parasitar os tecidos adjacentes; (2) parasitar o endotélio venular, multiplicando-se e liberando novos parasitos, que se instalam em diferentes tecidos do hospedeiro; (3) chegar ao coração direito e daí aos pulmões, onde pode instalar-se, ou ser levado ao coração esquerdo, de onde atinge a circulação sistêmica. A partir da microcirculação sistêmica, o parasito pode chegar a diversos órgãos por passagem ativa ou através dos vasos fenestrados do baço, das vênulas pós-capilares dos linfonodos ou do próprio parasitismo do endotélio e/ou das células musculares lisas.

Quando as células parasitadas se rompem, juntamente com os parasitos são liberados componentes celulares (p. ex., mitocôndrias, restos de miofibrilas etc.) no meio extracelular. Assim, ambos esses elementos podem constituir imunógenos e/ou mediadores da inflamação, iniciando uma reação inflamatória aguda focal com acúmulo de células polimorfonucleadas e mononucleadas, caracterizando a primeira resposta do hospedeiro. Esta, porém, não consegue eliminar todos os parasitos; o escape destes se dá por meio de mecanismos complexos e ainda não totalmente conhecidos. As lesões causadas pelo *T. cruzi*, que são inter-relacionadas entre si e podem ocorrer em qualquer tecido ou órgão, estão descritas adiante.

▸ **Resposta inflamatória.** As células mais parasitadas são macrófagos residentes (Figura 34.3 A), fibroblastos, células musculares lisas e estriadas, células de Schwann do sistema nervoso periférico e micróglia do sistema nervoso central. Coração, trato digestivo e sistema nervoso são as sedes mais frequentes e importantes de infecção, o que resulta em miocardite, miosite, neurite, perineurite e encefalite. Ao que tudo indica, o comprometimento distinto de diferentes órgãos depende, em boa parte, de propriedades do parasito, pois existem cepas miotrópicas e cepas macrofagotrópicas. Há evidências de que diferentes cepas ou clones de *T. cruzi* apresentam tropismo tecidual variado, o que poderia explicar as diferentes formas anatomoclínicas da doença. Por outro lado, avaliação do perfil de citocinas em pacientes cronicamente infectados mostra que o predomínio de um ambiente inflamatório está associado a formas sintomáticas (cardíaca e digestiva), enquanto a predominância de ambiente anti-inflamatório associa-se a manutenção da forma indeterminada.

Enquanto as células parasitadas permanecem íntegras, não ocorre reação inflamatória. Durante o ciclo evolutivo, no entanto, a célula parasitada acaba se rompendo e libera no interstício as formas epi, tripo e amastigotas do parasito (íntegras ou degeneradas) e fragmentos da célula hospedeira, induzindo resposta inflamatória (Figura 34.3 B). Esta é a razão por que inicialmente a inflamação é focal e associada topograficamente com o parasitismo (formam-se tantos focos inflamatórios quanto for o número de células parasitadas que se rompem). Com a evolução do processo, os focos inflamatórios podem confluir, conferindo aspecto zonal e/ou difuso à inflamação. Na fase crônica, encontra-se reação inflamatória ativa e fibrosante, mas com parasitismo escasso.

Os dados disponíveis, com base em sua quase totalidade na inflamação do miocárdio, sugerem não haver um fator único na patogênese da reação inflamatória na DC. Na *fase aguda*, o parasitismo tem papel relevante, pois os microrganismos desencadeiam diretamente o processo inflamatório. Como, entretanto, à medida que a infecção evolui o número de parasitos se reduz acentuadamente, levantou-se a hipótese de haver, na *fase crônica*, participação de mecanismos imunitários na patogênese da inflamação. Nas últimas décadas, ganhou importância o papel de hipersensibilidade tardia e de autoimunidade na patogênese da inflamação e das lesões celulares na fase crônica da doença. O tipo do exsudato (predominantemente mononuclear), a eventual formação de granulomas, a demonstração de que linfócitos sensibilizados ao *T. cruzi* exercem, *in vitro*, ação citotóxica sobre células musculares cardíacas e a constatação de que frações subcelulares do parasito e de células miocárdicas têm propriedades antigênicas cruzadas reforçam a ideia de que mecanismos imunitários podem ter papel na reação inflamatória crônica. Contudo, há ainda controvérsias sobre o significado da autoimunidade no desencadeamento não só da inflamação como das lesões celulares descritas a seguir. Também não está esclarecido se a reação imunitária é o principal fator responsável pelas graves miocardites vistas em alguns pacientes e se, além da imunidade celular, também a humoral desempenha papel na gênese das lesões inflamatórias.

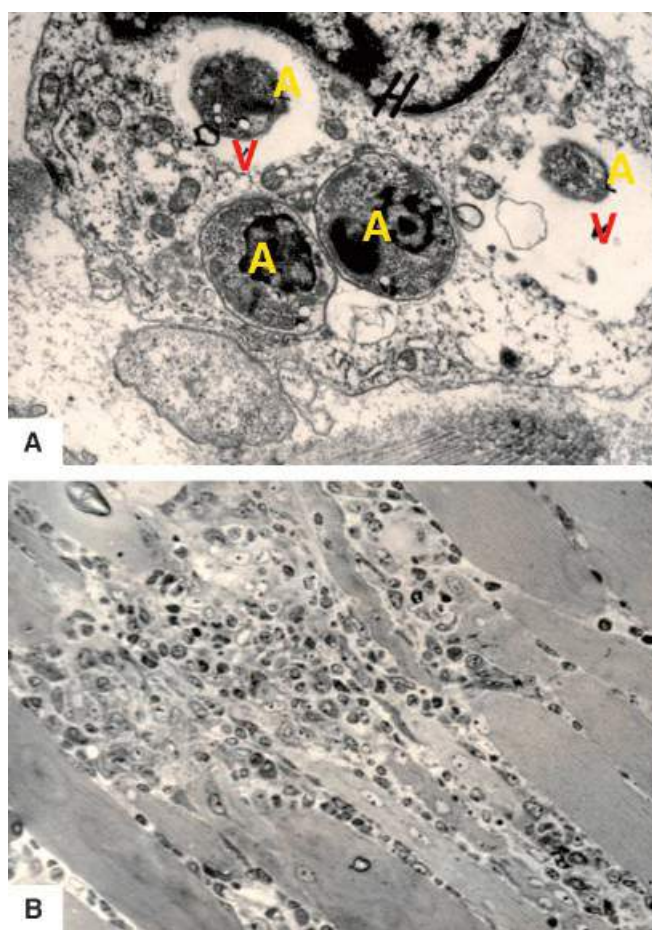



Figura 34.3 A. Macrófago contendo quatro amastigotas (A) e vacúolo (V) sem densidade eletrônica. **B.** Corte semifino de miocárdio mostrando miosite aguda focal.

Até há alguns anos, o papel do *T. cruzi* na manutenção do processo inflamatório era pouco valorizado, por causa de sua escassez nas lesões crônicas. Estudos recentes, todavia, sugerem que a negação ou a minimização do papel do parasito na inflamação chagásica crônica necessita, no mínimo, ser reavaliada. Com o emprego de anticorpos policlonais anti-*T. cruzi* em fragmentos miocárdicos de chagásicos crônicos, foi possível detectar associação entre antígenos do parasito em 85% dos casos. Reforçando esses achados, a técnica da reação em cadeia da polimerase (PCR) em fragmentos miocárdicos de chagásicos crônicos demonstra DNA de *T. cruzi* nos focos inflamatórios em praticamente todos os casos estudados. Além disso, o número de linfócitos T CD8+, que predominam na miocardite chagásica crônica, correlaciona-se com a presença de antígenos parasitários. Mais ainda, hemocultura em chagásicos crônicos mostra resultados positivos em 86 a 94% dos pacientes. Finalmente, parasitismo frequente da veia central das suprarrenais pelo *T. cruzi* parece ter relação direta com o número e a extensão dos focos inflamatórios na miocardite chagásica crônica. Esses e outros achados sugerem que, de fato, o parasito e/ou seus antígenos desempenham papel fundamental na patogênese da miocardite chagásica crônica.

Lesões celulares. Surgem em células parasitadas ou não pelo *T. cruzi* e dependem de mecanismos diversos. Sua natureza e sua intensidade são variadas, desde degenerações discretas até morte celular. Por suas repercussões, lesões de miocélulas e de neurônios são as mais importantes.

Os mecanismos de lesão celular associados à ação direta do *T. cruzi* são evidentes na fase aguda. Penetração dos parasitos em células, que implica reconhecimento de sítios específicos e ativa o sistema do complemento, é capaz de produzir lesões celulares. Ação mecânica do *T. cruzi*, citólise direta por hidrolases ácidas, inibição da fosforilação oxidativa e modificações na atividade tecidual da colina acetiltransferase constituem outros mecanismos patogenéticos de lesões decorrentes do efeito direto do parasitismo celular.

Em ratos infectados com *T. cruzi*, há redução do número e da função das junções intercelulares em culturas de miócitos, sugerindo que anormalidades de comunicação célula-célula também podem contribuir na patogênese da doença, especialmente nos mecanismos responsáveis por distúrbios de condução e arritmias, tão frequentes em pacientes com a cardiopatia chagásica.

A própria reação inflamatória também pode resultar em dano celular. Na miocardite crônica, o infiltrado contém linfócitos T CD8+, citotóxicos, menor número de células T CD4+ e poucos macrófagos, que produzem TNF-α; há ainda aumento da expressão de moléculas MHC-I. Tudo isso, portanto, sugere a existência de citotoxicidade mediada por células nas lesões de células miocárdicas.

Alterações da matriz extracelular. Têm grande importância no aparecimento da cardiopatia fibrosante e dos megas chagásicos e, portanto, na patogênese da doença. Ao longo do tempo, nos locais afetados desenvolve-se tanto fibrose focal, em

correspondência com a inflamação, quanto fibrilopoese difusa, esta a mais importante no comprometimento funcional dos órgãos atingidos.

A fibrose, que se instala lenta e progressivamente, caracteriza-se pela deposição progressiva de fibronectina, laminina e colágeno no interstício, com expansão e distensão da matriz extracelular. Em chagásicos crônicos, a fibrose miocárdcia é responsável em boa parte pela perda progressiva da atividade contrátil do miocárdio. Não há nenhuma outra miocardite humana em que a fibrose se desenvolva de forma tão intensa e com características tão peculiares como a da cardiopatia chagásica crônica. Na gênese da fibrose atuam reação à destruição de miocélulas, resposta inflamatória e fenômenos imunitários.

Como a miocardite chagásica crônica é, pelo menos em parte, uma imunoinflamação, e como a síntese de colágeno é acentuadamente aumentada em reações imunocelulares, é fácil entender como fatores imunitários atuam na neoformação conjuntiva na DC. É possível também que fatores solúveis liberados por células mesenquimais infectadas pelo *T. cruzi* possam estimular a proliferação fibroblástica e a neoformação colágena.

Além da fibrose, outras alterações do interstício também podem ocorrer. O *T. cruzi* produz uma grande variedade de proteases capazes de degradar proteínas da matriz extracelular. Ao lado disso, células endoteliais infectadas pelo *T. cruzi* podem secretar matriz extracelular anormal. Mais interessante é que a adição de produtos de matriz anormal a células não infectadas induz nestas a produção de matriz extracelular anormal, sugerindo que a infecção de uma pequena população de células cardíacas pelo *T. cruzi* pode ter efeito na transmissão de informações e no metabolismo de células vizinhas.

A possibilidade de regressão do tecido conjuntivo neoformado, conforme se observa em algumas doenças (p. ex., forma hepatoesplênica da esquistossomose) e sugerem alguns pesquisadores na DC, abre novas perspectivas para os pacientes chagásicos e reforça a importância da introdução de medidas terapêuticas que possam resultar em diminuição da fibrose instalada.

Por tudo o que foi considerado, pode-se concluir que as respostas inflamatória e imunitária, induzidas direta ou indiretamente pelo *T. cruzi,* são as principais responsáveis pelas lesões características da DC.

▸ Doença de Chagas adquirida

■ Fase aguda

Os achados mais evidentes e importantes na DC aguda localizam-se na porta de entrada do parasito, no coração e no sistema nervoso. Os sinais de *porta de entrada* ocorrem exclusivamente nos chagásicos infectados por via vetorial. Quando o *T. cruzi* penetra pela conjuntiva, origina-se o *sinal de Romaña*; quando a penetração ocorre na pele, formam-se os *chagomas de inoculação*. Quase sempre, são comprometidos também os linfonodos-satélites que, juntamente com as lesões conjuntivais ou cutâneas, formam os complexos oftalmolinfonodal e cutaneolinfonodal.

O *sinal de Romaña*, ou *complexo oftalmolinfonodal*, que aparece logo após a infecção, caracteriza-se por: (1) edema bipalpebral unilateral, elástico e indolor; coloração róseo-violácea das pálpebras; congestão e edema conjuntival e das regiões vizinhas; (2) linfadenite-satélite (linfonodos pré-auriculares, submandibulares e outros); os linfonodos tornam-se aumentados de volume e palpáveis, mas não são aderentes aos planos superficiais nem profundos; (3) celulite periorbitária e palpebral, formando os chagomas metastáticos, às vezes com necrose do tecido gorduroso (citoesteatonecrose); (4) grande número de parasitos, especialmente em macrófagos e em linfonodos.

O *complexo cutaneolinfonodal* é caracterizado pelo aparecimento, especialmente no rosto e nos membros, dos *chagomas de inoculação*, que consistem em lesões endurecidas, róseo-violáceas, furunculoides e com edema central discreto, seguindo-se descamação ao fim da fase aguda. Microscopicamente, há inflamação aguda focal, rica em parasitos, na derme e na hipoderme. Em consequência da propagação dos parasitos por via linfática, aparece reação linfonodal-satélite com aumento dos linfonodos. Em alguns casos, podem ocorrer chagomas metastáticos, a distância, devidos à propagação linfática ou hematogênica.

Comprometimento cardíaco é muito comum e manifesta-se precocemente, de modo especial em crianças. Na maioria dos pacientes, observam-se taquicardia, pulso fino e rápido e tendência a hipotensão arterial; em geral, há aumento discreto ou moderado da área cardíaca. A ausculta é pobre. Eventualmente, podem ser detectados sinais de derrame pericárdico e pericardite; insuficiência cardíaca ocorre raramente. Em conjunto, as alterações cardíacas observadas na DC aguda são, em geral, discretas e reversíveis. Insuficiência cardíaca franca, acompanhada de grande cardiomegalia e de arritmias complexas, é indício de mau prognóstico.

Perturbações neurológicas, discretas e semelhantes às de qualquer outra meningoencefalite discreta, traduzidas ora por excitação ora por torpor, são comuns. Em pequeno número de casos, especialmente em crianças, tais manifestações são muito mais graves, chegando a dominar a sintomatologia. Nesses indivíduos, surgem convulsões generalizadas, contraturas, paralisias de grupos musculares e outros sinais e sintomas de inflamação intensa nas meninges e no encéfalo.

As *manifestações digestivas* da DC aguda são as mesmas que se observam nos processos infecciosos agudos: anorexia, náuseas, vômitos e diarreia. Hepatomegalia ocorre em 35 a 90% dos casos e não se acompanha de icterícia; é atribuída a lesões degenerativo-inflamatórias inespecíficas no fígado e, nos pacientes com insuficiência cardíaca, também à hiperemia

passiva dela decorrente. Disfagia e constipação intestinal são raras.

Além dessas alterações, surgem *sinais gerais* representados por febre, edema localizado ou generalizado, poliadenopatia e esplenomegalia. Menos frequentemente, aparecem os chagomas hematogênicos, as chamadas esquizotripânides polimorfas de Mazza.

Logo no início da infecção, podem-se detectar anticorpos séricos anti-*T. cruzi*, especialmente imunoglobulina IgG, cuja presença é decisiva no diagnóstico laboratorial da doença. Todavia, nessa fase da infecção, por causa da alta parasitemia, o exame específico mais pertinente é a pesquisa do *T. cruzi* no sangue circulante. O encontro de parasitos no exame de sangue a fresco é comum na fase aguda da DC e, se repetido, pode detectar todos os casos. Os conhecimentos anatomopatológicos da DC aguda limitam-se aos estudos de relativamente poucos casos humanos fatais e de dados obtidos em animais de experimentação.

Coração. Os indivíduos que falecem em insuficiência cardíaca mostram coração flácido, congesto e aumentado de volume (sobretudo por dilatação das cavidades). O saco pericárdico é distendido, congesto e contém maior quantidade de líquido claro e transparente (hidropericárdio). O epicárdio pode mostrar minúsculos espessamentos brancacentos, nodulares, ao longo dos ramos coronários (epicardite moniliforme ou em rosário) e sufusões hemorrágicas. O endocárdio é quase sempre normal; raramente, pode haver trombose intracavitária. Os linfonodos subepicárdicos situados entre a aorta e a pulmonar podem estar aumentados de volume.

Microscopicamente, a lesão básica é de natureza inflamatória e acomete simultaneamente os três folhetos cardíacos (pancardite). A *miocardite* caracteriza-se por moderado a intenso infiltrado mononuclear e edema dissociando as fibras cardíacas, as quais mostram alterações degenerativas e miocitólise, sendo frequente o encontro de ninhos de amastigotas do *T. cruzi* (Figura 34.4). Células parasitadas íntegras não despertam reação inflamatória. Não há correlação entre o grau do parasitismo tecidual e a intensidade da inflamação. A miocardite pode ser intensa, com focos múltiplos de infiltrado inflamatório que se dispõe entre os miócitos e ao redor dos vasos e é constituído principalmente por macrófagos e linfócitos. Há também número variado de neutrófilos, eosinófilos e mastócitos. Raramente, formam-se granulomas com células gigantes do tipo Langhans. O infiltrado inflamatório pode atingir o sistema de condução do estímulo cardíaco, principalmente o nodo sinoatrial na região atrial, o nodo AV e os ramos do feixe de His.

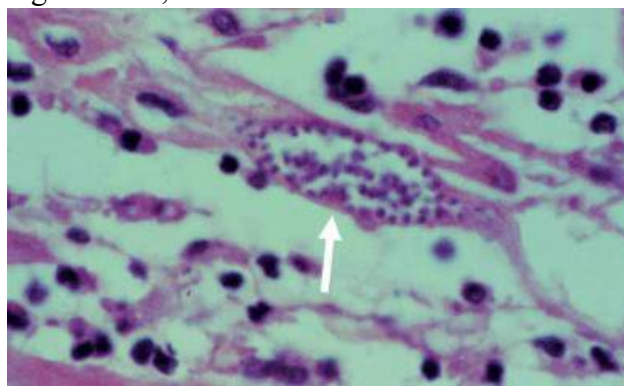



Figura 34.4 Miocardite chagásica aguda. Células musculares cardíacas com degeneração hidrópica, dissociadas por edema e infiltrado inflamatório predominantemente mononuclear. Ninhos com amastigotas do *T. cruzi* são facilmente encontrados, não provocando reação inflamatória enquanto a célula está integra (*seta*).

A *epicardite* é focal ou difusa, tem intensidade variável e atinge especialmente o tecido gorduroso e as estruturas nervosas (gânglios e fibras). Em consequência, surgem periganglionite, ganglionite e neurite agudas, com as mesmas características encontradas no miocárdio. Lesão dos gânglios nervosos resulta em grau variável de destruição de neurônios. Parasitismo neuronal é raro; mais frequente é o encontro de formas amastigotas em células-satélites. O *endocárdio* mural mostra discreta inflamação aguda, focal ou difusa, em geral sem acometer as valvas.

Aspectos histológicos semelhantes aos da fase aguda podem ser vistos em episódios de reagudização da doença após transplante cardíaco em pacientes chagásicos. Nesses casos, uma das manifestações comuns é o aparecimento de nódulos na pele que, histologicamente, lembram o chagoma de inoculação: infiltrado de mononucleares no tecido subcutâneo contendo numerosas formas amastigotas do *T. cruzi* (Figura 34.5 A e C). O diagnóstico de reagudização pode ser feito também pelo achado de tripomastigotas no exame direto do sangue (Figura 34.5 B) ou da medula óssea, ou ainda pelo encontro de parasitos em biópsia endomiocárdica de acompanhamento usual pós-transplante.

Trato digestivo. As lesões são encontradas predominantemente na camada muscular própria e nos plexos nervosos intramurais. O *T. cruzi* parasita intensamente as camadas musculares interna e externa, ao longo de todo o trato digestivo. Por isso, é frequente miosite focal associada topograficamente a amastigotas degenerados no interstício. As lesões das miocélulas e componentes do interstício são semelhantes às da miocardite. Nos plexos nervosos intramurais encontram-

se: (a) parasitos aparentemente íntegros no interior de células de Schwann, de fibroblastos da cápsula, do interstício e da bainha dos feixes nervosos extraganglionares e de macrófagos adjacentes aos gânglios, sem reação inflamatória; (b) periganglionite, ganglionite, perineurite e neurite, ora focais, ora difusas; (c) fenômenos regressivos intensos dos neurônios (cromatólise, tumefação, picnose e cariólise), perda neuronal e de fibras nervosas, podendo chegar a necrose completa dos gânglios. Tais lesões têm distribuição irregular e imprevisível, sendo muito frequentes gânglios aparentemente normais ao lado de outros pouco alterados ou completamente destruídos.

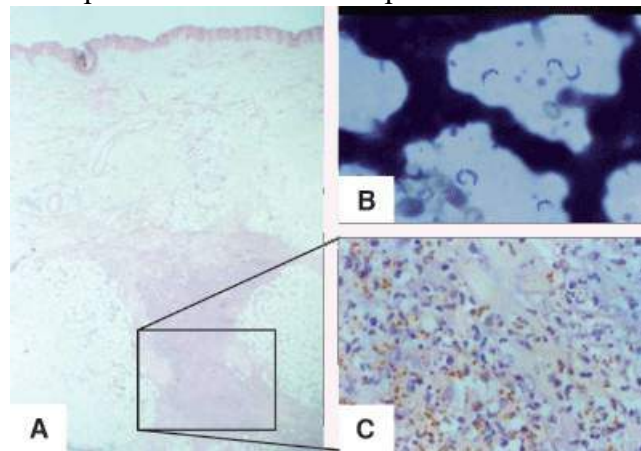



Figura 34.5 Reagudização da doença de Chagas após transplante cardíaco. **A.** Nódulos de inflamação no tecido gorduroso da pele. **B.** Tripomastigotas no sangue circulante. **C.** Imuno-histoquímica mostra numerosos macrófagos contendo amastigotas do *T. cruzi* (corados em marrom).

Sistema nervoso central. Em pacientes com manifestações neurológicas graves, há meningoencefalite multifocal com infiltrado de mononucleares em arranjo nodular (Figura 34.6). Amastigotas de *T. cruzi* são encontrados na intimidade dos focos inflamatórios ou em células gliais. Ao lado dos casos de envolvimento grave do SNC, existem outros com lesões inflamatórias esparsas, com ou sem parasitos, aparentemente sem repercussões clínicas.

Outros órgãos. Experimentalmente, inflamação e parasitismo são encontrados na musculatura esquelética e em vários órgãos (testículos, ovários, bexiga, suprarrenais, tireoide, vesícula biliar e ossos). Hepatoesplenomegalia, geralmente discreta, é encontrada em 30 a 40% dos pacientes, traduzindo-se por congestão vascular e alterações reativas inespecíficas. Edema subcutâneo, derrames cavitários serosos e aumento generalizado de linfonodos são outros achados.

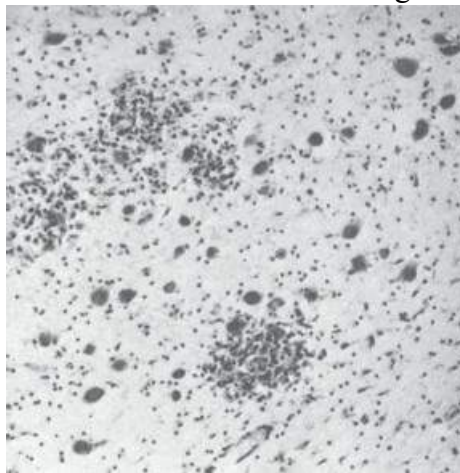



Figura 34.6 Núcleo denteado do cerebelo. Encefalite chagásica em focos múltiplos, com formação de nódulos gliais. (Cortesia do Prof. José E. H. Pittella, Belo Horizonte, MG.)

Aspectos clínicos | Evolução

As manifestações clínicas da cardiopatia aguda parecem resultar da intensa e difusa miocardite e das lesões miocárdicas que levam a dilatação das câmaras e a insuficiência das valvas atrioventriculares, responsáveis principais pela cardiomegalia.

As alterações eletrocardiográficas relacionam-se com o processo inflamatório, sendo semelhantes às encontradas em outras miocardites agudas; caracterizam-se por taquicardia sinusal, diminuição dos complexos QRS e alterações do segmento ST e da onda T, às vezes muito semelhantes às da fase aguda do infarto agudo do miocárdio. Como em outras miocardites, essas alterações são transitórias e geralmente regridem. No entanto, trabalho comparativo entre crianças soropositivas e soronegativas para *T. cruzi* revelou maior incidência de bloqueio de ramo direito nas primeiras (6,4 e 0,3%, respectivamente), mostrando que as alterações da fase aguda são capazes de deixar sequelas cicatriciais ou que o surgimento de arritmias pode ser precoce. Taquicardia independente de febre na fase aguda seria, segundo alguns, a expressão de destruição parcial ou total dos neurônios parassimpáticos do coração. A epicardite é responsável, pelo menos em parte, pelo derrame pericárdico que faz parte do quadro de anasarca às vezes presente em chagásicos agudos. Quando intensas, meningoencefalite e miocardite são

responsáveis por quadros clínicos graves e pelo óbito dos pacientes.

Mais de 90% dos pacientes com manifestações clínicas da fase aguda sobrevivem à infecção inicial. Nos casos não tratados, a taxa da letalidade varia de 2 a 10%, sendo a morte mais comumente observada em crianças de pouca idade (lactentes) e em indivíduos imunodeprimidos que adquiriram a infecção por via transfusional ou após transplante de órgãos.

■ Fase crônica

Ao contrário da fase aguda, que tem duração limitada, a fase crônica da DC evolui por muito tempo, durante vários anos ou décadas. Os órgãos predominantemente atingidos são o coração e o trato digestivo (esôfago e intestino grosso). Como na fase aguda, também na crônica há acometimento do sistema nervoso central, da musculatura esquelética, das suprarrenais e de outras vísceras. Entretanto, lesões destas últimas estruturas são menos frequentes, e suas repercussões, muito menos importantes do que as cardíacas e as do trato digestivo, exceto em indivíduos imunossuprimidos, em quem as alterações do SNC podem ser muito graves.

Na fase crônica, parasitismo sanguíneo ou tecidual é escasso, embora não excepcional. Os níveis de anticorpos no hospedeiro são elevados e persistentes, de modo que, nessa fase, o diagnóstico laboratorial da doença baseia-se mais em testes sorológicos do que na detecção de parasitos. A OMS e Portaria do Ministério da Saúde de 1991 estabelecem que um indivíduo é considerado chagásico se pelo menos dois métodos de diagnóstico de princípios distintos são positivos. Na fase crônica, apenas métodos parasitológicos indiretos (hemocultura e xenodiagnóstico) demonstram parasitos na circulação, em taxa relativamente baixa (30 a 50%).

A fase crônica da DC é dividida nas seguintes formas anatomoclínicas: indeterminada, cardíaca, digestiva, nervosa e reativada.

Forma indeterminada

A 1ª Reunião de Pesquisa Aplicada em Doença de Chagas, realizada em Araxá-MG, em 1984, referendou os seguintes parâmetros para caracterizar a forma indeterminada (FI) da DC: (1) positividade de exames sorológicos e/ou parasitológicos; (2) ausência de sinais ou sintomas da doença; (3) eletrocardiograma convencional normal; (4) coração, esôfago e cólon radiologicamente normais.

Exames mais sensíveis podem demonstrar alterações em indivíduos com a FI. Vinte e sete pacientes com a FI foram submetidos aos seguintes exames não invasivos: vetocardiograma, ventriculograma, radioisotópico, mapeamento miocárdico, teste de esforço e eletrocardiografia dinâmica. Nesse estudo, nenhum dos indivíduos examinados teve todos os exames normais (alguma alteração foi encontrada em todos os indivíduos). É possível, pois, que testes mais aprimorados e sensíveis possam mostrar alterações em relação às formas digestivas e a outras. Todavia, apesar de sua artificialidade, o conceito de FI continua válido, especialmente para avaliação clínica e para estudos epidemiológicos, sobretudo em relação ao prognóstico. Os pacientes com a FI da DC levam vida normal e, enquanto nela permanecem, podem considerar-se isentos do risco de morte súbita. Encontram-se na forma indeterminada tanto os chagásicos que tiveram fase aguda caracterizada clínica e laboratorialmente e nos quais as manifestações desapareceram como aqueles cuja fase aguda foi assintomática.

Dados sobre as lesões estruturais na forma indeterminada têm sido obtidos por meio de necrópsias de indivíduos que faleceram por outras causas e, mais recentemente, por biópsias endomiocárdicas. As lesões cardíacas são qualitativamente semelhantes às da forma crônica da doença (ver adiante), embora quantitativamente muito mais discretas. São encontradas: (a) cardite focal, discreta em 80% dos casos e moderada ou intensa nos restantes; (b) lesões do sistema nervoso autônomo intracardíaco, constantes, com desnervação; (c) alterações morfológicas no sistema de condução, não detectáveis ao eletrocardiograma convencional.

A existência de anticorpos líticos e os elementos clínicos e epidemiológicos sugerem ser a forma indeterminada uma forma ativa da DC. Não se dispõe, ainda hoje, de um marcador laboratorial que defina a evolução e o prognóstico tardio da FI, o que apresentaria importância prática na conduta com os pacientes e nas questões médico-trabalhistas que envolvem os chagásicos. Por outro lado, existe tendência crescente de indicação de tratamento específico dos indivíduos infectados na FI com os fármacos hoje disponíveis, objetivando-se a cura da infecção ou, pelo menos, o retardamento da sua evolução clínica. Do ponto de vista trabalhista, indivíduos na FI devem ter garantidos seu acesso e sua permanência no mercado de trabalho, excetuando-se apenas as atividades que colocam em risco a vida de terceiros, evitando-se aposentadorias desnecessárias. No entanto, recomendam-se avaliações clínicas periódicas para acompanhar a evolução da doença.

Forma cardíaca

A forma cardíaca da DC é a mais prevalente nos indivíduos sintomáticos. O comprometimento do coração manifesta-se como alterações do ritmo, fenômenos tromboembólicos, insuficiência cardíaca ou morte súbita. Por tudo isso, é também a forma anatomoclínica de maior importância médica.

No grupo chamado pelos clínicos de *forma cardíaca crônica assintomática* ou sem disfunção ventricular, estão os pacientes com eletrocardiograma alterado, função ventricular normal, área cardíaca normal à radiografia, exame físico normal e ausência de manifestações clínicas. As alterações eletrocardiográficas referem-se, sobretudo, a retardo na condução atrioventricular, anormalidades na repolarização ventricular e extrassístoles. A alteração clássica é bloqueio do ramo direito,

às vezes associado a bloqueio divisional anterossuperior esquerdo. Há também perda do controle do reflexo do tônus vascular para estímulos tanto vasoconstritores quanto vasodilatadores.

Na *forma cardíaca crônica sintomática*, pode haver predomínio de arritmias ou de insuficiência cardíaca. Praticamente todos os pacientes com insuficiência cardíaca também apresentam alterações no eletrocardiograma de repouso. As arritmias, principalmente extrassístoles ventriculares, aumentam com a redução da fração de ejeção, sendo esta considerada o principal marcador prognóstico de mortalidade. Congestão sistêmica é mais comum do que no território pulmonar, estando associada a edema periférico, ascite, hepatomegalia e estase jugular. Embolia sistêmica ou pulmonar originada de trombos murais no endocárdio é frequente, principalmente em pacientes com cardiopatia avançada. Radiologicamente, a área cardíaca encontra-se geralmente aumentada. Estudos com biópsia endomiocárdica mostram miocardite linfocitária (linfócitos T) com agressão às miocélulas em cerca de 60% dos pacientes com arritmia e 90% daqueles com insuficiência cardíaca grave.

O paciente pode também falecer subitamente (morte súbita esperada), sendo esta, às vezes, a primeira manifestação da doença (ver adiante, Morte súbita e doença de Chagas). Morte súbita associa-se geralmente a arritmia ventricular. As bradiarritmias sintomáticas têm comprovadamente tratamento eficaz com implante de marca-passo. Arritmia ventricular complexa (como taquicardia ventricular não sustentada) ou disfunção ventricular acentuada tem indicação de tratamento com medicamentos antiarrítmicos. Uma das complicações arrítmicas mais graves, frequemente associada à morte súbita, é a taquicardia ventricular sustentada, que é a reentrada do estímulo elétrico em uma região circunscrita dos ventrículos, onde se encontra fibrose intensa entremeada de fibras miocárdicas viáveis, o que leva a condução mais lenta do estímulo elétrico. Um tipo de tratamento que tem se mostrado eficaz é a ablação cirúrgica ou por cateter desse foco, interrompendo o circuito reentrante.

Por causa das diferentes expressões da doença, é necessário abordar separadamente o quadro morfológico em indivíduos que falecem com insuficiência cardíaca congestiva e naqueles falecidos subitamente.

Nos indivíduos que falecem de modo súbito, a causa de morte está geralmente associada a arritmia e o coração é pouco ou moderadamente aumentado de volume (peso médio = 390 g) quando não há insuficiência cardíaca prévia. Nesses pacientes, o coração apresenta discreta a moderada hipertrofia e discreta dilatação dos ventrículos (Figura 34.7 A). Os indivíduos que falecem por insuficiência cardíaca mostram coração bastante aumentado de volume, muitas vezes com hipertrofia (peso médio = 540 g). O coração apresenta-se globoso e, no epicárdio, mostra epicardite crônica em forma de placas, faixas ou pequenos nódulos ao longo das coronárias (epicardite em rosário ou moniliforme, Figura 34.8). O órgão mostra ainda dilatação de átrios e ventrículos, sendo frequente trombose intracavitária (Figura 34.7 B). Trombose parietal é comum e mais frequente nos pacientes com ICC (75% dos casos) do que nos falecidos de modo súbito. A sede mais frequente é o átrio direito e, em seguida, o ventrículo esquerdo. Trombose cardíaca deve-se especialmente a: (1) lesão endocárdica pela inflamação; (2) estase sanguínea nas câmaras cardíacas dilatadas, pela ICC; (3) arritmias, como fibrilação atrial; (4) lesão vorticilar (ver adiante). Os trombos podem fragmentar-se, desprender-se e formar êmbolos, ou sofrer organização (cicatrização) total ou parcial, tornando o endocárdio muito espessado, de aspecto fibro-hialino, que algumas vezes sofre calcificação. Independentemente da presença de trombos na ponta do VE, o endocárdio pode mostrar-se espessado devido a proliferação fibroelástica.

Achado frequente é *lesão vorticilar* (Figura 34.9 A), muito característica da DC, representada por afilamento da ponta do órgão, principalmente no ventrículo esquerdo, com desaparecimento total ou parcial do miocárdio, que se encontra substituído por fibrose; nos casos típicos, a parede cardíaca fica formada apenas por endocárdio e epicárdio, praticamente sem miocárdio entre eles. Lesão vorticilar apresenta-se com ou sem protrusão (aneurisma) apical, sendo mais intensa nos casos de insuficiência cardíaca. Além da ponta ventricular, outras áreas de adelgaçamento do miocárdio podem ocorrer, sendo uma das mais frequentes a região posterolateral do ventrículo esquerdo, próximo à valva mitral (Figura 34.9 B). Essa lesão é caracterizada por fibrose contendo fibras cardíacas remanescentes, à semelhança do infarto do miocárdio, sugerindo que essas lesões estão relacionadas com isquemia prévia (Figura 34.9 C), possivelmente devida a falta de suprimento sanguíneo por baixa pressão de perfusão distal em região limítrofe de dupla irrigação.

Estudos comparativos de corações de pacientes falecidos subitamente ou com insuficiência cardíaca mostram lesões histológicas qualitativamente semelhantes, porém mais intensas nos indivíduos com falência do órgão. No miocárdio encontra-se inflamação crônica fibrosante que varia de área para área e de indivíduo para indivíduo. O infiltrado inflamatório é multifocal e constituído predominantemente por linfócitos e macrófagos, ao lado de menor número de eosinófilos, plasmócitos, neutrófilos e mastócitos, distribuído por todo o miocárdio (Figura 34.10 A). A intensidade do infiltrado inflamatório não guarda relação com a presença e a quantidade de parasitos. O encontro de linfócitos agredindo fibras cardíacas não parasitadas sugere autoimunidade, que, além de outros fatores associados ao parasito, pode perpetuar a inflamação (Figura 34.10 B). Achado imporrtante é fibrose intensa, que às vezes circunda células miocárdicas isoladas (fibrose endomisial, Figura 34.10 C). A pesquisa de antígenos (Figura 34.10 D) e de DNA de *T.*

cruzi mostra que os parasitos estão presentes em pequena quantidade nos focos de inflamação miocárdica. Em cerca de 10% dos portadores de ICC e 50% dos que falecem subitamente, a inflamação adquire o tipo granulomatoso; além de células gigantes e outros leucócitos, podem ser encontradas miocélulas multinucleadas que lembram os miócitos de Anitschkow.

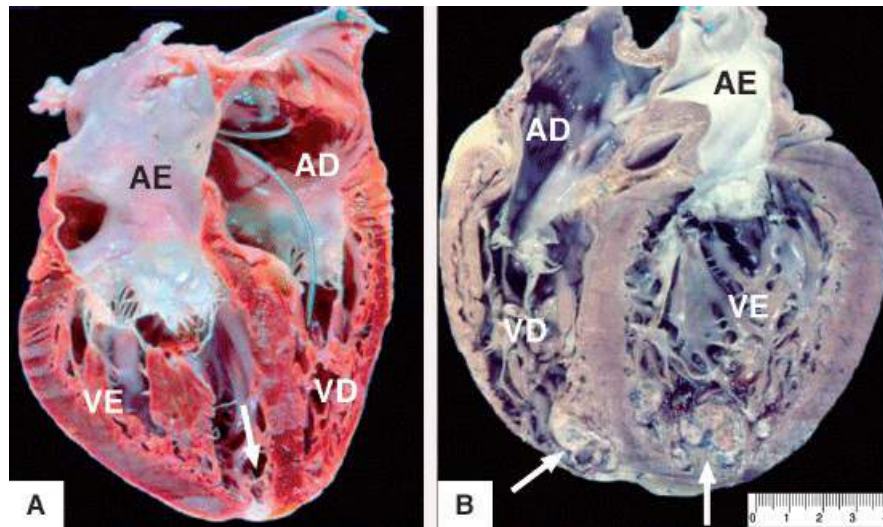



Figura 34.7 Cardiopatia chagásica crônica. **A.** Paciente falecido com arritmia. Aumento moderado do volume cardíaco, adelgaçamento da ponta do ventrículo esquerdo, sem trombose (*seta*); cabos eletrodos de marca-passo são vistos no átrio e no ventriculo direitos. **B.** Paciente falecido com insuficiência cardíaca. Coração globoso, aumentado de volume por hipertrofia da parede e dilatação das quatro câmaras, ponta romba, com afilamento e trombose no ápice dos dois ventrículos (*setas*).

Estudos com biópsia endomiocárdica sugerem haver um desbalanço imunológico nos pacientes com insuficiência cardíaca, pois a miocardite é predominantemente por linfócitos T CD8+, os quais aumentam na presença de antígenos do *T. cruzi* mas não se acompanham de aumento de linfócitos T CD4+. O infiltrado escalona-se ao longo do endomísio, dissociando os feixes de fibras cardíacas. Existe ainda edema e hiperemia venulocapilar. As fibras miocárdicas mostram ainda alterações diversas: degeneração hialina, edema, hipertrofia e miocitólise. O encontro de ninhos de amastigotas de *T. cruzi* é raro, sendo que fibras cardíacas parasitadas mas íntegras não despertam reação imunitária (Figura 34.10 E), ou seja, parece não haver apresentação de antígenos para o sistema imunitário. Outro aspecto particular da miocardiote chagásica é que em geral ela não se associa a apoptose de miocélulas cardíacas.

Corações de necrópsia de pacientes que morreram em grave insuficiência cardíaca mostram inflamação miocárdica e intensa dilatação da microcirculação, que pode ser induzida por citocinas ou substâncias vasodilatadoras presentes no miocárdio inflamado. Tal vasodilatação não é vista em pacientes com cardiomiopatia dilatada idiopática. Assim, a hipótese que se aventou é que a vasodilatação pode levar a diminuição da pressão de perfusão distal, ocasionando isquemia e necrose nas regiões limítrofes de irrigação. Poder-se-ia, assim, explicar frequentes pequenos focos de fibrose e tecido de granulação sugestivos de sequelas isquêmicas difusamente no miocárdio de pacientes chagásicos (Figura 34.11 A). Além disso, a falta de perfusão distal pode levar a áreas mais extensas de isquemia com substituição do miocárdico por fibrose nas regiões limítrofes de dupla irrigação, o que poderia explicar as lesões de adelgaçamento no ápice e na região posterolateral do VE, irrigadas, respectivamente, pelas artérias interventricular anterior e posterior, artérias circunflexas e artéria coronária direita. A lesão da ponta pode ser identificada *in vivo* por ressonância magnética.

Figura 34.8 Epicardite em rosário (moniliforme) ao longo dos ramos coronarianos.

Em estudos radiográficos *post-mortem* encontram-se alterações vasculares no ápice de corações chagásicos caracterizadas por vasos distorcidos e escassos, associados a menor densidade arterial, o que corrobora a teoria isquêmica na patogênese do aneurisma apical. Perfusão anormal em diferentes grupos de pacientes chagásicos foi identificada em estudos com marcadores radioativos. Por outro lado, reatividade endotelial anormal capaz de provocar vasodilatação ou vasoespasmo parece contribuir para o aparecimento de isquemia e infarto agudo do miocárdio em pacientes chagásicos, os quais usualmente não mostram alteração nas coronárias epicárdicas. Biópsias cardíacas de chagásicos com insuficiência cardíaca revelam espessamento da membrana basal de miócitos e capilares, o que pode causar fluxo mais lento nos capilares, contribuindo para as alterações hipóxicas.

Figura 34.9 **A.** Lesão vorticilar. Adelgaçamento da ponta do VE (*seta*). **B.** Adelgaçamento na região posterolateral do VE (*seta*), abaixo da valva mitral. **C.** Corte histológico da lesão mostrada em B mostra substituição do miocárdio por fibrose, com células cardíacas hipertróficas.

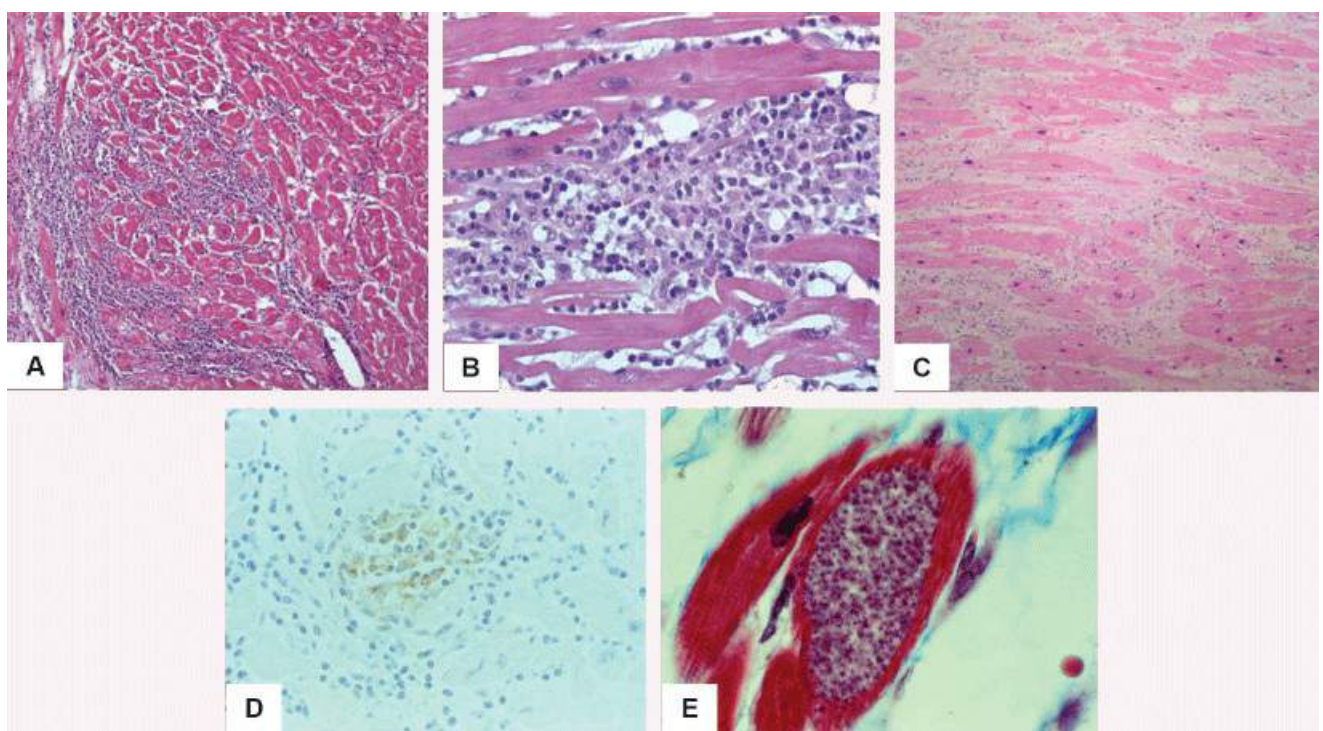



Figura 34.10 Miocardite chagásica crônica. **A.** Infiltrado de mononucleares associado a destruição de miocardiócitos. **B.** Linfócitos agredindo fibras cardíacas não parasitadas. **C.** Fibrose endomisial (fibras colágenas envolvendo e dissociando miocardiócitos). **D.** Antígenos do *T. cruzi* em meio a foco de inflamação miocárdica (imuno-histoquímica). **E.** Miocélula cardíaca com pseudocisto de amastigotas do *T. cruzi* sem reação inflamatória.

No sistema excitocondutor, observam-se graus diversos de inflamação crônica inespecífica, fibrose e atrofia, às vezes com infiltração de tecido adiposo, principalmente no feixe de His e no seu ramo intramiocárdico direito, que podem explicar bloqueio AV e bloqueio do ramo direito (Figura 34.11 B). Como tem dupla irrigação (artéria septal, ramo da artéria descendente anterior, e artéria que se origina da coronária direita na *cruz cordis*), essa região também é mais suscetível a isquemia pelas razões anteriormente descritas (Figura 34.12).

A microscopia eletrônica revela alterações degenerativas em miócitos (Figura 34.13) representadas por: (1) mitocôndrias com volume aumentado, cristólise, vacuolização e aumento dos grânulos mitocondriais; (2) miocitólise; (3) dilatação do retículo sarcoplasmático e das estruturas relacionadas com o sistema tubular T; (4) alterações no sarcolema, representadas por abaulamento e espessamento, além de deiscência e espessamentos dos discos intercalares. As lesões degenerativas têm intensidade variável e atingem fibras nos focos inflamatórios, nas áreas de fibrose ou em fascículos não afetados. Nem sempre as miocélulas mais lesadas relacionam-se com os focos inflamatórios.

Estudo ainda em fase inicial levantou a hipótese de que agentes infecciosos primitivos, como micoplasmas, clamídias e arqueias, possivelmente carreados pelo próprio *T. cruzi,* possam contribuir para o estabelecimento de diferentes formas evolutivas da DC. Micropartículas eletrondensas ou eletronlucentes que contêm DNA de arqueia e liberam nanovesículas foram vistas no miocárdio de pacientes chagásicos (Figura 35.14). Arqueias são os mais antigos microrganismos descritos na natureza. Considerados não patogênicos, têm propriedades que podem explicar aumento de inflamação: capacidade de captar proteínas gerando resposta imunitária aumentada de linfócitos T CD8+, sem ativação de resposta T CD4+. Nanoparticulas de arqueias eletrondensas (arqueossomos) parecem captar metaloproteases do meio exterior, protegendo contra a degradação do colágeno e inflamação em indivíduos com a forma indeterminada da DC.

Muito comuns e de interpretação ainda controversa são as lesões do sistema nervoso autônomo intracardíaco. Este sistema, constituído por fibras nervosas e gânglios distribuídos no tecido gorduroso do epicárdio da parede dos átrios e do septo interatrial, também é atingido pela inflamação, originando ganglionite, periganglionite e neurite crônicas. A lesão inicia-se já na fase aguda e contribui para a destruição neuronal que se continua na fase crônica da infecção. Neurônios destruídos são substituídos por proliferação das células-satélites (satelitose); os neurônios remanescentes mostram alterações diversas: retração do pericário, tigrólise, hipercromasia, entre outras.

Para alguns estudiosos, a despopulação neuronal seria a principal responsável pela cardiopatia chagásica crônica (cardiopatia parassimpaticopriva); para outros, seria apenas mais um componente da cardiopatia chagásica, já que destruição neuronal, às vezes intensa, é encontrada também em outras doenças do coração. É também discutida a natureza exclusivamente parassimpática dos gânglios intracardíacos. Os paragânglios cardíacos também se acham lesados nos indivíduos chagásicos crônicos, porém não se conhece o significado dessas lesões.

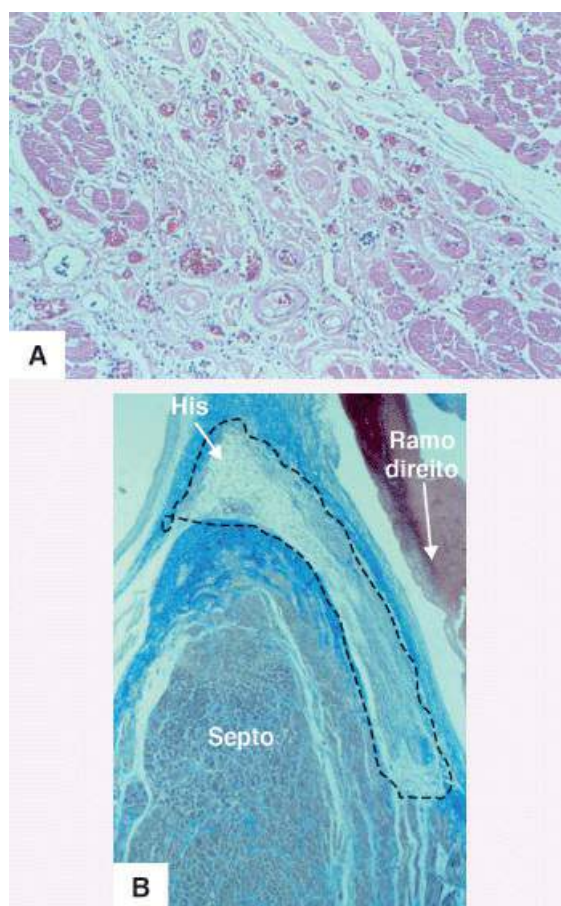



Figura 34.11 Lesões fibróticas miocárdicas do tipo sequela de isquemia. **A.** Foco de fibrose e vasos congestos, com pouca inflamação, compatível com cicatriz de lesão isquêmica. **B.** Feixe de His e ramo direito intramiocárdico substituídos por fibrose e tecido adiposo.

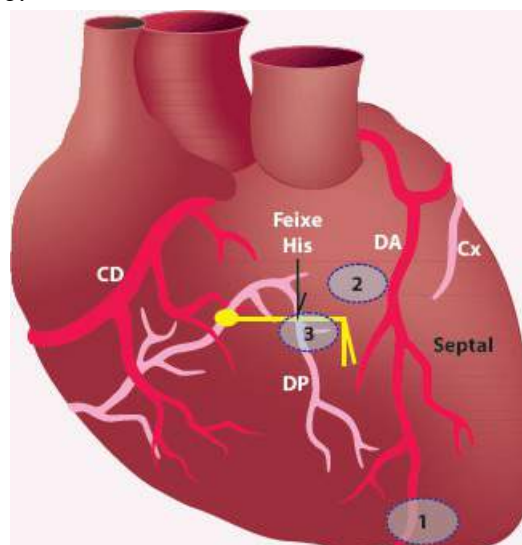



Figura 34.12 Regiões limítrofes de irrigação arterial: (1) Ponta do VE. Artérias coronárias descendente anterior (DA) e descendente posterior (DP); (2) basal posterior do VE. Artérias circunflexa (Cx) e coronária direita (CD); (3) feixe de His. Artéria septal anterior da DA e artéria posterior da *cruz cordis*.

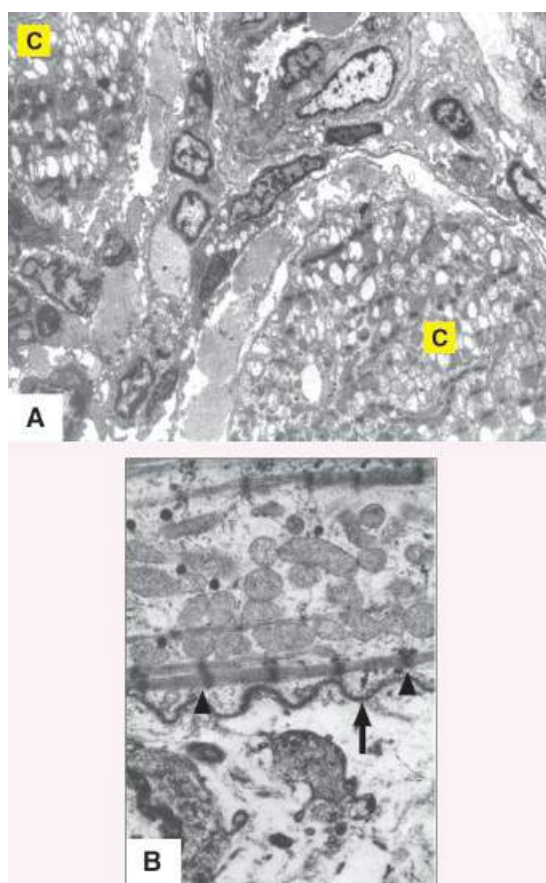



Figura 34.13 Miocardite chagásica crônica. **A.** Infiltrado de mononucleares entre duas miocélulas cardíacas (C) bastante alteradas (vacuolização de mitocôndrias, miocitólise, dilatação do retículo sarcoplasmático e desorganização das estrias Z). **B.** Célula muscular cardíaca com abaulamento do sarcolema (*seta*) e ruptura de túbulos T (*pontas de setas*).

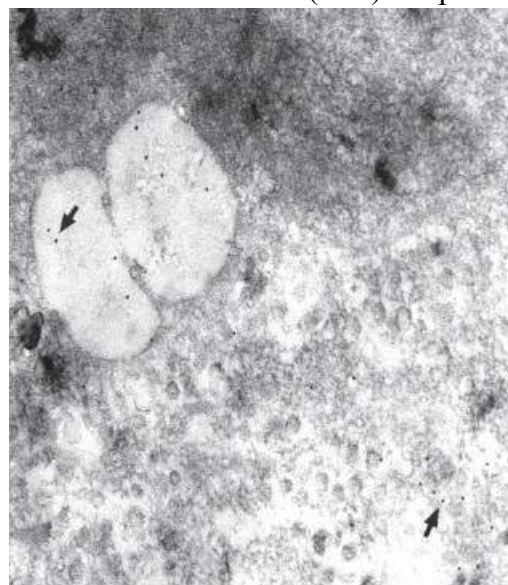



Figura 34.14 Fotomicrografia eletrônica mostrando estrutura formada por dois glóbulos que se comunicam contendo DNA de arquea (identificado por hibridação *in situ* com partículas de ouro coloidal – *setas*), e vesículas claras no interstício também marcadas.

Fisiopatologia

Existe boa correlação entre o quadro clínico manifestado em pacientes chagásicos crônicos e as lesões estruturais. Os principais elementos anatômicos responsáveis pela insuficiência cardíaca são:

- Diminuição da massa muscular, em consequência da miocardite e da degeneração e destruição das células musculares cardíacas por: (a) agressão direta de linfócitos da resposta inflamatória por fenômenos de autoimunidade; (b) isquemia decorrente de lesões vasculares e vasodilatação com falta de perfusão tecidual nas regiões mais distais; (c) multiplicação de parasitos nas células, em geral discreta. A redução da massa muscular é contínua, progressiva e, provavelmente, proporcional à intensidade da reação imunitária celular
- Interrupção de miocélulas nos fascículos devida ao infiltrado inflamatório e à fibrose endomisial, que leva à fixação de fibras e fascículos entre si e aos septos conjuntivos interfasciculares. Além de promoverem desarranjo

do sincício eletrofisiológico, tais lesões impedem os movimentos de certo número de miocélulas durante a contração cardíaca

- Arritmias cardíacas parecem dever-se também a inflamação do miocárdio. Além disso, áreas extensas de fibrose contendo feixes de fibras cardíacas remanescentes podem provocar retardo na transmissão do estímulo elétrico, favorecendo o aparecimento de circuitos de reentrada e levando a arritmias graves, como taquicardia ventricular sustentada e morte súbita. A fibrose parece contribuir também para fibrilação atrial
- O acometimento do sistema excitocondutor do coração por inflamação ou por fibrose pode explicar os diferentes tipos de bloqueio. Essas lesões podem ser produzidas por inflamação e/ou por lesões isquêmicas induzidas pela baixa perfusão tecidual por falta de controle vasomotor
- Destruição da inervação intrínseca, simpática e parassimpática. É quase constante e considerada, por alguns, responsável pelas manifestações cardíacas da doença (cardiopatia parassimpaticopriva). A desnervação atua de dois modos: dificulta a hipertrofia e retira do coração importante sistema regulador-adaptativo (disautonomia)
- O predomínio de congestão por disfunção das câmaras direitas em alguns chagásicos poderia dever-se à precocidade de lesões ventriculares direitas e às características anatômicas e funcionais peculiares desse ventrículo. Entretanto, faltam demonstrações seguras da precocidade de lesões do ventrículo direito sobre o esquerdo
- Além de insuficiência cardíaca e arritmias, fenômenos tromboembólicos são manifestações frequentes e importantes em chagásicos crônicos. Trombos intracardíacos em chagásicos falecidos em ICC são encontrados em cerca de 75% dos casos, por causa da própria IC, de arritmias, de lesão do endocárdio e, eventualmente, de lesão vorticilar. A partir desses trombos, formam-se êmbolos que podem causar infartos, sobretudo nos pulmões, rins, baço e encéfalo.

Forma digestiva

A forma digestiva da DC é representada por alterações na secreção, na motilidade e na absorção digestivas e, nos casos mais graves, também por megas do tubo digestivo. No Brasil, Bolívia, Argentina, Chile e Peru, porcentagem variável de chagásicos crônicos manifesta distúrbios funcionais, especialmente no esôfago (esofagopatia chagásica) e no cólon (colopatia chagásica), os quais podem acompanhar-se ou não de dilatação dessas vísceras (megas). Em outras regiões geográficas, como Venezuela e Panamá, onde a cardiopatia chagásica crônica é prevalente, não se observam manifestações digestivas, o que sugere a existência de variações regionais, possivelmente relacionadas com diferentes cepas do *T. cruzi*. No Brasil, estudo com análise de fragmentos de esôfago e coração do mesmo indivíduo, por meio de LSSP-PCR (***l** ow-**s** tringency **s**ingle-**s**pecific **p**rimer-**p**olymerase **c**hain **r**eaction*), demonstrou diferentes cepas do *T. cruzi* nos dois órgãos.

Diferentes denominações têm sido empregadas como sinônimos de megaesôfago (ME): cardiospasmo, acalasia da cárdia ou do esôfago, aperistalse do esôfago, mal de engasgo etc. Para evitar confusões terminológicas e interpretações errôneas, é preferível designar a esofagopatia sem dilatação como *anectásica*, e a que apresenta dilatação, de megaesôfago ou esofagopatia *ectásica*. Os mesmos conceitos podem aplicar-se ao megacólon (MC).

A prevalência de manifestações digestivas na DC em áreas endêmicas varia bastante, estimando-se que 15 a 35% dos chagásicos crônicos apresentam comprometimento digestivo. Entre outras informações, os estudos de campo são os que melhor expressam a prevalência das manifestações digestivas. ME e MC são as visceromegalias mais frequentes, podendo raramente ocorrer megas em outros segmentos do trato digestivo (megaduodeno, megavesícula biliar) ou em outras vísceras ocas (megabexiga, megabrônquio etc.). As diversas manifestações digestivas podem coexistir no mesmo indivíduo. A forma digestiva da DC associa-se, em 40 a 50% dos casos, à cardiopatia chagásica crônica; neste caso, predominam arritmias, mas sem insuficiência cardíaca.

A maioria dos estudos clínicos mostra que o ME é a visceromegalia digestiva prevalente, enquanto nos estudos de necrópsias há predomínio do MC. Várias razões podem explicar essa divergência: (1) o diagnóstico clínico de ME é feito com maior frequência do que o de MC, uma vez que disfagia (principal manifestação do ME) tem maior valor diagnóstico do que constipação intestinal, que é a queixa primordial no MC; (2) na maioria dos estudos clínicos, e sobretudo nos de campo, o exame radiológico é empregado para se pesquisar ME, mas não é aplicado para o MC; (3) no diagnóstico radiológico, às vezes são considerados ME grau I casos de esofagopatia em órgão com calibre normal; o patologista só diagnostica ME quando existe algum grau de dilatação do órgão.

Megas do trato digestivo

Megas (do grego *megás* = maior) são dilatações permanentes e difusas de vísceras ocas ou canais, com aumento da massa muscular, acompanhadas ou não de alongamento (dólico, do grego *dolichos* = longo) do órgão, não provocadas por obstrução mecânica. Na forma digestiva da DC, o substrato anatomofuncional é lesão do sistema nervoso entérico (SNE) ou sistema nervoso autônomo (SNA) intramural.

Os órgãos com megas apresentam-se permanentemente dilatados, sem obstáculo mecânico (Figuras 34.15 a 34.19). No esôfago, considera-se que há dilatação quando o diâmetro do órgão fixado ultrapassa 2,5 cm. O aumento da espessura da camada muscular e as alterações da mucosa (leucoplasia, ulcerações etc.), secundárias à estase causada pelo bolo alimentar estagnado ou por fecaloma, confirmam o caráter permanente da dilatação. Contudo, em certos casos a espessura da parede pode ser normal ou reduzida em virtude de a dilatação mascarar o espessamento; entretanto, estudos morfométricos mostram aumento da massa muscular em todos os casos de MC e ME. A porção terminal do órgão pode apresentar diâmetro normal ou reduzido, como ocorre no ME.

Microscopicamente, as lesões mais características e constantes estão na camada muscular própria (Figura 34.20 A) e no SNE. Estas últimas são mais evidentes no plexo mientérico e idênticas às encontradas no SNA intracardíaco. Há inflamação nos gânglios (ganglionite e periganglionite; Figura 34.20 B) e nos nervos (neurite e perineurite) e intensos fenômenos degenerativos dos neurônios, chegando à destruição completa deles. Com isso, há despopulação neuronal de grau variável: em alguns gânglios, a destruição é total; em outros, o aspecto é normal. Na camada muscular própria, observam-se focos de miosite, com degeneração e necrose de miocélulas e fibrose intramuscular focal ou difusa, relacionada, direta ou indiretamente, com os focos de miosite (Figura 34.20 A). O infiltrado é constituído predominantemente por linfócitos T, escassos linfócitos B, eosinófilos, plasmócitos e mastócitos. Em cerca de 20% dos casos, encontram-se granulomas. Há ainda lesões na mucosa por estase ou refluxo (acantose, inflamação etc.), sendo encontradas também alterações nas células endócrinas (sistema APUD). Ninhos de amastigotas do *T. cruzi* são encontrados ocasionalmente (Figura 34.20 C); estudos com PCR identificam DNA de *T. cruzi* na maioria dos megas, sobretudo no megaesôfago.

Estudos ultraestruturais no esôfago e no cólon mostram alterações qualitativas e quantitativas do componente vesicular (vesículas granulares densas e agranulares) dos neurônios dos plexos mientéricos, que representa o substrato morfológico de várias substâncias ativas. São conhecidos 10 tipos morfologicamente distintos de neurônios e não menos de 20 substâncias consideradas neurotransmissores, muitas delas (p. ex., VIP e 5HT) produzidas também por células do sistema APUD da mucosa gastrointestinal. Algumas estão diminuídas e outras aumentadas na DC. Todos esses dados sugerem que o SNE e os componentes não colinérgico e não adrenérgico do SNA podem ter participação importante na patogênese dos megas chagásicos. A microscopia eletrônica mostra também aumento de fibras colágenas entre as miocélulas, independentemente de inflamação (Figura 34.21).

As lesões descritas ocorrem tanto no ME e no MC como em esôfagos e cólons não ectásicos de chagásicos crônicos; entretanto, são mais frequentes e mais intensas quando existe mega. Não há ME sem desnervação acentuada; no entanto, observam-se ocasionalmente esôfagos sem dilatação mas com aganglionose ou hipoganglionose intensa no plexo mientérico. No MC, a desnervação nem sempre é tão intensa como no ME, sendo necessário efetuar correções nas contagens em decorrência da hipertrofia neuronal; no entanto, em cólons não ectásicos a desnervação em geral é inferior a 50%.

Nos últimos anos surgiram dados contraditórios em relação a possível destruição seletiva de neurônios entéricos no MC. Um estudo demonstrou que neurônios motores inibitórios (NOS – óxido nítrico sintase e VIP – peptídeo vasoativo intestinal) são destruídos preferencialmente na doença. Em estudo subsequente, com pacientes do mesmo serviço, observou-se o contrário: o número de neurônios NOS-positivos aumentava no MC. Todavia, ambos os estudos mostraram redução global do número de neurônios no MC, com denervação acima de 55%, como demonstrado em estudos anteriores.

Também tem sido demonstrado que existe redução do número de células intersticiais de Cajal (ICC) no MC, o que poderia contribuir para a fisiopatologia do MC, pois essas células atuam como marca-passo na coordenação da motilidade intestinal. Entretanto, a redução do número de ICC no plexo mientérico é menos intensa do que a redução do número de neurônios; como em todos os casos de MC existe desnervação, é possível que a redução do número de ICC poderia ser pelo menos em parte consequência da desnervação.

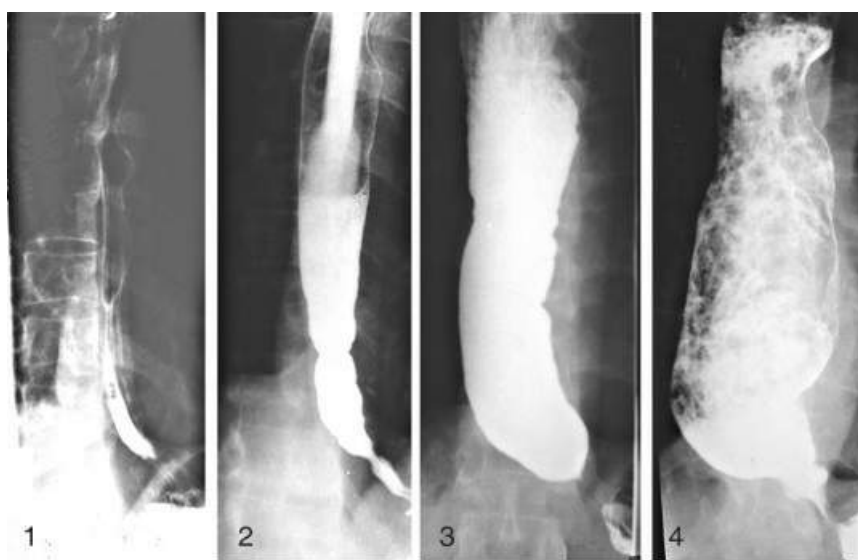



Figura 34.15 Aspectos radiológicos da esofagopatia chagásica. Em **1**, esofagopatia anectásica em que o órgão tem calibre aparentemente normal, o trânsito é lento e há discreta retenção do contraste. As radiografias **2**, **3** e **4** correspondem a esofagopatia com aumento de calibre do órgão (megaesôfago). Os aspectos indicados correspondem, respectivamente, aos grupos I, II, III e IV das classificações radiológicas. (Cortesia do Prof. Gesner P. Lopes, Uberaba, MG.)

Figura 34.16 Megaesôfago chagásico. Dilatação e alongamento do órgão, acompanhados de espessamento da parede e alterações secundárias da mucosa.

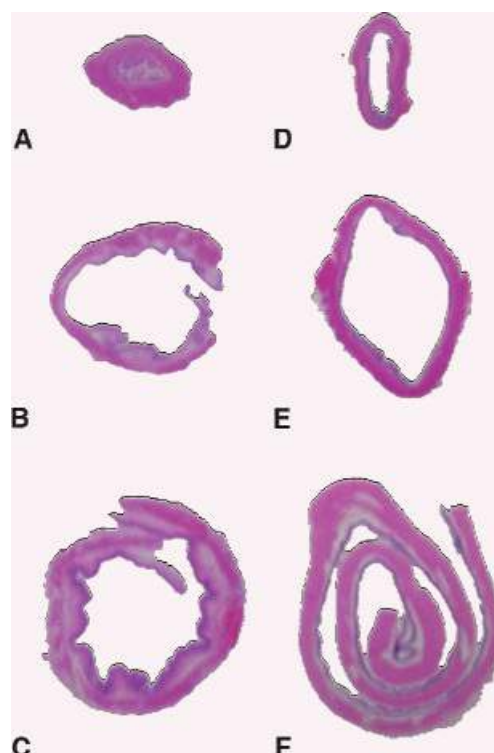



Figura 34.17 Cortes histológicos de aneis de esôfago (**A**, **B** e **C**) e de cólon sigmoide (**D**, **E** e **F**), comparando órgãos normais (**A** e **D**) com megas discretos (**B** e **E**) e acentuados (**C** e **F**).

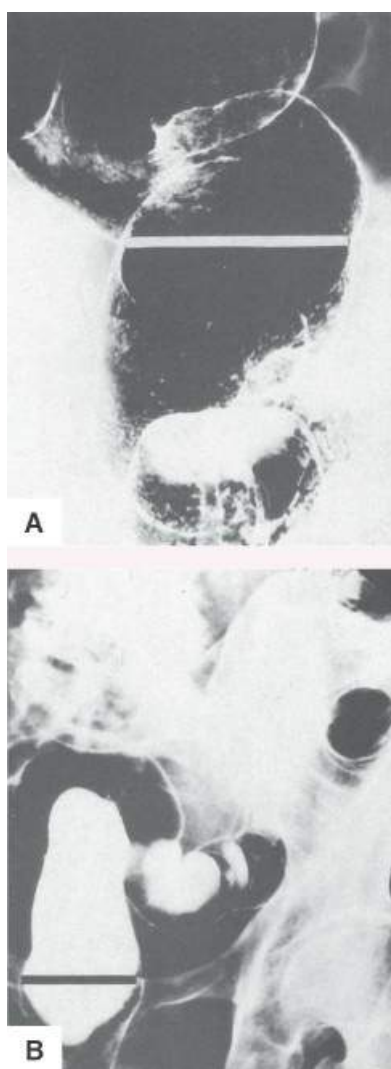



Figura 34.18 **A.** Aspecto radiológico de megacólon chagásico. O traço branco indica o diâmetro da víscera no local de maior dilatação. **B.** Radiografia de cólon de indivíduo não chagásico, sem doença colônica. O traço negro indica o diâmetro máximo (comparar com o do megacólon, em **A**). (Cortesia do Prof. Gesner P. Lopes, Uberaba, MG.)

Figura 34.19 Megacólon chagásico. Notar dilatação acentuada e alongamento do intestino grosso.

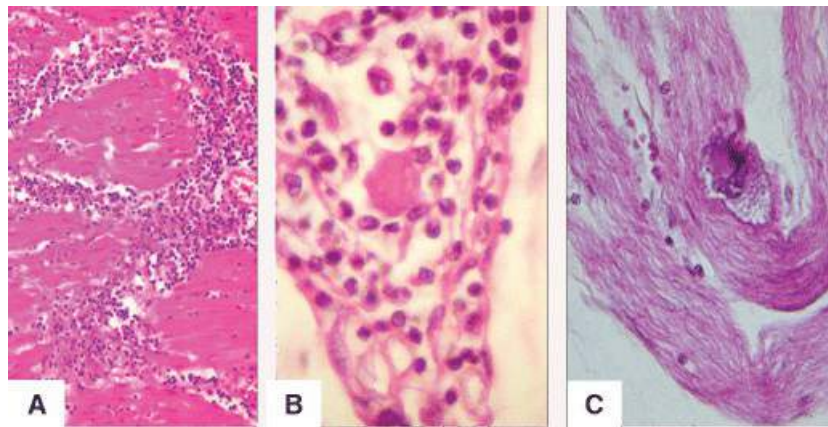



Figura 34.20 **A.** Camada muscular de megaesôfago com miosite intensa. **B.** Plexo de Auerbach de esôfago de paciente chagásico crônico sem mega. Ganglionite intensa. **C.** Parede de megaesôfago com ninho de amastigotas na camada muscular.

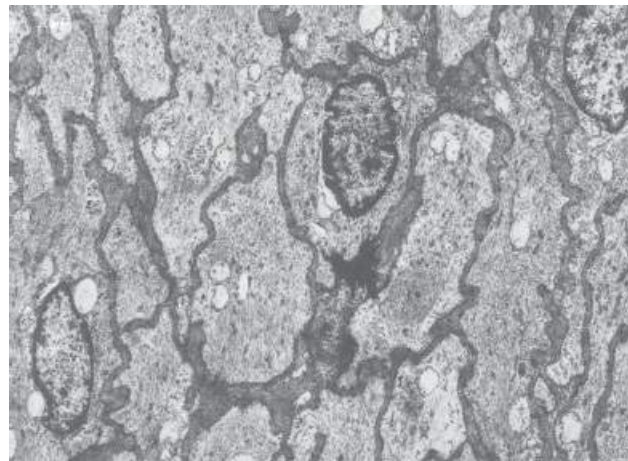



Figura 34.21 Megacólon chagásico. Colagenização do interstício intermuscular, independente de inflamação.

Megaesôfago

O ME é mais comum no gênero masculino e surge em qualquer idade (dois a 86 anos); todavia, a maioria dos casos é diagnosticada entre 29 e 40 anos. Manifestações clínicas de ME logo depois da fase aguda são raras; em geral, o quadro clínico surge após anos, na fase crônica. Na história natural da DC humana, como regra a esofagopatia aparece antes da cardiopatia e frequentemente também antes do MC. É possível que a desnervação mais rápida e intensa no ME possa ter relação com diferenças no próprio órgão, como vascularização nos gânglios nervosos, não encontrada no cólon, ou maior quantidade de mastócitos, favorecendo maior intensidade da inflamação no esôfago.

Os sintomas principais da esofagopatia, em especial do ME, são disfagia, odinofagia, dor retroesternal, regurgitação, pirose, soluços, tosse e sialose. Frequentemente, existe hipertrofia das glândulas salivares e desnutrição. O exame radiográfico constitui o método mais importante de diagnóstico, podendo mostrar vários aspectos, desde o mais discreto distúrbio motor até grandes dolicomegaesôfagos.

O ME não se cura espontaneamente, mas pode permanecer estacionário. Sua evolução é intermitente, com períodos de disfagia intercalados com outros de melhora. Além de esofagite (que é complicação frequente) e hiperplasia da mucosa, pode surgir displasia no epitélio de revestimento. É provável que tais lesões atuem predispondo ao câncer esofágico, que é quatro a seis vezes mais frequente em pacientes com ME.

Megacólon

O MC é encontrado em geral em adultos, entre 30 e 60 anos, sendo mais comum no gênero masculino. O diagnóstico é feito mais tardiamente do que no ME, pois a constipação intestinal, o principal sintoma, é comumente encontrada em outras condições, como simples distúrbio funcional.

A constipação intestinal no MC instala-se insidiosamente, obrigando o paciente ao uso constante de laxativos. Além disso, observam-se meteorismo, disquezia (dificuldade em defecar), dor abdominal, halitose, anorexia e astenia. Sua associação com o ME, frequente na prática, agrava a desnutrição. Não são conhecidos casos de cura espontânea de MC. Se não tratados, seus portadores podem morrer de caquexia por estase intestinal crônica. Três são as complicações mais graves do MC: (1) fecaloma; (2) torção ou vólvulo; (3) perfuração. A mais comum é o fecaloma, causado por estase fecal crônica. Grandes fecalomas e vólvulo são causas de obstrução intestinal aguda. Perfuração pode resultar de alteração isquêmica e/ou ulceração. As úlceras são causadas pela pressão exercida pelo fecaloma sobre a parede intestinal (úlceras de decúbito) e/ou por isquemia. À necrópsia, as complicações mais frequentes são: úlceras, perfuradas (40%) ou não (35%), e vólvulo (25% dos casos com complicações). Câncer do cólon não é mais prevalente em chagásicos com MC do que na população em geral;

ao contrário, é até menos comum no MC. Em estudos experimentais, desnervação no cólon parece conferir certa proteção contra o câncer colorretal.

Fisiopatologia

Para a compreensão da fisiopatologia das alterações do trato digestivo em chagásicos crônicos, é necessário recordar que o funcionamento do tubo esofagogastrointestinal é regulado pela interação de dois componentes: (1) neural, representado pela ação do SNE, SNA simpático, parassimpático e purinérgico; (2) hormonal, do qual participam os principais hormônios e peptídeos produzidos na mucosa digestiva (gastrina, secretina, glucagon etc.). Tanto no esôfago como na porção distal do cólon, a atividade motora é controlada essencialmente pelo SNE, que pode funcionar por si só, sem necessidade de nervos extrínsecos; entretanto, estimulação simpática ou parassimpática pode inibir ou estimular as funções gastrointestinais.

Desnervação da parede provoca hipersensibilidade dos órgãos do trato digestivo, os quais, na presença de substâncias colinérgicas, apresentam resposta motora exagerada (lei de Cannon), demonstrada em chagásicos tanto no esôfago como no cólon. No esôfago, quando a destruição neuronal compromete pelo menos 50% dos neurônios do plexo mientérico, desorganiza-se a atividade motora do órgão; se a destruição atinge 90%, surge dilatação progressiva. No cólon, a dilatação se inicia quando 55% dos neurônios mientéricos são destruídos. Todavia, há casos de esôfagos não ectásicos com acentuada ou completa desnervação do plexo mientérico. Uma questão que ainda precisa ser esclarecida é a ocorrência de lesão nos esfíncteres, sugerida por estudo fisiopatológico mas não estudada morfologicamente. Ainda não se sabe se estase resulta de discinesia ou de alterações do esfíncter. Ao que parece, incoordenação motora depende de fatores complexos e variados: (a) alterações do SNE e da inervação colinérgica e adrenérgica; (b) modificações quantitativas e qualitativas de nervos não colinérgicos e não adrenérgicos e do componente vesicular (da síntese desordenada de substância P ou 5HT, VIP etc.); (c) alterações no sistema APUD e no sistema paraganglial quimiorreceptor, ambos relacionados com os reflexos peristálticos intrínsecos do trato digestivo.

Lesões no sistema nervoso autônomo e central

Lesões e alterações funcionais do sistema nervoso autônomo simpático e parassimpático na cardiopatia chagásica, no megaesôfago e no megacólon são conhecidas de longa data (Figura 34.22). A lesão básica é desnervação desse sistema, em graus variáveis, mais frequentemente nas formas cardíaca e digestiva do que na indeterminada. Ao lado disso, alterações da homeostasia, com perturbações funcionais no metabolismo de carboidratos, lipídeos e hidrossalino e na regulação hormonal, têm sido também descritas na DC. Admite-se que a disfunção neurovegetativa esteja relacionada com a força contrátil do miocárdio, necroses focais, lesão apical, alterações hemodinâmicas, arritmias e morte súbita. O significado fisiopatológico e clínico da desnervação na DC ainda não é suficientemente conhecido.

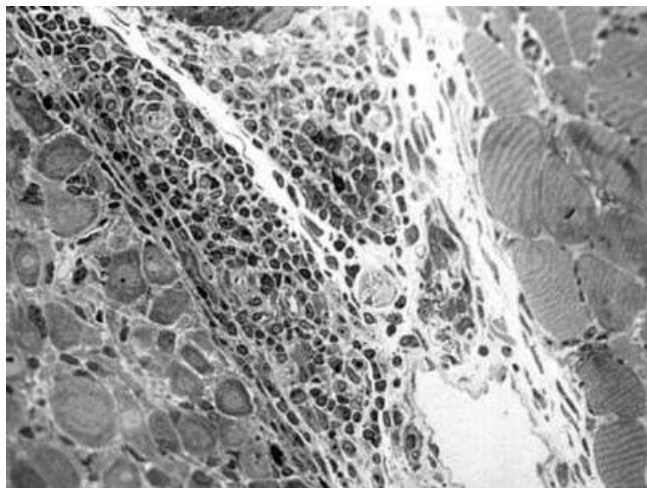



Figura 34.22 Periganglionite em gânglio nervoso da região celíaca.

Cerca de 15% dos pacientes apresentam polineurite sensitivo-motora, caracterizada por hipoestesia, parestesia e redução ou abolição dos reflexos osteotendinosos, principalmente patelar e aquileu; eletromiografia mostra destruição de neurônios motores e de fibras nervosas sensoriais periféricas. Comprometimento do sistema nervoso central pode ocorrer na fase aguda da DC e nos casos de reativação. Na fase crônica, há referências isoladas de lesões qualitativas e quantitativas de certas estruturas centrais, como núcleo dorsal do vago, núcleo do hipoglosso e do hipotálamo anterior, além de lesões inflamatórias focais e parasitos no encéfalo de alguns chagásicos crônicos autopsiados. Tais estudos, no entanto, carecem de imprescindíveis correlações anatomoclínicas convincentes. Em consequência de fenômenos tromboembólicos, podem surgir manifestações encefálicas em pacientes chagásicos, as quais não devem ser consideradas sinais da forma nervosa. O mesmo acontece com alterações cognitivas.

Do ponto de vista anatomopatológico, as alterações do sistema nervoso central na DC ainda não foram bem individualizadas. Não há elementos suficientes para se caracterizar uma forma clínica nervosa crônica da DC.

Forma reativada

A partir de 1969, a literatura tem registrado, em diferentes países das Américas, em especial no Brasil, a ocorrência de

formas graves de DC em indivíduos imunodeprimidos. A imunodepressão deve-se, essencialmente, a neoplasias malignas hematológicas (leucemias e linfomas), transplantes de órgãos (rim, coração, medula óssea) e infecção pelo HIV. Nesses casos, trata-se de infecção crônica reativada. Em pacientes com linfomas ou leucemias ou em transplantados, a reativação deve-se especialmente ao uso de imunossupressores (quimioterápicos e medicamentos contra rejeição).

As manifestações de reativação traduzem-se, mais comumente, por meningoencefalite e miocardite, isoladas ou associadas. Na maioria dos pacientes, meningoencefalite aparece em forma pseudotumoral, uni ou multifocal; o exame histológico (em amostras de biópsia, peças cirúrgicas ou necrópsias) mostra inflamação aguda acentuada, com necrose, hemorragia recente e grande quantidade de amastigotas do *T. cruzi* em macrófagoss, células da glia e, raramente, neurônios. A miocardite, do tipo agudo, pode acometer o órgão parcialmente (restringindo-se, por exemplo, a um átrio ou ventrículo) ou de forma difusa. Microscopicamente, observam-se infiltrado de mono e polimorfonucleares de intensidade variável, necrose, edema e numerosas miocélulas parasitadas. Em pacientes com AIDS, pode haver coexistência de infecção miocárdica pelo *T. cruzi* e pelo *Toxoplasma gondii*.

Outras alterações indicativas de doença reativada incluem: parasitismo visceral, sem inflamação; doença inflamatória da pele (dermatite e/ou paniculite, com ninhos de *T. cruzi* em macrófagos); cervicite chagásica aguda; tripomastigotas no liquor, no líquido pericárdico e, raramente, no líquido peritoneal. Lesões cutâneas pelo *T. cruzi* são muito mais frequentes em receptores de transplantes cardíaco do que em outros grupos de imunossuprimidos. Achado do protozoário no liquor é interpretado como meningoencefalite chagásica aguda.

Desde janeiro de 2004, a forma reativada da DC, em suas formas de meningoencefalite e/ou miocardite, é considerada oficialmente, no Brasil, doença indicativa de imunodeficiência grave em adultos (pessoas com mais de 13 anos de idade) e, em indivíduos infectados pelo HIV, definidora de AIDS.

Outras manifestações

Parasitismo e inflamação têm sido descritos em vários outros órgãos de chagásicos crônicos, como nas suprarrenais, nos músculos esqueléticos etc., embora seu significado ainda não esteja completamente esclarecido. O achado frequente de parasitos na parede da *veia central das suprarrenais* em chagásicos crônicos parece abrir campo para melhor compreensão da patogênese e da história natural da DC. Lesões placentárias, independentemente de haver ou não transmissão congênita da infecção, têm sido descritas (ver adiante). Em outros órgãos, lesões importantes ocorrem devido a fenômenos tromboembólicos ou a insuficiência cardíaca.

Morte súbita e doença de Chagas

O conceito de morte súbita tem sido interpretado de diferentes maneiras, conforme analisado por clínicos, patologistas, legistas ou pediatras. Daí a conveniência de se usarem, para os pacientes chagásicos, as expressões morte súbita esperada e morte súbita não esperada, como tem sido aceito para outras cardiopatias. *Morte súbita esperada* é a que ocorre em indivíduos com manifestações de insuficiência cardíaca congestiva. Já a *morte súbita não esperada* caracteriza-se por sua imprevisibilidade; ocorre em chagásicos que desenvolvem suas atividades habituais, não implicando que o paciente seja assintomático (em cerca de um terço dos casos, a morte súbita ocorre em indivíduos na forma cardíaca assintomática). O óbito ocorre quase sempre de modo instantâneo ou em segundos, e raramente em minutos após o aparecimento dos sinais e sintomas críticos.

O óbito súbito (esperado e não esperado) é mais frequente do que os outros tipos de morte (p. ex., por insuficiência cardíaca, tromboembolismo etc.). Morte súbita não esperada tem grande interesse prático, devendo ser analisada não só quanto aos seus mecanismos como também em termos de prevalência e de consequências sociais, trabalhistas e médico-legais. Nesse aspecto, é diferente da morte súbita esperada por não ter esta última as mesmas implicações da inesperada.

A alta prevalência de morte súbita é reconhecida há muito tempo em áreas endêmicas de DC e, embora descrita por muitos autores, poucos são os que apresentam cifras, a maioria delas incluindo mortes súbitas esperadas e inesperadas. Uma informação que permite avaliar a frequência de morte súbita na DC é o acompanhamento de uma população em área endêmica. De 24 óbitos, nove foram de morte súbita, o que dá uma letalidade de 1,07% em quatro anos e 0,27% por ano. Em estudo de 1.236 necrópsias, em área endêmica da doença, houve 100 óbitos por morte súbita (8,1%) e, desses, 62 devidos à DC.

É fácil avaliar as consequências sociais da morte súbita na DC, que acomete pessoas em torno de 40 anos, em pleno vigor físico e capacidade de trabalho. Em face do risco de morte súbita não esperada em chagásicos, os aspectos econômicos e trabalhistas também adquirem grande importância e interesse.

Na morte súbita não esperada, a maioria dos falecidos é do gênero masculino e tem 13 a 70 anos (idade média = 38 anos); em geral, são provenientes de áreas endêmicas, das quais podem estar ausentes há décadas. Em mais de 80% deles, há antecedentes familiares de morte súbita. Cerca de um terço dos indivíduos que tiveram morte súbita é assintomático; nos restantes, os sintomas mais frequentes são dispneia de esforço, tonturas, perda da consciência e palpitações, o que leva metade deles a procurar cuidados médicos. Em nenhum dos dois tipos de morte súbita, a sintomatologia relaciona-se com a intensidade da miocardite.

A morte súbita pode surgir devido a esforço físico ou emoção e, raramente, durante o sono. Em cerca de metade dos casos, o óbito é instantâneo, não pressentido pelos pacientes; na outra metade, é precedido de sintomas premonitórios durante

segundos e, raramente, minutos.

O eletrocardiograma quase sempre apresenta anormalidades mesmo quando feito anos antes do óbito. As principais são bloqueio A-V completo, fibrilação atrial, bloqueio completo de ramo direito, hemibloqueio anterior esquerdo, extrassístoles ventriculares, baixa voltagem de QRS e zona eletricamente inativa. Alguns poucos autores relatam a possibilidade de morte súbita em pacientes com eletrocardiograma normal, mas trata-se de raridade.

Não se conhecem o(s) mecanismo(s) do óbito súbito inesperado em chagásicos crônicos. Na maioria dos casos, desenvolve-se fibrilação ventricular, a qual deve ser a responsável pela morte. Suspeita-se de que a disfunção autonômica cardíaca pode desempenhar papel importante no processo. Outros mecanismos de morte súbita são pouco conhecidos.

▸ Doença de Chagas congênita

A prevalência da DC em gestantes no Brasil varia de 0,1% a 8,5%, e as taxas de transmissão congênita de 0% a 5,2%, podendo ser caracterizado como um problema de saúde pública. Programas de controle da DC por meio triagem pré-natal de rotina para *T. cruzi* devem ser adotados em áreas endêmicas do Brasil, para identificar as mulheres grávidas em risco de transmitir a infecção aos recém-nascidos. Em gestantes chagásicas, o *T. cruzi* pode infectar o feto, comprometendo ou não a placenta; pode também infectar a placenta sem envolver o feto; pode ainda não infectar a placenta nem o feto. Alguns autores admitem que o feto pode sofrer alterações com a infecção, resultando em aborto, morte fetal, prematuridade ou desnutrição. As evidências indicam que a maioria nasce a termo e não apresenta alterações do crescimento intrauterino.

A infecção fetal pode ocorrer durante toda a gestação ou no momento do parto. Dos recém-nascidos com infecção congênita, 50 a 90% são assintomáticos ao nascer e nos meses seguintes. Os sinais clínicos mais frequentes nos sintomáticos são hepatomegalia, esplenomegalia, meningoencefalite, insuficiência cardíaca e anemia. Tardiamente (após 10 anos), algumas crianças desenvolvem calcificações intracranianas, sem repercussão clínica. Óbito por infecção chagásica congênita fica abaixo de 2%, exceto na Bolívia, onde têm sido registradas taxas de 2 a 14%.

O diagnóstico de infecção congênita é feito pelo achado de parasitos no sangue do cordão umbilical (de preferência) ou no sangue periférico. Filhos de mães chagásicas sempre apresentam reações sorológicas positivas ao nascer; contudo, tornam-se negativos entre três e nove meses se não ocorreu infecção congênita. Tratamento específico produz excelentes resultados quanto mais precoce for iniciado.

Na placenta, o *T. cruzi* parasita as células de Hofbauer no estroma vilositário, após atravessar ativamente o epitélio coriônico. Segundo alguns, a placenta deve ter lesões prévias ou alterações funcionais que facilitam a penetração do parasito. Por outro lado, parece também que a cepa do tripanossoma (mais virulenta e infectante) pode estar envolvida, fato que explicaria a grande variabilidade geográfica na prevalência dessa forma da doença. Das células de Hofbauer, o *T. cruzi* atinge a circulação fetal e pode parasitar qualquer célula do organismo, sendo encontrado, mais frequentemente, no miocárdio, esôfago, intestinos, cérebro, pele, musculatura esquelética e células do sistema fagocitário mononuclear. Para alguns, o encontro de amastigotas no estroma vilositário constitui evidência de transmissão congênita; outros não concordam com isso.

Doenças infecciosas intercorrentes não são raras (broncopneumonia, infecção do tubo digestivo etc.). O óbito é devido, em geral, a cardite, meningoencefalite ou infecções concomitantes.

Placenta e cordão umbilical. Macro e microscopicamente, as alterações placentárias têm intensidade variável. Nos casos de lesões acentuadas, a *placenta* é aumentada de peso e volume, pálida, edemaciada, com cotilédones volumosos, suculentos e esbranquiçados. A face fetal tem aspecto leitoso e congesto. A camada vilosa é pálida e friável, com grandes áreas compactas, substituindo o aspecto esponjoso habitual. O quadro lembra o da sífilis e da incompatibilidade sanguínea materno-fetal.

Microscopicamente, em alguns casos as lesões são numerosas e disseminadas e, em outros, escassas e focais, necessitando, para seu diagnóstico, da análise de múltiplos cortes histológicos. A lesão básica é de natureza inflamatória (placentite chagásica). As vilosidades coriônicas são volumosas, edemaciadas e mostram intensa proliferação das células de Hofbauer; às vezes, são avasculares e, quando possuem vasos, estes têm luz reduzida por espessamento intimal. O estroma mostra exsudato de neutrófilos e mononucleares; algumas vezes, formam-se granulomas. Focos de necrose são frequentes. Parasitismo pode ser acentuado. Formas amastigotas do *T. cruzi* estão presentes dentro de macrófagos (inclusive nas células de Hofbauer), livres no estroma das vilosidades e dos troncos vilositários ou na membrana amniocorial; pode, raramente, haver parasitismo do epitélio trofoblástico.

Estudos ao microscópio eletrônico confirmam os achados da microscopia de luz quanto aos tipos de células parasitadas e indicam que os fibroblastos que proliferam no foco inflamatório podem também estar parasitados. Os achados ultraestruturais mostram ainda que os mecanismos pelos quais os parasitos se multiplicam na placenta são similares aos descritos em outros locais.

O *cordão umbilical* pode apresentar inflamação das paredes vasculares e do estroma (gelatina de Wharton), com

graus diversos de parasitismo, especialmente de miócitos dos vasos.

Alterações fetais. O quadro morfológico no feto é semelhante ao da doença aguda adquirida. As principais lesões são maceração, hidropisia, inflamação e parasitismo em diversos órgãos, mais comumente no coração, no sistema nervoso central, na pele, nos músculos esqueléticos e no trato digestivo. Hepatoesplenomegalia e micropoliadenia são frequentes.

Tratamento

Modernamente, consideram-se o tratamento sintomático e o etiológico. O primeiro refere-se ao manejo do paciente nas diferentes etapas clínicas, visando à sobrevida e à proteção/recuperação de órgãos ou estruturas afetados. Na fase aguda, indicam-se repouso, antitérmicos, eventualmente anticonvulsivantes e cardiotônicos, mas o fundamental é o tratamento específico. Na fase crônica, são feitos cirurgia ou tratamento conservador para os principais sintomas (disfagia e obstipação), sendo que o vólvulo do sigmoide, evento frequente no megacólon, pressupõe intervenção frequentemente cirúrgica imediata. Na cardiopatia crônica, evento mais importante na DC, o tratamento de suporte envolve cardiotônicos, vasodilatadores, diuréticos, antiarrítmicos e inibidores da enzima conversora da angiotensina, entre outras intervenções. Também são usados marca-passos, desfibriladores e transplante cardíaco, em situações específicas. O emprego de células-tronco está em fase inicial e, em alguns casos, mostrou-se promissor.

O tratamento específico visa a destruição total do parasito, em suas formas sanguíneas e teciduais. Os medicamentos hoje disponíveis são nitrofuranos e imidazólicos, sob o nome de *nifurtimox* (disponível para alguns países da América Central) e *benznidazol* (hoje fabricado no Laboratório LAFEPE em Pernambuco, ficando o Brasil responsável por produzi-lo para toda a América Latina), geralmente para administração oral e ambulatorial, por 60 dias; são eficazes e indicados nos casos agudos e em imunodeprimidos. Hoje, também são usados em pacientes crônicos recentes e/ou de baixa idade, nos quais mostram eficácia de 60% ou mais. Perspectivas futuras envolvem os derivados azólicos de quarta geração antimicóticos (p. ex., posaconazol) e associação de medicamentos tripanossomicidas.

Prevenção

Não existe vacina segura e eficaz contra o *T. cruzi*. As principais estratégias usadas modernamente são o combate ao vetor domiciliado (com inseticidas, melhoramento habitacional, educação sanitária e vigilância epidemiológica) e a sorologia pré-transfusional de doadores de sangue (o mesmo em transplantes de órgãos). Essas medidas, quando adequadamente implantadas e sob vigilância permanente, têm se mostrado altamente eficientes, praticamente interrompendo a transmissão da DC em locais em que são adotadas. Casos congênitos e por transmissão oral devem ser diagnosticados e tratados especificamente o mais rapidamente possível. Não há medidas de rotina contra reservatórios e vetores silvestres da infecção.

Esquistossomose mansônica

Luiz Antônio Rodrigues de Freitas ■ Mitermayer Galvão dos Reis ■ Juliana Ribeiro de Freitas ■ Washington Luis Conrado dos Santos ■ Eliana Almeida Gomes Reis

A esquistossomose é uma parasitose causada por vermes trematódeos do gênero *Schistosoma*. Encontrada em todos os continentes, a afecção foi registrada em 72 países e é endêmica em pelo menos 52 deles. A maioria dos casos ocorre na África e nas Américas, sendo o Brasil o país com a maior prevalência. Várias espécies do parasito podem causar doença em seres humanos: o *S. mansoni,* o *S. japonicum* e o *S. haematobium* são as espécies mais importantes. O *S. intercalatum* e o *S. mekongi* têm distribuição restrita, e o *S. bovis* e o *S. matteei* só ocasionalmente infectam humanos. No continente americano, a esquistossomose é causada por *S. mansoni*; na África e no Oriente Médio, por *S. mansoni* e *S. haematobium*; na Ásia (China,Japão, Filipinas e Indonésia), por S. *japonicum*. No Brasil, apenas o *S. mansoni* causa infecção e, por essa razão, neste capítulo só será tratada a doença causada por essa espécie.

A parasitose foi introduzida no Brasil a partir da África, trazida por escravos infectados. O primeiro caso foi descrito por Patrick Manson, no Caribe. No Brasil, os primeiros casos foram descritos em 1908, na Bahia, por Pirajá da Silva, que é considerado o pesquisador que identificou o *Schistosoma mansoni* como uma espécie distinta das demais e como a responsável pela doença no nosso país.

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima em 200 milhões o número de pessoas infectadas no mundo todo. Desses, 20 milhões (10%) apresentam formas graves. Dos cerca de 180 milhões restantes, 50 a 60% têm alguma sintomatologia, e os demais são assintomáticos. O conjunto desses dados oferece uma ideia da dimensão da parasitose como problema de saúde pública no mundo. Sua importância, no entanto, parece estar subestimada em função da distribuição irregular, do fato de a maioria dos casos ser de formas discretas e de as manifestações graves só aparecerem depois de longa evolução silenciosa ou com poucos sintomas.

No Brasil, de acordo com dados do Ministério da Saúde, estima-se que 3 milhões de pessoas estejam infectadas pelo *S. mansoni* e que 25 milhões vivam em áreas de risco em pequenas cidades e na zona rural, nos estados de Minas Gerais, Bahia, Alagoas, Sergipe, Maranhão, Paraíba, Rio Grande do Norte, Ceará e Piauí, e em focos no Rio de Janeiro, no Espírito Santo, em São Paulo, no Rio Grande do Sul e no Pará. Nos últimos anos, a esquistossomose tem se expandido para a periferia de

grandes cidades, devido à migração de populações infectadas oriundas de áreas endêmicas do interior para as grandes metrópoles, que crescem de maneira desorganizada em suas periferias, sem saneamento adequado, com populações desassistidas em saúde e em educação.

Com a introdução de medicação eficaz no tratamento da esquistossomose mansônica a partir de 1976, houve nítida redução na frequência das formas graves. Além de prevenir evolução desfavorável, o tratamento medicamentoso pode fazer regredir formas graves e parece evitar seu desenvolvimento em indivíduos tratados e reinfectados. Os dados disponíveis mostram que essa abordagem, no entanto, não modifica a dinâmica de transmissão da parasitose. Medidas sanitárias, como disponibilidade de água potável, rede de esgoto e educação, têm impacto bem mais duradouro na redução da prevalência da infecção do que a quimioterapia isoladamente. Em comunidades relativamente pequenas, o tratamento repetido dos indivíduos infectados reduz de modo significativo a prevalência da infecção, sem contudo aboli-la. A manutenção dessa baixa taxa de infecção não parece depender de características dos indivíduos ou de fatores do parasito, mas de condições sanitárias e de educação da população.

As manifestações clínicas da esquistossomose dependem da espécie do parasito, da carga parasitária e de determinantes do hospedeiro. No Brasil, a infecção por *S. mansoni* causa principalmente as formas hepatointestinal (discreta) e hepatoesplênica (grave). Outras manifestações menos comuns (pulmonares, renais, do sistema nervoso etc.) resultam da migração anômala de vermes e/ou de ovos e de complicações resultantes da forma hepatoesplênica.

Ciclo vital do *S. mansoni*

O ciclo de vida e a transmissão do *S. mansoni* dependem de: (a) hospedeiros definitivos, como seres humanos e outros animais infectados que eliminam ovos; (b) hospedeiros intermediários, representados por certas espécies de caramujos.

Os ovos eliminados nas fezes dos hospedeiros definitivos, em contato com coleções de água doce, eclodem e liberam os miracídios que infectam caramujos do gênero *Biomphalaria*. As espécies desses caramujos que são hospedeiros intermediários do *S. mansoni* são *B. glabrata*, *B. tenagophila* e *B. straminea*. Os miracídios multiplicam-se de forma assexuada nos caramujos e dão origem a cercárias que, após 35 dias, são eliminadas na água e tornam-se as formas infectantes para humanos. As pessoas se infectam quando expostas a águas contaminadas, paradas ou de curso lento. Uma vez infectados, os seres humanos passam a participar no ciclo como hospedeiros definitivos.

As cercárias infectam humanos através de penetração na pele. Ao penetrarem na pele, perdem a cauda e transformam-se em esquistossômulos. Estes, nas primeiras 24 h, produzem e secretam enzimas proteolíticas que destroem a matriz conjuntiva da pele, facilitando sua penetração em vasos sanguíneos da circulação periférica. Após seis a 12 dias de infecção, os esquistossômulos transformam-se em vermes imaturos, passam pelos pulmões e migram para o fígado, no qual são encontrados a partir do 16º dia. Depois de 28 dias da infecção, os vermes adultos migram para as veias mesentéricas inferiores, onde se acasalam e, em torno do 35º dia de vida, iniciam a oviposição (fase postural). Os vermes maduros vivem permanentemente acasalados, com a fêmea dentro do canal ginecóforo do macho. Os vermes sobrevivem, em média, três a cinco anos, e as fêmeas produzem 100 a 300 ovos por dia. Os ovos depositados nos vasos do plexo mesentérico podem seguir três caminhos: (1) atravessam a mucosa intestinal e são liberados na luz do órgão, sendo carreados pelas fezes e eliminados no ambiente, reiniciaiando o ciclo; (2) provocam reação inflamatória granulomatosa na parede intestinal; (3) são levados ao fígado, onde ficam retidos nos finos ramos intra-hepáticos da veia porta, formam granulomas e induzem fibrose portal, dando início às alterações que caracterizam a doença e determinam sua gravidade (Figura 34.23).

Interação parasito-hospedeiro | Resposta imunitária | Patogênese

Os vermes adultos conseguem sobreviver durante vários anos no sistema porto-mesentérico do hospedeiro definitivo sem causar lesões e sem despertar resposta imunitária capaz de destruí-los. Supõe-se que isso ocorre porque os vermes incorporam ao seu tegumento antígenos do hospedeiro, inclusive glicolipídeos dos grupos sanguíneos ABO e produtos do MHC classes I e II; não sendo reconhecidos, "burlam" o sistema imunitário. Apesar de não despertarem resposta imunitária eficaz contra si próprios, parece que a presença de vermes adultos e de seus ovos é capaz de induzir uma resposta imunitária que resulta na destruição de esquistossômulos no trajeto entre a pele e os pulmões, protegendo o hospedeiro de aumento da carga parasitária (imunidade concomitante).

Os ovos depositados por vermes adultos no sistema porto-mesentérico e carreados pela circulação venosa para vasos da parede do intestino ou para o venoso portal intra-hepático são os elementos patogenéticos mais importantes na doença. Nos pequenos ramos terminais desses vasos, os ovos desencadeiam reação inflamatória crônica granulomatosa que não apenas obstrui e destrói vasos sanguíneos, como também, por meio de complexas reações, induzem graus variados de fibrose. A extensão da obstrução de ramos da veia porta e da deposição de matriz conjuntiva (fibrose) nos espaços portais está relacionada com o desenvolvimento de hipertensão portal e suas consequências hemodinâmicas, que provocam as manifestações mais graves da esquistossomose na sua forma hepatoesplênica. Assim, o espectro de alterações que resultam em doença mais discreta de um lado ou mais grave (forma hepatoesplênica) de outro resulta do balanço entre carga parasitária e fatores do hospedeiro, como resposta imunitária, polimorfismos genéticos relacionados com a produção de citocinas (pró- e anti-inflamatórias, fibrogênicas e antifibrogênicas), estado nutricional do hospedeiro e comorbidades, como doenças infecciosas e outras.

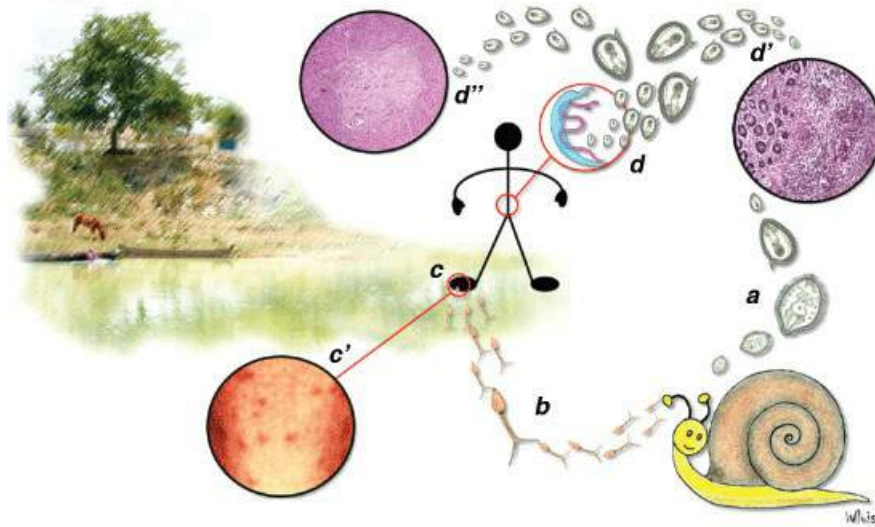



Figura 34.23 Ciclo de vida do *S. mansoni* (*a* a *d*) e doença humana (*c', d', d''*): o ciclo de vida do *S. mansoni* inclui a contaminação de reservatórios de água doce (rios, lagoas, açudes e áreas de culturas irrigadas) por fezes contendo ovos do parasito (*a*). Em contato com a água, os ovos eclodem (1 a 2 dias) e liberam um embrião ciliado (miracídio), que infecta caramujos do gênero *Biomphalaria* (hospedeiro intermediário, 1 dia). Nos caramujos, os miracídios dão origem a esporocistos (não mostrados), dos quais se originam cercárias (20 a 30 dias), que são liberadas na água (*b*). Seres humanos, em contato com águas contaminadas, de movimentação lenta, são infectados (1 a 6 dias) por penetração de cercárias através da pele (*c*). A penetração de cercárias pode resultar em urticária (*c'*). Ao penetrarem na pele, as cercárias perdem a cauda e transformam-se em esquistossômulos (não mostrados). Após trânsito sanguíneo, via coração e pulmão (1 a 4 dias), os esquistossômulos desenvolvem-se em vermes adultos de ambos os gêneros, que, acasalados, vivem nos vasos mesentéricos (3 a 4 semanas) (*d*). Nos vasos mesentéricos, os vermes adultos liberam grande número de ovos, que são transportados para a mucosa intestinal (*d'*) e para o fígado (*d''*). Os ovos induzem a formação de granulomas, que causam obstrução vascular e induzem fibrose hepática portal e septal (*d''*) e fibrose da parede intestinal. Ovos que atingem a submucosa intestinal podem desencadear um processo inflamatório que contribui para a sua liberação na luz intestinal e eliminação nas fezes, alcançando o meio exterior (*a*), fechando o ciclo vital do *S. mansoni.*

Ovos de *S. mansoni* retidos secretam enzimas proteolíticas que destroem tecidos. Seus produtos induzem resposta imunitária mediada por linfócitos T representada por reação inflamatória crônica granulomatosa. Estudos em modelos experimentais murinos têm dado valiosa contribuição para a compreensão da imunopatogênese da doença. Inicialmente, a resposta do hospedeiro mediada por linfócitos T CD4+ é do tipo Th1, com produção de citocinas pró-inflamatórias, como IFN-γ, IL-1, TNF-α e IL-6. Tais citocinas parecem ser responsáveis por manifestações clínicas da fase aguda e talvez por lesões destrutivas hepatocitárias. Em seguida, antígenos do ovo de *S. mansoni* induzem mudança no padrão de resposta, que passa a ser predominantemente do tipo Th2; IL-10 tem papel importante na modulação da resposta Th1 para Th2. A resposta do tipo Th2 se reflete na produção de IL-4, IL-5, IL-10 e IL-13, entre outras citocinas. Esse perfil de resposta resulta em diminuição das alterações teciduais, embora IL-13 esteja associada a estímulo fibrogênico, com papel na progressão das lesões e da doença. Resposta imunitária equilibrada entre os tipos Th2 e Th1 resulta em granulomas menores e com menos fibrose.

Na fase aguda da infecção, alguns pacientes desenvolvem manifestações toxêmicas que podem ser graves. Estudos em murinos manipulados geneticamente mostram que a gravidade das manifestações da fase aguda associa-se à incapacidade de o animal montar uma resposta imunitária do tipo Th2 mediada por IL-10 e IL-4 (citocinas anti-inflamatórias) para contrapor a produção de citocinas pró-inflamatórias. Em estudo de pacientes na fase aguda da infecção, observou-se que a intensidade das manifestações clínicas tinha relação com a presença de imunocomplexos circulantes, níveis elevados de citocinas pró-inflamatórias (TNF-α, IL-1, IL-6, IFN-γ) e baixa produção de citocinas do tipo Th2. Nesses mesmos pacientes, eram baixos os níveis de IL-10, citocina importante na modulação da resposta do tipo Th1 e na indução de resposta do tipo Th2. A presença de eosinofilia sugere mecanismo de hipersensibilidade imediata subsidiando muitas das manifestações clínicas dessa fase da infecção.

A transição da fase aguda para a crônica é marcada pelo predomínio de uma resposta imunitária do tipo Th2. Camundongos sem capacidade de desenvolver resposta do tipo Th2 têm capacidade limitada de formar granulomas e de desenvolver fibrose. Vários estudos, tanto em murinos quanto em seres humanos, apontam para o importante papel de IL-13 na indução de fibrose na esquistossomose. Modelos murinos usando animais com dupla deficiência de IL-10 e IFN-γ ou IL-10 e IL-12 reforçam a importância dessas citocinas na modulação da expressão de IL-13 e, em consequência, da fibrose. IL-13 tem efeito direto sobre fibroblastos, aumentando a síntese de colágeno. A modulação da resposta Th2 depende de IL-10 e de IFN-γ. Parece que anticorpos anti-idiotípicos têm papel na indução da síntese de IL-10. Ênfase tem sido dada ao papel de linfócitos T regulatórios (Treg, CD4+CD25+), produtores de IL-10, na modulação da resposta Th2 na fase crônica da doença.

Estudos em humanos de áreas endêmicas mostram que pacientes com a forma intestinal/hepatointestinal apresentam padrões de resposta Th1 e Th2 quando estimulados com antígenos do ovo ou do verme, com predominância do padrão Th2. Em pacientes com a forma hepatoesplênica, os resultados são contraditórios. Estudos conduzidos na África sugerem dominância da resposta Th1, com produção aumentada de IFN-γ e TNF-α. Em estudo feito no Brasil, os níveis de citocinas Th2 (IL-5, IL-10 e IL-13) em sobrenadantes de culturas de células mononucleares do sangue periférico estimuladas com antígeno solúvel do ovo de *S. mansoni* eram mais elevados em pacientes com fibrose hepática mais avançada (grau III) do que naqueles com fibrose discreta (graus I e II). Interessante foi o fato de que pacientes que não quiseram submeter-se ao tratamento foram avaliados um ano depois e mostraram progressão da fibrose e tinham níveis significativamente maiores de IL-5 e IL-13 do que aqueles que não tiveram progressão da fibrose, indicando o papel da resposta Th2 na progressão da doença. Diferenças entre os estudos podem decorrer de diferenças na seleção dos pacientes e em comorbidades, como a malária em pacientes africanos. É importante destacar ainda que polimorfismos genéticos de citocinas e seus receptores, comorbidades (p. ex., hepatites virais e malária), estado nutricional do paciente, gênero e etnia parecem contribuir para diferenças na evolução e na expressão anatomoclínica da doença.

■ Formas anatomoclínicas

Forma aguda

Na maioria dos indivíduos que vivem em áreas endêmicas, manifestações clínicas na fase aguda da infecção são discretas (dermatite com prurido, pápulas e vermelhidão na pele no local de penetração das cercárias) ou ausentes e frequentemente passam despercebidas ou são confundidas com outras doenças. Em turistas ou visitantes ocasionais de áreas endêmicas que se contaminam, no entanto, a apresentação clínica pode ser bastante exuberante seis a oito semanas depois, caracterizando a *forma aguda toxêmica*, conhecida como febre de Katayama em países asiáticos. Casos graves e fatais dessa forma são descritos na China em pessoas infectadas com *S. japonicum*; na infecção por *S. mansoni*, as manifestações são, em geral, mais brandas. Esta forma toxêmica parece ser subdiagnosticada.

Embora as manifestações clínicas possam surgir na fase pré-postural, *após a oviposição* os sinais e sintomas tendem a se intensificar. As manifestações mais precoces parecem associar-se a reação de hipersensibilidade do tipo I induzida pela migração dos esquistossômulos e mediada por IgE e/ou por complexos imunes. Estudos em seres humanos mostram que as manifestações da fase aguda estão relacionadas com a presença de complexos imunes e com um padrão de resposta imunitária polarizada para o tipo Th1, com alta produção de IFN-γ, sem oposição por IL-10.

Clinicamente, a forma aguda manifesta-se, além da dermatite associada à penetração das cercárias, por febre irregular, fadiga, mialgia, tosse não produtiva, eosinofilia acentuada e cefaleia. Dor abdominal, diarreia mucossanguinolenta e algum grau de hepatoesplenomegalia e linfadenomegalia podem estar presentes. Leucocitose com eosinofilia é frequente e ajuda no diagnóstico. Elevação de aminotransferases hepáticas ocorre em muitos casos. A maioria dos pacientes recupera-se espontaneamente depois de quatro a 10 semanas, mas alguns desenvolvem doença mais grave com perda de peso, hiperemia pulmonar, bronquite, dispneia, diarreia, dor abdominal difusa e hepatoesplenomegalia, podendo inclusive falecer. Há evidências de que a gravidade da forma aguda tem relação com a carga parasitária inicial.

As alterações morfológicas mais características são observadas na fase postural, quando grande quantidade de ovos do parasito desencadeia reação granulomatosa do tipo necrótico-exsudativo. Na forma aguda toxêmica, caracteristicamente forma-se grande número de granulomas em vários locais (disseminação miliar), sobretudo na serosa do fígado e dos intestinos, além de em muitos órgãos (fígado, intestinos, pulmões, linfonodos abdominais, pâncreas etc.). Microscopicamente, o quadro é bem típico, encontrando-se granulomas "floridos" nos vários locais mencionados. Tais granulomas, que são grandes e apresentam extensa área de necrose central (Figura 34.24), mostram um aspecto interessante: ao contrário daqueles da fase crônica, que se encontram em vários estágios evolutivos, os granulomas da fase aguda são sincrônicos, ou seja, todos mostram características histológicas semelhantes.

Supõe-se que os indivíduos nascidos em áreas endêmicas sejam capazes de modular a resposta imunitária inicial em decorrência da transferência de citocinas e de anticorpos através da placenta e do leite materno, que teriam efeito modulatório no sentido de desviar a resposta imunitária para um padrão predominantemente Th2. Esse fato poderia explicar a baixa frequência de manifestações clínicas evidentes na fase aguda em moradores de áreas endêmicas.

O reconhecimento das formas agudas da esquistossomose é importante, pois o tratamento antiparasitário é curativo, evitando complicações e evolução para formas crônicas. O diagnóstico diferencial das lesões teciduais deve ser feito com outras doenças em que também se formam granulomas necrótico-exsudativos, sobretudo larva *migrans* visceral (*Toxocara* sp.) e capilaríase hepática (*Capillaria hepatica*). A demonstração dos agentes nos tecidos permite o diagnóstico correto.

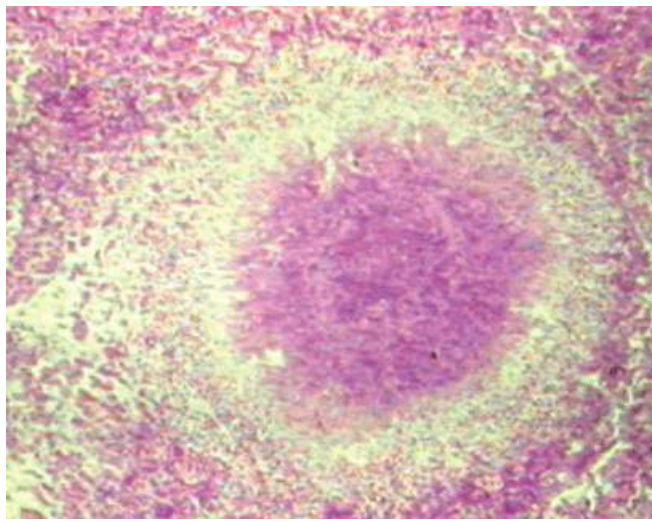



Figura 34.24 Forma aguda toxêmica da esquistossomose. Lesão necrótico-exsudativa, em que existe área central de necrose, eosinófila e amorfa, circundada por halo claro constituído por macrófagos e eosinófilos. (Cortesia do Prof. Zilton Andrade, Fiocruz, Salvador-BA.)

Formas crônicas

Em áreas endêmicas, na maioria dos indivíduos infectados (90% dos casos) a infecção crônica por *S. mansoni* é discreta e assintomática; formas crônicas graves ocorrem em 4 a 10% das pessoas infectadas. As principais formas anatomoclínicas da fase crônica estão descritas a seguir.

Forma intestinal/hepatointestinal

Trata-se de forma discreta de apresentação da doença, a qual é diagnosticada em indivíduos assintomáticos ou com queixas vagas e inespecíficas, sem hepatomegalia e que eliminam ovos do parasito nas fezes; a carga parasitária é baixa. O diagnóstico é feito pelo encontro de ovos do parasito nas fezes. Em regiões endêmicas, todos os indivíduos infectados apresentam algum envolvimento hepático, representado por granulomas em torno de ovos de *S. mansoni*. Os indivíduos que eliminam ovos do parasito e apresentam hepatomegalia sem evidências de hipertensão portal estão na chamada *forma hepática avançada* ou na fase *pré-hepatoesplênica* ou *hepatoesplênica inicial*. Avaliação dos fluxos portal e esplênico mostram que esses pacientes com hepatomegalia e tidos como hepatointestinais têm algum grau de hiperfluxo portal e esplênico (achado constante em pacientes com a forma hepatoesplênica da doença).

Morfologicamente, no intestino são encontrados granulomas em torno de ovos do parasito. Os granulomas, que podem ser isolados ou múltiplos, estão em diferentes fases evolutivas, podendo ser vistos granulomas em torno de ovos embrionados ou granulomas fibrosados, com ou sem restos de ovos, às vezes calcificados (Figura 34.25). A forma poliposa descrita no Egito, raramente vista no Brasil, é diagnosticada em 0,5% dos casos. Em Belo Horizonte (estado de Minas Gerais), foi encontrada em 5% dos casos de necrópsia (Figura 34.26). Estudo cuidadoso comparando as alterações intestinais em necrópsias de indivíduos com e sem esquistossomose mostrou não haver diferenças nas alterações identificadas como colites, enterocolites e outras nos dois grupos.

No fígado, o achado histológico mais importante é o encontro de granulomas em torno de ovos de *S. mansoni* em pequenos espaços portais (Figura 34.27). Os granulomas são bem individualizados, podem ser numerosos e, como no intestino, são vistos em diferentes fases evolutivas (não sincrônicos). A arquitetura hepática geral está preservada, sem alargamento fibroso portal e sem alterações vasculares. O encontro de granulomas esquistossomóticos em espaços portais maiores deve levantar a suspeita da forma avançada da doença, como será comentado adiante.

Após tratamento específico, granulomas cicatrizados podem ser vistos em amostras de fígados de indivíduos biopsiados por motivos diversos. Atualmente, tais lesões podem ser encontradas incidentalmente em amostras de fígado oriundos de necrópsias, como em Serviços de Verificação de Óbitos, Institutos Médico-Legais e Hospitais de Ensino, ou em biópsias hepáticas realizadas por motivos não relacionados com a esquistossomose (avaliação de hepatites crônicas virais ou de nódulos hepáticos) e em biópsias/amostras de explantes e implantes hepáticos.

Forma hepática avançada

Pacientes de áreas endêmicas podem apresentar, tanto à ultrassonografia quanto ao exame anatomopatológico, alterações hepáticas semelhantes às descritas na fibrose de Symmers, mas sem esplenomegalia ou outras evidências de hipertensão portal. Sugere-se que, de algum modo, esses pacientes são capazes de adaptar-se hemodinamicamente e minimizam a hipertensão portal. Tais casos são considerados como *forma hepática avançada* ou *forma pré-hepatoesplênica*. Como essa forma foi descrita em alguns estudos em indivíduos nas sexta e sétima décadas de vida, sugere-se ter evolução favorável. Em crianças, há relatos de evolução da forma hepática avançada para a forma hepatoesplênica.

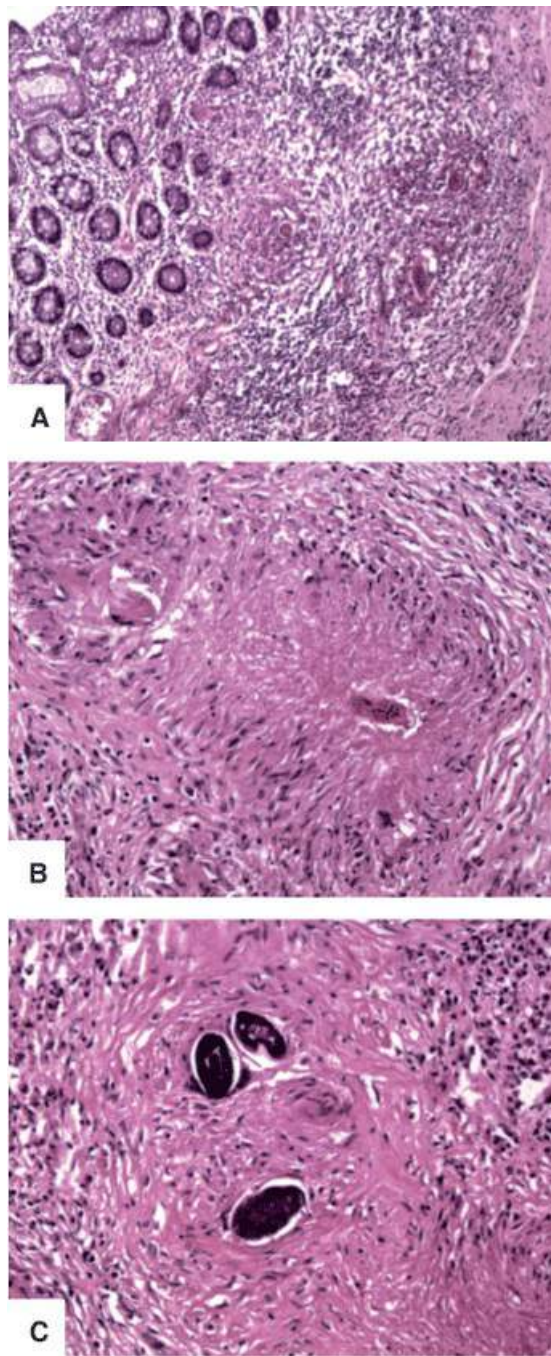



Figura 34.25 A. Intestino grosso mostrando pequenos granulomas esquistossomóticos na mucosa e na submucosa contendo ovos embrionados de *S. mansoni*. **B.** Granuloma esquistossomótico constituído por macrófagos epitelioides, formado em torno de ovos de *S. mansoni* embrionados. Em torno do ovo há halo de necrose. **C.** Granuloma fibrosado, parcialmente hialinizado, contendo ovos de *S. mansoni* calcificados.

Com o advento da quimioterapia eficaz no tratamento da esquistossomose, observou-se, nas áreas endêmicas, por meio de avaliações clínicas e ultrassonográficas, que, além da cura parasitária, pode haver regressão da hepatoesplenomegalia; estudos morfológicos mostram regressão da fibrose por meio de fibrólise.

Figura 34.26 Pólipos esquistossomóticos no sigmoide e no reto.

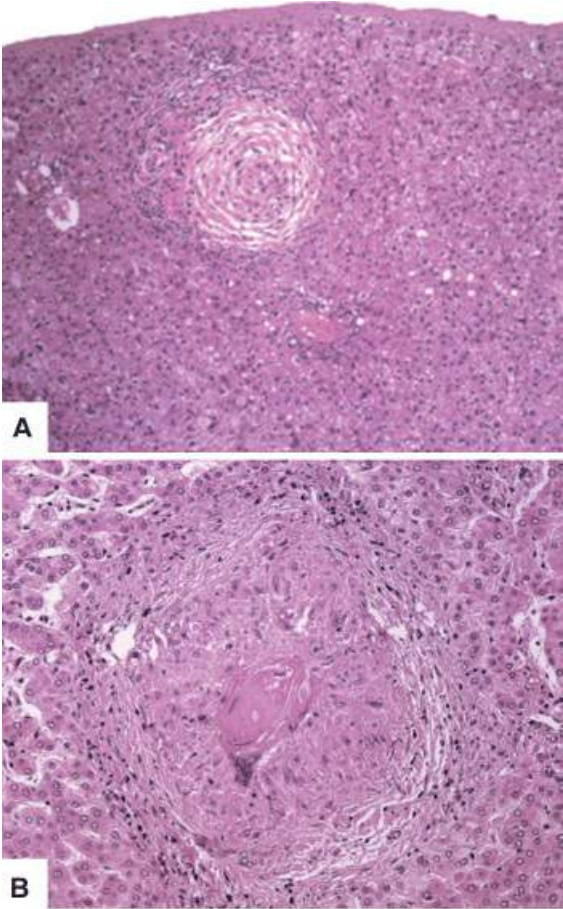



Figura 34.27 Esquistossomose intestinal/hepatointestinal. **A.** Granuloma esquistossomótico em pequeno espaço portal, na periferia do fígado, logo abaixo da cápsula de Glisson. **B.** Granuloma esquistossomótico constituído por macrófagos epitelioides em torno de ovo de *S. mansoni*. Nota-se a espícula lateral característica dessa espécie do parasito.

Forma hepatoesplênica

A forma hepatoesplênica da esquistossomose, encontrada tipicamente em indivíduos que vivem em áreas endêmicas da infecção, é a que tem a maior relevância e resulta de lesões hepáticas induzidas pelos ovos do *S. mansoni*. Essa forma da doença associa-se a alta carga parasitária e reinfecções, embora fatores individuais pareçam ter papel relevante, uma vez que ela ocorre somente em uma minoria de indivíduos infectados de áreas endêmicas (4 a 10% dos infectados). A forma hepatoesplênica acomete sobretudo jovens, em torno de 15 anos de idade, sendo rara depois dessa idade. Como é bem conhecido, ela é mais comum em homens do que em mulheres, em indivíduos brancos e mulatos mais do que em negros, menos

frequente em longilíneos do que em normo e brevilíneos, e mais prevalente entre irmãos do que entre pais e filhos. Polimorfismos genéticos parecem estar implicados. Estudos em pacientes da África apontam para polimorfismos no gene que codifica o receptor de IFN-γ.

A alteração hepática característica da forma hepatoesplênica da esquistossomose é a fibrose portal e periportal com formação de septos conjuntivos que interconectam espaços portais adjacentes. Tal alteração foi relatada por Symmers em 1904, no Egito, que a descreveu como uma nova forma de cirrose caracterizada por um padrão de fibrose peculiar que, em analogia ao cabo de um cachimbo de porcelana, mostrava abundante tecido fibroso branco em torno da luz de vasos e ductos biliares, do qual surgiu a expressão, em inglês, *pipe-stem fibrosis*. Deve-se enfatizar, porém, que não se trata de cirrose, pois a estrutura lobular/acinar do parênquima hepático mantém-se preservada e não há nódulos parenquimatosos difusos como na cirrose.

Macroscopicamente, a superfície hepática é irregular, apresenta espessamento fibroso da cápsula de Glisson e mostra aumento de tamanho do lobo esquerdo (Figura 34.28). A consistência do órgão é firme ou endurecida, e a superfície de corte revela alargamento estrelar ou irregular dos espaços portais por tecido fibroso que acompanha os ramos intra-hepáticos da veia porta (Figura 34.29). Ocasionalmente, em áreas subcapsulares, podem ser encontradas porções nodulares de parênquima circundadas por fibrose. Essa alteração não deve ser confundida com cirrose, que, por definição, é uma alteração difusa do parênquima hepático. Em esquistossomóticos hepatoesplênicos, esta é uma alteração localizada que resulta, provavelmente, de cicatrização em áreas subcapsulares que sofreram necrose após sangramento digestivo, seguida de regeneração hepatocitária.

Microscopicamente, o fígado mostra alargamento fibroso dos espaços portais e dos septos entre eles (fibrose de Symmers, Figura 34.30). Caracteristicamente, encontram-se lesões obstrutivas e destrutivas dos ramos intra-hepáticos da veia porta, que estão ocluídos por fibrose. As fibras musculares lisas da parede de ramos da veia porta ficam dissociadas por tecido fibroso e proliferação de fibroblastos e miofibroblastos. Pelo menos parte dos miofibroblastos deriva de leiomiócitos da parede vascular (Figura 34.31). Junto a essas alterações, são vistos granulomas em torno de ovos de *S. mansoni* (Figura 34.32). Os granulomas são constituídos por células gigantes multinucleadas, macrófagos epitelioides e quantidade variável de linfócitos, eosinófilos e ocasionais plasmócitos. Os granulomas podem ser encontrados com diferentes composições celulares em função do tempo de evolução e da resposta imunitária do hospedeiro. Alguns aparecem como cicatrizes arredondadas e fibrosas, hialinas, enquanto outros têm predomínio de células gigantes multinucleadas em torno de casca do ovo ou de ovos calcificados. Há, também, proliferação angiomatoide de pequenos vasos com parede delgada. Pelo menos parte desses vasos são linfáticos dilatados, como demonstram anticorpos específicos de células endoteliais linfáticas. Outro achado frequente é a proliferação da rede arterial hepática nos espaços portais (Figura 34.33). O parênquima hepático, em geral, conserva sua estrutura lobular/acinar, mas podem ser vistas atrofia, congestão sinusoidal e fibrose perissinusoidal. Pode haver formação de septos fibrosos finos e longos a partir de espaços portais em direção ao parênquima, às vezes interconectando espaços portais adjacentes. Na região subcapsular, a fibrose pode circunscrever áreas nodulares de parênquima, que se acompanham de regeneração hepatocitária e podem ser confundidas com cirrose.

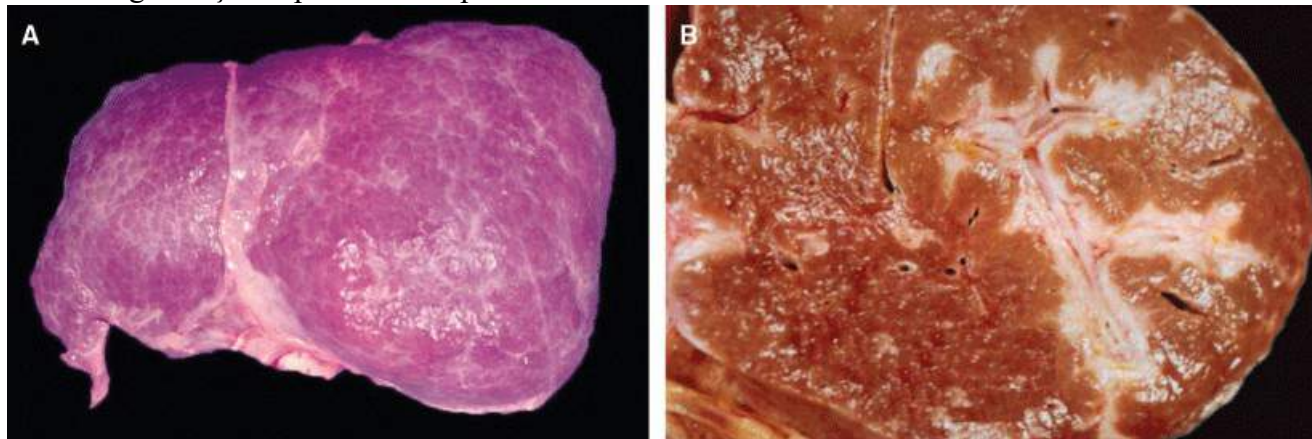



Figura 34.28 Esquistossomose na forma hepatoesplênica. **A.** Superfície hepática externa irregular, sem nódulos e com espessamento fibroso da cápsula de Glisson. **B.** Superfície de corte mostrando espessamento fibroso ao longo dos ramos da veia porta (fibrose de Symmers). O restante do parênquima hepático tem aspecto normal.

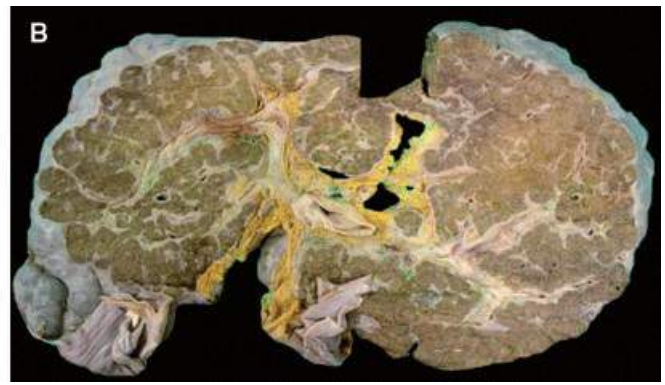
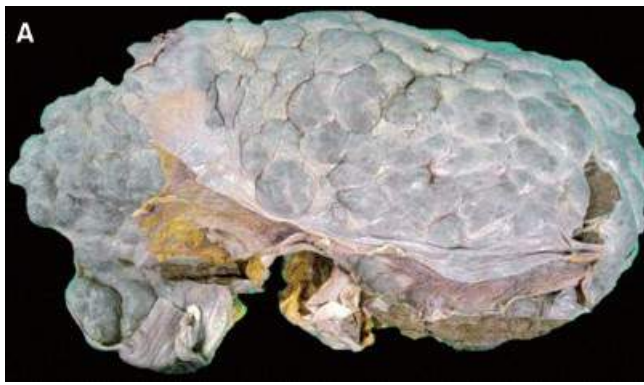



Figura 34.29 Fibrosse de Symmers. **A.** Superfície externa do fígado com aspecto nodular devido a retração da cápsula de Glisson, simulando cirrose. **B.** A superfície de corte mostra espaços porta estrelares alargados por fibrose, com emissão de septos. Não há nódulos parenquimatosos. (Cortesia do Prof. Luciano Espinheira Fonseca Jr., UFBA, Salvador-BA.)

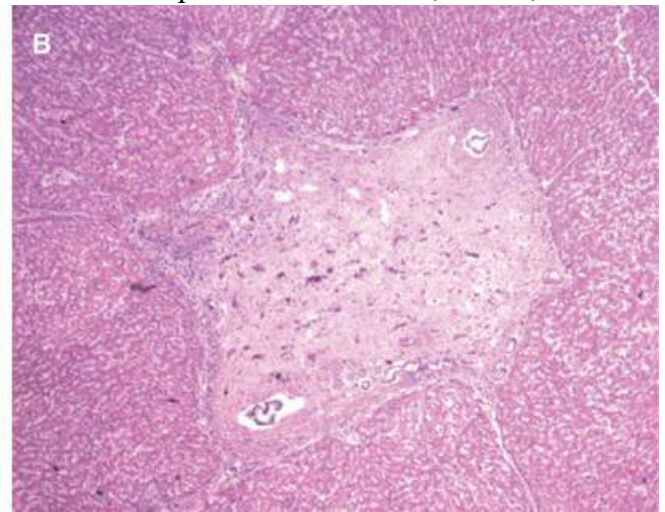
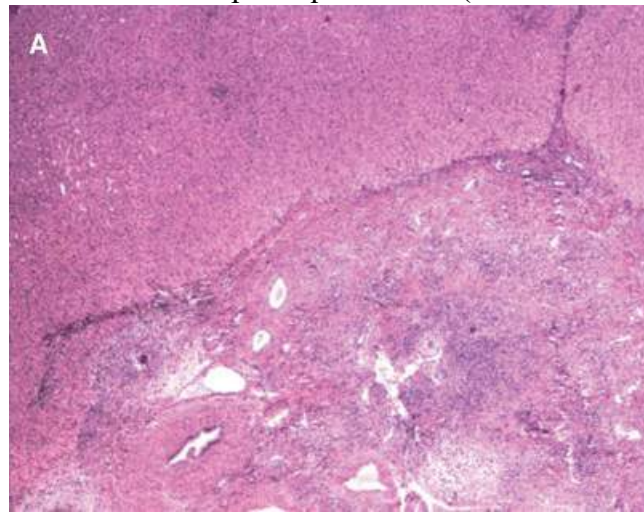



Figura 34.30 Fibrose de Symmers. **A.** Alargamento fibroso de espaço portal com desaparecimento do ramo da veia porta, pequenos vasos de paredes delgadas e finos septos fibrosos entre os lóbulos. Alguns granulomas podem ser identificados. **B.** Espaço portal alargado por fibrose, com desaparecimento do ramo da veia porta e proliferação de pequenos vasos sanguíneos congestos. Neste espaço portal não são identificados granulomas.

Em pacientes idosos, lesões típicas da fibrose de Symmers podem ser observadas na ausência de granulomas e de ovos de *S. mansoni,* sobretudo em biópsias. Em áreas endêmicas da doença, o encontro de lesões fibrosantes semelhantes às da fibrose de Symmers em jovens que nunca tinha sido tratados com quimioterapia específica e com desaparecimento dos ramos da veia porta e dissociação de fibras musculares da parede dos vasos foi considerado no passado patognomônico da esquistossomose, mesmo na ausência de granulomas com ovos de *S. mansoni.* Como demonstrado em alguns estudos, a quimioterapia para esquistossomose reduziu significativamente a ocorrência da forma hepatoesplênica, de modo que o seu diagnóstico deve ser feito somente quando existem elementos convincentes e que sejam afastadas outras doenças que têm lesões parecidas. O achado ocasional dessas lesões tem levado ao diagnóstico da chamada *venopatia portal obliterativa não esquistossomótica*, que é semelhante à entidade conhecida como *esclerose hepatoportal*, em países da Ásia, da África, da América do Norte e da Europa, a qual não tem causa conhecida. Em sua forma mais grave de apresentação, a esclerose hepatoportal manifesta-se com hipertensão portal pré-sinusoidal sem insuficiência hepática. No Brasil, esta entidade deve entrar no diagnóstico diferencial, clínico e anatomopatológico, da esquistossomose hepatoesplênica.

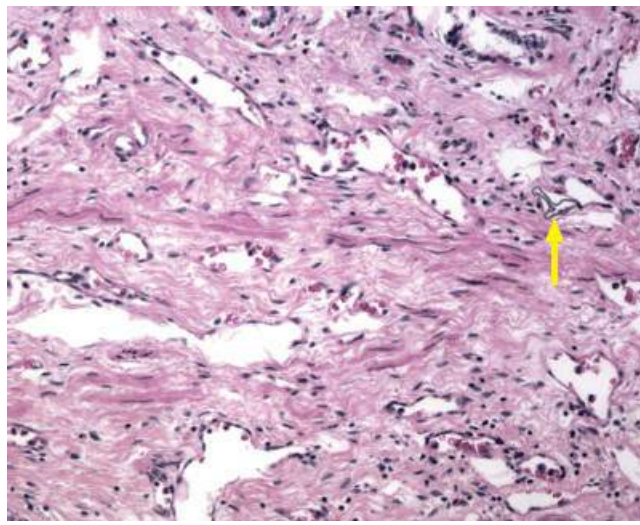



Figura 34.31 Detalhe de ramo da veia porta ocluída por fibrose, com dissociação das fibras musculares lisas da parede venosa. Há proliferação de pequenos vasos de paredes delgadas. Nota-se material refringente irregular de resto de casca de um ovo de *S. mansoni* (*seta*).

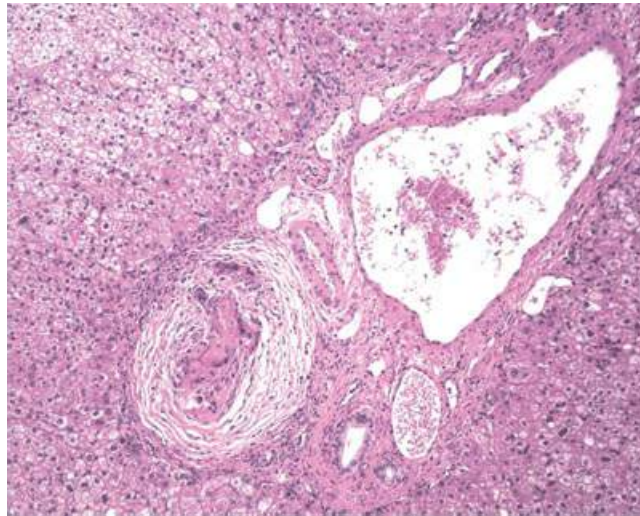



Figura 34.32 Espaço portal alargado por fibrose. Em torno do ramo principal da veia porta, há pequenos vasos dilatados e de paredes delgadas, achado que indica aumento de pressão no sistema porta e abertura de colaterais que podem ser ocluídos por granulomas, como o que se vê ao lado da veia porta.

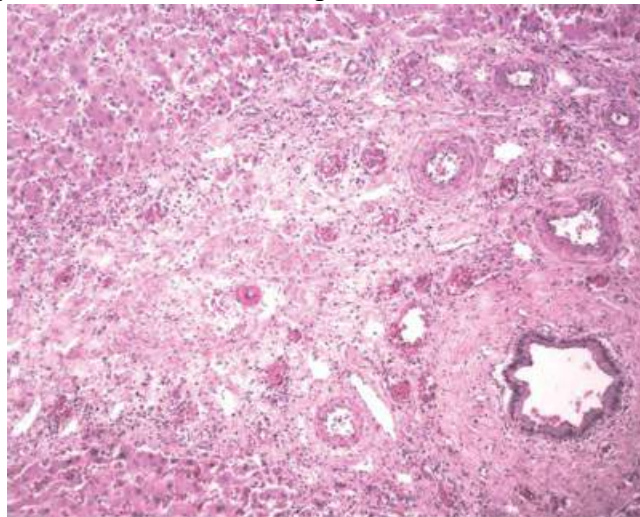



Figura 34.33 Espaço portal alargado por fibrose, com oclusão do ramo da veia porta. São vistos vários ramos da artéria hepática. Este achado corresponde a proliferação da rede arterial, tornando o parênquima mais dependente da circulação arterial.

Patogênese

A patogênese da forma hepatoesplênica da esquistossomose está relacionada com a carga parasitária e com fatores do hospedeiro. Há consenso de que um elemento patogenético importante é a quantidade de ovos que chegam ao fígado. Inicialmente, os ovos ocluem os pequenos ramos da veia porta e desencadeiam a formação de granulomas. Obstrução de pequenos vasos aumenta a pressão no sistema venoso intra-hepático, resultando na abertura de pequenos vasos colaterais em

torno de ramos mais calibrosos da veia porta; progressivamente e dependendo da carga parasitária, esses vasos também vão sendo ocluídos e destruídos por ovos e granulomas, resultando na fibrose que forma o manguito característico ao longo dos vasos maiores (*pipe-stem fibrosis*).

Granulomas são elementos dinâmicos e ativos. Ao longo da sua evolução, suas células produzem citocinas e outros fatores indutores de proliferação de fibroblastos e de diferencição de células em miofibroblastos, que promovem deposição de matriz conjuntiva (fibrose) não apenas em torno deles como também no tecido conjuntivo portal. À medida que aumenta a pressão no sistema porta, levando a expansão da rede arterial hepática, a irrigação hepática torna-se progressivamente mais dependente da circulação arterial (arterialização do fígado). Tais alterações circulatórias e hemodinâmicas tornam o órgão sujeito a um sistema de maior pressão e, nas formas mais graves, adiciona um componente pós-sinusoidal à hipertensão portal por transmissão da pressão arterial ao sistema porta. Quando ocorre sangramento por ruptura de varizes do esôfago ou por outra causa, surge isquemia hepática e necrose hepatocelular, podendo provocar insuficiência hepática (descompensação hepática).

É possível que a pressão aumentada nos sinusoides contribua para a fibrose perissinusoidal e hipotrofia hepatocitária, com perda de áreas do parênquima. Em uma série de casos de transplante hepático na Bahia, cinco de sete explantes sem cirrose, mas cujos pacientes apresentavam insuficiência hepática e hipertensão portal, havia restos de ovos e/ou vermes de *S. mansoni* e fibrose portal com padrão semelhante ao da fibrose de Symmers, sugerindo a possibilidade de descompensação hepática em indivíduos com hipertensão portal de longa duração associada à esquistossomose, mesmo sem fatores conhecidos de indução de descompensação. Por analogia com a esclerose hepatoportal, é provável que alterações hemodinâminas de longa duração levem a hipotrofia progressiva do fígado. Os figados desses pacientes foram os menores de uma série de mais de 150 pacientes transplantados.

Obstrução de ramos da veia porta altera as relações hemodinâmicas hepáticas e leva a aumento da pressão no sistema porta, causando esplenomegalia congestiva. Nesses pacientes, encontram-se hiperplasia e hipertrofia de células do sistema fagocítico-mononuclear nos cordões esplênicos e deposição de matriz conjuntiva, com espessamento dessas estruturas. A polpa branca pode estar hipotrófica ou hiperplásica, com folículos linfoides reacionais. A formação de fístulas arteriovenosas nos seios venosos do baço aumenta a pressão intravascular, que se transmite à veia porta e contribui para aumentar ainda mais a pressão no sistema porta.

Aumento da pressão portal estende-se ao sistema venoso gastroesofágico, com formação de varizes gástricas e esofágicas. Ruptura desses vasos causa hemorragia digestiva alta que pode levar ao óbito por hipovolemia e/ou insuficiência hepática.

Aspectos clínicos

Clinicamente, os pacientes apresentam hepatoesplenomegalia, varizes do esôfago e circulação colateral, que traduzem quadro de hipertensão portal (Figura 34.34). Em geral, os pacientes não apresentam insuficiência hepática, em consonância com uma arquitetura geral hepática preservada e hipertensão portal essencialmente pré-sinusoidal. Insuficiência hepática pode ocorrer em pacientes que têm outras condições agravantes, como sangramento digestivo alto por ruptura de varizes esofagenas. Por causa das alterações hemodinâmicas provocadas por perda aguda de sangue, a baixa perfusão hepática causa necrose de hepatócitos em porções variadas do parênquima hepático; necrose pode ser precipitada também por infecções, como salmonelose ou infecção por vírus de hepatites. Em geral, a função hepática é restabelecida com a regeneração hepatocitária e com o tratamento da infecção.

De acordo com a gravidade do quadro clínico, a esquistossomose hepatoesplênica é dividida em duas formas. Na *forma compensada*, que se manifesta em indivíduos mais jovens (em geral entre 10 e 30 anos), o quadro clínico é menos grave e relacionado com a hipertensão portal (esplenomegalia, hiperesplenismo e varizes do esôfago). Na *forma descompensada*, que se apresenta em pessoas mais velhas (geralmente acima de 35 anos), as manifestações clínicas e os achados laboratorais são semelhantes aos de pacientes cirróticos: quadro de insuficiência hepática associada a hipertensão portal. Além dos sinais de hipertensão portal, surgem alterações nos testes laboratoriais de função hepática, sinais e sintomas de falência do fígado (icterícia, edema de membros inferiores, ascite, encefalopatia hepática, eritema palmar, ginecomastia etc.) e perda da massa muscular.

A forma descompensada da doença parece ser desencadeada por sangramento digestivo ou por infecções virais e bacterianas, mas pode estabelecer-se também de modo progressivo sem outra causa desencadeante, como comentado em relação aos pacientes submetidos a transplante.

Um resumo das principais características das formas aguda e crônicas da esquistossomose é encontrado no Quadro 34.1.

Figura 34.34 Necrópsia de paciente que faleceu por hemorragia digestiva devida a ruptura de varizes do esôfago. Notam-se volumosa esplenomegalia, estômago distendido e fígado aumentado de tamanho, com superfície irregular e cápsula de Glisson espessada por fibrose. (Cortesia do Prof. Luciano Espinheira Fonseca Jr., UFBA, Salvador-BA.)

Quadro 34.1 Formas anatomoclínicas da esquistossomose mansônica
Formas agudas
Quadro clínico inexpressivo/incaracterístico
Toxêmica
Manifesta-se em geral em indivíduos infectados que não são de área endêmica (turistas, visitantes)
Sinais e sintomas: dermatite por cercárias, febre irregular, fadiga, mialgia, tosse não produtiva, eosinofilia acentuada, cefaleia
Recuperação espontânea em 4 a 10 semanas
Gravidade tem relação com a carga parasitária
Tratamento antiparasitário é curativo e evita evolução para formas crônicas
Formas crônicas
Forma intestinal/hepatointestinal
Cerca de 90% dos infectados em área endêmica
Infecção assintomática
Diagnóstico feito pelo encontro de ovos de *S. mansoni* nas fezes
Granulomas no intestino e no fígado (sem lesões estruturais significativas)
Baixa carga parasitária
Forma crônica avançada
Forma hepática avançada
10 a 20% dos casos
Hepatomegalia sem esplenomegalia nem varizes do esôfago
Lesões morfológicas hepáticas semelhantes às da fibrose de Symmers
Forma estável com acomodação hemodinâmica (sem hipertensão portal)
Forma pré-hepatoesplênica
Forma hepatoesplênica
4 a 10% dos infectados em áreas endêmicas
O quadro clínico resulta de lesões hepáticas induzidas por ovos de *S. mansoni*

	Forma compensada: hipertensão portal
	Forma descompensada: hipertensão portal + insuficiência hepática
Outras formas (ver Quadro 34.2)	
Pulmonar	
Renal	
Nervosa	
Pseudoneoplásica	

Outras formas

▸ **Forma pulmonar.** Envolvimento pulmonar grave na esquistossomose ocorre em pacientes com hipertensão portal, por causa da abertura da circulação colateral que favorece a chegada de ovos aos pulmões. Pacientes com a forma hepatointestinal podem ter granulomas isolados nos pulmões, mas sem repercussões clínicas. Em séries de necrópsias, lesões pulmonares com manifestação clínica ocorrem em 11 a 33% dos casos de esquistossomose. Ovos do parasito alojam-se em arteríolas ou capilares septais e provocam obstrução vascular. O número de granulomas varia de acordo com a carga parasitária e a gravidade da hipertensão portal. Em certo número de pacientes, surgem hipertensão pulmonar e *cor pulmonale*, que têm relação com a carga parasitária nos pulmões e parecem desenvolver-se em pacientes que tiveram infecção maciça e rápida instalação de hipertensão portal. Há relatos de hipertensão pulmonar na ausência de hepatoesplenomegalia, mas esses casos devem ser considerados com cautela e avaliados quanto a outras causas de hipertensão pulmonar. Em estudos clínicos, 10% dos pacientes com a forma hepatoesplênica têm hipertensão pulmonar, com ou sem cianose (esta com pior prognóstico).

A presença de ovos de *S. mansoni* embolizados nas arteríolas pulmonares causa proliferação de células endoteliais, deposição de fibrina, infiltração de células inflamatórias mononucleadas e eosinófilos e formação de células gigantes em torno dos ovos (Figura 34.35 A). Tais alterações são observadas tanto na luz quanto na parede dos vasos. Pode formar-se também lesão plexiforme, que consiste na proliferação de pequenos vasos tortuosos e de paredes delgadas ao lado ou em torno de segmentos arteriais (Figura 34.35 B). Essas alterações são encontradas em ramos arteriais pequenos que saem em ângulo reto da parede de artérias mais calibrosas. Nestas, ocorre duplicação da camada elástica, espessamento fibroso da íntima e hipertrofia da camada muscular média. Quando existe *cor pulmonale*, essas artérias mostram ainda macrófagos espumosos e colesterol na íntima.

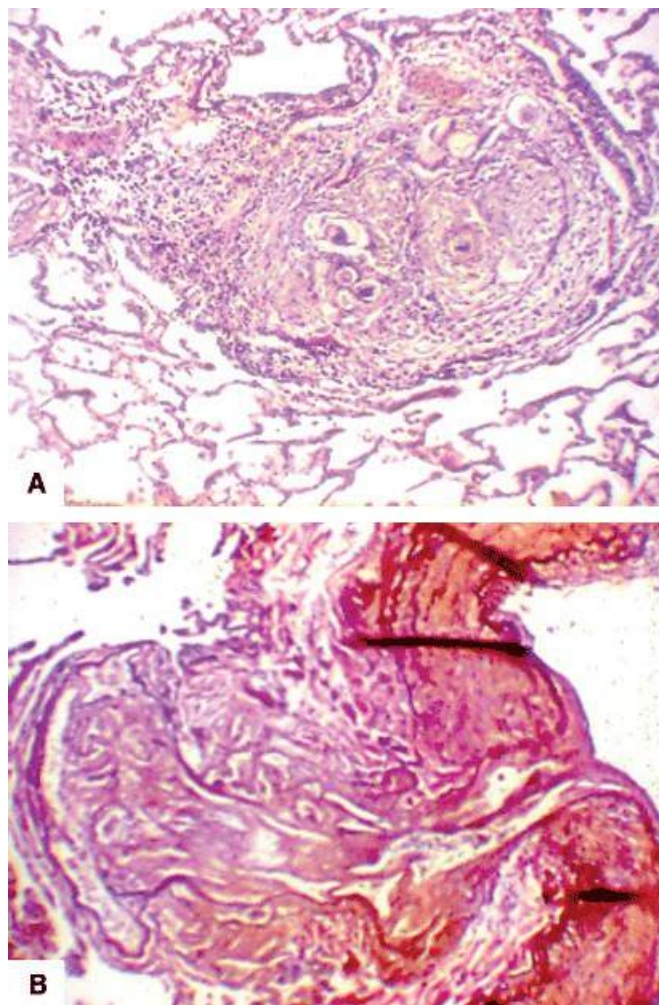



Figura 34.35 A. Granulomas em torno de ovos de *S. mansoni* em ramo da artéria pulmonar, em caso de *cor pulmonale* em paciente com a forma hepatoesplênica da esquistossomose. **B.** Lesão plexiforme em ramo da artéria pulmonar. A lesão se forma em ângulo reto com a parede da artéria, vendo-se claramente comunicação com a luz arterial (coloração de Weigert para fibras elásticas). (Cortesia do Prof. Moyses Sadigursky, UFBA, Salvador-BA.)

A controvérsia quanto a eventual formação de fístulas entre as circulações arterial e venosa parece esclarecida por estudo que utilizou cortes seriados e injeção de plástico para modelagem da árvore vascular pulmonar. O estudo de lesões plexiformes, confundidas com fístulas arteriovenosas, mostra que essas lesões envolvem apenas o lado arterial da circulação e resultam da deposição de fibrina seguida de proliferação endotelial e formação de uma rede capilar envolvendo pequenas artérias e arteríolas, mas sem formar fístulas.

Dependendo da gravidade da obstrução arterial e da hipertensão arterial pulmonar, desenvolve-se *cor pulmonale*. Alguns pacientes podem, raramente, apresentar cianose, que pode dever-se a fístulas arteriovenosas no pulmão, patência do forame oval com inversão de fluxo da direita para a esquerda ou insuficiência cardíaca direita terminal (estas lesões associadas não são causadas pela esquistossomose).

▸ **Nefropatia.** Pacientes com esquistossomose podem desenvolver nefropatia associada à infecção. Comprometimento renal é mais comum e mais grave em pacientes com a forma hepatoesplênica da doença. Sinais clínicos e laboratoriais de doença renal, como proteinúria, hematúria, cilindrúria, hipertensão arterial e insuficiência renal crônica, ocorrem em cerca de 30% dos pacientes com a forma hepatoesplênica da doença e em cerca de 4% dos indivíduos com as formas brandas da infecção. A frequência de lesões glomerulares acentuadas em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica é cerca de 10%, duas vezes maior do que a observada em uma população de pacientes necropsiados em um hospital geral (5,6%). Tal frequência de lesões renais expressivas em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica é maior do que a observada em pacientes com cirrose, indicando que não resultam apenas de hipertensão portal ou de disfunção hepática presentes na cirrose.

As alterações renais em pacientes com esquistossomose resultam da formação ou deposição de complexos imunes nos rins. Complexos imunes contendo antígenos do ovo ou do parasito têm sido identificados nos rins de animais experimentalmente infectados com *S. mansoni* ou com *S. japonicum* e de pacientes com esquistossomose, mesmo naqueles com a forma discreta da doença. A classificação proposta para a glomerulopatia esquistossomótica (Classificação da AFRAN – African Association of Nephrology) reconhece cinco categorias de lesão:

- Classe I – *glomerulonefrite proliferativa mesangial*. Clinicamente, o paciente pode apresentar proteinúria discreta, síndrome nefrótica ou síndrome nefrítica. Há deposição de imunocomplexos na região mesangial e proliferação focal ou difusa de células mesangiais. Glomerulonefrite proliferativa mesangial é, provavelmente, o

quadro anatomopatológico mais comum da esquistossomose, presente mesmo em indivíduos com a forma hepatointestinal da doença

- Classe II – *glomerulonefrite proliferativa difusa exsudativa*. O quadro clínico é de síndrome nefrítica. Há proliferação de células endoteliais e mesangiais, com infiltração de neutrófilos, macrófagos e eosinófilos. É encontrada em casos de coinfecção por salmonela, em geral *Salmonella parathyphi*
- Classe III – *glomerulonefrite membranoproliferativa*. A apresentação clínica mais frequente é síndrome nefrótica, podendo ter componente nefrítico associado ou isolado. Há deposição de complexos imunes na região subendotelial dos capilares glomerulares, com proliferação de células mesangiais e endoteliais e formação de duplo contorno na membrana basal dos capilares (glomerulonefrite membranoproliferativa tipo I). Em 10% dos casos há depósitos de complexos imunes também na região subepitelial dos capilares glomerulares com formação de *spikes* (glomerulonefrite membranoproliferativa tipo III)
- Classe IV – *esclerose glomerular focal e segmentar*. Em geral, os pacientes apresentam síndrome nefrótica. Parte dos glomérulos apresenta esclerose de segmentos dos capilares glomerulares, com aderências destes à capsula de Bowman. Pode haver proliferação mesangial, em geral discreta. Não há deposição de complexos imunes. As glomerulopatias nas classes III e IV são os quadros mais comumente encontrados em biópsias de pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomose
- Classe V – *amiloidose*. Pode manifestar-se por síndrome nefrótica. Há deposição de material amiloide, refringente à luz polarizada quando corado por vermelho Congo, em segmentos do mesângio dos glomérulos, às vezes combinada com lesões classe I. A associação de esquistossomose e amiloidose renal é descrita na África, mas é infrequente no Brasil.

Recentemente, foi proposta uma classe adicional (classe VI) de glomerulopatia esquistossomótica, que se caracteriza por expansão mesangial, deposição de crioglobulinas e apoptose de células mesangiais. Essa forma é atribuída ao efeito combinado de infecção pelo *Schistosoma* e pelo vírus da hepatite C.

Os fatores determinantes de lesão renal na esquistossomose são: intensidade da infecção, hipertensão portal, disfunção de macrófagos, fenômenos autorreativos e formação de anticorpos anti-DNA. Coinfecção com vírus ou com *Salmonella* pode agravar ou modificar as lesões. A glomerulonefrite proliferativa mesangial e a glomerulonefrite membranoproliferativa são os padrões de lesão glomerular mais encontrados em pacientes com esquistossomose mansônica ou japônica.

Os complexos imunes depositados nos rins na glomerulopatia esquistossomótica são constituídos por IgG, IgM, C3, e ocasionalmente, IgA, associados a antígenos parasitários (do tubo digestivo do verme ou do ovo) e a antígenos do hospedeiro (como DNA). Os complexos imunes predominam no mesângio. Contudo, nas formas membranoproliferativas da glomerulopatia, os complexos imunes são também encontrados na região subendotelial e, mais raramente, subepitelial. Há evidências de que a deposição de complexos imunes nos rins é intensificada pela derivação portossistêmica do sangue secundária à hipertensão portal. Com o desvio sanguíneo, agregados de complexos imunes que normalmente seriam captados pelas células de Kupffer e degradados no fígado são desviados para a circulação sistêmica e chegam aos rins. Ao lado disso, disfunção de macrófagos hepáticos pode contribuir para menor captação e degradação desses complexos imunes. O mecanismo relacionado à esclerose glomerular focal e segmentar na esquistossomose permanece obscuro. As nefropatias esquistossomóticas classes I e II respondem ao tratamento antiparasitário. As nefropatias classes III e IV, porém, têm caráter progressivo, mesmo com terapêutica antiparasitária.

A nefropatia esquistossomótica tem potencial de recorrência em indivíduos receptores de transplante não convenientemente tratados para a esquistossomose. No Brasil, o tratamento em massa levou a um declínio significativo na ocorrência da forma hepatoesplênica da doença, com impacto semelhante na ocorrência de glomerulopatia esquistossomótica.

▸ **Sistema nervoso.** Devido à embolização a partir do sistema porto-mesentérico, pode haver alojamento de ovos de *S. mansoni* no sistema nervoso central. Como nos demais órgãos, os ovos desencadeiam a formação de granulomas e fibrose. Na maioria dos casos, a distribuição das lesões é esparsa, podendo ser encontradas em meninges, encéfalo, medula óssea e plexo coroide. A ocorrência e o tipo de manifestações clínicas dependem da intensidade e da localização das lesões. Envolvimento do SNC pode ocorrer em todas as fases evolutivas da esquistossomose.

Ocasionalmente, por causa da migração anômala de vermes através do plexo paravertebral para a medula espinhal ou para o encéfalo, deposição maciça de ovos nesses locais pode levar a manifestações clínicas alarmantes. Dependendo da localização, formas pseudoneoplásicas podem desencadear cefaleia e convulsões. Essas apresentações podem simular, tanto do ponto de vista clínico quanto do de imagens, neoplasias do SNC. A forma de comprometimento do SNC mais frequente e importante, no entanto, é a medular (Figura 34.36). Na *medula espinhal*, as localizações mais frequentes são os segmentos torácicos baixos, a região lombossacra e a cauda equina. As manifestações clínicas principais consistem nas síndromes do cone medular e da cauda equina, sendo a mais frequente a mielite transversa, que se traduz por perda de força muscular ou paralisia dos membros inferiores, parestesias, retenção urinária, constipação intestinal e impotência sexual. Tais formas neurológicas podem ser encontradas em qualquer forma da esquistossomose (formas aguda, hepatointestinal e hepatoesplênica). Na forma hepatoesplênica, a hipertensão portal e o desenvolvimento de circulação colateral favorecem a

disseminação ectópica de ovos de *S. mansoni*. Hipertensão pulmonar aumenta ainda mais a chance de ovos do parasito chegarem ao SNC.

O diagnóstico de neuroesquistossomose baseia-se em achados clínicos, dados epidemiológicos, eosinofilia periférica e ovos de *S. mansoni* nas fezes. O diagnóstico etiológico é muito importante, pois o tratamento específico pode reverter as manifestações sem deixar sequelas.

▶ **Outras formas ectópicas.** Durante a infecção por *S. mansoni*, tanto na fase aguda quanto na crônica, pode haver embolização anômala de ovos para diferentes órgãos. As lesões são semelhantes às já descritas e têm no granuloma em torno de ovos o seu elemento fundamental. O achado de ovos de *S. mansoni* em sedes ectópicas é frequente em necrópsias, sendo comum em rins, coração, pulmões, linfonodos abdominais e outros. Granulomas podem ser encontrados ainda na pele e na placenta. A importância da esquistossomose em órgãos genitais parece estar subestimada; alguns estudos têm destacado a prevalência e a importância clínica dessas lesões. A maioria das lesões ectópicas, no entanto, geralmente não tem repercussões fisiopatológicas nem manifestações clínicas. A importância desses casos se dá nas formas mais exuberantes, quando a formação de massas teciduais requer diagnóstico diferencial com neoplasias ou quando as lesões levam a manifestações graves, como as descritas no comprometimento do SNC.

▶ **Formas pseudoneoplásicas.** Deposição maciça de ovos de *S. mansoni* pode ocorrer em qualquer órgão; quando isso acontece, a inflamação em torno dos ovos induz a síntese de tecido fibroso abundante e a formação de massas semelhantes a neoplasias, daí a designação da forma *pseudoneoplásica*. Tais lesões, que são relativamente raras e se formam no cólon ou em segmentos do intestino delgado, podem assumir aspectos polipoide, infiltrativo e estenosante e comprometer os mesos ou omentos (Figura 34.37 A). Algumas vezes, simulam tumores retroperitoneais. Parece que essas lesões resultam de grande concentração de vermes em oviposição em determinado local, possivelmente em decorrência de anomalias ou obstruções vasculares. Nas lesões, há grande número de ovos e de granulomas, além de fibrose abundante (Figura 34.37 B). Tais alterações podem ser achados incidentais em necrópsias, mas às vezes precisam ser diferenciadas de outras doenças e de verdadeiras neoplasias, inclusive linfomas. Ocasionalmente, massas pseudoneoplásicas constituídas por grande quantidade de granulomas e fibrose são encontradas em outros órgãos, como testículo, epidídimo, sistema reprodutor feminino e sistema nervoso central.

No Quadro 34.2 estão resumidas as principais características das formas intestinal, pulmonar, renal, nervosa, pseudoneoplásica e ectópica da esquistossomose.

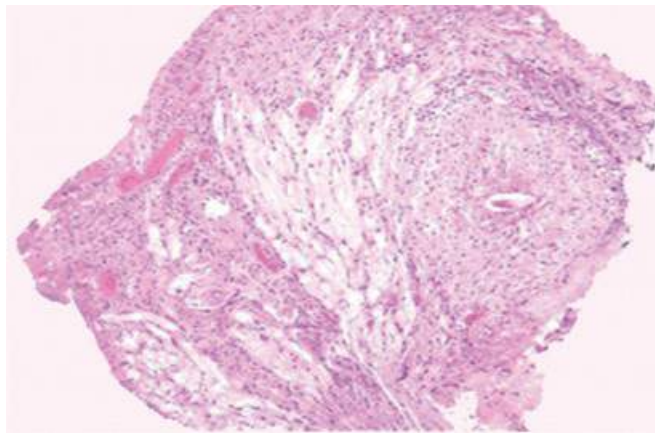



Figura 34.36 Medula espinhal de paciente com manifestações clínicas de neuroesquistossomose. Granuloma bem constituído em torno de ovo de *S. mansoni*. O tecido nervoso adjacente mostra edema e gliose. (Cortesia do Prof. Aristides Chetto Queiroz, UFBA, Salvador-BA.)

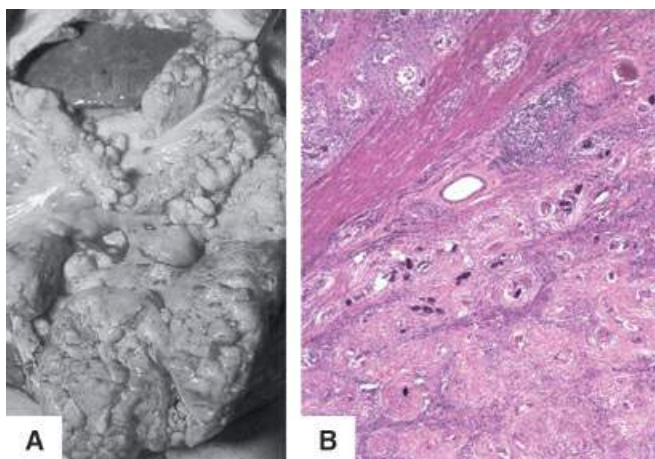



Figura 34.37 A. Forma pseudoneoplásica da esquistossomose. Os omentos, os mesos e a serosa estão espessados por fibrose, que compromete também a parede intestinal. **B.** Corte histológico mostrando grande quantidade de granulomas e ovos de *S.*

mansoni, associados a abundante tecido conjuntivo na parede do intestino grosso.

Quadro 34.2 Características das formas intestinal, pulmonar, renal, nervosa, pseudoneoplásica e ectópica da esquistossomose mansônica
Intestinal
Pólipos na mucosa dos intestinos delgado e grosso (0,2 a 0,5% no Brasil, mas comum no Egito)
Forma pseudoneoplásica (rara), mas frequente no sigmoide e no reto
Pulmonar
Sem hipertensão pulmonar
Granulomas isolados no parênquima, sem repercussões clínicas
Com hipertensão pulmonar
Associada a hipertensão portal
10 a 30% dos pacientes hepatoesplênicos
Arterite obstrutiva com lesões plexiformes/glomeruloides
Cor pulmonale, em geral sem cianose
Renal
Glomerulopatia em 10% dos pacientes hepatoesplênicos
Tipos de glomerulopatia, segundo a Associação Africana de Nefrologia
Classe I – glomerulonefrite proliferativa mesangial
Classe II – glomerulonefrite proliferativa difusa exsudativa
Classe III – glomerulonefrite membranoproliferativa (tipos I e III)
Classe IV – esclerose focal e segmentar
Classe V – amiloidose
Sistema nervoso central
Pode existir em todas as formas da esquistossomose
Mais frequente e mais grave em pacientes hepatoesplênicos
Medula espinhal é a sede mais frequente (com sintomatologia)
Pode haver forma pseudoneoplásica no encéfalo
Pseudoneoplásica
Intestinal
Abdominal e/ou retroperitoneal
Encefálica
Ectópica
Ovos de *S. mansoni* e granulomas podem ser encontrados em muitos órgãos, em geral sem repercussões fisiopatológicas e clínicas

Associação com outras doenças infecciosas

▸ **Salmonelose septicêmica prolongada.** Essa associação foi observada inicialmente em pacientes com esquistossomose hepatoesplênica associada a febre tifoide que apresentavam quadro febril prolongado, emagrecimento acentuado e disproteinemia que não respondiam ao tratamento da salmonelose com antibióticos, enquanto o tratamento da esquistossomose resultava em regressão do quadro febril. Estudos posteriores mostraram que as bactérias escapavam da resposta imunitária do

hospedeiro e da ação dos antibióticos por estarem abrigadas no trato digestivo de vermes adultos de *S. mansoni*. Com a extinção dos vermes, havia também desaparecimento das bactérias.

▸ **Vírus de hepatites.** Coincidência de esquistossomose e infecção por vírus das hepatites B ou C é esperada em áreas endêmicas da parasitose. Maior prevalência de marcadores de infecção pelo vírus da hepatite B em pacientes com a forma hepatoesplênica da esquistossomose levantou a possibilidade de que tal associação tivesse papel importante na determinação de formas mais graves da doença. Estudos feitos em populações de áreas endêmicas, no entanto, mostraram ser essa uma associação aleatória. Quanto ao vírus da hepatite C, os dados parecem não favorecer a possibilidade de efeitos sinérgicos. Um estudo sugere que pacientes com esquistossomose teriam maior propensão a cronificação da infecção pelo vírus da hepatite C.

Na prática cotidiana, ocasionalmente o patologista depara-se com biópsias de pacientes esquistossomóticos e portadores crônicos de vírus de hepatites e precisa decidir se as alterações estruturais hepáticas (estádio da fibrose) são devidas à infecção viral ou à esquistossomose. Nesses casos, é importante que o profissional tenha experiência com as duas doenças para que faça um julgamento criterioso, pois de sua interpretação dependerá a tomada de importantes decisões terapêuticas.

Considerações finais

Embora seja uma doença em declínio no Brasil, a esquistossomose continua sendo um importante problema de saúde pública. Apesar das medidas adotadas nas últimas décadas, a transmissão ainda persiste em várias regiões do país. Muitos casos da doença ainda são diagnosticados em pacientes hospitalizados e em serviços de Patologia, em espécimes de biópsias hepática e intestinal. Maior sobrevida dos pacientes com a forma hepatoesplênica foi possível graças ao tratamento específico da parasitose (que promove regressão das lesões) e aos avanços na conduta com sangramento digestivo por ruptura de varizes do esôfago e do estômago. Ao lado disso, é importante destacar que o tratamento precoce de pacientes com as formas discretas previne o desenvolvimento da forma hepatoesplênica.

Com a expansão dos programas de transplantes hepáticos para regiões do país endêmicas de esquistossomose, onde existiram muitos casos da forma hepatoesplênica da doença, tem sido verificado um fato interessante. Alguns pacientes receptores de transplante por doença hepática tida como criptogênica, com hipertensão portal e insuficiência hepática, mostram, ao exame anatomopatológico do fígado explantado, fibrose de Symmers e restos de ovos de *S. mansoni* associados a grandes áreas de extinção do parênquima hepático, mas sem cirrose. Provavelmente, tais pacientes foram submetidos a tratamento específico da esquistossomose em passado distante e, lentamente, devido às alterações hemodinâmicas hepáticas, foram progressivamente perdendo parênquima funcional e desenvolveram insuficiência hepática, tornando-se, do ponto de vista clinicolaboratorial, idênticos a pacientes cirróticos. Assim, o estudo dos mecanismos envolvidos nessa evolução progressiva para descompensação hepática poderá ser importante no esclarecimento de como alterações hemodinâmicas hepáticas, na ausência de cirrose, contribuem para perda progressiva do parênquima hepático e para insuficiência do órgão.

Leishmanioses

Luiz Antonio Rodrigues de Freitas ■ Washington Luis Conrado dos Santos

As leishmanioses constituem um grupo de doenças causadas por protozoários do gênero *Leishmania*, que infectam células do sistema fagocitário mononulear e produzem lesões na pele e mucosas (leishmaniose tegumentar) e em órgãos internos (leishmaniose visceral). A leishmaniose tegumentar provoca lesões ulceradas ou nodulares na pele e nas mucosas nasal e oral. A leishmaniose visceral compromete órgãos internos e se manifesta por emagrecimento, hepatomegalia, esplenomegalia e disfunção da medula óssea, com anemia, neutropenia e hemorragias. As lesões da leishmaniose tegumentar são destrutivas e progressivas, ocasionando danos estéticos e funcionas sobretudo na região da face: nariz e boca. Quando não tratada, a leishmaniose visceral é geralmente letal; nos indivíduos tratados, a letalidade é de cerca de 6%.

As leishmanioses estão presentes em todos os continentes, exceto a Oceania. Estima-se que, no mundo todo, ocorram 1,3 milhão de casos novos e 20.000 a 30.000 mortes a cada ano. Cerca de 90% dos casos de leishmaniose tegumentar ocorrem na Bolívia, no Brasil e no Peru. Aproximadamente 90% dos pacientes com leishmaniose visceral vivem em países como Bangladesh, Brasil, Etiópia, Índia, Sudão e Sudão do Sul. As leishmanioses estão em expansão no Brasil e no mundo. Até a década de 1980, no Brasil as leishmanioses eram consideradas enfermidades rurais. Nos últimos anos, a doença adquiriu caráter urbano, sendo encontrada em cidades de médio e grande portes de quase todos os estados brasileiros.

▸ Leishmaniose tegumentar

A leishmaniose tegumentar americana (LTA) é doença que apresenta largo espectro de lesões ulceradas ou nodulares na pele e em mucosas. A enfermidade é causada por cerca de 20 diferentes espécies de *Leishmania* transmitidas por flebotomíneos dos gêneros *Lutzomiya* (américas) ou *Phlebotomus* (Velho Mundo). As espécies de *Leishmania* mais associadas à leishmaniose tegumentar são *L. braziliensis*, *L. mexicana* e *L. amazonensis*, no continente americano, e *L. tropica*, *L. major* e *L. aethiopica*, na Europa, na Ásia e na África. A leishmaniose tegumentar é zoonótica na maioria dos casos. Apenas a *Leishmania tropica,* uma espécie de *habitat* urbano, existente em uma região que se estende da Índia à Grécia, tem comportamento antroponótico. Roedores silvestres são considerados os principais reservatórios das outras

espécies.

A doença é endêmica no continente americano (do sul dos EUA ao norte da Argentina, com exceção do Chile, Uruguai e a maior parte das ilhas do Caribe) e no Velho Mundo (região mediterrânea e outras partes da Ásia e da África), com surtos epidêmicos esporádicos. Estima-se que 1,5 milhão de novos casos de leishmaniose tegumentar ocorra a cada ano, 90% deles no Afeganistão, na Argélia, no Brasil, no Irã, no Peru, na Arábia Saudita e na Síria. No Brasil, os coeficientes de detecção de leishmaniose tegumentar oscilam entre 13,5 e 22,4 casos por 100.000 habitantes. Além de melhora no sistema de notificação da doença, houve expansão da LTA no Brasil. No início da década de 1980, havia casos registrados em 19 estados brasileiros; nos últimos anos, todos os estados tiveram casos autóctones. A maioria dos casos ocorre nas regiões Norte (46,2%) e Nordeste (27,7%). Em 2007, foram registrados 21.407 casos autóctones de LTA no Brasil: 91,3% deles em pessoas com idade superior a 10 anos e 73,7% em indivíduos do gênero masculino. A expansão da leishmaniose tegumentar está relacionada com intervenções do homem no meio ambiente para a criação de novos espaços habitacionais ou para a expansão da atividade econômica, que implicam desmatamentos e exploração de florestas primárias. Tais ações terminam por aumentar a exposição do homem ao vetor e por adaptar ciclos de transmissão a ambientes peridomésticos.

O diagnóstico da leishmaniose baseia-se em dados clínicos, sorológicos e parasitológicos. Os testes sorológicos utilizados para diagnóstico são reação de imunofluorescência e ELISA. Reação de hipersensibilidade tardia induzida por injeção de antígeno bruto ou de frações de antígenos do parasito (teste cutâneo de leishmanina ou reação de Montenegro) constitui importante indicador de infecção, embora possa manter-se positivo mesmo após cura da doença. O diagnóstico definitivo pode ser feito mediante coleta de material por punção aspirativa, raspado ou biópsia incisional na lesão e identificação do parasito ao microscópio (a imuno-histoquímica aumenta a sensibilidade desse método) ou por meio de cultura ou de inoculação em animais suscetíveis. Vários grupos de pesquisadores no Brasil e no exterior têm-se dedicado ao desenvolvimento de técnicas mais rápidas e menos invasivas para o diagnóstico laboratorial da doença. Entre as novas propostas, encontram-se em fase de validação testes que utilizam fitas contendo antígeno de leishmânia que oferecem resultado em apenas alguns minutos, além de PCR para identificação de ácidos nucleicos do parasito e sua genotipagem.

As medidas de controle da leishmaniose atualmente utilizadas são tratamento dos pacientes e eliminação de reservatórios e vetores. Algumas dessas medidas são, porém, de difícil aplicação, e talvez por isso não tenham tido o sucesso esperado. Sais de antimônio pentavalente (glucantima, pentamidina) têm sido, há décadas, a medicação de escolha para o tratamento. Os inconvenientes desses fármacos são a necessidade de administração injetável, o longo tempo de tratamento e os efeitos tóxicos sobre o coração e o pâncreas. Outros tratamentos incluem pentamidina e anfotericina B, que são medicamentos de segunda escolha, pois apresentam toxicidade e têm alto custo. A aminosidina e a miltefosina, com bom desempenho em testes clínicos no Brasil, ainda não estão disponíveis para uso no país. Esse conjunto de fármacos constitui alternativas para os casos não responsivos à terapêutica antimonial. Imunoterapia baseada na administração de antígenos de leishmânia ou de citocinas (IFN-γ, GM-CSF) tem sido utilizada como tratamento adjuvante à terapêutica com antimoniais em casos resistentes das formas cutânea localizada, mucocutânea ou cutânea difusa da leishmaniose.

Ao lado da busca de tratamentos mais eficazes, têm sido empreendidos grandes esforços no desenvolvimento de vacinas para uso humano e em cães. As tentativas de produção de vacina têm-se deparado com problemas relativamente complexos e diferentes daqueles inerentes às vacinas contra infecções bacterianas e virais desenvolvidas até então. Na leishmaniose, a resposta imunitária protetora está associada à imunidade celular, sendo a produção de anticorpos ineficaz para controle da infecção. Vacinas baseadas em antígenos expressos apenas em uma das fases evolutivas do parasito podem não conferir proteção eficaz contra a doença. A indução de imunossupressão e mecanismos sofisticados de escape pelo parasito introduzem outras variáveis na elaboração de vacinas eficazes contra a doença.

■ Formas clínicas

As manifestações clínicas da LTA têm caráter espectral e dependem da espécie do parasito e da resposta imunitária do paciente. Nos indivíduos capazes de montar resposta efetora mediada por linfócitos T, considerado o polo responsivo (reativo, hiperérgico), a doença manifesta-se como *leishmaniose cutânea (LC)* ou *leishmaniose mucocutânea (LMC)*. No Brasil, a maioria dos casos com estas formas têm infecção pela *L. braziliensis*, embora outras espécies de parasitos possam estar envolvidas. Na região amazônica, a *L. guyanensis* e a *L. amazonensis* são responsáveis pela maioria dos casos. Em pacientes incapazes de montar resposta imunitária celular do tipo Th1 (anergia), com produção de IFN-γ, infecção por *L. amazonensis* resulta na *leishmaniose cutânea difusa (LCD)*. Esses dois polos da doença, hiperérgico e anérgico, diferem nos aspectos clínicos, histopatológicos e de resposta terapêutica. O espectro da LTA é, de certa forma, semelhante ao descrito na hanseníase e, como nesta, as lesões correlacionam-se com a resposta imunitária. O Quadro 34.3 relaciona as principais espécies de *Leishmania* com as manifestações clínicas da doença.

Leishmaniose cutânea

O tempo de incubação varia de duas semanas a seis meses. No local da picada do inseto, forma-se uma pápula que se transforma em nódulo que depois ulcera. A úlcera tende a aumentar de tamanho nas primeiras semanas e torna-se crônica. Em áreas endêmicas, muitos pacientes têm cura espontânea e outros controlam a infecção mesmo antes de desenvolver lesão. Nesses casos, reação de Montenegro positiva indica resposta imunitária mediada por células.

O aumento dos linfonodos de drenagem da área de inoculação pode ser manifestação precoce da infecção, antes mesmo do desenvolvimento da lesão cutânea. Comprometimento de linfonodos é encontrado em 75 a 95% dos casos. Punção desses linfonodos, seguida de cultura ou de exame direto, pode demonstrar parasitos. Alguns pacientes com linfadenopatia não desenvolvem lesão cutânea, enquanto outros, mesmo tratados para leishmaniose, apresentam úlceras. Há uma forma de apresentação clínica peculiar, a forma bubônica, descrita em indivíduos infectados com *L. braziliensis* no estado do Ceará, caracterizada por grande linfonodomegalia, que pode, ocasionalmente, supurar e drenar material.

A apresentação clínica mais característica da LTA, presente em cerca de 90% dos casos, é uma lesão cutânea ulcerada, crateriforme, úmida, indolor, com bordas elevadas, bem definidas, fundo plano, recoberto por crosta que, quando retirada, mostra tecido de granulação (Figura 34.38). Úlceras com infecção bacteriana secundária podem apresentar secreção fétida e ser dolorosas. Em indivíduos infectados por *L. braziliensis,* as úlceras em geral são únicas (*forma cutânea localizada*), grandes e mais frequentes nos membros inferiores (60% dos casos). Em geral, essas úlceras têm cura espontânea em seis a 15 meses, conferindo imunidade protetora. O tratamento, porém, reduz o tempo de cura e previne recidivas. Em infecções por *L. guyanensis*, as úlceras tendem a ser múltiplas e localizadas acima da linha da cintura, em regiões variadas do corpo. As úlceras tendem a ser pequenas e a curar espontaneamente, mas há alta taxa de recidiva. Diferenças na localização das lesões têm sido atribuídas à altura de voo dos vetores que transmitem os parasitos de diferentes espécies. Disseminação linfática (*forma linfangítica*) é frequente: várias lesões ao longo do vaso linfático de drenagem de uma lesão ulcerada inicial, semelhante ao que ocorre na esporotricose, daí ser também referida como *forma esporotricoide* da leishmaniose cutânea. Ocasionalmente, em áreas endêmicas são identificadas outras formas atípicas, com aspecto exofítico, bordas mal definidas, sangrantes e que não respondem bem ao tratamento convencional, a despeito de a resposta imunitária e os aspectos histopatológicos não diferirem daqueles dos casos clássicos. Lesões vegetantes com abundante tecido de granulação e formas verrucosas têm sido descritas em gestantes. Supõe-se que, nesses quadros atípicos, variantes do parasito ou do vetor estejam implicados na sua determinação clínica.

Quadro 34.3 Formas clínicas e elementos associados na leishmaniose tegumentar e visceral

Forma clínica	Distribuição	Parasitos	Características	Sorologia	Reação de Montenegro
Cutânea localizada (LCL)	Novo Mundo: do sul dos EUA ao norte da Argentina	*L. amazonensis, L. braziliensis, L. guyanensis, L. lainsoni, L. mexicana (L. pifanoi), L. naiffi, L. panamensis, L. peruviana, L. shawi, L. venezuelensis*	Úlceras solitárias ou múltiplas com infiltrado inflamatório crônico pleomórfico, poucos parasitos, podendo haver granulomas	Fraca a moderada intensidade	Usualmente positiva, pode ser negativa nos primeiros meses da doença
	Velho Mundo	*L. aethiopica, L. donovani, L. infantum, L. killicki, L. major, L. tropica*			
Mucocutânea (LMC)	Novo Mundo	*L. amazonensis, L. braziliensis, L. panamensis, L. guyanensis,*	Úlceras na região nasal, podendo atingir o palato, com infiltrado inflamatório pleomórfico e raros	Fraca a moderada intensidade	Frequentemente positiva

		L. mexicana	parasitos, podendo haver granulomas			
	Velho Mundo	*L. major*				
Cutânea difusa (LCD)	Novo Mundo	*L. amazonensis, L. mexicana*	Nódulos disseminados na pele, constituídos por infiltrado inflamatório monomórfico de macrófagos com vacúolos grandes contendo muitos parasitos	Forte	Usualmente negativa, pode tornar-se positiva com a remissão	
	Velho Mundo	*L. aethiopica, L. major*				
Visceral (LV)	Novo Mundo	*L. infantum, L. amazonensis*	Hepatoesplenomegalia, infiltrado inflamatório com quantidade variável de macrófagos contendo amastigotas, no baço, fígado, linfonodos, medula óssea e pulmões. Uma forma cutânea pós-calazar é vista em infecções com *L. donovani*	Forte	Usualmente negativa, torna-se positiva com a cura	
	Velho Mundo	L. infantum, L. donovani				

Figura 34.38 Leishmaniose cutânea localizada. Úlcera única, com bordas elevadas e fundo granuloso.

Uma forma bastante peculiar de leishmaniose cutânea é a *forma disseminada*, descrita em alguns pacientes infectados por *L. braziliensis* ou *L. amazonenis*, que se caracteriza por grande número de lesões (de dezenas a mais de 700). Essa forma deve-se, muito provavelmente, à disseminação hematogênica dos parasitos. As lesões apresentam aspecto acneiforme, com pápulas e pequenas úlceras disseminadas pelo corpo (Figura 34.39). Frequentemente, há comprometimento de mucosas. Os pacientes têm títulos mais altos de anticorpos antileishmânia do que aqueles com a forma cutânea típica; alguns têm teste de hipersensibilidade tardia negativo. A quantidade de parasitos nas lesões é pequena, a resposta terapêutica a antimoniais é boa e os pacientes tratados passam a apresentar resposta imunitária celular a antígenos de leishmânia. Esta forma não deve ser confundida com a leishmaniose cutânea difusa (ver adiante), da qual difere dos pontos de vista clínico, histopatológico e imunitário.

Figura 34.39 Leishmaniose cutânea disseminada. O paciente apresenta, além dessas lesões, centenas de outras acneiformes ou pequenas ulcerações pelo corpo.

Em torno ou no interior de cicatrizes de lesões de leishmaniose aparentemente curadas, podem surgir tubérculos ou pápulas que confluem e formam lesões anulares contendo poucos ou muitos parasitos. Esta forma, conhecida como *leishmaniose recidiva cutis*, descrita na infecção tanto por *L. braziliensis* quanto por *L. amazonensis*, tem curso protraído e baixa resposta ao tratamento. Segundo estudos recentes em área endêmica no estado da Bahia, esta forma parece ser mais frequente do que antes se suspeitava. O tratamento com esquemas terapêuticos alternativos mostra boa resposta, com cura duradoura.

No Velho Mundo, a leishmaniose cutânea é menos agressiva do que nas Américas e tende a cura espontânea. A LC causada pela *L. tropica* é, em geral, uma lesão "úmida" presente em áreas expostas, formando pápulas e úlceras pequenas que se curam em seis a 15 meses, conferindo imunidade duradoura. Em infecções com *L. major*, as lesões são "úmidas" e representadas por úlceras maiores (*botão do oriente*), que mais raramente formam lesões nodulares, verrucosas ou vegetantes, que se curam em dois a seis meses, deixando cicatrizes fibrosas. Há relatos de formas esporotricoides (linfangíticas) e disseminadas. O caráter benigno das lesões e o fato de a cura conferir imunidade duradoura levam pessoas dessas regiões a produzirem, intencionalmente, infecção em áreas não expostas do corpo para adquirir imunidade contra lesões em partes visíveis. O processo é conhecido com *leishmanização*.

Leishmaniose mucocutânea

Esta forma grave e desfigurante de leishmaniose tegumentar, também conhecida como "espúndia", "nariz de tapir" ou "nariz de anta", ocorre em até 4% dos indivíduos com lesão cutânea infectados com *L. braziliensis* em áreas endêmicas (alguns pacientes são infectados por *L. amazonensis*). No Oriente (Velho Mundo), a forma mucocutânea resulta de infecção por *L. major*.

Em até 28% dos casos, a lesão mucosa aparece algumas semanas ou meses após a lesão cutânea, enquanto esta ainda encontra-se ativa, mas pode surgir muitos anos após cicatrização da úlcera da pele. Cerca de 50% dos pacientes que desenvolvem lesão mucosa apresentam-na nos dois primeiros anos após cura da lesão cutânea. Em estudo feito em área endêmica no estado da Bahia, encontrou-se concomitância de lesões cutânea e mucosa em 2,7% de 220 pacientes sistematicamente examinados. Além disso, em 16% dos casos as lesões mucosas acontecem em pacientes sem história de lesão cutânea prévia. A possibilidade de inoculação direta de parasitos em mucosas pode ser considerada, mas o mais provável é que o agente se dissemine a partir de infecção cutânea assintomática.

A sintomatologia mais comum é obstrução nasal. O componente mais atingido é a mucosa do nariz, que pode apresentar desde eritema, pequenas lesões vegetantes, placas granulomatosas ou pontos esbranquiçados até o desenvolvimento de erosão, ulceração e perfuração. Destruição completa do septo nasal causa desabamento do nariz para a frente e para baixo (Figura 34.40). O processo pode atingir a pele e causar lesões infiltrativas, congestas e edemaciadas, ou úlceras extensamente destrutivas. A evolução da lesão é imprevisível: alguns pacientes apresentam cura espontânea, enquanto outros desenvolvem lesões progressivas. Além do nariz, as lesões podem atingir os palatos mole e duro, a úvula, a faringe, as bochechas, o lábio superior, a laringe, os brônquios e o esôfago. Comprometimento da laringe pode causar disfonia, disfagia e mesmo morte por obstrução respiratória alta.

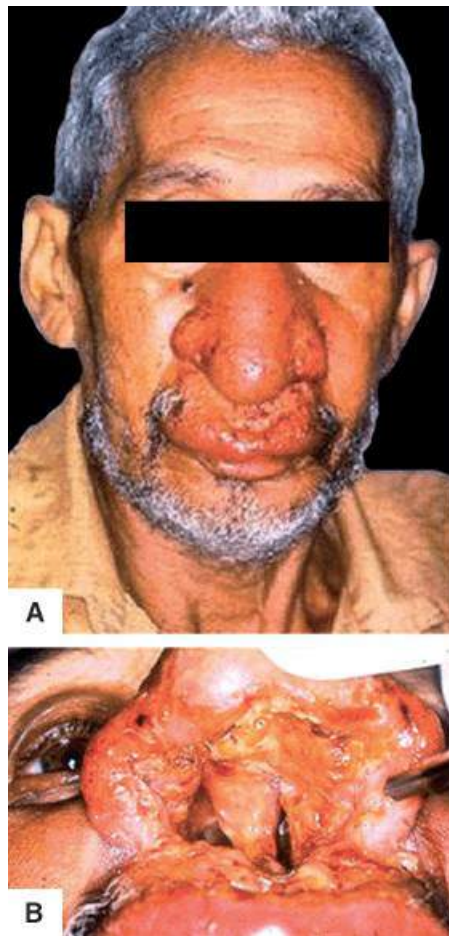



Figura 34.40 Leishmaniose mucocutânea. **A**. Comprometimento extenso da mucosa nasal, com infiltrado da pele e do lábio superior. Destruição do septo nasal e infiltração inflamatória conferem o aspecto de *nariz de tapir* ou *nariz de anta*. **B**. Detalhe de **A**, para mostrar o extenso comprometimento da mucosa nasal e a destruição do septo. (Cortesia do Prof. Jackson Costa, Fiocruz, Salvador-BA.)

Leishmaniose cutânea difusa

A forma difusa da leishmaniose é rara e ocorre em pacientes com resposta imunitária celular efetora deficiente a antígenos de leishmânia. No Novo Mundo, está relacionada com *L. amazonensis* e *L. mexicana*, ocorrendo, principalmente, no norte do Brasil, na República Dominicana e na Venezuela. Na África, é encontrada na Etiópia, exclusivamente relacionada com a infecção por *L. aethiopica*. A doença tem características peculiares como: nódulos e placas disseminados pelo corpo, não ulcerados, semelhantes aos observados na hanseníase virchowiana; ausência de comprometimento visceral; reação cutânea de hipersensibilidade tardia a antígenos de leishmânia (reação de Montenegro) negativa; falha de resposta a quimioterapia; quadro histológico com muitos macrófagos vacuolados, abarrotados de parasitos, escassez de linfócitos e ausência de granulomas.

As lesões iniciais são semelhantes às da forma cutânea localizada, mas não ulceram e, em geral, começam na infância. As lesões completamente desenvolvidas apresentam-se eritematosas, como pápulas, nódulos, tubérculos, placas infiltradas ou infiltrações difusas no corpo; surgem na face, predominando em orelhas, regiões malares e nariz (Figura 34.41), mas podem aparecer também em membros inferiores e tronco, com tendência a distribuição simétrica. As lesões não ulceram espontaneamente, mas podem fazê-lo após traumatismos. Algumas lesões involuem espontaneamente, deixando cicatrizes. Tentativas de tratamento com IFN-γ resultaram em resposta favorável apenas transitória, reforçando o papel de imunodeficiência específica dos pacientes.

Figura 34.41 Leishmaniose difusa. Paciente infectado com *L. amazonensis*, mostrando pavilhão auricular e lóbulo da orelha com nódulos não ulcerados. (Cortesia do Prof. Jackson Costa, Fiocruz, Salvador-BA.)

Patogênese

A infecção por leishmânias, transmitida por insetos flebotomíneos, está intimamente associada ao ciclo evolutivo do parasito (Figura 34.42). O flebótomo adquire o parasito ao sugar a pele de mamíferos, como cão e raposa, ou de roedores silvestres que funcionam como reservatórios. Nos insetos infectados, as formas promastigotas de leishmânia proliferam no trato digestivo e são regurgitadas durante a sucção do sangue, quando os flebótomos realizam uma nova alimentação, transmitindo o parasito para seres humanos e outros vertebrados. Durante a sucção da pele, os flebótomos regurgitam também saliva, a qual contém substâncias com potente ação vasodilatadora e potencialmente imunossupressora. Uma variedade de substâncias identificadas na saliva de *P. papatasi* e de outros flebotomíneos tem sido responsabilizada por essas ações. A dilatação vascular produzida pela saliva do flebótomo aumenta a circulação sanguínea na derme papilar, região da pele na qual os vasos atingem sua posição mais superficial. Isso aumenta o afluxo de hemácias que alimentam os flebótomos e trazem, também, células inflamatórias, como neutrófilos e macrófagos, para o sítio de inoculação dos parasitos.

Moléculas da superfície do parasito, como lipofosfatidilglicano (LPG), ativam o sistema complemento do hospedeiro, podendo este representar o primeiro mecanismo de defesa contra a infecção, por causar lise parasitária. Parte das formas promastigotas inoculadas pelo flebótomo é resistente à lise pelo complemento. Essa resistência deve-se, em parte, a moléculas alongadas de LPG nas formas metacíclicas do parasito, que são menos eficazes na ativação do complemento. O complemento é ativado por essas moléculas longe da membrana citoplasmática da leishmânia, mas seus fragmentoss, como o C3b, ligam-se à leishmânia e funcionam como opsoninas, facilitando o englobamento do parasito por células fagocitárias. Assim, as promastigotas de leishmânia são fagocitadas por macrófagos recém-chegados à área de inoculação e por células de Langerhans da pele, por meio de um processo que envolve a interação de moléculas MAC-1 (CD11b/CD18) na superfície de macrófagos com C3b na superfície da leishmânia. Ultimamente, tem sido dada ênfase ao papel de neutrófilos no estabelecimento da infecção. Neutrófilos fagocitam parasitos, sofrem apoptose e são internalizados por macrófagos. Desse modo, comportam-se como “cavalos de Troia”, que, além de levarem parasitos para o interior de macrófagos, tornam estes mais permissivos à infecção, por induzirem aumento de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 e TGF-β. Essas observações, contudo, feitas em modelos experimentais de infecção com *Leishmania major*, não se reproduziram na infecção com *L. braziliensis*. Estudos semelhantes com *L. braziliensis* mostraram que neutrófilos são muito importantes no controle da infecção e que estas células, quando infectadas com *L. braziliensis*, interagem com macrófagos e aumentam a capacidade leishmanicida deles por mecanismo dependente da síntese de TNF-α.

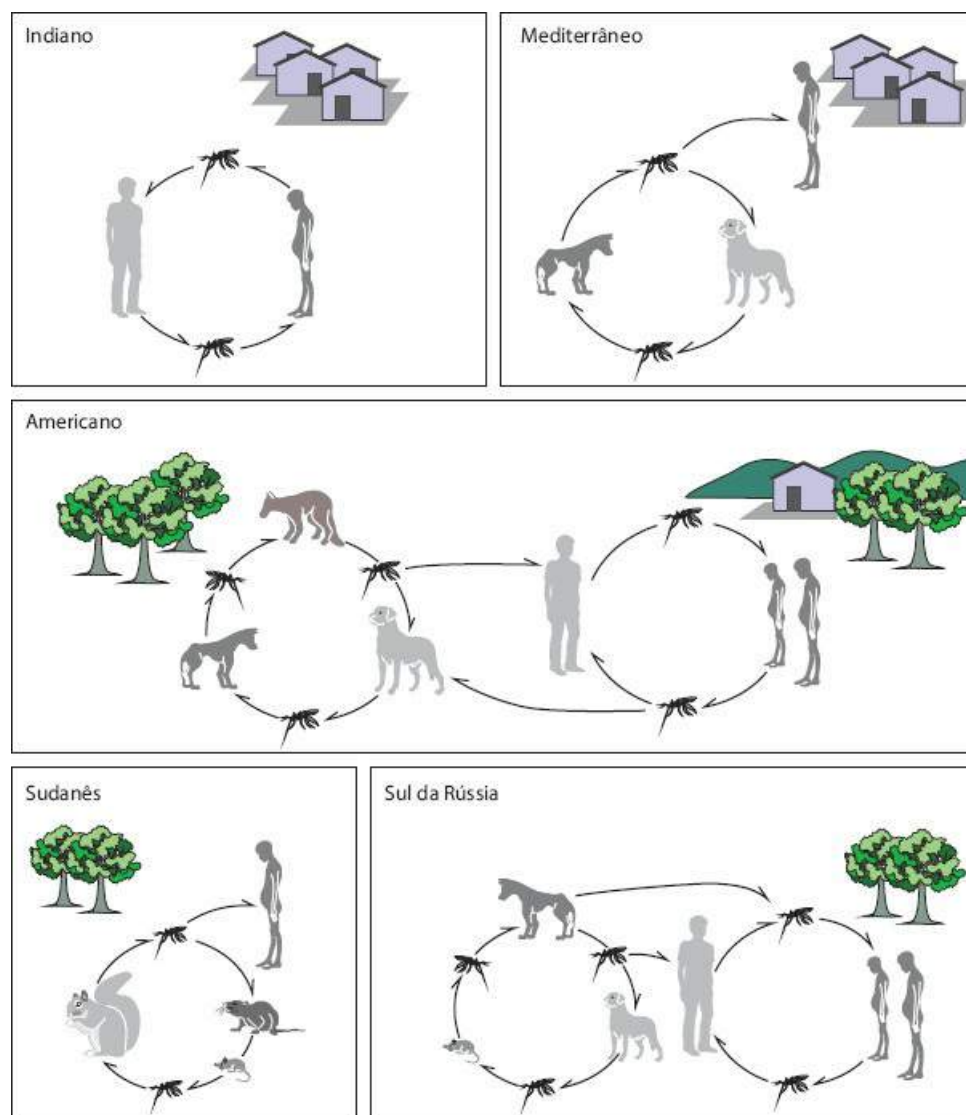



Figura 34.42 Tipos epidemiológicos de leishmaniose, segundo Samuel Pessoa. Em áreas geográficas distintas, os perfis são diferentes, na dependência de características particulares dos parasitos e dos hospedeiros. O tipo indiano é uma antroponose mantida entre adultos. O tipo mediterrâneo é uma zooantroponose predominante em cães. O sudanês é zoonose silvestre, sem envolvimento de canídeos. O tipo sul da Rússia é uma zoonose com envolvimento do cão doméstico, outros canídeos e diversos animais silvestres. O tipo americano é uma zooantroponose transmitida por flebótomos em zonas rurais e urbanas que acomete canídeos silvestres, cão doméstico e homem, causando doença visceral ou cutânea. (Ilustração original de autoria do Dr. Ítalo Sherlock, Fiocruz, Salvador-BA; uso autorizado pela *Revista da Sociedade Brasileira de Medicina Tropical*.)

Fagocitose é um mecanismo comum e importante de defesa contra infecções por microrganismos. Concomitantemente com a fagocitose, a célula fagocitária produz radicais livres de oxigênio e óxido nítrico, que são normalmente utilizados por células de mamíferos na eliminação de patógenos. No entanto, leishmânias conseguem sobreviver e proliferar no interior do vacúolo fagocitário de macrófagos mediante neutralização dos mecanismos oxidativos que levam à produção de radicais livres e de tripanotióis, os quais inibem a produção de óxido nítrico. Infecções com alta carga parasitária inibem vários sistemas de sinalização macrofágica, resultando em produção e resposta inadequadas de citocinas e inativação de macrófagos frente ao patógeno. Dessa forma, além de escapar dos mecanismos celulares de defesa do hospedeiro, os parasitos no interior de macrófagos encontram-se protegidos da resposta imunitária humoral (anticorpos e fatores do complemento). Nessa infecção, a fagocitose, um importante sistema de defesa, é subvertida em um mecanismo de proteção para o parasito.

Logo na fase inicial da infecção, ao penetrar em células fagocitárias, as leishmânias passam da forma promastigota para a forma amastigota, a única identificada em lesões de seres humanos e de outros vertebrados. A partir do sítio de inoculação, o parasito é carreado para os linfonodos regionais, e daí pelo menos algumas espécies ou cepas disseminam-se pelo organismo. Lesões contendo quantidades variáveis de macrófagos infectados podem se estabelecer na pele e em mucosas (formas tegumentares da doença: cutânea localizada, mucocutânea e cutânea difusa) ou em órgãos internos, como fígado, baço e medula óssea (forma visceral, Quadro 34.3).

Células dendríticas e macrófagos infectados na pele migram para os linfonodos satélites, processam antígenos parasitários e os apresentam ao sistema imunitário. O curso da infecção depende essencialmente da resposta imunitária mediada por células. Um fino equilíbrio na produção de citocinas tem efeito determinante na sobrevivência, ou não, dos parasitos, bem como na determinação da resposta do hospedeiro que resulta na ausência de lesão ou no surgimento de lesões

de evolução limitada, de lesões recidivantes e de lesões de longa duração.

IL-12, IL-17 e IL-23 atuam nas fases mais iniciais da resposta do hospedeiro à presença dos parasitos. IL-17 e IL-23 são importantes no recrutamento de neutrófilos e na sua ativação. IL-12 atua favorecendo resposta linfocitária com produção de IFN-γ, resposta imunoinflamatória antiparasitária. Quando esses fatores atuam de modo desregulado, isso favorece o surgimento de lesões teciduais, às vezes desproporcionais à intensidade da infecção. Na maioria dos casos, a produção de IFN-γ por linfócitos ativa macrófagos. Macrófagos ativados produzem TNF-α que, em sinergia com IFN-γ, induz produção de radicais livres de oxigênio e óxido nítrico, que destroem os parasitos. Há evidências de que IL-10, TGF-β (este produzido por macrófagos) e outras citocinas associadas a resposta do tipo Th2 participam da imunidade contra leishmânias e da cura de lesões surgidas por modularem a resposta imunoinflamatória. Ultimamente, tem sido enfatizada a participação de linfócitos T reguladores (Treg, CD4+CD25+), que induzem a síntese de IL-10, importante na modulação da resposta imunitária e no controle de lesões na leishmaniose. Em áreas endêmicas de leishmaniose tegumentar, indivíduos infectados que não sofrem lesões e controlam a infecção produzem menos IFN-γ e TNF-α do que aqueles que desenvolvem lesões.

Quando o indivíduo recupera-se da infecção, tanto na leishmaniose tegumentar quanto na leishmaniose visceral, ganha certa proteção contra reinfecção. Essa proteção não significa imunidade esterilizante, pois há evidências de persistência de pequena quantidade de parasitos. Indivíduos que se afastaram da área endêmica podem, muitos anos depois, em decorrência de imunodeficiência, apresentar outra vez manifestações de leishmaniose, mostrando que parasito e hospedeiro estabelecem uma relação de equilíbrio que pode ser quebrada. Muito desse equilíbrio depende da manutenção de populações celulares e da produção adequada de citocinas. Distúrbios na produção de citocinas, que podem resultar de fatores tanto do parasito (moléculas relacionadas com a invasão tecidual, evasão do sistema imunitário e indutores de lesão tecidual) como do hospedeiro (desnutrição, imunodeficiência, constituição gênica) e do flebótomo (substâncias vasoativas, imunossupressoras e imunogênicas), resultam no desenvolvimento de doença. Na forma difusa da leishmaniose cutânea e na leishmaniose visceral, por exemplo, falha na ativação celular por deficiência de IFN-γ resulta em grande suscetibilidade à infecção, ficando os macrófagos abarrotados de amastigotas. Nessas formas da doença, IL-10 e TGF-β contribuem para a perpetuação da infecção por inativarem macrófagos.

Na leishmaniose visceral, a polarização da resposta imunitária celular parece mais clara do que na leishmaniose tegumentar. Indivíduos que desenvolvem a forma sintomática da doença (calazar) têm linfócitos com baixa capacidade de produção de IL-2 e IFN-γ quando estimulados com antígenos específicos, mas recuperam essa capacidade quando tratados com sucesso. Nessas pessoas, a resposta imunitária pende para um nítido padrão Th2, com produção exacerbada de IL-4, IL-3, IL-5, IL-10 e TGF-β, associada a estimulação de linfócitos B e hiperprodução de anticorpos antileishmânia. Aqueles que, apesar de infectados, não desenvolvem doença ou dela se recuperam apresentam resposta celular do tipo Th1, com predomínio da produção de IL-2 e IFN-γ. Nas formas cutânea localizada e mucocutânea, há resposta imunitária celular com produção significativa de IFN-γ e TNF-α e desenvolvimento de reação de hipersensibilidade a antígenos do parasito, fato particularmente marcante na leishmaniose cutaneomucosa. Nessa forma da doença, a destruição tecidual resulta de inflamação associada a reação de hipersensibilidade do tipo IV; esta não garante a eliminação dos parasitos, que, apesar de pouco numerosos, podem ser isolados por cultura ou inoculação de macerado da lesão em animais suscetíveis. Resposta à terapêutica com medicamentos antiparasitários confirma a participação da leishmânia na manutenção das lesões. Apesar de não serem completamente conhecidos os mecanismos responsáveis pela incapacidade de controlar a infecção nesses casos, regulação anômala por IL-10 e TGF-β possivelmente favorece a permanência dos parasitos nas lesões.

O mecanismo de formação de úlceras nas diferentes formas de leishmaniose não está completamente esclarecido. Pacientes que ainda não têm úlcera podem desenvolvê-la mesmo quando tratados, alguns deles inclusive com teste de hipersensibilidade tardia negativo. Estudos de lesões recentes dão indícios de que vasculite tem participação na formação das úlceras. As formas ativas da leishmaniose tegumentar podem cursar com níveis séricos altos de anticorpos antileishmânia. Como na leishmaniose visceral, a presença de níveis séricos altos de anticorpos não indica proteção contra a doença.

Os aspectos histopatológicos da leishmaniose variam de acordo com a fase da infecção e com o perfil da resposta imunitária do hospedeiro. As formas reativas (leishmaniose cutânea localizada e mucocutânea) diferem da forma cutânea difusa, mas não são diferentes das outras formas de apresentação atípica.

Nas fases iniciais da **leishmaniose cutânea localizada** e da **leishmaniose mucocutânea**, antes do aparecimento de úlceras, geralmente nas quatro primeiras semanas de infecção, a derme superficial apresenta denso e difuso infiltrado inflamatório, notando-se na derme profunda agregados de células inflamatórias em torno de vasos (Figura 33.43 A). O infiltrado inflamatório, predominantemente de macrófagos, tendo de permeio neutrófilos, ocasionais eosinófilos e alguns linfócitos e plasmócitos, parece acompanhar a distribuição vascular na pele. Os macrófagos contêm quantidades variáveis de formas amastigotas do parasito (Figura 34.43 B e C). Há tendência a maior concentração das células parasitadas na derme superficial, mas parasitos podem ser vistos em macrófagos distribuídos nos vários níveis da pele,

inclusive na epiderme. Em alguns casos, mesmo em fases precoces, os parasitos são escassos, podendo ser encontrados granulomas. Além de infiltração inflamatória, podem ser vistos trombos venosos com necrose fibrinoide na parede vascular e infiltração neutrofílica, caracterizando uma vasculite leucocitoclásica.

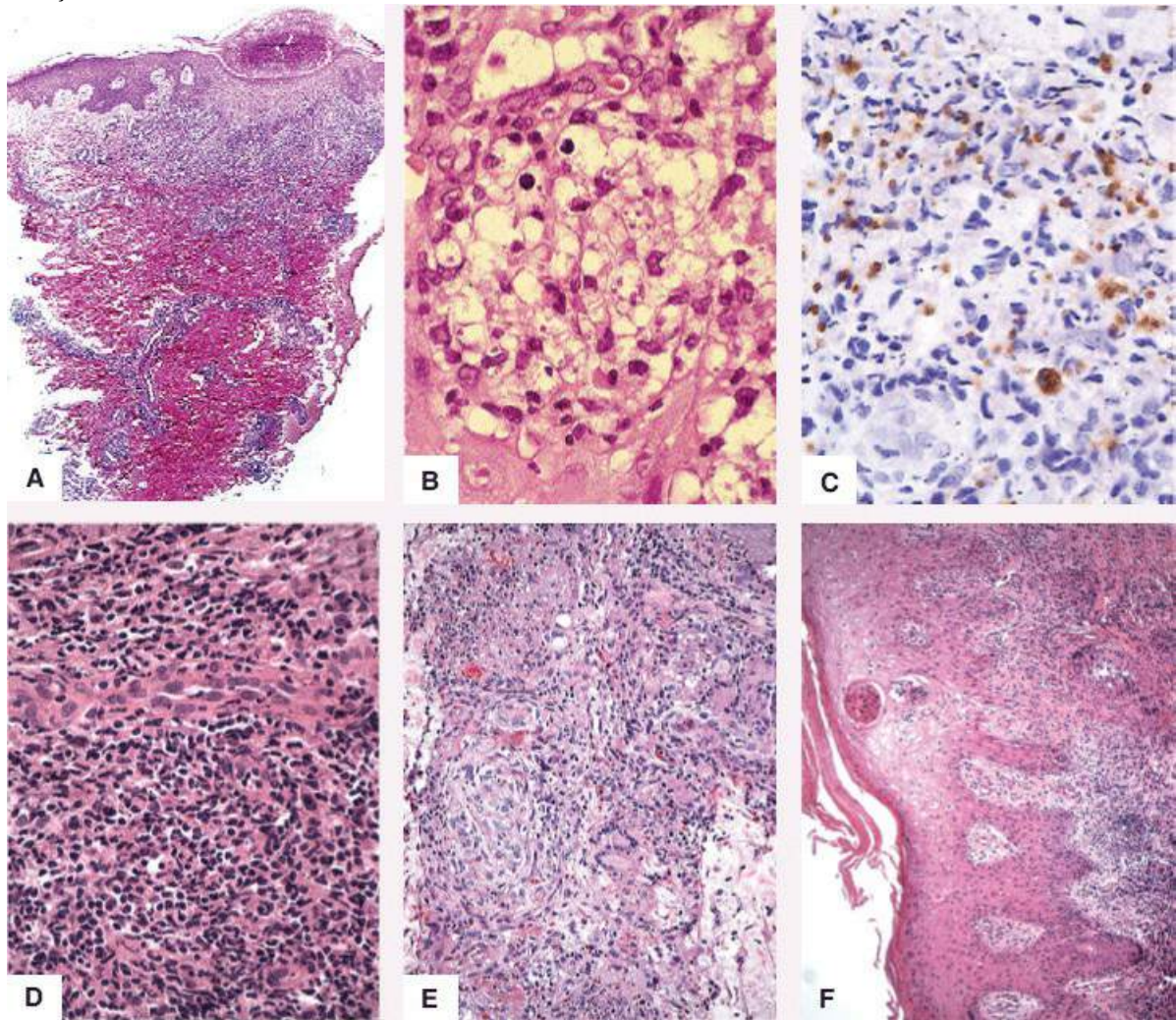



Figura 34.43 Leishmaniose cutânea localizada. **A.** Aspecto panorâmico de biópsia de pele mostrando infiltrado inflamatório de mononucleares que acompanha os vasos, assumindo padrão difuso na derme superficial. A epiderme está hiperplásica, com acantose e discreta hiperceratose. **B.** Lesão cutânea inicial mostrando na derme papilar macrófagos com citoplasma vacuolado contendo formas amastigotas de *Leishmania*. **C.** Infiltrado de mononucleares com macrófagos contendo formas amastigotas de *Leishmania.* Antígeno parasitário é encontrado também em outras células (reação de imunoperoxidase). **D.** Denso infiltrado de mononucleares na derme. Nota-se ainda vênula de endotélio alto. **E.** Lesão dérmica mostrando granulomas epitelioides bem formados, com células gigantes e focos de necrose. **F.** Dermatite crônica, com hiperplasia da epiderme, acantose e hiperceratose. Na derme encontra-se infiltrado inflamatório de mononucleares.

À medida que a lesão torna-se crônica, diminui a quantidade de parasitos. Nas lesões mais antigas, com mais de quatro semanas, parasitos são encontrados em cortes corados por HE em 18 a 36% dos casos. Imuno-histoquímica com anticorpos antileishmânia permite que esse índice chegue a 65% dos casos. A partir daí, o infiltrado inflamatório mononuclear torna-se misto e contém muitos macrófagos, linfócitos e plasmócitos (Figura 34.43 D); em algumas lesões há predomínio de plasmócitos. Em 50 a 80% dos casos formam-se granulomas constituídos por células epitelioides e células gigantes multinucleadas (Figura 34.43 E), alguns bem organizados, outros mais frouxos, raramente contendo parasitos. Podem aparecer áreas de necrose caseosa, fibrinoide ou lítica associadas a neutrófilos e ocasionais parasitos. Apoptose de linfócitos é frequente. Na coloração pelo sírius vermelho, nota-se destruição da matriz colagênica, provavelmente por ativação de colagenases. Nos casos crônicos, há neoformação vascular com capilares e vênulas de endotélio alto proliferados, além de fibrose na derme.

Vasculite é encontrada tanto na leishmaniose cutânea quanto na mucocutânea, sendo frequentes depósitos fibrinosos ou hialinose na parede de vasos, além de infiltração neutrofílica. Raramente, encontra-se neurite, inclusive granulomatosa.

Nas leishmanioses cutânea e mucocutânea, o conjunto de alterações descritas, incluindo inflamação crônica com granulomas, vasculite, necrose caseosa e fibrinoide, associado a baixa carga parasitária, sugere que hipersensibilidade mediada por células (tipo IV) e falta de modulação da resposta imunoinflamatória atuam na manutenção das lesões.

Em epitélios preservados e nas bordas de erosões ou úlceras, há hiperplasia epitelial que pode assumir aspecto

pseudoepiteliomatoso (Figura 34.43 F). O infiltrado inflamatório às vezes atinge o epitélio (exocitose). Macrófagos parasitados podem, eventualmente, ser eliminados na epiderme.

Na forma disseminada da leishmaniose cutânea, o infiltrado inflamatório tende a concentrar-se em torno de folículos pilosos e de outros anexos cutâneos. A quantidade de parasitos é variável, desde nenhum até numerosos, mas o padrão geral da reação tecidual não difere do observado na forma cutânea habitual.

Na **leishmaniose cutânea difusa**, a falta de resposta imunitária capaz de induzir a produção de IFN-γ associa-se a lesão distinta daquela descrita nas formas *cutânea localizada* e *mucocutânea*. O infiltrado é monótono, difuso e constituído por grande número de macrófagos com citoplasma amplo, contendo vacúolos parasitóforos grandes, frequentemente abarrotados de amastigotas (Figura 34.44). Não há células epitelioides nem células gigantes multinucleadas, portanto não se formam granulomas. A quantidade de linfócitos e plasmócitos é pequena, restringindo-se a discreta infiltração na periferia da lesão ou a pequenos focos perivasculares. Não ocorrem necrose caseosa ou fibrinoide, nem vasculites. Ao contrário das formas reativas da leishmaniose tegumentar, a epiderme é atrófica, e entre ela e o infiltrado macrofágico dérmico há uma faixa incólume, semelhante à faixa de Unna da hanseníase virchowiana. Em lesões que sofrem involução espontânea, ocorrem fibrose e infiltração linfocitária focal associada a lise de macrófagos parasitados, sugerindo resposta protetora incipiente localizada mas incapaz de controlar a infecção.

Alguns pacientes apresentam uma forma difusa considerada subpolar, na qual são observados aspectos intermediários entre as lesões das formas cutânea localizada e cutânea difusa.

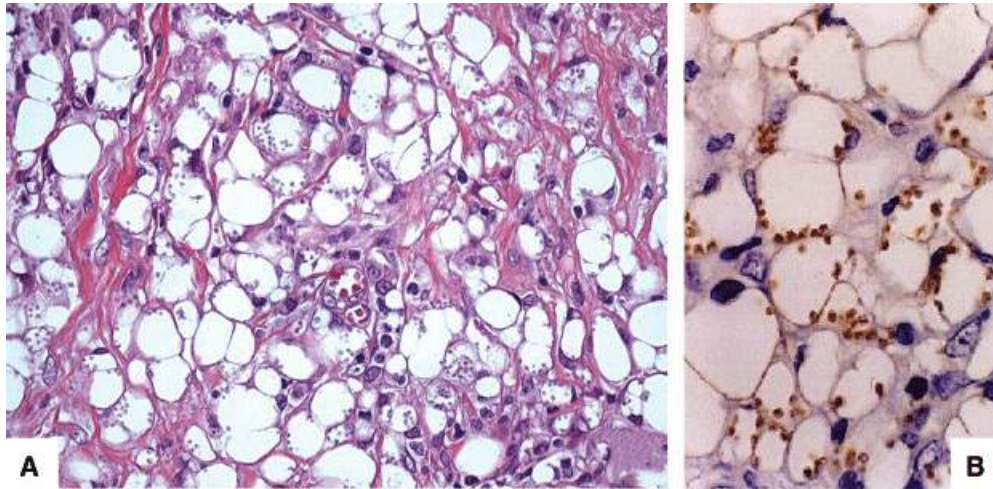



Figura 34.44 Leishmaniose cutânea difusa. **A.** Macrófagos na derme com grandes vacúolos parasitóforos contendo formas amastigotas de *Leishmania.* O infiltrado é quase exclusivamente macrofágico. **B.** Macrófagos com imensos vacúolos parasitóforos com formas amastigotas de *Leishmania* aderidas à parede (reação de imunoperoxidase indireta).

Diagnóstico diferencial

O diagnóstico diferencial da leishmaniose tegumentar, no polo reativo, deve ser feito com outras doenças granulomatosas na pele e em mucosas, ou seja, tuberculose cutânea, hanseníase e micoses. O lúpus vulgar é uma forma de tuberculose cutânea que pode atingir a região próxima ao nariz e ser confundida com leishmaniose cutaneomucosa em pacientes de áreas endêmicas; nas lesões, pode não haver necrose caseosa e os bacilos serem muito escassos e de difícil demonstração nos tecidos. No escrofuloderma, ocorre ulceração da pele sobre linfonodos com tuberculose e forma fístula que drena material de aspecto purulento. Esta forma de tuberculose deve ser diferenciada da forma bubônica da leishmaniose tegumentar, que também pode fistulizar e drenar material. O encontro de grandes áreas de necrose caseosa favorece infecção por micobactérias. Tuberculose cutânea primária é rara e resulta, em geral, de inoculação direta dos microrganismos na pele. Na tuberculose disseminada, as outras manifestações da doença auxiliam no diagnóstico diferencial. Infecções por micobactérias atípicas (*M. kansasii, M. avium-intracellulare, M. marinum, M. ulcerans* e *M. fortuitum-chelonei*) devem ser investigadas nos casos que fogem às manifestações típicas da leishmaniose ou naqueles em que há falha terapêutica. No diagnóstico diferencial com micobacterioses, quando não é possível demonstrar BAAR nas lesões deve-se recorrer a cultura dos microrganismos e outros testes laboratoriais. A PCR é muito útil na identificação de micobactérias.

Dos pontos de vista clínico e imunitário, há semelhanças entre a leishmaniose cutânea e a hanseníase. As formas polares da hanseníase (tuberculoide e virchowiana) corresponderiam às formas cutânea localizada e cutânea difusa da leishmaniose, respectivamente. No entanto, as manifestações clínicas das duas doenças são distintas, e a correlação clinicopatológica permite o diagnóstico diferencial entre elas. O comprometimento de nervos é notório na hanseníase tuberculoide mas não existe na leishmaniose. A forma difusa da leishmaniose pode ser confundida com a hanseníase virchowiana, mas os parasitos são facilmente identificados na primeira enquanto na segunda se encontram BAAR.

Esporotricose e histoplasmose são as micoses que mais podem ser confundidas com leishmaniose. A primeira, pela dificuldade de se demonstrarem fungos em lesões crônicas e pela possibilidade de a forma esporotricoide da leishmaniose ser

confundida com a micose; a segunda, pelo pequeno tamanho do fungo, que pode ser confundido com formas amastigotas de leishmânia. Colorações especiais, como impregnação por prata e/ou PAS, devem ser usadas em casos de dúvidas. Em outras micoses (p. ex., blastomicose e paracoccidioidomicose), os fungos são mais facilmente identificados.

Em alguns casos, hiperplasia pseudoepiteliomatosa requer o diagnóstico diferencial com carcinoma de células escamosas bem diferenciado. Denso infiltrado de mononucleares, sem granulomas, pode levantar a suspeita de doença linfoproliferativa ou histiocitoses, cujos tratamentos podem ter efeitos catastróficos na leishamnaiose, favorecendo a disseminaçãoo dos protozoários. Úlceras crônicas nos membros inferiores são frequentemente causadas por insuficiência venosa devido a varizes (úlceras de estase), mas apresentam fibrose, hemossiderose e pouca inflamação.

Por último, é importante destacar que, no diagnóstico diferencial das leishmanioses, a imuno-histoquímica e a PCR são muito úteis na identificação dos agentes etiológicos.

▸ Leishmaniose visceral

Maria Irma Seixas Duarte ■ Amaro Nunes Duarte Neto

A leishmaniose visceral (LV) é uma antropozoonose endêmica de áreas tropicais, causada por protozoários do gênero *Leishmania* e transmitida por meio de insetos hematófagos. A LV representa grande problema de saúde pública mundial, estando entre as sete endemias de prioridade da Organização Mundial da Saúde (OMS), sendo considerada atualmente doença negligenciada. Estima-se que anualmente cerca de 360 milhões de pessoas estão expostas ao risco de infecção, com prevalência de 12 milhões de indivíduos infectados no Velho e no Novo Mundo, especialmente Índia, leste africano, litoral do Mediterrâneo, Rússia, Arábia Saudita, Iraque, China e América Latina. No Brasil, merece destaque o caráter endêmico da parasitose, que se estende praticamente por todas as regiões do país, do Pará ao Paraná, incluindo os estados centrais de Minas Gerais, Goiás e Mato Grosso, estimando-se a ocorrência de 3.000 casos novos/ano. A LV predomina em zonas rurais, mas nos últimos anos tem sido verificada tendência de urbanização, com ocorrência da doença na periferia de grandes cidades como Rio de Janeiro, São Luís, Teresina, Jacobina, Santarém, Belo Horizonte e Campo Grande.

A transmissão da leishmaniose ocorre pela picada de mosquitos fêmeas dos gêneros *Lutzomya* nas Américas e *Phlebotomus* no Velho Mundo. As espécies de flebotomínios transmissores mais comuns no Brasil são a *Lutzomya longipalpis* (encontrada nas regiões Norte, Nordeste, Sudeste e Centro-Oeste) e pela *Lutzomya cruzi* (em Mato Grosso do Sul).

Os reservatórios silvestres conhecidos para a *L.* (*L.*) *chagasi* são raposa (*Lycalopox vetulus*), no Nordeste do Brasil, e *Cerdocion thous*, na região amazônica; para a *L.* (*L.*) *infantum*, lobo (*Canis lupus*), a raposa (*Vulpis vulpis*), chacal (*Canis aureus*) e cão-do-mato (*Nyctereutis procyonoides*). Nenhum reservatório silvestre foi identificado para a *L.* (*L.*) *donovani*. O cão doméstico (*Canis familiaris*) é a principal fonte de infecção para os vetores.

A LV é causada por espécies do complexo *Leishmania donovani*, que são identificadas por critérios fenotípicos e genotípicos, comportamento nos insetos vetores, virulência em roedores, características de cultivo *in vitro*, sorotipagem, reação com anticorpos monoclonais, testes *in vitro* de imunidade cruzada, reatividade com isoenzimas, análise de ácidos graxos, padrão de digestão da sequência ribossômica e do DNA do cinetoplasto (kDNA) com enzimas de restrição, lectinas que se ligam à membrana celular e hibridação de ácidos nucleicos. A taxonomia das leishmânias é assunto ainda controverso. São reconhecidas como causadoras de LV as espécies *L.* (*L.*) *chagasi*, no Novo Mundo; *L.* (*L.*) *infantum*, na região do Mediterrâneo; *L.* (*L.*) *donovani*, na Índia, no Oriente e na África Central e Oriental. Em animais de laboratório e eventualmente em humanos, podem ocorrer quadros visceralizantes determinados também por espécies com tropismo preferencial cutaneomucoso. A *L.* (*L.*) *chagasi* difere da *L.* (*L.*) *donovani* pelo perfil imunoenzimático e pela sorotipagem de fatores de excreção. Essas duas espécies podem ser diferenciadas da *L.* (*L.*) *infantum* pela densidade de flutuação do kDNA, pelo perfil radioespirométrico e pelo padrão de restrição do kDNA. Há atualmente um novo debate se *L.* (*L.*) *infantum* e *L.* (*L.*) *chagasi* são uma mesma espécie ou se são espécies diferentes.

Aspectos clínicos

Os parasitos adotam diferentes estratégias para estabelecer a infecção, podendo gerar três tipos de resposta do hospedeiro: (1) destruição local e eliminação dos parasitos, com resolução do processo infeccioso; (2) resposta tecidual inflamatória com fagocitose dos parasitos e/ou persistência deles em forma latente; (3) disseminação dos parasitos para órgãos ricos em células do sistema fagocitário mononuclear (SFM), sendo fatores de risco estado imunitário, associação com outras doenças, infecções respiratórias, desnutrição etc.

A LV é uma afecção espectral com um polo hiperérgico, que traduz resposta eficaz do hospedeiro contra a infecção, e um polo anérgico, resultado de resposta imunitária deficiente. Com base no padrão de resposta, as formas de apresentação clínica da doença são:

- **Infecção assintomática**, que ocorre em indivíduos que vivem em áreas endêmicas, sem história ou sinais de doença clínica aparente e que têm reações sorológicas e/ou testes intradérmicos positivos para leishmânias
- **Infecção subclínica ou oligossintomática**, associada a manifestações inespecíficas como febrícula, tosse seca, diarreia, sudorese, adinamia e hepatoesplenomegalia discreta. O quadro pode regredir espontaneamente ou evoluir para doença manifesta

- **Forma aguda**, em geral com duração inferior a dois meses, com febre alta, tosse, diarreia, hepatoesplenomegalia discreta e alterações hematológicas, sendo marcante a elevação de globulinas séricas, com anticorpos IgM e IgG específicos
- **Forma clássica ou plenamente manifesta**. A instalação da doença é insidiosa e de curso crônico, com período de incubação de dois a seis meses, mas com relatos de casos extremos de dias ou anos. Se não tratada, é doença fatal. O paciente apresenta febre diária, anorexia, fraqueza, emagrecimento, sinais de desnutrição (pele seca, cabelos secos e quebradiços, cílios longos). Há ainda edema das mãos e dos pés e aumento progressivo do volume abdominal, do baço e do fígado. São frequentes manifestações gastrointestinais (particularmente diarreia), fenômenos hemorrágicos (epistaxe, gengivorragia) e tosse seca. Manifestações não habituais incluem linfonodomegalia, petéquias, púrpuras e hemorragia na retina ou no sistema nervoso central. Em casos de longa duração, icterícia é sinal de mau prognóstico. Podem ser notadas variações clínicas regionais, como pigmentação escura da pele, observada no calazar indiano, e tonalidade pardacenta nas Américas. É constante pancitopenia periférica com hipergamaglobulinemia. Os pacientes apresentam reação de Montenegro negativa
- **Forma plenamente manifesta em pacientes imunocomprometidos,** que surge em indivíduos com coinfecção LV/HIV (a LV é infecção oportunista), transplantados ou imunossuprimidos em virtude de tratamento por neoplasias. Nesses casos, as manifestações clínicas são atípicas, como ausência de esplenomegalia, comprometimento dos pulmões com intenso parasitismo e falta de resposta ao tratamento com antimoniais. A LV em geral resulta de reativação de infecção anterior. A reação de Montenegro é negativa.

O diagnóstico de LV baseia-se em elementos epidemiológicos, clínicos e laboratoriais. O diagnóstico diferencial deve ser feito com malária, febre tifoide, salmonelose de curso prolongado, doença de Chagas aguda, esquistossomose, leucemias, linfomas, doenças que compõem a síndrome mononucleose-*like* e micoses disseminadas, especialmente histoplasmose.

Os testes sorológicos para demonstração de anticorpos específicos no sangue periférico são úteis, mas limitados, pois sua sensibilidade é baixa ou são pouco específicos, em virtude de reações cruzadas com outras espécies de leishmânias causadoras de doença tegumentar. Podem ser empregados testes de aglutinação direta e ELISA (*fast* ou *dot*). Mais recentemente, testes imunoenzimáticos com antígenos recombinantes, definidos como espécie-específicos, e testes rápidos (*dip stick*), têm sido usados para diagnóstico de campo(Ag rK39). PCR e outras técnicas de biologia molecular, apesar de empregadas em alguns centros, ainda não têm aplicação diagnóstica rotineira.

O diagnóstico parasitológico é feito pela demonstração de parasitos por pesquisa direta (usando-se a coloração de Romanovsky ou suas variantes: Giemsa, Wright, Leishman, Diff Quick), por cultura (em meios como NNN, Lit, Schneiders) ou por inoculação em animais suscetíveis. A pesquisa é feita em aspirado de medula óssea (positividade de 70 a 95%) ou aspirado esplênico (positividade de 95%).

Em tecidos, as formas amastigotas são visualizadas no citoplasma de macrófagos em cortes corados por hematoxilina e eosina, sendo mais bem individualizadas pela coloração de Giemsa. As formas amastigotas ou seus antígenos são detectados especificamente pela imuno-histoquímica.

Patogênese

No hospedeiro vertebrado, as formas promastigotas flageladas infectantes invadem os macrófagos e diferenciam-se em amastigotas (formas aflageladas), que são parasitos intracelulares obrigatórios. As reações teciduais na infecção por cepas viscerotrópicas de leishmânia são a expressão morfológica da inter-relação entre o agente e o hospedeiro (Figura 34.45). No polo hiperérgico, os sistemas micro e macrofágico são capazes de destruir os parasitos e resolver o processo infeccioso. No polo anérgico, a doença desenvolve-se com manifestações sistêmicas exuberantes (curso agudo ou crônico), existindo formas intermediárias de reação (formas oligossintomáticas).

Estudos genéticos em camundongos demonstram a existência de um gene situado no cromossomo 1 que confere resistência na espécie C57BL, o qual está ausente na espécie Balb/c, sensível à infecção pela *L. donovani*. Evidências crescentes indicam que fatores genéticos contribuem para o curso da infecção humana por leishmânia (cromossomo 5q23-31, *locus* de citocinas Th2), sugerindo que o perfil genético determina suscetibilidade ou resistência à infecção pela *L. donovani*.

Moléculas de superfície de leishmânias, como LPG, gp63 e glicoproteínas do glicocálice (GIPL), são as que primeiro estimulam a imunidade inata (Figura 34.46). Por parte do hospedeiro, o reconhecimento da agressão é feito por meio de *toll-like receptors* (TLR), presentes em células dendríticas, macrófagos, neutrófilos e linfócitos T e B. TLR precisam da molécula adaptadora MyD88. Muitos estudos estão sendo feitos no sentido de definir o papel de cada tipo de TLR (1 a 11) na leishmaniose. Leishmânias ativam diferentes TLR, sendo os principais o TLR4, TLR2, TLR3 e TLR9, com indução de resposta inflamatória robusta. Após reconhecimento dos parasitos, ocorre ativação do fator NFκB, que se desloca ao núcleo, onde estimula a transcrição e a síntese de citocinas pró-inflamatórias, entre elas TNF-α. Células dendríticas são potentes apresentadoras de antígenos e ativam linfócitos T, que produzem IL-12, citocina crucial para a montagem de resposta protetora. A imunidade inata atua também por meio de células NK, que se associam a bom prognóstico na LV por produzirem IFN-γ. Esta é a citocina-chave no combate às leishmânias, porque ativa macrófagos a produzirem radicais livres de O_2 e de NO, que matam os parasitos internalizados.

A imunidade adaptativa é decisiva para a resolução da infecção (Figura 34.47). Mediada preferencialmente por linfócitos T, tem dois padrões de reação. A *resposta do tipo Th1* é protetora por meio, sobretudo, da produção de IL-12 por células apresentadoras de antígeno e por macrófagos. Em consequência, há estimulação de linfócitos T CD4+ e sua diferenciação em células produtoras de IFN-γ. Ao mesmo tempo, há síntese de várias outras citocinas, como TNF-α, IL-1, IL-18, IL-23 e IL-17. A destruição das formas amastigotas de leishmânias por macrófagos é feita especialmente por TNF-α, com interação CD40/CD40L.

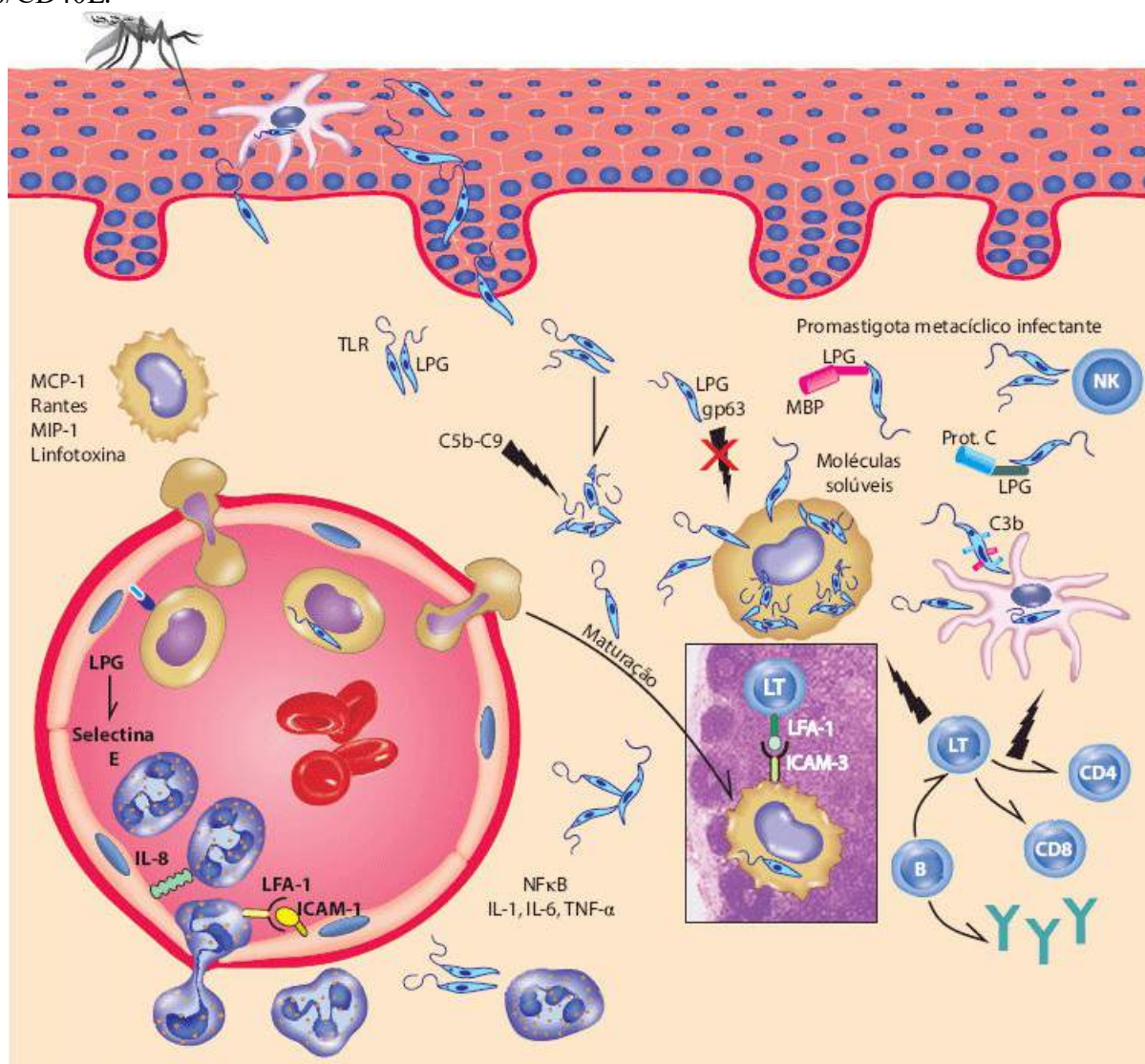



Figura 34.45 Eventos patogenéticos na leishmaniose visceral. Trajeto seguido pelos parasitos no hospedeiro a partir do ponto de inoculação cutâneo. Algumas formas amastigotas inoculadas na pele são lisadas pelo complemento ativado (C'), especialmente pelo complexo de ataque a membranas (C5b-C9), que promove quimiotaxia e migração de leucócitos para o local da inoculação. Por meio da selectina-E e de moléculas sialil Lewis X, os neutrófilos ligam-se frouxamente ao endótelio; a ligação forte de neutrófilos é mediada por quimiocinas (IL-8), através de LFA-1 e ICAM-1. Em seguida, ocorre diapedese de neutrófilos. Há ainda quimiotaxia de células mononucleadas mediada por moléculas RANTES, MIP-1 e linfotaxina. Outras formas promastigotas são fagocitadas por macrófagos residentes ou endocitadas por células de Langerhans, que migram para os linfonodos regionais para apresentar antígenos aos linfócitos T. Linfócitos T estimulados voltam ao foco da infecção e ativam macrófagos, iniciando-se a resposta imunitária celular do hospedeiro e combate à infecção.

A *resposta do tipo Th2* associa-se a suscetibilidade e exacerbação da doença. Tal resposta é mediada pela liberação de IL-4, que reduz a expressão de IFN-γ e a ativação de macrófagos. Resposta Th2 também se relaciona com insuficiência na produção de IL-12, o que não permite a montagem de uma resposta de padrão Th1. Nesse contexto, há produção de outras citocinas anti-inflamatórias (desativadoras), como IL-10, IL-13, TGF-β, e síntese de anticorpos, que não são capazes de destruir os parasitos e ainda medeiam suscetibilidade à infecção.

As leishmânias dispõem de numerosas estratégias de evasão dos mecanismos de defesa do hospedeiro, como escape do sistema complemento, disfarce antigênico, alterações na produção de óxido nítrico e de citocinas, indução de apoptose de células do sistema imunitário e ativação policlonal de células linfoides. A sabotagem dos mecanismos de morte dos parasitos é feita por meio de manipulação sofisticada dos padrões de sinalização intracelular. Estudos experimentais mostram que hormônios sexuais podem desempenhar papel importante na LV, podendo modular a imunidade contra leishmânias e influenciar diretamente a resistência ou a suscetibilidade.

Lesões em órgãos

As lesões morfológicas são semelhantes em diferentes áreas endêmicas do mundo, embora existam particularidades clínicas relacionadas com as características dos diferentes ecossistemas. A LV é uma doença que se caracteriza primordialmente por comprometimento do sistema fagocitário mononuclear (SFM), no qual os parasitos permanecem, multiplicam-se e disseminam-se. Frente ao parasitismo, o SFM exibe hipertrofia e hiperplasia. O interstício dos diferentes órgãos participa também de maneira importante no processo, com modificações de seus componentes celulares, fibrilares e da matriz extracelular, que se associam a infiltrado inflamatório e reatividade vascular. Os sinais e sintomas mais exuberantes da doença plenamente manifesta relacionam-se justamente com o acometimento de órgãos ricos em SFM, como fígado, baço e medula óssea.

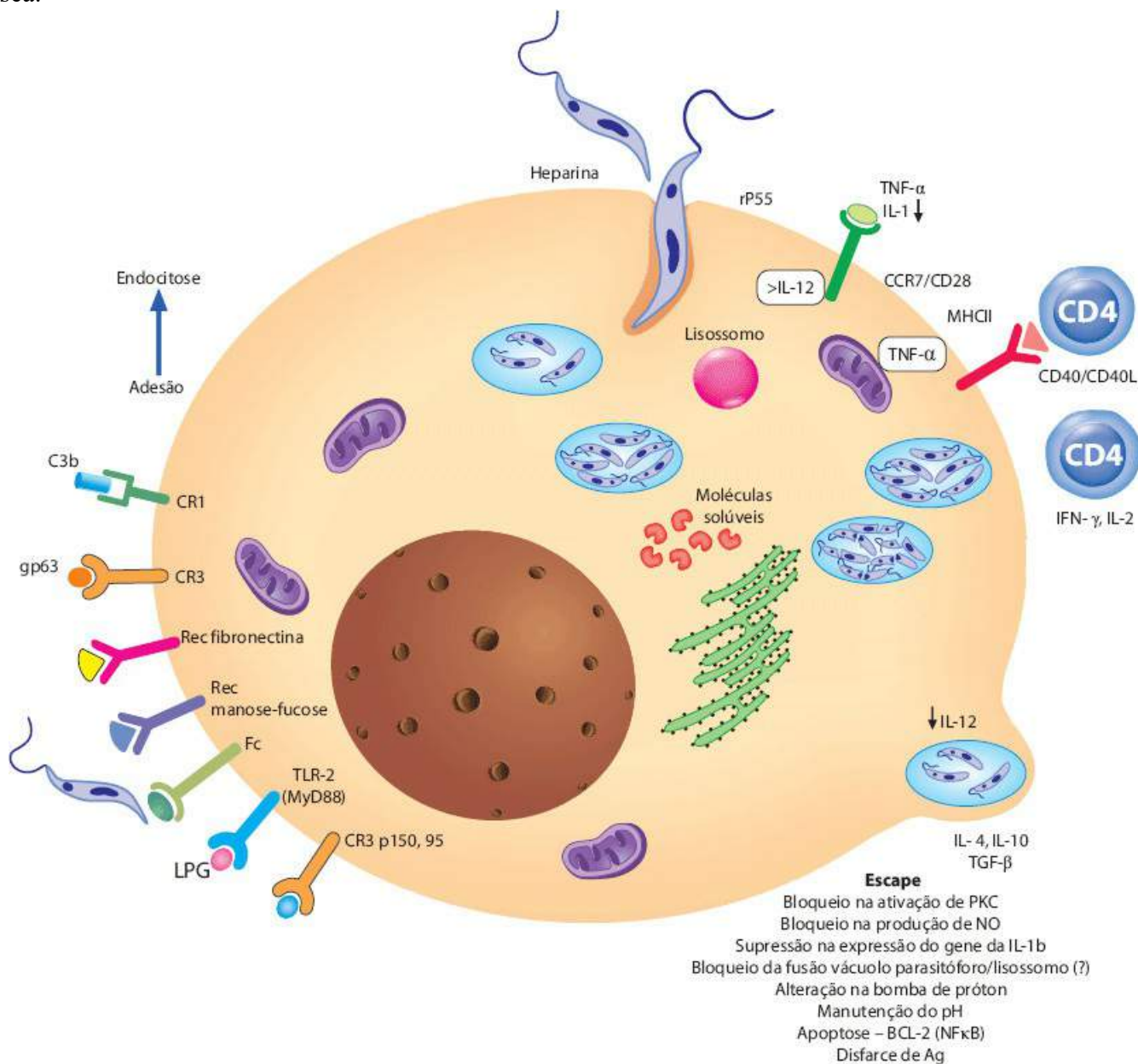



Figura 34.46 Macrófagos e leishmânias. As formas promastigotas são endocitadas por macrófagos residentes após adesão à membrana dos mesmos, que se dá por meio de proteínas de superfície (Gp63, manose-fucose, LPG) ou quando opsonizadas pelo complemento (C3b) ou por anticorpos. Em seguida, ocorre endocitose do parasito e formação de fagossomos, nos quais ocorre transformação em formas amastigotas do parasito e proliferação deste, fase em que a imunidade celular ainda não está estabelecida. Quando esta se desenvolve, há fusão do fagossomo com o lisossomo e ativação de macrófagos, por meio da ação de IL-12, IFN-γ e TNF-α, quando passam a atuar os mecanismos microbicidas do hospedeiro (dependentes de oxigênio e óxido nítrico), com destruição dos amastigotas. As leishmânias podem utilizar vários mecanismos de escape, como os mostrados na figura, para resistir aos mecanismos destrutivos montados pelo hospedeiro.

Fígado

O comprometimento hepático na LV reflete a resposta espectral do hospedeiro à infecção. São descritos os seguintes padrões de alterações morfológicas: (a) padrão típico, que corresponde à doença plenamente manifesta; (b) padrão nodular, que está ligado ao polo de boa resposta; (c) entre os dois, existem situações intermediárias; (d) padrão fibrogênico, com fibrose intralobular que pode culminar com a chamada *cirrose de Rogers* e por último, (e) padrão reacional, secundário à

infecção sistêmica.

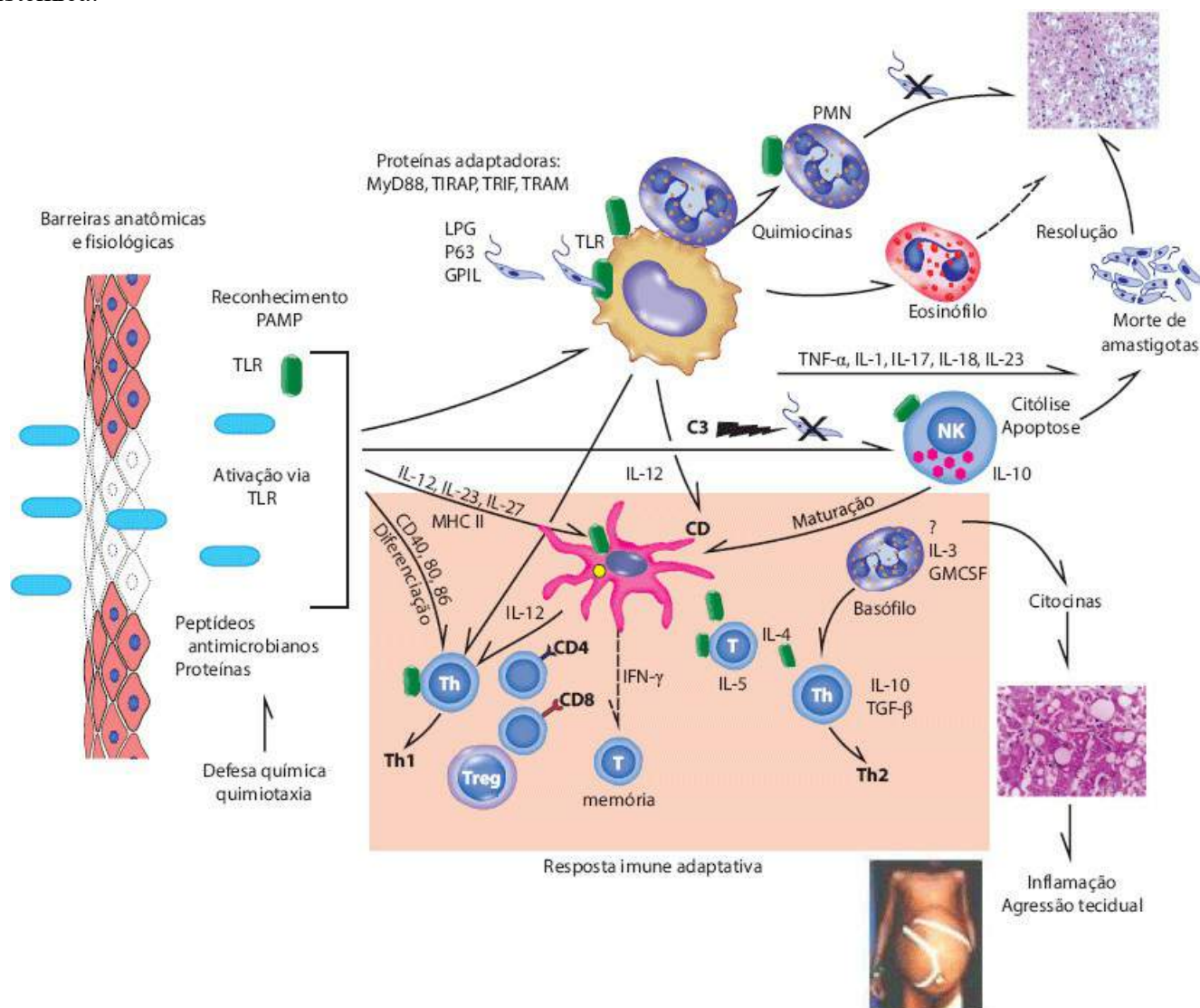



Figura 34.47 As formas promastigotas de leishmânia inoculadas na epiderme ou na derme podem ser eliminadas diretamente por ação do complemento ou de outros peptídeos antimicrobianos. Podem também ser reconhecidas por receptores de moléculas sinalizadoras de agressão, especialmente TLR (*toll-like receptor*) e se ligam às células do hospedeiro através de suas proteínas LPG, Gp63 e GPIL, com auxílio de proteínas adaptadoras: MyD88, TIRAP, TRIF e TRAM. Após reconhecimento do parasito por TLR, há ativação de macrófagos e produção de quimiocinas, que atraem neutrófilos e esosinófilos, e de citocinas pró-inflamatórias (IL-1, TNF-α, IL-17, IL-18, IL-23) e de IL-22, cujas ações podem destruir o parasito e resolver a infecção. Outro caminho é a ativação de células NK (maturação e produção inicial de IFN-γ) e de células apresentadoras de antígenos (também produtoras de IL-12). Com isso, ocorre diferenciação em linfócitos T CD4+, CD8+ e de memória e de linfócitos B produtores de anticorpos, o que resulta em síntese adicional de IFN-γ e resposta de padrão Th1, eficaz para destruir as formas amastigotas e resolver a infecção. A intensidade do processo inflamatório é controlada por células T regulatórias e síntese de IL-10 e TGF-β. Se, ao contrário, ocorre produção de IL-4 e IL-5, além de citocinas anti-inflamatórias (IL-10 e TGF-β), cria-se o perfil de resposta do tipo Th2, resultando na *leishmaniose visceral*, com inflamação e agressão tecidual.

O *padrão típico* é visto na forma disseminada, sintomática e grave da LV. O órgão está aumentado de volume (Figura 34.48 A) e ocupa grande parte da cavidade abdominal, levando ao deslocamento de outras vísceras. Em geral, a superfície é lisa e ficam mantidas a consistência e as características das bordas. Microscopicamente, nos ácinos hepáticos existem focos de infiltrado linfoplasmocitário em correspondência com macrófagos fagocitando o parasito; os hepatócitos mostram esteatose macro e microgoticular difusa, sem distribuição preferencial nas zonas acinares. São observadas raras figuras de apoptose e de necrose de hepatócitos. Os espaços portais estão moderadamente expandidos por infiltrado de linfócitos, plasmócitos e macrófagos (alguns parasitados), mas a placa limitante lobular e os ductos biliares permanecem preservados (Figura 34.48 B). Há ainda hipertrofia e hiperplasia difusa das células de Kupffer, muitas das quais se encontram parasitadas por numerosas formas amastigotas (Figura 34.48 C). A imuno-histoquímica evidencia grande quantidade de material antigênico particulado no citoplasma das células de Kupffer, nos macrófagos intralobulares e portais e, raramente, nos hepatócitos. Material antigênico livre pode ser detectado também no estroma portal e nos espaços de Disse; nestes observa-se deposição de IgM, IgG e IgA (Figura 34.48 D). A análise ultraestrutural evidencia ativação das células de Kupffer, que exibem aparelho fagocítico muito

desenvolvido. Os vacúolos fagocitários contêm amastigotas íntegros ou em desintegração.

O *padrão nodular* caracteriza-se pela formação de agregados de células mononucleadas (macrófagos, plasmócitos e linfócitos, principalmente T CD4+) com pequeno número de amastigotas fagocitados, difíceis de serem reconhecidos em cortes corados por hematoxilina e eosina (Figura 34.49 A), distribuídos aleatoriamente nos ácinos. Às vezes, esboçam aspecto granulomatoso; todavia, granulomas epitelioides típicos, bem formados, são vistos apenas em animais de laboratório. Há ainda hipertrofia e hiperplasia das células de Kupffer, que em geral não evidenciam parasitismo. Nos espaços portais, há discreto infiltrado de linfócitos, macrófagos e plasmócitos. Nesse tipo de padrão, com frequência a pesquisa direta de amastigotas no mielograma e na mielocultura é negativa, o que dificulta o diagnóstico etiológico. Nesses casos, o diagnóstico é feito pela imuno-histoquímica (Figura 34.49 B). Em humanos, o padrão nodular é visto, em geral, em casos oligossintomáticos, em pacientes que tinham previamente padrão típico e foram tratados e em *hamsters*, que controlam parcialmente a infecção e não desenvolvem doença disseminada. Os casos oligossintomáticos eventualmente podem evoluir para cura mesmo sem tratamento. Esse padrão representa uma resposta mais eficaz do hospedeiro frente à infecção, que tenta circunscrever e localizar as leishmânias e o processo inflamatório em áreas focais do fígado.

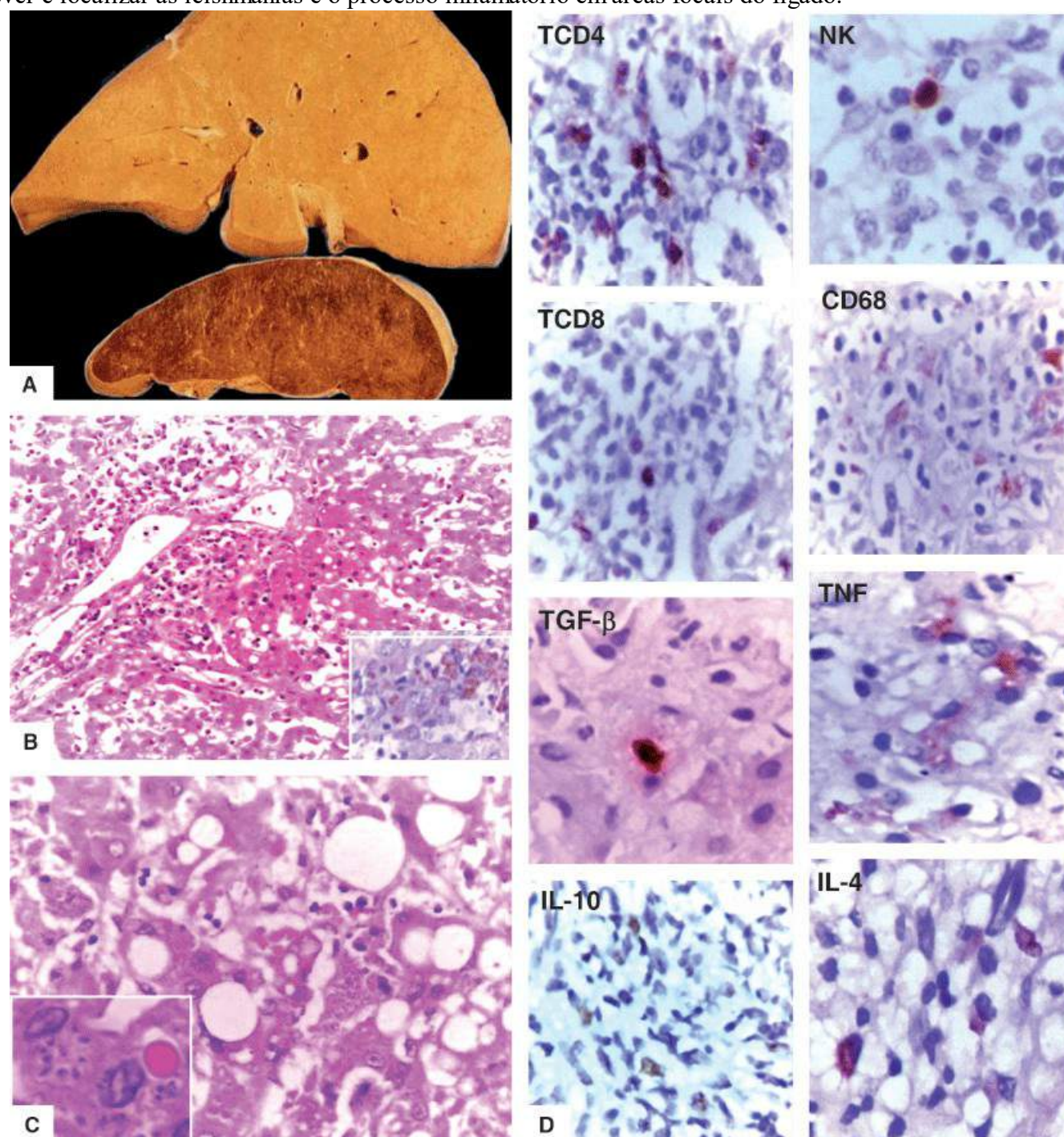



Figura 34.48 Padrão típico de comprometimento do fígado na LV. **A.** Aumento de volume do fígado e do baço. A arquitetura lobular hepática encontra-se preservada. A superfície de corte do fígado é amarelada por causa da esteatose. **B.** Espaço portal com infiltrado de mononucleares, respeitando a placa limitante de hepatócios. No *detalhe*, formas amastigotas de leishmânia em células de Kupffer (imuno-histoquímica). **C.** Hipertrofia e hiperplasia de células de Kupffer, que fagocitam amastigotas de leishmânia (*detalhe*). Esteatose macrovacuolar. **D.** Perfil imuno-histoquímico, mostrando células e citocinas (padrão Th2)

envolvidas no processo.

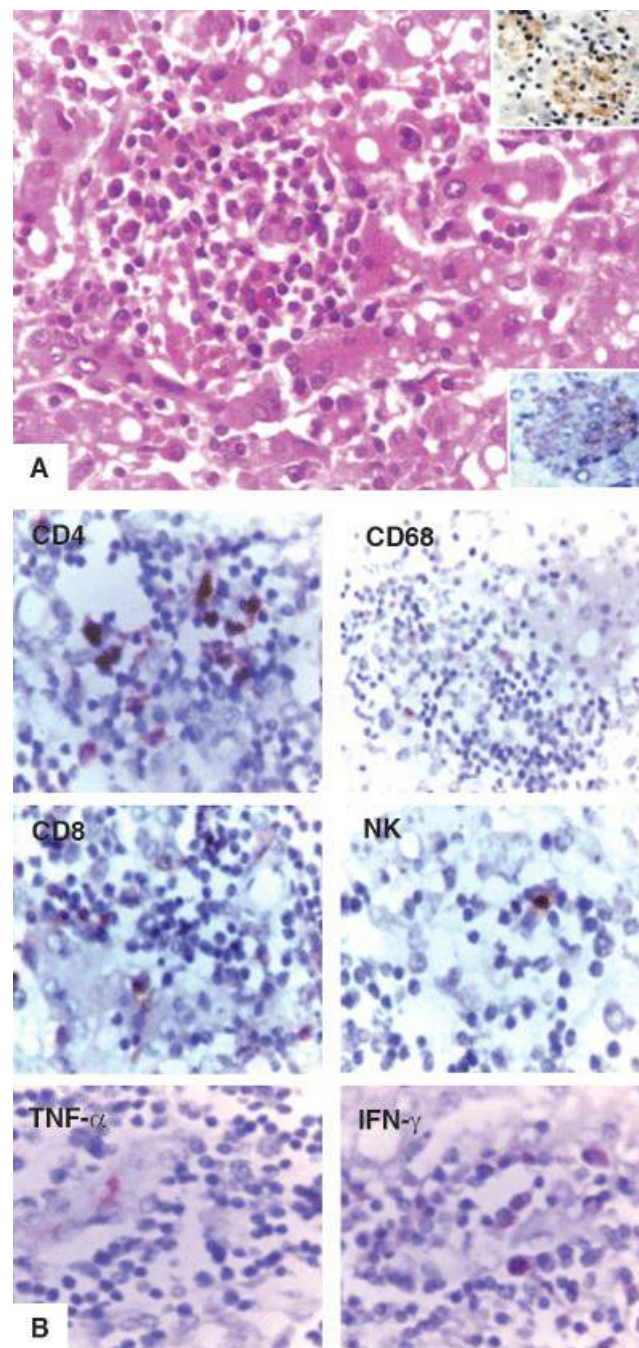



Figura 34.49 Padrão nodular na LV. **A.** Nódulo intralobular de células inflamatórias (linfócitos, plasmócitos e macrófagos), sem formas amastigotas de leishmânia nas células de Kupffer adjacentes, aspecto histológico característico do padrão nodular. Nos detalhes, antígenos de leishmânia em nódulos inflamatórios. **B.** Perfil imuno-histoquímico, mostrando células e citocinas (padrão Th1) envolvidas no processo.

O *padrão fibrogênico* é representado por focos múltiplos de fibrose intralobular, peri-hepatocitária, com ampliação dos espaços de Disse, mais bem demonstrado pela coloração para reticulina ou por fibras colágenas, que assumem aspecto ramificado (Figura 34.50 A e B). Acompanham discretas hipertrofia e hiperplasia das células de Kupffer; amastigotas são raras. Nos espaços de Disse, há deposição de IgM, IgG, IgA e material antigênico de leishmânias. Nota-se também discreto infiltrado mononuclear portal e intralobular. À microscopia eletrônica, verifica-se fibroplasia nos espaços de Disse e desaparecimento dos microvilos dos hepatócitos (Figura 34.50 C e D). Esse padrão, observado também em pacientes após tratamento e cura parasitológica da LV, associa-se a alta produção de TGF-β pelas células de Kuppfer, o que resulta em fibrose hepática, que, nessa fase não progride para cirrose nem para hipertensão portal. No entanto, na LV de longa duração, o padrão fibrogênico se acentua, se expande e se manifesta como fibrose intralobular difusa semelhante à da sífilis congênita, não ocorrendo fibrose nos espaços portais nem nódulos regenerativos. O quadro é mais frequente no calazar indiano e ocasionalmente encontrado no Brasil. A fibrose acomete os espaços de Disse e estende-se entre os hepatócitos, isolando-os. Tal quadro, conhecido como *cirrose de Rogers*, manifesta-se clinicamente por hipertensão portal e insuficiência hepática. Após tratamento, pode haver regressão total dessa fibrose difusa (Figura 34.50 E).

Estimulação antigênica prolongada das células de Kupffer com sua hipertrofia e hiperplasia pode levar a: (1) alterações da microcirulação nos sinusoides e no espaço perissinusoidal, com dificuldade local da circulação de fluidos e

comprometimento do mecanismo de massagem endotelial, resultando em estase e ampliação do espaço de Disse; (2) distúrbios na produção de colagenases e de outras enzimas de degradação do colágeno, resultando em desequilíbrio na produção/degradação deste; (3) síntese aumentada de fibronectina, que, no espaço perissinusoidal, atua como fator estimulador da fibrogênese; (4) liberação do fator de crescimento de células estreladas (células de Ito) e consequente fibroplasia, além de secreção de citocinas e prostaglandinas que favorecem a migração e a proliferação dessas células, com aumento da fibrose.

Algumas vezes, os hepatócitos são parasitados por amastigotas. O encontro de leishmânias no citoplasma, com amastigotas preservadas, levanta a possibilidade de que os hepatócitos, assim como as células de Kupffer, podem se comportar como reservatórios do protozoário, permitindo recrudescência ou reativação posterior da infecção.

O *padrão reacional* surge em razão de infecções secundárias que complicam a parasitose, em especial septicemia. Nos casos graves e fatais, são encontradas áreas de necrose centrolobular associadas a lesões do choque. Poucas vezes, são evidenciados focos de deposição de amiloide secundária à estimulação continuada do SFM frente à infecção leishmaniótica crônica e persistente.

Na doença plenamente manifesta (padrão típico), a resposta imunitária no fígado caracteriza-se pelo predomínio de linfócitos T CD8+ sobre linfócitos T CD4+, elevada síntese local de IL-4, IL-10, TGF-β e escassa produção de IFN-γ e IL-2, caracterizando, portanto, o padrão de resposta do tipo Th2. Em contraposição, no padrão nodular os linfócitos T CD4+ comparecem em maior número do que linfócitos T CD8+, e a expressão de citocinas se faz de acordo com o padrão Th1 (IFN-γ e IL-2 superando a produção de IL-4, IL-10 e TGF-β).

Baço

Esplenomegalia na LV resulta de reatividade do SFM e de congestão dos sinusoides esplênicos. O baço mostra aumento acentuado de volume, é friável e tem cápsula tensa com espessamentos focais. A polpa vermelha é congesta e a polpa branca, pouco evidente. Microscopicamente, sobressaem hipertrofia e hiperplasia intensa do SFM, com muitos macrófagos densamente parasitados por amastigotas. Os sinusoides são congestos, e os cordões de Billroth evidenciam plasmocitose intensa.

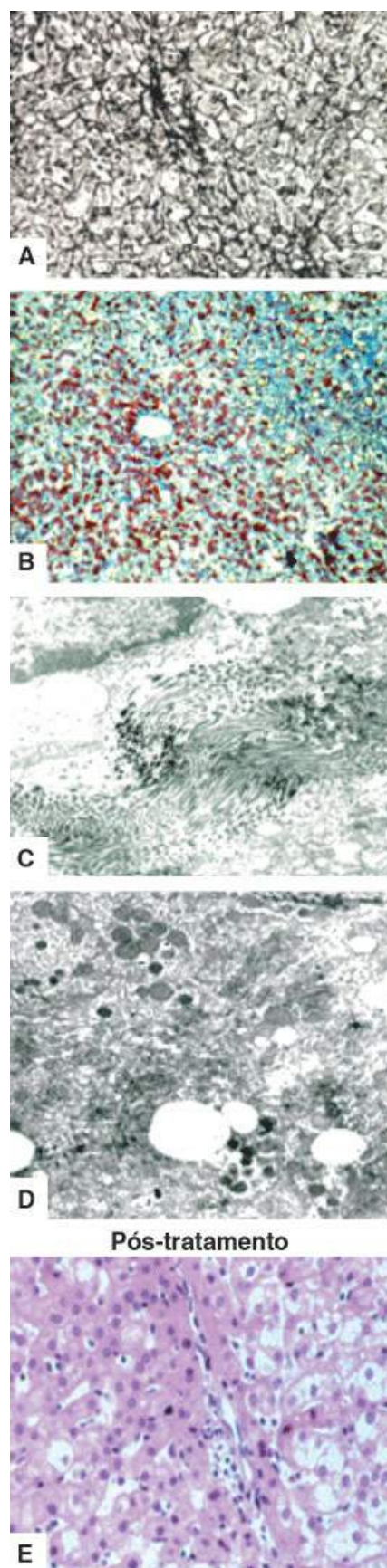



Figura 34.50 Padrão fibrogênico do fígado na LV. Fibrose fina intralobular nos espaços de Disse envolvendo hepatócitos, que pode ser vista nas preparações de reticulina (**A**), tricromo de Masson (**B**) e microscopia eletrônica (**C**e **D**). Após tratamento da infecção, o aspecto histológico visto na coloração de hematoxilina e eosina mostra regressão da fibrose (**E**).

O exame histológico de casos de necrópsia revela diminuição do volume dos folículos linfoides, redução dos linfócitos nas zonas T e B dependentes e infiltração de plasmócitos e macrófagos, estes frequentemente parasitados. Eventualmente, há focos de deposição de substância amiloide na polpa branca e/ou nos sinusoides.

Os folículos linfoides do baço de *hamsters* inoculados com *L.* (*L.*) *chagasi* mostram na fase inicial acentuada reatividade folicular, com aumento do volume e da densidade linfocitária. Posteriormente, com o estabelecimento pleno da doença, há depleção de linfócitos, especialmente na zona T dependente, ao mesmo tempo em que ocorre polimorfismo celular traduzido

pela presença de plasmócitos e macrófagos nos folículos.

Medula óssea

O aspecto histológico da medula óssea, assim como o do mielograma, revela hipocelularidade da série granulocítica e bloqueio de maturação de granulócitos da linhagem neutrofílica, correlacionando-se com a neutropenia periférica; esta resulta não só de redução da reserva medular como também do sequestro esplênico e de reações de autoimunidade.

A série vermelha revela hipercelularidade relativa, com predominância de microeritroblastos. A anemia resulta de bloqueio da produção medular, de sequestro esplênico e de hemólise imunitária.

A série megacariocítica é normo ou hipocelular, mas hipoplaquetopênica. Diminuição da maturação de megacariócitos medulares e destruição imunitária periférica de plaquetas levam a plaquetopenia.

Os macrófagos, muito parasitados, estão aumentados em número e em volume, havendo também plasmocitose acentuada. Às vezes, observa-se linfocitose discreta; eosinófilos são escassos ou ausentes.

Linfonodos

Apesar de os pacientes com LV não apresentarem linfonodomegalia expressiva, os linfonodos mostram reatividade dos seios com hipertrofia, hiperplasia e parasitismo de macrófagos, além de plasmocitose. Os folículos linfoides são mais volumosos por aumento das células do manto e, sobretudo, por reatividade dos centros germinativos. Nos casos graves, há depleção linfocitária na zona paracortical. Em murinos, há perda progressiva das células foliculares dendríticas durante a infecção crônica por *L. donovani*, à semelhança do que ocorre em infecções virais, notadamente pelo HIV. Tal perda está associada a infiltração de macrófagos densamente parasitados nos centros germinativos e posterior comprometimento na regulação da função de linfócitos B.

Pulmões

Desde os relatos iniciais da LV, tosse é referida como uma manifestação muito comum nos pacientes; todavia, na maioria das vezes os sintomas respiratórios eram considerados resultantes de broncopneumonia bacteriana ou de pneumonia viral.

A análise cuidadosa das descrições clínicas de pacientes com LV, no entanto, revela em todos eles um tipo de tosse seca e persistente que surge precocemente, prolonga-se por todo o período de estado da doença e desaparece após a cura. Esse tipo de tosse resulta de pneumonia intersticial, descrita inicialmente em necrópsias de pacientes com LV. Apesar de pouco investigado, esse envolvimento pulmonar é frequente. Em estudo de necropsias, encontrou-se pneumonia intersticial em 77% dos casos.

Os pulmões estão aumentados de volume, são congestos e consistentes e, à palpação, mostram textura mais elástica do que a habitual. Aos cortes, nota-se acentuação da lobulação e proeminência do interstício axial (Figura 34.51 A). Histologicamente, a pneumonia intersticial na LV caracteriza-se por espessamento dos septos alveolares por macrófagos, linfócitos e plasmócitos (Figura 34.51 B). Há também aumento das células intersticiais septais contendo vacúolos de gordura, congestão de capilares septais e edema discreto. O comprometimento septal é multifocal, de distribuição e intensidade irregulares. Áreas focais de fibrose septal fina são encontradas em 50% dos casos de necrópsia. Em 30% dos casos, pequeno número de formas amastigotas do parasito é visualizado no citoplasma de macrófagos ou livre na luz dos alvéolos. A etiologia leishmaniótica dessa pneumonia intersticial é confirmada também pelo encontro de material antigênico no citoplasma de macrófagos (Figura 34.51 C), livre no interstício septal ou em correspondência com os raros amastigotas, quando presentes. É provável que o material antigênico nos septos alveolares desencadeie o processo inflamatório. A organização do processo resulta em focos de fibrose septal. Os pneumócitos são bem preservados, sem necrose.

Infecção experimental com *L.* (*L.*) *donovani* e *L.* (*L.*) *chagasi* em *hamsters* permite constatar que pneumonia intersticial acomete cerca de 85% dos animais infectados e evolui em três fases. Na fase inicial, muito fugaz, denominada exsudativa, os neutrófilos migram para o interstício septal. Segue-se uma fase celular semelhante à encontrada em humanos, que evolui com espessamento dos septos alveolares por macrófagos, plasmócitos e linfócitos, além de maior proeminência das células intersticiais com vacúolos de gordura, mais bem visualizadas à microscopia eletrônica (Figura 34.51 D). Tais células têm semelhança com as células estreladas do fígado e, quando ativadas, parecem ser responsáveis pela fibroplasia local. A terceira fase é de fibrose septal multifocal. Em cães naturalmente infectados, esse tipo de comprometimento também pode ser encontrado.

Em humanos, com frequência os pulmões são sede de broncopneumonia bacteriana, associada ou não a pneumonia intersticial. Trata-se do processo infeccioso secundário mais comum em pacientes com LV, o que representa também a principal causa de óbito na doença. Provavelmente, a pneumonia intersticial associada à LV altera a dinâmica respiratória do parênquima pulmonar e favorece a instalação do processo bacteriano secundário.

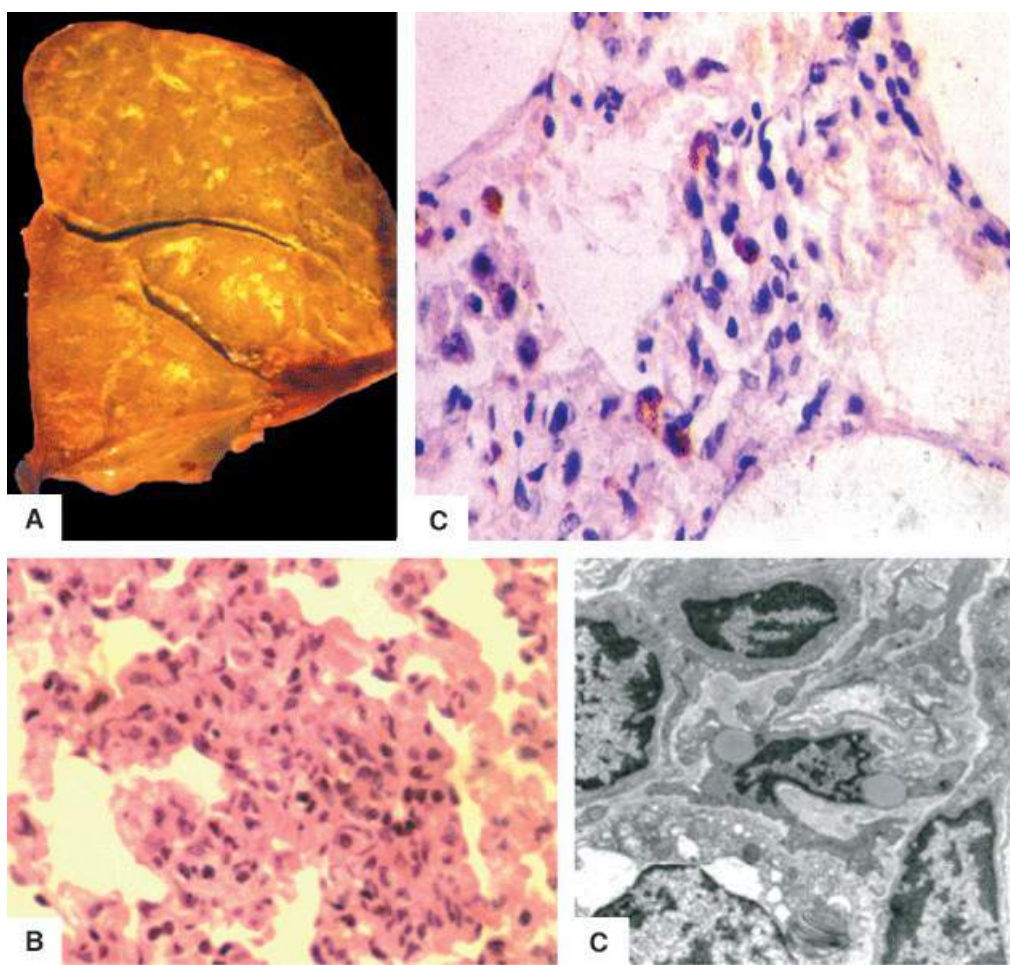



Figura 34.51 Pneumonia intersticial na LV. **A.** Aspecto macroscópico, mostrando pulmões "armados" e com discreta acentuação do padrão lobular. **B.** Espessamento dos septos alveolares por infiltrado de mononucleares. **C.** Antígenos de leishmânia no citoplasma de células nos septos alveolares espessados (imuno-histoquímica). **D.** Aspecto ultraestrutural, mostrando célula intersticial com vacúolo de lipídeos e prolongamentos citoplasmáticos.

Rins

Em sua forma plenamente manifesta, sistêmica, a LV atinge também os rins, cujo acometimento é expresso clínica e laboratorialmente por proteinúria, hematúria macroscópica, ocasionalmente aumento de ureia e creatinina no soro, acidificação urinária e diminuição do *clearance* de creatinina; em geral, tais alterações regridem após tratamento específico. Ocasionalmente, pode haver franca insuficiência renal, provocada geralmente por nefrite intersticial própria da LV. Os pacientes que desenvolvem insuficiência renal quase sempre apresentam alguma condição associada que leva a isquemia renal. Nefrite intersticial ocorre tanto em pacientes tratados como não tratados para LV. Alterações da função renal podem estar associadas também ao tratamento medicamentoso.

Macroscopicamente, as alterações são inespecíficas (aumento de peso e volume, congestão medular). Ao microscópio, nos casos fatais encontra-se nefrite intersticial de intensidade variada, cujos achados principais são edema e múltiplos focos de infiltrado de mononucleares, especialmente em torno de túbulos e de pequenos vasos, sobretudo na cortical (Figura 34.52 A). Formas amastigotas são raramente encontradas. A etiologia do processo é estabelecida pela demonstração de material antigênico de leishmânias nos focos inflamatórios (no citoplasma de macrófagos ou livres no interstício, Figura 34.52 C). Nefrite intersticial semelhante à humana é observada também em cães naturalmente infectados e em *hamsters* e cães inoculados experimentalmente com cepas viscerotrópicas de leishmânia.

Comprometimento glomerular na LV humana é discreto e não leva a distúrbios da função renal nem a manifestações clínicas. Alterações morfológicas ocorrem essencialmente no mesângio, que sofre expansão (Figura 34.52 B), com espessamento membranoso ou hialino da matriz acompanhado de hipertrofia e hiperplasia das células mesangiais, as quais raramente fagocitam amastigotas. Costuma-se encontrar pequenos depósitos eletrondensos na matriz mesangial, na membrana basal junto à matriz e, às vezes, subendoteliais ou subepiteliais. A imunofluorescência mostra depósitos de IgG, IgA, complemento e fibrinogênio no mesângio. Em alguns pacientes, há imunocomplexos circulantes.

Em *hamsters* experimentalmente infectados, as células mesangiais exibem intensa hiperplasia até certo ponto, a partir do qual começam a declinar, ao mesmo tempo em que surgem depósitos amiloides no mesângio, sem comprometimento da membrana basal. Em *hamsters* e cães inoculados experimentalmente, desenvolve-se amiloidose secundária acentuada.

Sistema digestivo

Em biópsias do intestino delgado, é constante o achado de infiltrado inflamatório na mucosa constituído por macrófagos,

às vezes densamente parasitados, plasmócitos e linfócitos, além de edema, alargamento e dilatação dos linfáticos das vilosidades, mas sem alterações da relação vilosidade/cripta nem hiperplasia das últimas. Estudo recente demonstrou maior afluxo de células TCD4+ e macrófagos CD68, com antígenos do parasito na mucosa duodenal de pacientes com leishmaniose visceral. Ao contrário do que se encontra em outros órgãos, há baixa expressão de citocinas pró e anti-inflamatórias na mucosa duodenal, sugerindo que mecanismos de imunotolerância devam existir no trato gastrointestinal, como ocorre com certas bactérias. Apesar de diarreia ser manifestação frequente, poucos são os estudos sobre distúrbios da função intestinal na LV. A absorção de pentoses, avaliada pelo teste da D-xilose, não está comprometida, apesar de haver enteropatia perdedora de proteínas documentada pela perda de albumina marcada com ^{51}Cr; perda intestinal de proteínas contribui para a hipoalbuminemia. O mecanismo de perda proteica não está claro, podendo haver associação da interferência na mucosa pelos parasitos, supercrescimento bacteriano, competição entre nutrientes do hospedeiro, motilidade alterada, desconjugação de sais biliares e bloqueio de vasos linfáticos.

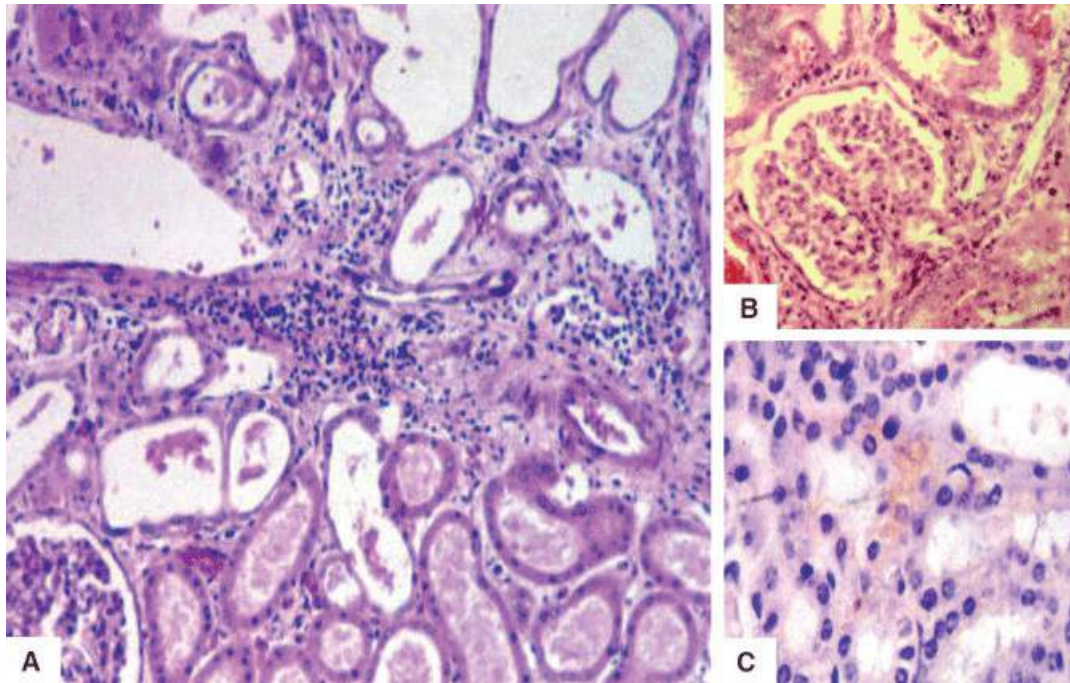



Figura 34.52 Nefrite intersticial crônica na LV. **A.** Infiltrado de mononucleares entre os túbulos renais. **B.** Glomérulo com discreta expansão da matriz mesangial. **C.** Imuno-histoquímica revelando imunomarcação para antígeno de leishmânia no interstício renal.

Toxoplasmose

Maria Irma Seixas Duarte ■ Heitor Franco de Andrade Júnior

A toxoplasmose é doença de distribuição mundial causada pelo protozoário *Toxoplasma gondii*, pertencente ao filo Apicomplexa, descoberto simultaneamente em 1908 por Nicolle e Manceaux em células mononucleadas de um roedor africano, o gondi, e por Splendore, no Brasil, em coelhos com paralisia. Apesar de relatos isolados de lesões oculares, até 1937 não havia sido dada importância médica a esse agente, quando Wolf e Cohen descreveram um caso de encefalite granulomatosa em um recém-nascido inicialmente atribuído a um *Encephalitozoon*, mas depois corretamente identificada como causada por *T. gondii* por Sabin e Olitski. O agente foi inicialmente apresentado em relatos anedóticos e esporádicos, com descrição de alguns quadros clínicos. O desenvolvimento de métodos de diagnóstico, principalmente o teste do corante ou Sabin-Feldman, levou à caracterização das várias formas clínicas e à descoberta de seu impacto real na população mundial. No Brasil, mais de 60% dos indivíduos adultos têm infecção pelo parasito; a incidência vem caindo em jovens, o que é preocupante pelo aumento da população suscetível em idade fértil e maior probabilidade de infecção congênita.

Etiologia

O *T. gondii* tem como hospedeiro definitivo membros da família Felidae, sendo o gato doméstico o de maior importância. Entre os hospedeiros intermediários, encontram-se vários mamíferos e aves, inclusive humanos.

O *Toxoplasma* é um protozoário cilíndrico ou ovoide, geralmente encurvado, com 2 a 4 μm de largura e 4 a 8 μm de comprimento, com núcleo central, um polo mais afilado e outro mais arredondado, tendo a fresco movimento oscilante e de deslizamento, sendo facilmente corável pela coloração de Giemsa. Em humanos, são encontradas apenas duas formas do agente: (a) forma mais frequente e de rápida proliferação (taquizoíto); (b) forma de proliferação lenta (bradizoíto). O parasito necessita de ambiente intracelular para sobreviver. Para isso, penetra ativamente em células de animais de sangue quente, nas quais prolifera por um tipo de fissão binária, a *endodiogenia*, na qual as células-filhas se desenvolvem no interior da célula-mãe, que posteriormente se rompe.

O parasito pode ser isolado por meio de infecção em animais de laboratório ou em cultura de células, mas não é

cultivável em meio acelular. Sua ultraestrutura mostra uma película composta por três membranas e interrompida por uma micrópila na face lateral. O núcleo é geralmente central e não tem nucléolo. Existem também mitocôndrias, grânulos densos, complexo de Golgi, retículo endoplasmático abundante e uma organela de reserva de energia, o *apicoplasto*. No polo afilado, apresenta uma estrutura voltada para penetração em outras células, o *complexo apical*. Este é formado por um disco externo, o *conoide*, no qual desembocam oito *róptrias* e vários *micronemas*. Este complexo permite a penetração na célula hospedeira, que se dá por um mecanismo complexo que envolve adesão inicial do parasito por qualquer ponto de sua membrana, seguida de orientação do conoide perpendicularmente à célula hospedeira, formando uma junção móvel ou *glideossomo*. Com a liberação do conteúdo dos micronemas (proteínas que facilitam a penetração) e das róptrias (provável excesso de membrana e proteínas de membrana do parasito), forma-se um vacúolo parasitóforo. Em seguida, por meio do conoide, o parasito penetra na célula hospedeira ativamente injetando praticamente toda a sua estrutura no vacúolo parasitóforo, com o auxílio dos microtúbulos da região subpelicular. A membrana externa do vacúolo é descartada, e este fica provavelmente selado. O vacúolo parasitóforo é híbrido, sendo constituído por proteínas do parasito e do hospedeiro. Não existe ducto parasitóforo, como tem sido sugerido em *plasmódio*, um protozoário do mesmo filo. Uma vez no interior da célula, ocorrem modificações estruturais no parasito, com início de sua proliferação. Como a membrana externa é híbrida, não ocorre fusão com lisossomos primários nem acidificação do vacúolo. Além disso, a membrana é impermeável a moléculas com mais de 1,5 kD. Ao mesmo tempo, o parasito atrai mitocôndrias para a sua proximidade, para facilitar a produção de energia. A membrana do vacúolo funde-se também com o retículo endoplasmático da célula hospedeira, evadindo-se novamente do sistema lisossômico.

Em humanos, o *T. gondii* multiplica-se de forma rápida ou lenta. As formas de proliferação rápida, ou *taquizoítos*, rompem a célula hospedeira e logo penetram em outras células. Algumas dessas formas têm proliferação bem mais lenta e desenvolvem uma parede glicoproteica no interior do vacúolo parasitóforo, corável pela prata. As formas de proliferação lenta, denominadas *bradizoítos*, dividem-se vagarosamente, mas chegam a número elevado, com centenas de parasitos por célula. Bradizoítos formam *cistos teciduais* e podem perdurar por anos no hospedeiro. Os mecanismos envolvidos na redução da velocidade de crescimento e de virulência do parasito não são bem conhecidos, mas certamente envolvem resposta imunitária, por meio de interferons, produção de radicais de nitrogênio e elevação da temperatura corpórea pela febre. Nos cistos, os parasitos adquirem estruturas de reserva, coráveis pelo PAS, e o núcleo fica deslocado para o polo arredondado, mantendo as mesmas estruturas do taquizoíto. A formação de cistos induz o aparecimento de proteínas específicas, evidenciando o controle gênico do processo.

Existem várias linhagens de toxoplasma, diferentes em virulência e patogenicidade. As linhagens I e III são as principais e mais virulentas, enquanto a II é mais benigna. Existem também linhagens híbridas, que tendem a ter maior virulência e patogenicidade em certas condições, especialmente na região Amazônica. Nas América do Sul e do Norte, as linhagens híbridas têm sido reconhecidas com maior frequência, mostrando que o agente sofre recombinação genômica.

Transmissão

Em felinos, o *T. gondii* faz seu ciclo sexuado no epitélio intestinal, culminando com a liberação de *oocistos*, formas de grande resistência ambiental que contêm oito esporozoítos, os quais podem permanecer viáveis no solo e contaminar água e alimentos, veículos de transmissão da infecção.

Em animais de sangue quente, inclusive seres humanos, a infecção ocorre pela ingestão do agente nas suas formas de resistência, cistos e oocistos, que são liberados após digestão no intestino do hospedeiro. Com a liberação do parasito, processo no qual a digestão gástrica é importante, bradizoítos e esporozoítos atravessam as células intestinais e são amplamente disseminados no hospedeiro, livres ou em células infectadas. O parasito pode infectar qualquer célula, mas é mais encontrado em células estáveis, como neurônios e células musculares estriadas, tanto cardíacas como esqueléticas. Após intensa proliferação inicial e controle da infecção, o parasito permanece latente em forma de cistos teciduais, que podem ser encontrados em qualquer órgão, mas principalmente no sistema nervoso central, no coração e em músculos esqueléticos. Nos estados de imunodepressão, os cistos latentes liberam os agentes, que proliferam rapidamente e causam novas lesões.

Como hospedeiro intermediário, o homem pode infectar-se de várias formas, sendo a principal a ingestão de carnes cruas ou pouco cozidas contendo cistos teciduais. Outra forma comum de infecção é a ingestão de água ou alimentos crus contaminados com oocistos. A ocorrência de microepidemias é frequente em empresas, escolas e famílias, sugerindo-se nesses casos a transmissão por oocistos, que têm maior disseminação ambiental. Outras formas de transmissão são: (a) transplacentária, que ocorre pela proliferação de taquizoítos nas células da placenta de mães com infecção aguda; (b) transfusão de sangue e hemoderivados; (c) órgãos transplantados contendo o agente, esta cada vez mais importante pelo aumento de transplantes feitos atualmente. Não há comprovação da transmissão direta homem-homem, nem através de contato sexual.

Patogênese

Para penetrar em células do hospedeiro, o parasito adere a elas por meio, sobretudo, de proteínas de sua superfície, em particular SAG1, que se liga a açúcares de receptores de laminina de células hospedeiras ou outros ligantes da superfície celular, como CD40 e CD154. Após penetração, o agente replica-se até a ruptura da célula hospedeira, permitindo invasão de novas células e disseminação linfática ou hematogênica para outros órgãos e tecidos. Nessa etapa não há fusão do vacúolo

parasitóforo com lisossomos das células do hospedeiro, sendo a IL-10 importante como desativadora da célula infectada. Nos locais atingidos, encontram-se focos de necrose uni ou multicelular, reação inflamatória por células mononucleadas e alguns neutrófilos. O parasito não produz toxinas citolíticas, mas possui fatores de virulência ligados a proteínas do choque térmico e bloqueia a apoptose da célula hospedeira.

A reação inflamatória inicial é pouco eficiente contra a infecção, já que o agente não ativa o sistema complemento nem é passível de fagocitose por neutrófilos na ausência de anticorpos. Além disso, sua rápida penetração em células vizinhas oferece pouco tempo para combate pela resposta inata e por neutrófilos. Com o progredir da infecção e em consequência da exposição aos antígenos do parasito, surge resposta imunitária humoral e celular eficaz no controle das formas rápidas de proliferação do parasito. A interrupção da proliferação de taquizoítos depende da linhagem infectante e resulta da ativação de macrófagos e de células NK, da produção de IL-12, IFN-γ, IL-2 e TNF-α por linfócitos T, da geração de radicais livres de NO e O_2, e do repertório HLA-Dq1 e Dq3 do hospedeiro, que interferem na resposta imunitária. Quando a resposta imunitária é adequada, ocorre formação de cistos de *T. gondii*, que não rompem a célula hospedeira; permanecendo viáveis, não suscitam resposta inflamatória em torno da célula infectada (Figura 34.53).

A formação de anticorpos anti-*T. gondii* é relativamente rápida e intensa, alcançando títulos elevados de IgG e IgM. A resposta humoral persistente deve-se a exposição contínua a antígenos, tanto pela infecção aguda como por novas infecções, que são rapidamente controladas. Na presença de complemento, anticorpos são capazes de agredir e destruir as formas extracelulares do parasito e de induzir a fagocitose por macrófagos e neutrófilos, com formação de vacúolo fagocítico, fusão de lisossomos e acidificação do meio, o que leva a lise rápida do agente.

A imunidade celular ao *T. gondii*, que é responsável pelo controle duradouro e eficiente da infecção intracelular, pode ser detectada por reações de hipersensibilidade cutânea ou por estimulação de linfócitos isolados. Linfócitos T CD4+ estão envolvidos na resposta celular, enquanto linfócitos T CD8+ e células NK (*natural killer*) parecem ser as efetoras diretas sobre as células parasitadas. Estimulação por linfócitos T CD4+ da síntese de anticorpos também atua no controle da infecção aguda. As principais linfocinas ativadoras são IFN-γ, IL-4 e TNF-α, enquanto outras estão associadas a supressão ou desativação da resposta celular (p. ex., IL-10), o que indica reação bastante complexa e inter-relacionada. IFN-γ desempenha papel decisivo na proteção contra infecção aguda e recrudescência em hospedeiro infectado cronicamente. O mecanismo de lise do agente no interior das células envolve a produção de radicais livres de O_2, que depende de ativação por linfocinas. De qualquer modo e independentemente de sua eficiência, a resposta imunitária não consegue eliminar os cistos teciduais. Alguns santuários imunológicos, como o sistema nervoso central e a retina, têm comportamento mais complexo, o que pode explicar o aparecimento de lesões mesmo na presença de resposta imunitária eficaz no restante do organismo (p.ex., corioretinite granulatomatosa). Ao lado disso, a presença de antígenos do parasito ou de imunocomplexos pode provocar vasculite ou glomerulopatia. Seja como for, no paciente imunocompetente, a imunidade contra o *T. gondii* é eficiente na prevenção de reinfecções, embora incapaz de destruir os cistos teciduais.

Diagnóstico

O diagnóstico de toxoplasmose depende da demonstração do agente ou de seus produtos nos tecidos, no sangue ou em outros líquidos ou secreções corporais. Na fase aguda, o encontro do agente pode ser feito por diversos métodos, com sensibilidade ao redor de 60 a 80%, geralmente disponíveis apenas em centros de referência. O isolamento do parasito por meio da inoculação de amostras biológicas em camundongos ou de cultivo celular tem sensibilidade baixa, em torno de 50%, dependendo da virulência da cepa infectante. A detecção de antígenos circulantes no sangue ou em líquidos biológicos apresenta resultados controversos, com boa sensibilidade descrita por alguns autores, sempre com doença aguda, mas com resultados pouco reprodutíveis. Em infecções crônicas ou após estabelecimento da resposta imunitária efetiva, o diagnóstico baseia-se geralmente na presença e na avidez de anticorpos específicos, como IgG ou IGM, ou ainda por sua pesquisa em líquidos biológicos, como humor aquoso ou liquor.

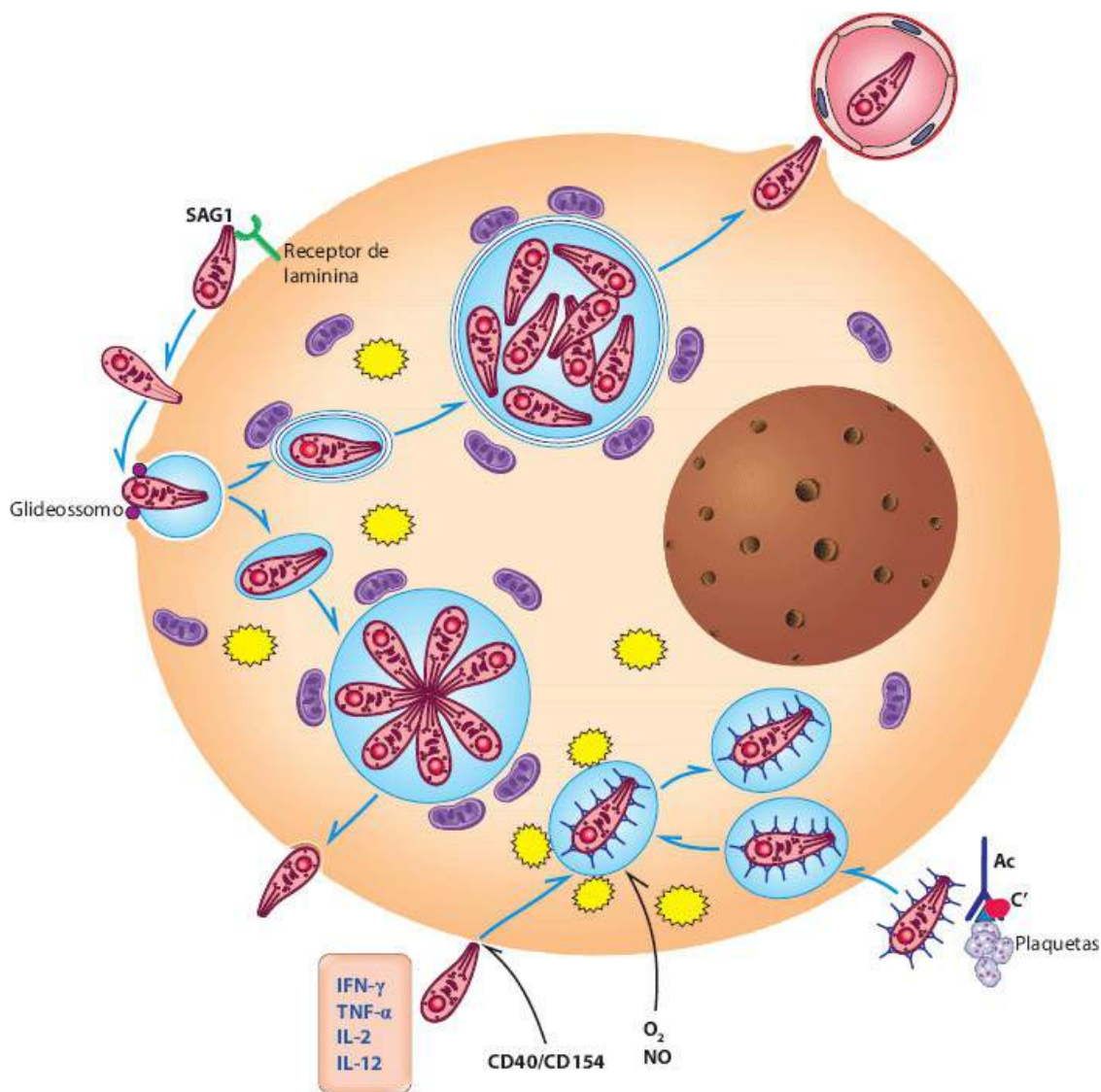



Figura 34.53 Representação esquemática dos aspectos de invasão celular e replicação do *T. gondii*.

Detecção de DNA do agente pela técnica de PCR em líquidos biológicos tem maior sensibilidade (60 a 80%), já sendo de uso rotineiro em grandes centros, sobretudo para diagnóstico da infecção congênita em amostras fetais, como líquido amniótico ou sangue fetal obtido por cordocentese. Por causa da sua alta sensibilidade e do risco de resultados falso-positivos, avaliação cuidadosa do quadro clínico é muito importante.

O encontro do agente em biópsias, especialmente pela imuno-histoquímica, confirma o diagnóstico. Outra possibilidade é o estudo de biópsias à microscopia eletrônica, já que o agente possui estruturas específicas, como o complexo apical. O simples achado de cistos teciduais latentes, contudo, sem evidência de inflamação em atividade, não configura doença ativa, pois a maioria da população adulta foi previamente infectada pelo agente e pode apresentar cistos teciduais sem processo patológico lesivo. O diagnóstico histopatológico diferencial de *T. gondii* com outros microrganismos intracelulares de formas e tamanhos aproximados inclui os agentes de histoplasmose, leishmaniose, doença de Chagas, sarcocistose e isosporíase. O *H. capsulatum* é corável pelas técnicas de impregnação pela prata, como a de Grocott. As formas amastigotas encontradas na leishmaniose e na doença de Chagas apresentam núcleo e cinetoplasto facilmente demonstráveis nas colorações de Giemsa e de Wright. Na sarcocistose, os cistos e pseudocistos são maiores e mais alongados, ocupando praticamente toda a célula muscular. Na isosporíase, as formas circulantes são mais arredondadas e regulares, possuem núcleo definido e apresentam comprometimento intestinal evidente, o que não ocorre com frequência na toxoplasmose.

■ Aspectos clínicos e morfológicos

Por causa do ciclo complexo do agente e da resposta imunitária do hospedeiro, a toxoplasmose pode apresentar diferentes formas clínicas. Duas formas básicas podem ser distinguidas: (a) toxoplasmose em indivíduos imunocompetentes; (b) toxoplasmose em pessoas com baixa resposta imunitária.

Toxoplasmose em hospedeiro imunocompetente

Toxoplasmose aguda

A toxoplasmose aguda em indivíduos imunocompetentes apresenta-se, em geral, como doença assintomática ou benigna. Em 10 a 20% dos casos, entretanto, é clinicamente sintomática, com manifestações gerais, como febre, mal-estar e mialgias. Nesses casos, ocorrem frequentemente hepatoesplenomegalia e linfadenopatia expressiva com linfócitos atípicos no sangue

periférico. Em geral, tais casos evoluem para cura espontânea, embora tenham curso prolongado e quadro clínico intermitente, podendo, raramente, durar até um ano. Nesses pacientes, comprometimento de linfonodos caracteriza-se por três achados: (a) intensa hiperplasia de folículos linfoides, muitos dos quais assumem formas aberrantes, com contornos irregulares, aumento dos centros germinativos, mitoses frequentes e fagocitose de detritos celulares; (b) agrupamentos de células que se assemelham a células epitelioides, frequentemente borrando os limites dos centros germinativos; (c) distensão dos seios marginais, intermediários e medulares por células monocitoides (imunoblastos). Encontram-se também aumento de plasmócitos nos seios medulares e hiperplasia do sistema fagocitário mononuclear. Demonstração do agente etiológico é rara, embora possa ser encontrado material antigênico por imuno-histoquímica. Esse quadro histológico, que é bem característico da doença e bastante sugestivo de toxoplasmose aguda, pode ser observado mesmo antes da definição do perfil sorológico compatível com o diagnóstico (Figura 34.54).

Toxoplasmose aguda em indivíduo imunocompetente poucas vezes apresenta quadro clínico exuberante de pneumonia, miosite, miocardite e encefalite. Nesses pacientes, são encontrados necrose de células parenquimatosas isoladas, infiltrado inflamatório mononuclear e o agente, em forma de taquizoítos ou de cistos nos tecidos. Tais formas graves têm sido vistas na Região Amazônica, com quadros graves e associados a cepas híbridas. Após controle da infecção, cistos residuais rompem-se ocasionalmente, com discreta reação inflamatória no local e eliminação rápida dos parasitos. Embora ainda pouco documentadas em pacientes mas bem definidas em modelos experimentais, algumas lesões crônicas têm sido associadas à toxoplasmose, sem definição se são causadas pelo agente diretamente ou por fatores imunitários.

Toxoplasmose ocular

Após aparente cura clínica e controle da infecção aguda, pode haver comprometimento ocular, geralmente unilateral, mesmo anos depois. Quando o quadro é bilateral, em crianças ou jovens, a maior suspeita é de infecção congênita que passou despercebida no período pós-parto imediato. O quadro corresponde ao de coriorretinite multifocal necrosante, que pode manifestar-se até após 40 anos de idade. A lesão, situada sempre no polo posterior e próximo da mácula, caracteriza-se por áreas brancas ou amareladas, de contornos indistintos, que evoluem com atrofia e pigmentação escura (ver Figura 31.20 A). Além da lesão principal, pode haver várias outras menores e satélites. O quadro histológico mostra necrose focal, destruição da retina, hiperemia e infiltrado de linfócitos e macrófagos; a cicatrização subsequente pode levar a retração e deformidades graves. As áreas afetadas podem coalescer ou apresentar-se em diferentes estágios de evolução, podendo, nos casos mais graves, ocorrer pan-uveíte. Cistos do agente são frequentes próximos às áreas lesadas (ver Figura 31.20 B). A imuno-histoquímica é positiva para antígenos nos locais comprometidos (Figura 34.55). Mesmo com a terapêutica específica, o controle da infecção não é esterilizante, ocorrendo recidivas em 10 a 30% dos pacientes, por persistência de cistos teciduais. Eventuais dificuldades diagnósticas podem ser resolvidas por meio de sorologia específica ou pesquisa de anticorpos no líquido ocular. O mecanismo patogenético da lesão envolve ativação imunitária local, com resposta tecidual intensa e grave, podendo envolver reação autoimune, já que existe maior quantidade de anticorpos antirretina no soro desses pacientes e o padrão inflamatório é crônico, semelhante ao da oftalmia simpática.

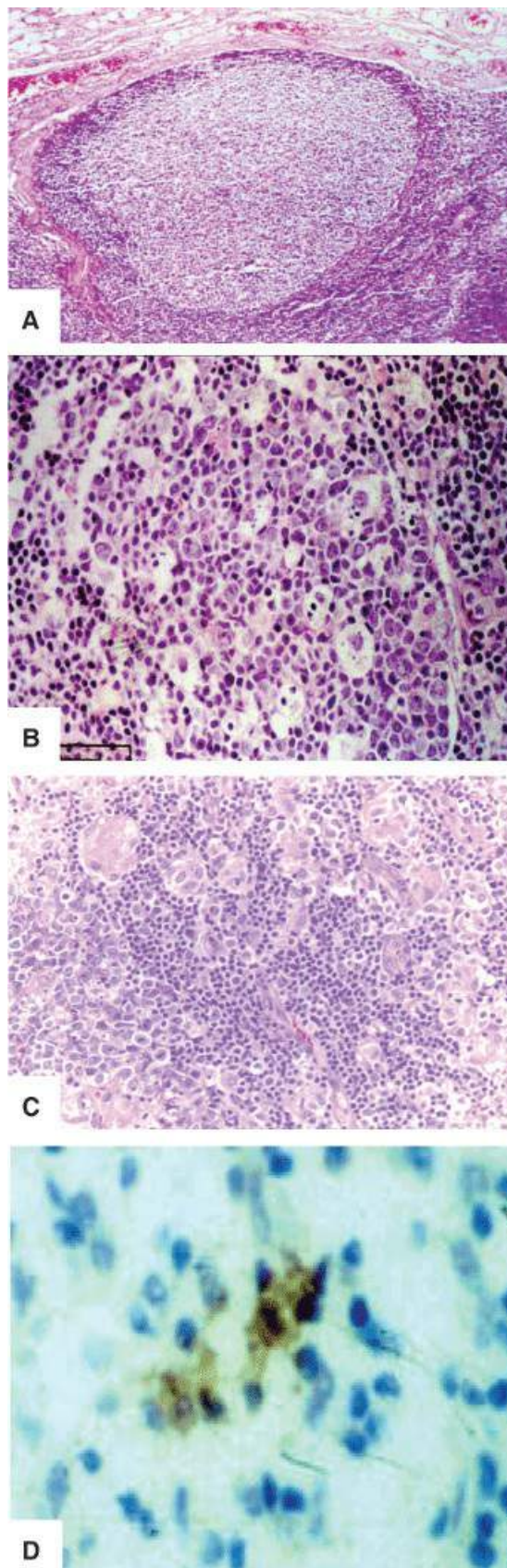



Figura 34.54 Envolvimento linfonodal na toxoplasmose aguda em indivíduo imunocompetente. **A.** Hiperplasia dos folículos linfoides, com aumento dos centros germinativos. **B.** Detalhe dos centros germinativos, com macrófagos fagocitando restos celulares. **C.** Agregados de células epitelioides na zona paracortical. **D.** Material antigênico de *T. gondii* em células mononucleadas (imuno-histoquímica).

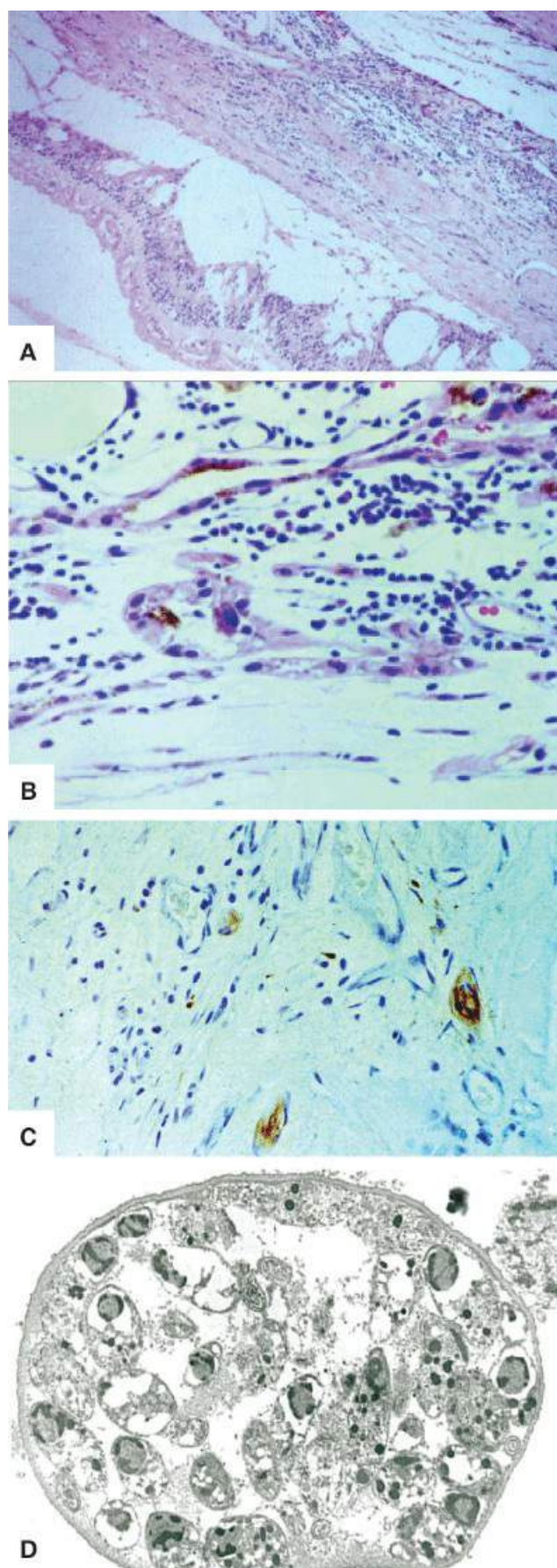



Figura 34.55 Toxoplasmose ocular. **A** e **B.** Retina. Necrose e intenso infiltrado inflamatório mononuclear. **C.** Material antigênico de *T. gondii* (imuno-histoquímica). **D.** Cisto de *T. gondii* visto à microscopia eletrônica.

Toxoplasmose em hospedeiro imunocomprometido

Em indivíduos com comprometimento ou imaturidade do sistema imunitário, a toxoplasmose manifesta-se sob três formas: (a) toxoplasmose congênita; (b) toxoplasmose de reativação; (c) toxoplasmose aguda, mais rara.

Toxoplasmose congênita

Resulta do comprometimento fetal que ocorre durante infecção aguda na mãe. Cerca de 30 a 45% dos neonatos de mães que tiveram toxoplasmose aguda no período gestacional apresentam ou irão apresentar doença clínica. O risco de infecção

fetal é maior quando a infecção materna aguda ocorre nos últimos meses de gestação; no entanto, a gravidade da doença congênita é maior quanto mais precoce for a infecção fetal, inclusive como causa de aborto. O diagnóstico da infecção aguda materna é importante para a conduta médica e pode ser feito, entre outros, por sorologia; a infecção fetal pode ser detectada por PCR no líquido amniótico ou por estudo morfológico da placenta. Feito o diagnóstico, o tratamento antes ou depois do nascimento é essencial para se evitarem as sequelas da doença.

Na *placenta*, pode haver cistos e pseudocistos na placa coriônica, na decídua, nas vilosidades e nas membranas amnióticas, sendo o cordão umbilical geralmente poupado. No terceiro trimestre de gravidez, a placenta apresenta-se aumentada de peso e volume, com cotilédones volumosos e congestos e áreas de degeneração hidrópica. Aparecem ainda focos de infiltrado inflamatório mononuclear no cório, no âmnio, na decídua e nas vilosidades placentárias (Figura 34.56 A e B), além de focos de necrose. No estroma das vilosidades, são vistos acúmulos de macrófagos, linfócitos e aumento das células de Hofbauer, mas é difícil o encontro do agente nas áreas mais afetadas. Nesses casos, o diagnóstico etiológico é feito pela demonstração de antígenos do parasito por imuno-histoquímica (Figura 34.56 C). Nas áreas menos afetadas, são encontrados cistos e pseudocistos. Em torno dos vasos, nota-se fibrose concêntrica.

O *feto contaminado* pode apresentar doença clínica já ao nascimento ou nos primeiros anos de vida, a qual se manifesta com retinite, epilepsia e retardamento mental ou motor. O achado de retinocoroidite, hidrocefalia, convulsões e calcificações intracranianas compõe a *tétrade de Sabin*, característica de infecção congênita grave, a qual ocorre em apenas 3% dos pacientes. Em natimortos, podem aparecer outras formas de agressão, como infecção generalizada, hepatoesplenomegalia acentuada, anemia intensa, miocardite aguda e pneumonia, relacionadas frequentemente com infecção no terceiro trimestre da gestação ou no período periparto. O diagnóstico diferencial deve ser feito com outras doenças fetais, como infecção pelo vírus da rubéola, pelo herpes-vírus e pelo citomegalovírus, além de eritroblastose fetal e sífilis congênita.

Embora tenham o mesmo padrão, as lesões dos diferentes órgãos dependem do local atingido e são representadas por necrose focal e infiltrado de mononucleares, podendo apresentar-se em vários estágios de desenvolvimento. Com o controle da infecção, os focos de necrose são substituídos por: (a) células parenquimatosas, em órgãos com capacidade regenerativa, como fígado; (b) tecido cicatricial, por exemplo no miocárdio; (c) proliferação glial, no SNC. Na vizinhança de cicatrizes, permanecem cistos que não despertam reação inflamatória, por não liberarem material antigênico reconhecível pelo hospedeiro. Podem ser vistos ainda focos de eritropoese extramedular no fígado, nos rins e no baço. A extensão das lesões depende da duração da multiplicação parasitária.

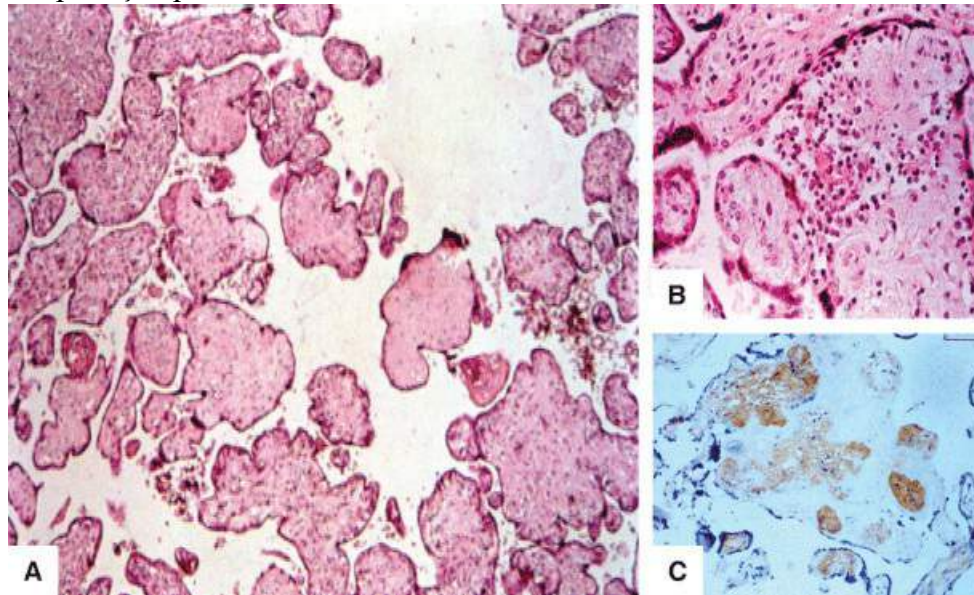



Figura 34.56 Toxoplasmose congênita. Placenta. **A** e **B.** Vilosite com fibrose. **C.** Depósitos de antígenos de *T. gondii* (imuno-histoquímica).

No *fígado*, os taquizoítos parasitam os hepatócitos e, ocasionalmente, as células de Kupffer; multiplicam-se, destroem os hepatócitos e invadem outros adjacentes, gerando focos de necrose do parênquima e reação inflamatória mononuclear. A imuno-histoquímica é necessária para o diagnóstico.

No *sistema nervoso central*, encontra-se intenso infiltrado inflamatório perivascular de linfócitos, macrófagos e plasmócitos, podendo o agente parasitar inclusive as células da parede de vasos. Algumas vezes, o comprometimento vascular leva a obliteração de vasos e a infartos. Na meningoencefalite por *T. gondii,* encontram-se nódulos microgliais multifocais e destruição de neurônios, mais intensamente no córtex cerebral (Figura 34.57) e nos núcleos da base. Além dessas alterações, existe um tipo peculiar de acometimento do SNC, exclusivo da toxoplasmose congênita, que se caracteriza por necrose periaquedutal e periventricular secundária a vasculites. Os taquizoítos transportados pelo sangue parecem ser liberados no sistema ventricular, onde parasitam células ependimárias, inclusive do aqueduto cerebral; este, em consequência da reação inflamatória, pode ser obstruído. Com isso, nos ventrículos laterais e no terceiro ventrículo há acúmulo de liquor contendo

grande quantidade de antígenos e taquizoítos, que passam ao tecido nervoso subependimário através de ulcerações do epêndima. São formados imunocomplexos no local, com inflamação da parede vascular, trombose e infartos subependimários, caracterizando uma reação de hipersensibilidade do tipo III. Mais tarde, surgem focos de calcificação encontrados com frequência ao exame radiológico.

O acometimento dos *olhos* é semelhante ao descrito em indivíduos imunocompetentes, embora as lesões sejam geralmente bilaterais e graves, podendo resultar em microftalmia. Comprometimento do *ouvido* pode resultar em surdez.

Lesões nos *pulmões* são representadas por pneumonia intersticial, com espessamento septal por células mononucleadas. Os parasitos podem ser vistos dentro de células endoteliais ou de pneumócitos. Há também vasculite, com infiltração da parede vascular por linfócitos e macrófagos. Ocasionalmente, o comprometimento pulmonar domina o quadro clínico. É frequente o achado de pneumonia bacteriana secundária.

O comprometimento do *coração* traduz-se por parasitismo de miocardiócitos, focos de necrose, fragmentação de miocélulas e infiltração por linfócitos, plasmócitos e macrófagos. O encontro de cistos é mais comum em áreas sem sinais de inflamação. Nos *músculos estriados*, o processo é semelhante, os cistos são frequentes e contêm grande número de parasitos.

Os *rins* podem apresentar glomerulonefrite por imunocomplexos ou ser sede de eritropoese extramedular. Cistos de parasitos ou focos esparsos de necrose podem ser encontrados em outros locais, como suprarrenais, pâncreas, tireoide, testículos, ovários, ossos e pele.

Toxoplasmose de reativação

Em indivíduos imunocomprometidos que já tinham desenvolvido imunidade contra o *T. gondii* antes da imunossupressão (p. ex., transplantados), toxoplasmose sintomática resulta provavelmente de reativação de cistos teciduais latentes, embora alguns casos possam ser atribuídos a reinfecção. Nesses casos, surgem manifestações localizadas, geralmente no SNC. A vulnerabilidade do SNC pode ser explicada por sua resposta imunitária menos eficaz quando comparada à de outros órgãos, pois a barreira hematoliquórica dificulta o afluxo de células imunocompetentes, anticorpos e linfocinas. Lesões pseudotumorais múltiplas no SNC são responsáveis por manifestações como hemiparesias, convulsões, letargia e sinais de localização. As lesões são facilmente identificadas por tomografia computadorizada, que mostra imagem de anel após injeção de contraste. Em biópsias ou material de necrópsia, as lesões apresentam-se em diferentes estágios de evolução. Identificam-se áreas de necrose recente com hemorragia, exsudação de neutrófilos, linfócitos, plasmócitos e macrófagos, proliferação vascular e, às vezes, vasculite com necrose fibrinoide da parede de vasos e trombose. Taquizoítos são frequentes na periferia de áreas de necrose, além de cistos no tecido adjacente, estes em geral sem reação inflamatória. Em lesões mais antigas, em organização, podem ser vistas áreas de necrose de coagulação circundadas por macrófagos fagocitando lipídeos (células granulogordurosas). As lesões crônicas apresentam-se como espaços císticos contendo pequeno número de macrófagos carregados de lipídeos, ocasionalmente com pigmento de hemossiderina e gliose periférica; nessa fase, é difícil a identificação de parasitos.

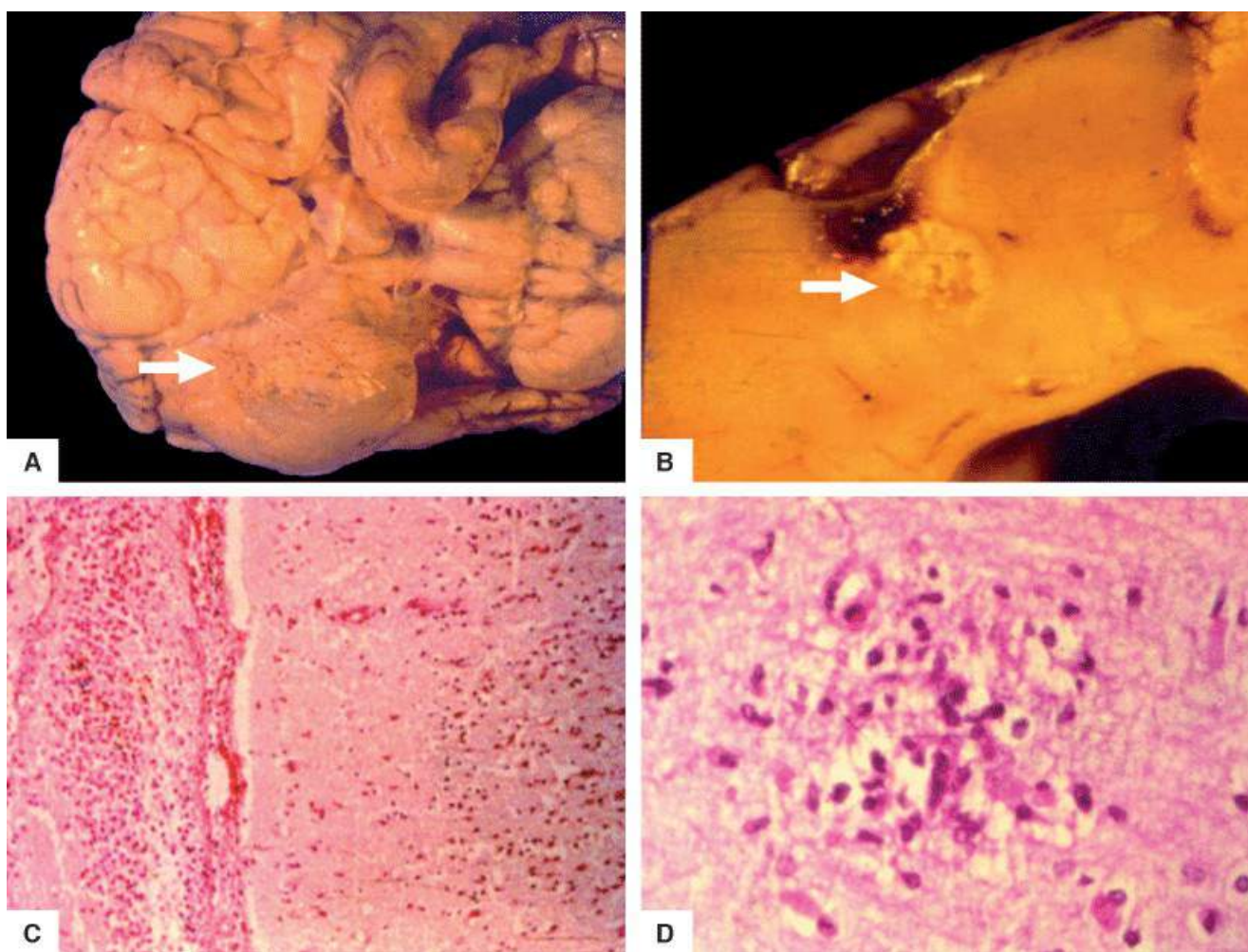



Figura 34.57 Toxoplasmose congênita. **A** e **B.** Aspecto macroscópico de área de necrose no cerebelo e no córtex cerebral (*setas*). **C.** Meningoencefalite. **D.** Nódulo microglial.

Existe ainda uma forma encefalítica difusa caracterizada por nódulos microgliais múltiplos contendo cistos ou taquizoítos livres. O diagnóstico só pode ser feito por meio da identificação de cistos, taquizoítos ou material antigênico, por histopatologia convencional, imuno-histoquímica, microscopia eletrônica ou PCR.

Além do comprometimento focal do SNC, que é o mais frequente e pode ser a manifestação inicial da AIDS, pacientes com toxoplasmose de reativação apresentam comumente comprometimento ocular unilateral, com vitrite e inflamação da porção anterior do olho. A doença assume às vezes curso generalizado, com acometimento frequente dos pulmões.

Toxoplasmose aguda

Toxoplasmose aguda em indivíduos imunodeprimidos e sem contato prévio com o agente, embora rara, ocorre em pacientes com AIDS ou sob intensa imunossupressão, como em receptores de transplante. Trata-se de afecção generalizada que pode cursar com comprometimento pulmonar, hepático, cardíaco, muscular, cerebral, vascular e intestinal. A doença tem prognóstico ruim e frequentemente só é diagnosticada à necrópsia. O quadro histopatológico assemelha-se ao da toxoplasmose congênita generalizada, com intensa agressão tecidual (Figura 34.58).

Para prevenção desse tipo de ocorrência em receptores de transplante, é fundamental a determinação do estado de infecção dos doadores de órgãos para transplante. Em transplantes de órgãos sólidos, como o coração, o doador deve ser soronegativo, para não ocorrer transmissão de cistos presentes no órgão doado. No transplante de medula óssea, devem-se utilizar doadores soropositivos, pois o novo sistema imunitário do hospedeiro deve ser competente no controle da toxoplasmose. Medula óssea de doadores soronegativos transplantados em receptor soropositivo favorece a reativação dos cistos teciduais latentes no hospedeiro. Em receptores de transplante, a toxoplasmose é um diagnóstico diferencial imperativo, pela gravidade das lesões e pelas possibilidades terapêuticas.

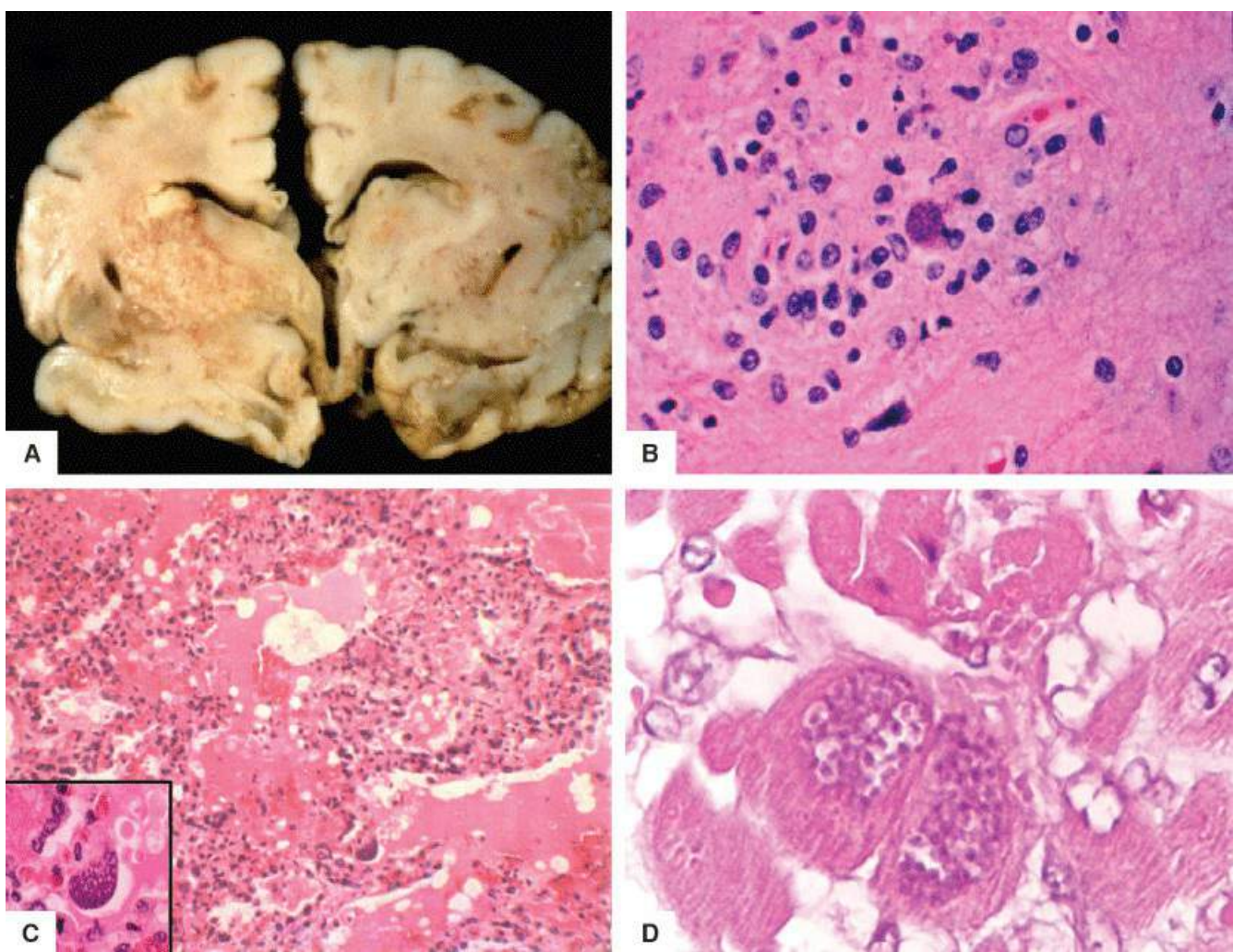



Figura 34.58 Toxoplasmose aguda em paciente imunocomprometido. **A.** Área de necrose no cérebro. **B.** Nódulo microglial centrado por cisto de *T. gondii*. **C.** Pneumonia intersticial, edema e parasitismo de pneumócitos por *T. gondii*. **D.** Miocardite aguda pelo *T. gondii*. Pseudocistos de *T. gondii*.

Leptospirose

Thales de Brito ■ Regina Célia Rodrigues de Moraes Abdulkader

A leptospirose é uma zoonose de ocorrência mundial. A doença tem ganhado interesse crescente tanto em medicina humana quanto em veterinária, sendo até mesmo citada como instrumento usado para bioterrorismo. Em países em desenvolvimento, a doença é endêmica, com surtos principalmente durante as estações chuvosas. Nos países desenvolvidos, é doença profissional ou associada ao lazer e à prática de esportes radicais.

Em 80% dos seres humanos, a infecção é assintomática ou manifesta-se com quadro discreto e semelhante ao da gripe sazonal; nos outros 20%, o quadro é grave com icterícia, insuficiência renal aguda e manifestações hemorrágicas inclusive pulmonares, o que caracteriza a *síndrome de Weil*. Alguns pacientes desenvolvem lesões oculares (p. ex., uveíte) ou meningite como única manifestação. Embora seja doença de notificação obrigatória, existe subnotificação principalmente quanto aos casos discretos. Dados do Ministério da Saúde do Brasil mostram que em 2011 foram notificados 4.845 casos confirmados de leptospirose, sendo que a maioria deles ocorreu em homens (79%) e na faixa etária entre 20 e 59 anos (73%); a letalidade foi de 10%.

O agente etiológico, a leptospira, é uma bactéria aeróbia estrita com forma espiralada característica, flexível e móvel; em cultura, apresenta uma ou ambas as extremidades em forma de gancho. Mede 0,1 μm de diâmetro e 6 a 20 μm de comprimento. Para ser cultivada, a leptospira necessita meio de cultura com soro de coelho ou albumina bovina, ácidos graxos de cadeia longa, pH = 6,8 a 7,4 e temperatura entre 28°C e 30°C.

Em cultura, a leptospira não é visível à microscopia usual de campo claro, mas pode ser observada por microscopia de campo escuro ou de contraste de fase. Em esfregaços, pode ser demonstrada pela técnica de deposição argêntica (Fontana-Tribondeau) ou por outros métodos especiais. Em cortes histológicos, prefere-se a impregnação argêntica, como nas colorações de Warthin-Starry ou sua modificação, a coloração de Steiner. Mais recentemente, a imuno-histoquímica, por meio da detecção de antígenos da bactéria, mostrou-se um método específico muito útil no diagnóstico das infecções humana e experimental.

Estruturalmente, a leptospira é constituída por um corpo celular cilíndrico (cilindro protoplasmático) disposto em torno

de um axóstilo formado por dois filamentos axiais (considerados flagelos modificados), inseridos subterminalmente nas extremidades do corpo celular, com as terminações livres dirigidas para o meio da célula. Externamente, essa estrutura e os flagelos são recobertos por um envoltório. O corpúsculo basal desses flagelos é semelhante ao de uma bactéria Gram-negativa. A leptospira apresenta duas membranas: uma externa e outra citoplasmática, ou interna. Várias proteínas estão presentes na membrana externa, como uma porina, a OmpL1, e duas lipoproteínas, LipL36 e LipL41. Os componentes responsáveis pela antigenicidade e pela virulência das leptospiras, incluindo lipopolissacarídeos, peptidoglicanos e polissacarídeos, estão localizados na membrana externa. Na membrana interna estão presentes LipL31 e ImpL63, esta última uma proteína transmembranosa. As cepas virulentas mostram quimiotaxia para hemoglobina. Coerente com a habilidade das leptospiras para migrar através dos tecidos dos hospedeiros, elas exibem uma série de fatores de virulência que facilitam esse processo. Atividade hemolítica, esfingomielinases e fosfolipases já foram descritas, e seus genes, caracterizados.

As leptospiras constituem uma família à parte dentro da ordem *Spirochaetales,* a família *Leptospiraceae*. A classificação das espécies do gênero *Leptospira* baseou-se inicialmente em características antigênicas, tendo sido identificados, por meio de antissoros, mais de 200 sorovares ou sorovariantes. Essa classificação, de cunho prático, coexiste com uma mais moderna que se baseia em homologia do DNA, pela qual o gênero é dividido em 17 espécies. As espécies estão distribuídas em três categorias: espécies patogênicas, indeterminadas e saprófitas. A maioria dos sorovares considerados patogênicos para animais domésticos ou silvestres e para seres humanos é encontrada no ramo *L. interrogans*. Não existe diferença na apresentação clínica da infecção pelos diferentes sorovares, porém é importante sua identificação porque os sorovares estão associados a diferentes hospedeiros e podem orientar o modo de contaminação.

Em 2003 e 2004, os genomas de dois sorovares da *Leptospira interrogans*, Lai e Copenhageni, foram sequenciados, tendo-se verificado serem maiores do que os de outros espiroquetas, o que pode justificar por que a leptospira é capaz de viver tanto livre no meio ambiente como em diferentes hospedeiros. O genoma da leptospira é constituído por dois cromossomos: um maior (cromossomo I), com aproximadamente 4,3 milhões de pares de bases, e um menor (cromossomo II), com cerca de 350 mil pares de bases. No cromossomo I foram identificados 3.454 genes no sorovar Copenhageni e 4.360 no sorovar Lai; no cromossomo II, 274 e 367 genes, respectivamente.

As lesões causadas por leptospiras resultam de seus efeitos diretos, como motilidade, quimiotaxia e virulência, bem como da resposta imunitária do hospedeiro. Cepas virulentas exibem quimiotaxia, o que facilita a mobilidade, além de produzirem várias enzimas citotóxicas. A lipoproteína LipL32, por exemplo, provoca hemólise e aumenta a expressão de quimiocinas e do fator NFκB. A proteína de membrana OmpL1 e a esfingomielinase H são citotóxicas, produzindo poros em membranas celulares. Glicolipoproteínas, proteína LigA (*immunoglobulin-like*) e proteínas que se ligam à fibronectina auxiliam a invasão de tecidos pela leptospira, por facilitarem sua adesão à pele ou às mucosas ou a adesão de neutrófilos ao endotélio. Muito importante também é o fato de que leptospiras patogênicas podem não expressar *in vitro* genes que são expressos durante a infecção.

Seres humanos adquirem a doença principalmente através de contato indireto, por meio de água, lama, solo, vegetação úmida, lixo e alimentos contaminados com leptospiras. A contaminação do solo se dá pela urina de animais infectados, sendo o rato seu principal reservatório. Assim, a leptospirose é mais frequente nos meses chuvosos, quando ocorrem enchentes, e em áreas com precárias condições sanitárias. A gravidade da infecção depende da virulência do sorovar infectante, do número de microrganismos infectantes e da resposta imunitária do indivíduo infectado. Em relação a este, cabe notar que as leptospiras, ao entrarem no organismo de uma pessoa imune, ou seja, que tem anticorpos contra o sorovar infectante, são mortas por aglutinação e opsonização e rapidamente fagocitadas pelo sistema fagocitário mononuclear, permanecendo o indivíduo quase assintomático.

O papel da resposta imunitária na patogênese da leptospirose tem grande interesse; além de ser responsável pela defesa do hospedeiro, mecanismos imunitários podem estar envolvidos na patogênese da uveíte e, talvez, também na de lesões pulmonares. A resposta humoral tem sido considerada a mais importante. No entanto, grandes bacteriemias podem ocorrer mesmo na presença de altos títulos de anticorpos aglutinantes. Quando infectados por cepas patogênicas, camundongos selecionados para serem bons respondedores apresentam lesões histológicas mais graves do que animais normais ou mau respondedores. A resposta imunitária celular, que não é expressiva na leptospirose, pode ser modulada pelo número de microrganismos infectantes. Pacientes com leptospirose e insuficiência renal aguda, que já à admissão hospitalar apresentavam sorologia sugestiva de contato prévio (IgG positivo e de alta afinidade), tiveram, clinicamente, maior comprometimento renal e pulmonar. Também a deposição de imunoglobulinas e de complemento nas superfícies alveolares em casos humanos com hemorragia pulmonar sugere um papel da resposta imunitária na gravidade da doença.

Comprometimento de órgãos

A leptospirose humana e de alguns animais de laboratório caracteriza-se por septicemia e agressão generalizada ao organismo, porém com ênfase especial para determinados órgãos, particularmente fígado, rins, coração, músculos esqueléticos e sistema nervoso central. Atualmente, muita atenção tem sido dada ao comprometimento pulmonar, que se associa a hemorragia alveolar e é importante causa de morte. Surtos de leptospirose que se manifestam unicamente com hemorragia pulmonar foram descritos na Nicarágua e na Coreia. A forma mais grave de leptospirose humana, causada em geral pela *L.*

icterohaemorrhagiae, corresponde à *síndrome de Weil*, que tem a maior mortalidade e é a mais estudada do ponto de vista anatomopatológico. Os achados morfológicos dessa forma da doença estão descritos a seguir.

Fígado

O que chama a atenção no doente com leptospirose grave, além dos sinais de acentuada toxemia, é a icterícia, que assume classicamente a tonalidade rubínica devida à combinação do fator vascular, muito evidente na doença, com impregnação biliar dos tecidos. O exame macroscópico revela fígado grande, com intensa colestase, permanecendo as vias biliares extra-hepáticas permeáveis (Figura 34.59). A vesícula biliar é geralmente vazia ou contém pouca bile em seu interior, estando suas paredes espessadas por edema. O exame histológico do fígado de doente necropsiado após várias horas da morte (geralmente mais de 4 a 6 h) revela quadro considerado clássico e caracterizado por hepatócitos soltos do arranjo trabecular, com variação da forma e do tamanho e apresentando um ou vários núcleos com nucléolos evidentes (Figura 34.60). A ausência, nas áreas de destrabeculação, de E-caderina, que é uma proteína encontrada na superfície das células e responsável por manter as células justapostas, sugere lesão das junções intercelulares que tem sido atribuída a ação direta da leptospira.

O citoplasma de hepatócitos individuais pode apresentar-se com aspecto hialino difuso. Hepatócitos contraídos, com núcleos densos, sugerindo apoptose, podem estar presentes. Na região centrolobular, os hepatócitos podem apresentar pigmento biliar retido no citoplasma. Pode haver ainda esteatose macrovacuolar, que, entretanto, nunca é difusa nem muito intensa. Quando isso acontece, deve-se lembrar a concomitância de outras entidades, particularmente alcoolismo. Figuras de mitose de hepatócitos são frequentes. As células de Kupffer são evidentes, hiperplásicas e hipertróficas, e exibem fagocitose de hemácias íntegras ou desintegradas, o que pode sugerir síndrome hematofagocítica. Outro achado, muito valorizado no passado, é pigmento férrico em forma de pequeninos grânulos no citoplasma das células de Kupffer. Caracteristicamente, os espaços portais não mostram alterações importantes, apresentando apenas moderado edema e discreto infiltrado de mononucleares e neutrófilos. A luz dos sinusoides ora é vazia, ora é congesta, sendo este achado mais evidente na região centrolobular. A imuno-histoquímica demonstra antígenos do agente nos espaços portais, fagocitados por macrófagos e por células de Kupffer e ao longo dos sinusoides, geralmente em forma de pontos, raramente como deposição maciça. Depósitos antigênicos sobre a membrana de hepatócitos são raros em humanos e, quando presentes, são focais. Em animais de experimentação, como cobaios e *hamsters*, depósitos antigênicos são evidentes sobre a membrana celular de hepatócitos.

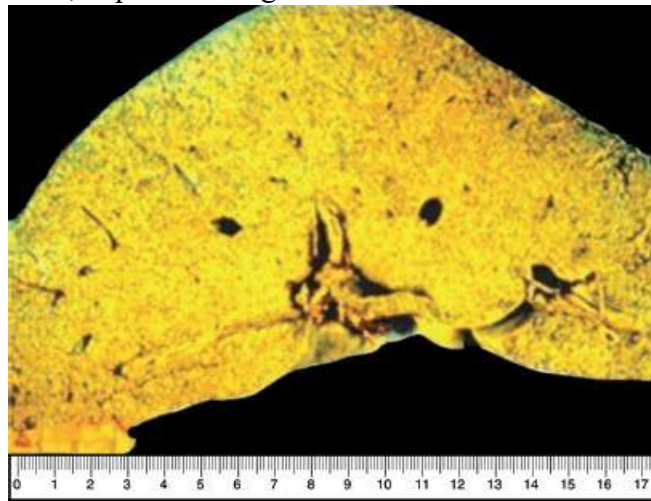



Figura 34.59 Leptospirose. Fígado de volume aumentado, com colestase, congestão e lobulação aparentemente preservada.

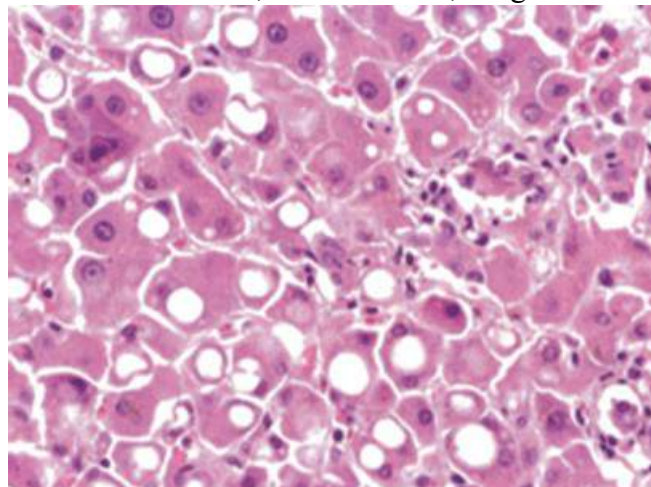



Figura 34.60 Aspecto histopatológico clássico da leptospirose humana em fígado de necrópsia. Hepatócitos soltos das trabéculas, às vezes binucleados, com nucléolos evidentes. Há ainda esteatose macrovacuolar, raros hepatócitos contraídos, com núcleos picnóticos e hiperplasia focal das células de Kupffer.

Quando se examinam biópsias de pacientes com leptospirose, o quadro hepático modifica-se substancialmente, pois é somente no início da recuperação, quando já não existe plaquetopenia e outros riscos de sangramento, que a biópsia hepática pode ser feita com segurança. Em biópsias, o arranjo trabecular mostra-se preservado ou em disposição de dupla placa; as alterações são evidentes na região centrolobular, onde se observa intensa colestase, representada por cilindros biliares e retenção de pigmento no citoplasma de hepatócitos, exibindo estes variações da forma e do tamanho e citoplasma abundante, vacuolizado na periferia (Figura 34.61). Os núcleos são ora normais, ora grandes, com nucléolos evidentes. Processos regressivos de hepatócitos isolados são visíveis, notadamente o aparecimento ocasional de corpúsculos apoptóticos do tipo Councilman semelhantes aos vistos em hepatites por vírus, além de hialinização difusa do citoplasma e contração de hepatócitos individuais, que pode acompanhar-se de picnose nuclear. Figuras de mitose de hepatócitos são menos frequentes do que em fígados de necrópsia. Os achados portais são semelhantes àqueles dos casos de necrópsia. Observa-se também certo grau de hipertrofia e hiperplasia das células de Kupffer, além de pigmento férrico no seu citoplasma. Depósitos antigênicos em células de Kupffer são visíveis pela imuno-histoquímica, porém em menores frequência e intensidade do que em material de necrópsia. A contração de hepatócitos individuais correlaciona-se bem com a diminuição do seu conteúdo glicogênico.

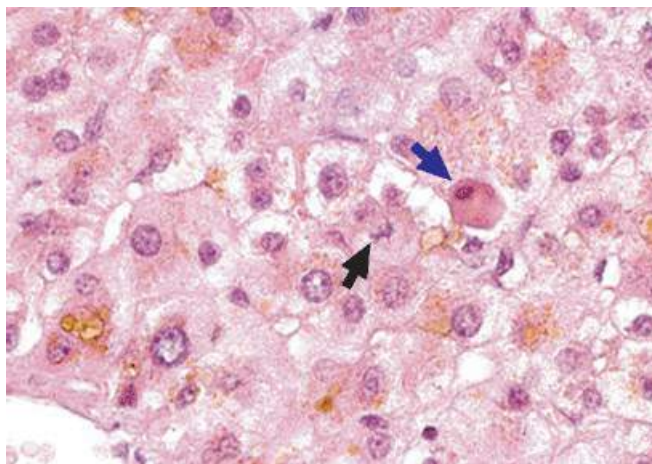



Figura 34.61 Biópsia hepática na leptospirose humana. Região centrolobular do fígado com ausência de destrabeculação, aspecto regenerativo, com hepatócitos dispostos em mais de uma placa, com retenção de pigmento biliar acastanhado no citoplasma. Um hepatócito contraído, com núcleo picnótico (aspecto sugestivo de apoptose) solto da trabécula (*seta azul*), é visto próximo de outro exibindo figura de mitose (*seta preta*).

A comparação de achados em material de necrópsia com achados de biópsia mostra, na última, ausência de destrabeculação, colestase centrolobular, figuras de mitose ocasionais, fenômenos regressivos de hepatócitos individuais e antígenos fagocitados por células de Kupffer. Na fase de recuperação, a E-caderina, que estava ausente nas áreas de destrabeculação, volta a estar presente ao longo da membrana dos hepatócitos. Pacientes biopsiados após a segunda semana da doença, portanto após o desaparecimento dos fenômenos hemorrágicos e na fase de recuperação, mostram antígenos nas células de Kupffer, o que sugere mecanismo de eliminação dos mesmos por meio de fagocitose pelo sistema fagocitário mononuclear.

A microscopia eletrônica revela alargamento dos espaços intercelulares e aparecimento de microvilos secundários. O processo, que sugere lesão de membrana, é visível também no polo sinusoidal, onde se observa tumefação endotelial, hipertrofia das células de Kupffer, alargamento dos poros e alteração dos microvilos dos hepatócitos. Todos esses achados são focais, sendo que, em certas áreas, o fígado mostra-se com alterações mínimas. Os hepatócitos também sofrem: mostram redução do conteúdo de glicogênio e áreas de predominância do retículo endoplasmático liso; as mitocôndrias apresentam edema da matriz e, às vezes, gigantismo e disposição anômala das cristas. As alterações mitocondriais correlacionam-se bem com os achados histoquímicos de succinodesidrogenase, que mostra atividade muito reduzida nos casos mais graves.

As lesões hepatocitárias são bem menos acentuadas do que na febre amarela e em outras hepatites por vírus, o que se correlaciona bem com as alterações mais discretas dos níveis séricos das enzimas hepatocitárias. As alterações mais importantes são encontradas na membrana citoplasmática, o que pressupõe a existência de fatores circulantes que atuam primariamente nesse componente celular. A destrabeculação dos hepatócitos resulta de lesão particularmente nas junções intercelulares da membrana citoplasmática e acentua-se amplamente durante o período agônico e após várias horas de morte.

A doença experimental em cobaios é um bom modelo da síndrome de Weil. Nela, as leptospiras, que são microrganismos que usam ácidos graxos como fonte de energia, aderem à membrana celular, o que pode ser interpretado como um passo inicial no estabelecimento da infecção leptospirótica. Leptospiras e/ou seus antígenos podem ser encontrados aderidos à membrana citoplasmática de hepatócitos íntegros, soltos das trabéculas, ou fagocitados por células de Kupffer e por macrófagos nos espaços portais. Hepatócitos soltos das trabéculas, como ocorre na infecção humana, são visíveis nas fases avançadas da doença. Enquanto em humanos a leptospira é demonstrada com dificuldade pelos métodos convencionais de impregnação pela prata, em cobaios ela é vista com certa facilidade, principalmente na luz sinusoidal e entre os hepatócitos soltos das

trabéculas.

Aspecto importante e ainda não esclarecido integralmente são os mecanismos patogenéticos da icterícia na leptospirose. Como se viu, a microscopia de luz demonstra colestase, mais acentuada na região centrolobular, enquanto a microscopia eletrônica evidencia alterações nos microvilos de colangíolos, dilatação das cisternas de Golgi e do retículo endoplasmático e aumento de lisossomos. Na luz dos dúctulos, encontram-se lamelas de material eletrondenso interpretado como fosfolipídeos da bile. Esse material, com aparência espiculada, é visível em vacúolos delimitados por membranas no citoplasma de hepatócitos e junto aos dúctulos biliares.

A lesão hepática manifesta-se clinicamente por icterícia com predomínio de bilirrubina direta, pequena elevação de aminotransferases e maior elevação das enzimas canaliculares, como fosfatase alcalina e gamaglutamiltranspeptidase, quadro que pode levar a diagnóstico errôneo de colecistite aguda e a intervenção cirúrgica desnecessária. Todo esse conjunto sugere alterações no sistema excretor da bile, que é muito sensível a agentes diversos, incluindo desidratação e fenômenos toxêmicos, achados frequentes na leptospirose. Lamelas eletron-densas nos espaços intercelulares alargados comportam dupla interpretação. De um lado, seriam produtos de lesão da membrana celular; de outro, representariam produtos da bile que estavam sendo excretados através da membrana celular, agora com microvilos, para os espaços intercelulares. Este achado é visto experimentalmente na ligadura de ductos biliares extra-hepáticos. As alterações morfológicas de colestase são ultraestruturalmente semelhantes em obstruções tanto extra como intra-hepáticas, parecendo que a via final comum é representada por alterações do sistema excretor da bile. Existe também lesão de ductos de junção, os quais mostram alterações em microvilos e estruturas eletrondensas arredondadas no citoplasma. Em casos mais graves, associam-se intensa vacuolização citoplasmática e desaparecimento focal da membrana basal.

Rins

O quadro renal é importante na leptospirose e, até pouco tempo atrás, era o principal responsável pela morte dos pacientes. À necrópsia, os rins encontram-se muito aumentados de volume e têm superfície lisa. A cortical é bastante espessada, com intensa impregnação biliar, mas o limite com a medular é preciso; a medular é congesta e mostra estrias hemorrágicas (Figura 34.62 A). Em alguns casos, existem petéquias na pelve e sangue na luz ureteral. Histologicamente, há combinação de nefrite intersticial e necrose tubular aguda, ambas focais (Figura 34.62 B). Os glomérulos apresentam hipercelularidade moderada por aumento de células mesangiais e, em alguns espaços urinários, depósitos hialinos reticulados, interpretados como proteínas. Nefrite intersticial caracteriza-se por acúmulos de linfócitos, macrófagos, eosinófilos e raros plasmócitos, acompanhados de edema intenso, vasodilatação, congestão e tumefação endotelial. Necrose tubular é representada por grupos de túbulos proximais dilatados e revestidos por células epiteliais baixas e com citoplasma basofílico; na luz tubular, pode haver cilindros hialinos. Na leptospirose humana, a biópsia renal mostra os mesmos achados, porém em menor intensidade. Antígenos de leptospira podem ser demonstrados, pela imuno-histoquímica, em macrófagos no interstício, tanto na cortical como na medular, mas sobretudo no limite corticomedular, onde a dilatação vascular e a nefrite intersticial são mais evidentes.

A microscopia eletrônica confirma as alterações de túbulos, mostrando que elas atingem todos os segmentos tubulares, com preferência pelos túbulos proximais. Alterações de membranas estão presentes e são representadas por ausência e/ou distorções dos microvilos dos túbulos proximais que se expressam, à microscopia de luz, por desaparecimento do material PAS-positivo que os reveste e, experimentalmente, em cobaios, também por perda de atividade da fosfatase alcalina em grandes áreas da cortical. Os espaços intercelulares são largos, e as células dos túbulos proximais mostram aumento de lisossomos, tumefação de mitocôndrias e dilatação do retículo endoplasmático; alterações mitocondriais são visíveis também nos túbulos distais. Depósitos antigênicos podem ser detectados sobre a membrana luminal, particularmente em células tubulares proximais, ao lado de espaços intercelulares alargados. Em cobaios, os depósitos antigênicos intersticiais aumentam à medida que o processo progride e acompanham-se de depósitos focais de gamaglobulinas e complemento. Os glomérulos apresentam tumefação e irregularidades na membrana basal, proliferação mesangial discreta e desaparecimento focal dos pés de podócitos, sem imunodepósitos. Os capilares do interstício mostram células endoteliais tumefeitas, edemaciadas, porém, em humanos, não separadas entre si; em animais de experimentação, as leptospiras são demonstráveis passando entre as células endoteliais. Tanto nos capilares do rim como nos espaços portais menores do fígado, ocasionalmente a imuno-histoquímica revela depósitos antigênicos sobre as células endoteliais, raramente impregnando-as como um todo.

Clinicamente, as alterações renais caracterizam-se por insuficiência renal aguda que, na maioria dos casos, é não oligúrica; hiperpotassemia é pouco frequente. Funcionalmente, o comprometimento tubular é intenso e pode ocorrer mesmo sem queda da filtração glomerular. Em humanos, pode haver natriurese, caliurese, uricosúria, magnesiúria, fosfatúria e glicosúria, além de perda da capacidade de concentração urinária, que pode traduzir-se por poliúria. Experimentalmente, há comprometimento, aparentemente primário, dos túbulos proximais. Estudos recentes por imuno-histoquímica mostraram desaparecimento focal de NHE3, que é um transportador envolvido na troca de sódio e hidrogênio na porção luminal dos túbulos proximais, lado a lado com o desaparecimento, também focal e no mesmo local, de receptores de água, como a aquaporina 1 (Figura 34.63). O acometimento de túbulos proximais resulta em menor absorção de sódio e água, que assim chegam em maior quantidade às demais porções do néfron. No néfron distal, o sódio é absorvido e gera um gradiente

favorável à secreção de potássio. Deve-se destacar o papel importante da porção espessa da alça de Henle, demonstrado pela preservação imuno-histoquímica de NKCC2, que é um transportador de sódio, potássio e cloro, na tentativa de equilibrar o maior afluxo de água e sódio às porções mais distais do néfron. Alguns estudos experimentais e em humanos mostram lesão na porção espessa da alça de Henle e correlacionam esse achado à perda de magnésio observada em alguns casos. Na experiência dos autores deste capítulo, em material humano de necrópsia só se encontram mínimas lesões na porção espessa da alça de Henle. Nesses casos, a magnesiúria deve ser atribuída somente à intensa lesão dos túbulos proximais. A perda urinária de potássio, acrescida de sua perda intestinal por diarreia, às vezes presente, explica o achado de hipopotassemia na insuficiência renal aguda da doença. Ausência de oligúria, inclusive com poliúria, justifica-se por alterações nos túbulos proximais e por possível perda da capacidade de concentração urinária decorrente da resistência dos ductos coletores à ação do hormônio antidiurético.

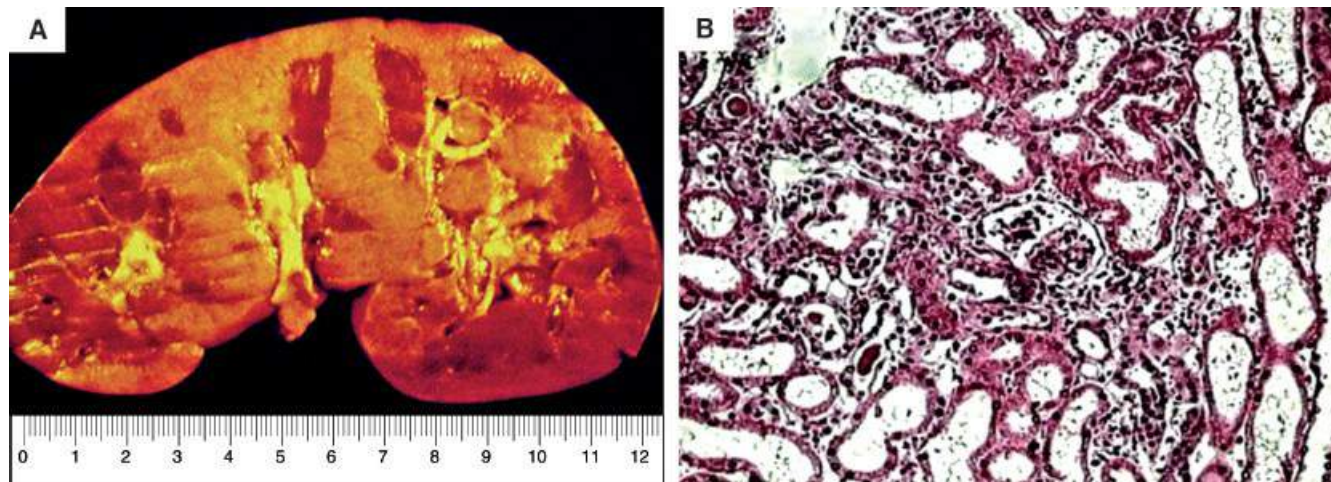



Figura 34.62 Rim na leptospirose humana. **A.** Rim aumentado de volume, com impregnação biliar, cortical espessa e medular intensamente congesta. **B.** Foco de nefrite intersticial com infiltrado de mononucleares, edema e dilatação dos túbulos, que mostram revestimento por células baixas. O aspecto é de associação de nefrite intersticial e necrose tubular aguda.

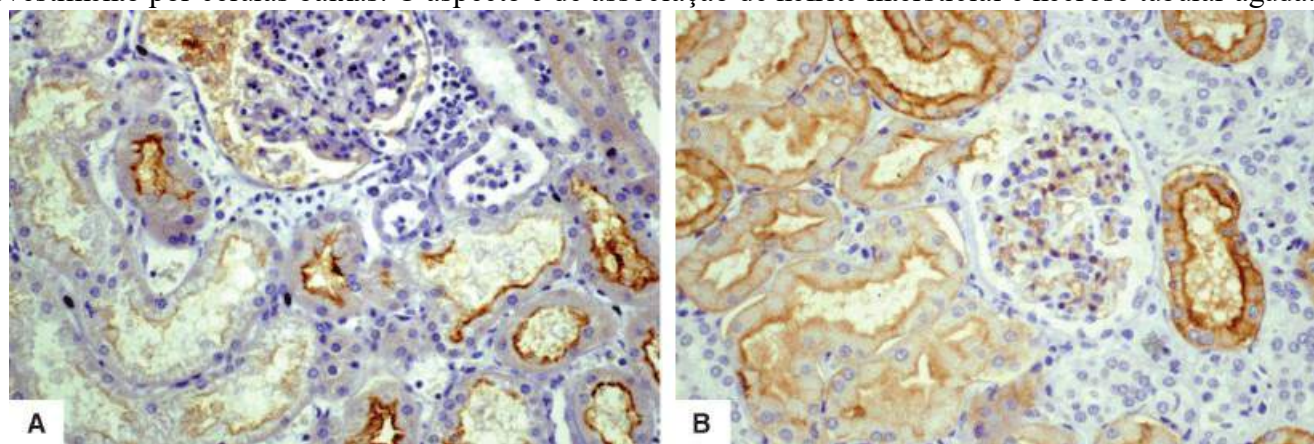



Figura 34.63 Leptospirose humana. NHE3 (**A**) e aquaporina 1 (**B**) marcam de maneira irregular a porção luminal das células de revestimento dos túbulos proximais.

Pulmões

Estudos recentes têm mostrado, nos pulmões, uma lesão primária, não inflamatória, visível particularmente na membrana de células endoteliais e em suas junções intercelulares. Tais lesões da microcirculação pulmonar determinam aumento acentuado da permeabilidade capilar e saída de plasma e hemácias para a luz alveolar (Figura 34.64), o que resulta em opacificações ao exame radiológico, as quais podem ser fugazes se houver rápida reabsorção do material extravasado. Hemorragia alveolar explica também a hemoptise vista nos pacientes. Nos casos de morte por insuficiência respiratória aguda, à necrópsia encontra-se pneumopatia hemorrágica, com hepatização de um ou mais lobos pulmonares (Figura 34.65).

Figura 34.65 Aspecto macroscópico do pulmão na pneumopatia hemorrágica da leptospirose.

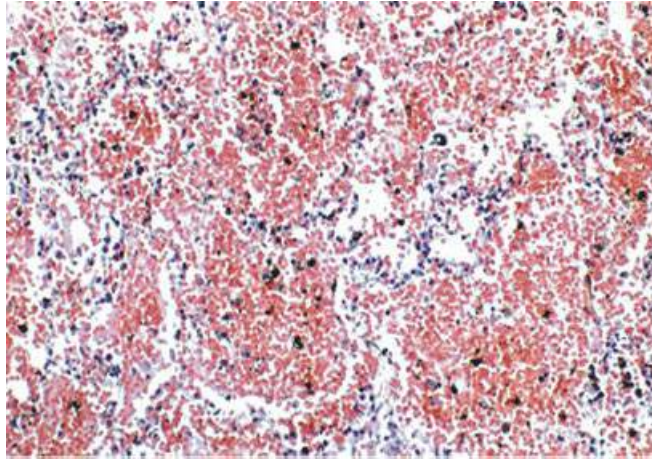



Figura 34.64 Comprometimento pulmonar na leptospirose. Alvéolos com luz ocupada por grande quantidade de hemácias. Os septos alveolares não mostram reatividade.

Acometimento pulmonar ocorre em 20 a 70% dos casos graves e pode não se acompanhar de icterícia nem de insuficiência renal, como ocorreu na epidemia de 1995 na Nicarágua. No entanto, em geral o quadro pulmonar corre em paralelo com o de insuficiência renal. Diferentemente das lesões hepáticas e renais, nas quais é encontrada grande quantidade de antígenos e pouca ou nenhuma deposição de anticorpos, em cobaios infectados que apresentam hemorragia alveolar poucas leptospiras são vistas nos pulmões, embora depósitos de IgG, IgM, IgA e C3 possam estar presentes ao longo da membrana basal alveolar. Tais depósitos também são encontrados em necrópsias de indivíduos com leptospirose e que apresentaram hemorragia pulmonar. Tais achados fizeram com que alguns pesquisadores levantassem a hipótese de que a resposta imunitária do hospedeiro possa ter participação na lesão pulmonar.

Estudo de necrópsia de 12 casos humanos da doença, três deles com hemorragia pulmonar, mostrou, em todos, edema dos septos alveolares e infiltrado linfoplasmocitário e de macrófagos e, em nove, hemorragia alveolar. A presença de antígenos foi positiva no endotélio pulmonar em oito casos, porém sem relação com a intensidade das lesões. Nos rins, ao contrário, existe associação de maior quantidade de antígeno com maior lesão tubulointersticial.

Na leptospirose em hamsters também se observa edema pulmonar não cardiogênico. Nesse modelo, existe redução do transporte de sódio através dos pneumócitos, dos alvéolos para o plasma, juntamente com o da água, que se faz por via paracelular, com efeito deletério para a função pulmonar. Redução na reabsorção de sódio está associada a diminuição na atividade do canal de sódio ENaC (regula a absorção de sódio em células do revestimento alveolar), que é parcialmente compensada por aumento do transportador de sódio, potássio e cloro NKCC1, o que provoca aumento da entrada desses íons nos pneumócitos, reduz a absorção de sódio e, consequentemente, da água da luz alveolar para o interstício. Curiosamente, essa alteração no ENaC nos pulmões não é observada nos túbulos renais de animais infectados. Não se sabe se a patogênese dessa alteração depende de efeito direto da leptospira e/ou de seus produtos ou de hipóxia secundária a lesão endotelial e consequente hemorragia alveolar presentes na doença.

Na hemorragia pulmonar na leptospirose, ao contrário do que ocorre no edema pulmonar não cardiogênico, a expressão dos canais ENaC da membrana luminal dos pneumocitos e da aquaporina 5 está aumentada, o que leva a uma maior reabsorção de água da luz do alvéolo para o interstício e contribui para diminuir o edema da luz alveolar. Ao mesmo tempo, maior expressão da aquaporina 1, que está preservada e visível no citoplasma das células endoteliais, faz com que a água seja transferida do interstício para a luz dos vasos.

Outros órgãos

Lesão vascular não é limitada aos rins, estando presente também na pele, em mucosas, nos pulmões e no trato digestivo. Na *pele*, contribui para o aspecto rubínico da icterícia e, em alguns casos, acompanha-se de depósitos plaquetários sobre o endotélio lesado. Placas hemorrágicas na conjuntiva acompanhadas de impregnação biliar são sinal muito frequente na leptospirose (Figura 34.66). Uveíte é frequente em cavalos infectados e pode constituir manifestação tardia da doença em humanos.

No *trato digestivo*, a lesão capilar manifesta-se por sufusões hemorrágicas e edema na mucosa gástrica, dando origem, muitas vezes, a extensas hemorragias de superfície. Em alguns casos, o mesmo fenômeno é visto no intestino delgado, sendo o conjunto responsável por diarreia, que pode levar a desidratação intensa e a graves hemorragias gastrointestinais, mecanismos importantes de morte.

A introdução de diálise no tratamento do quadro renal reduziu acentuadamente a mortalidade por insuficiência renal aguda na leptospirose. Hoje, os pacientes morrem por fenômenos hemorrágicos agudos, particularmente pulmonares e digestivos, ou por *miocardite*, geralmente focal, que é encontrada em 50% das necrópsias. A miocardite apresenta exsudato de mononucleares, por vezes dispostos em agrupamentos em torno das ramificações coronarianas, que se acompanha de acentuado edema no interstício (Figura 34.67), podendo propagar-se para o sistema de condução. Esta complicação é encontrada principalmente em pacientes mais idosos e traduz-se por alterações eletrocardiográficas, mas, ocasionalmente, pode levar a insuficiência cardíaca e a óbito. Também na doença experimental há miocardite focal e alterações no traçado eletrocardiográfico.

Em 15% dos corações, o infiltrado contém, predominantemente, macrófagos grandes dispostos em grupos próximos aos ramos coronários intramiocárdicos, simulando nódulos de Aschoff. Na ausência de sinais da doença reumática, esse achado sugere miocardite por leptospira. As coronárias apresentam edema da média e tumefação endotelial; depósitos antigênicos são visíveis à imuno-histoquímica no citoplasma de células endoteliais. Em cães, há ainda trombos hialinos, formados provavelmente por acúmulos plaquetários. À microscopia eletrônica, o endotélio é tumefeito, porém sem separação das células entre si. Em 70% dos corações humanos, existe inflamação segmentar dos grandes ramos das coronárias, caracterizada por edema intimal, infiltrado focal de mononucleares e tumefação endotelial. Trombose é rara.

Figura 34.66 Leptospirose. Paciente com icterícia combinada com extensas áreas de hemorragia conjuntival.

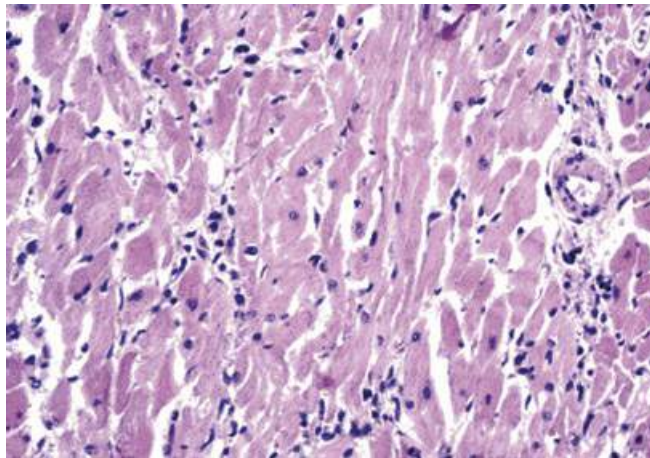



Figura 34.67 Comprometimento cardíaco na leptospirose. Miocardite focal com edema e infiltrado de grandes mononucleares.

Em 60% dos casos é encontrada *aortite*, que compromete segmentos proximais da aorta ascendente, com intenso infiltrado mononuclear na adventícia e vascularização da média. Essa aortite é muito parecida com a da sífilis, porém não se acompanha de proliferação intimal nos *vasa vasorum*. Depósitos antigênicos são detectados em alguns casos, particularmente na camada média vascularizada da aorta.

A *leptomeninge* pode apresentar inflamação focal com grandes células mononucleadas que às vezes contêm antígenos de

leptospira no citoplasma (Figura 34.68). Na *musculatura esquelética*, observam-se áreas focais de necrose hialina de fibras individuais, envolvidas por proliferação macrofágica (Figura 34.69). Clinicamente, manifesta-se por dores musculares, comumente sentidas pelos pacientes na musculatura da panturilha. Antígenos de leptospira ou seus produtos são demonstrados em torno dos músculos afetados. Em cerca de 60% dos pacientes com síndrome de Weil, são encontrados níveis séricos elevados de creatinocinase (CK), comprovando a existência de rabdomiólise.

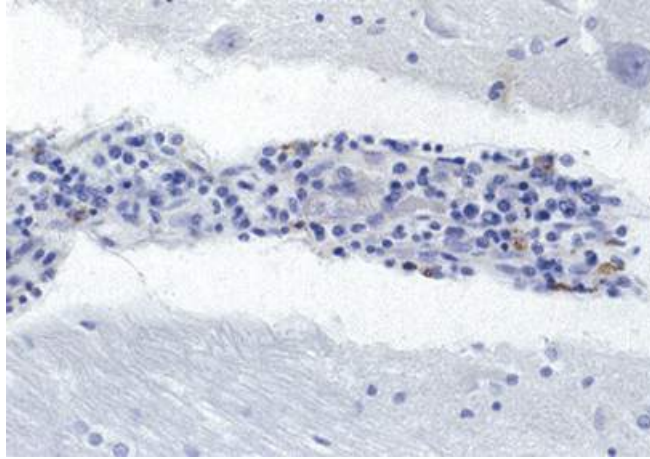



Figura 34.68 Leptomeningite na leptospirose. Infiltrado mononuclear denso na leptomeninge, com depósitos antigênicos no citoplasma de monócitos (imuno-histoquímica).

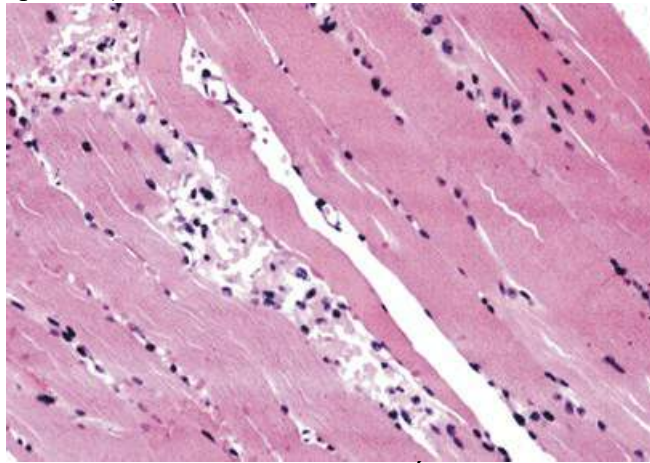



Figura 34.69 Músculo gastrocnêmio na leptospirose humana. Área de necrose de fibras musculares com reação linfomacrofágica. Essa lesão correlaciona-se com as dores na panturrilha frequentemente referidas pelos pacientes.

Comentários finais

Do que foi comentado, pode-se dizer que as leptospiras, após ultrapassarem as barreiras representadas pela pele e por mucosas do hospedeiro, invadem a corrente sanguínea e difundem-se pelo organismo, afetando múltiplos órgãos e produzindo as manifestações da doença. Trata-se, portanto, de uma septicemia com vasculopatia hemorrágica evidente.

Muitos aspectos da leptospirose humana ou experimental permanecem não explicados. O principal é a pobreza de alterações morfológicas em alguns órgãos, a despeito de profundos distúrbios funcionais. Tal fato sugere que muitos dos aspectos da doença resultam de produtos tóxicos liberados pelas leptospiras, já tendo sido demonstrado fator citotóxico no sangue e no plasma de animais com a doença.

A lesão vascular, responsável pelo edema e pela diátese hemorrágica, é um fator importante na leptospirose, particularmente na causada pela *L. icterohaemorrhagiae* (Figura 34.70). Depósitos antigênicos são vistos no endotélio, indicando provável absorção de antígenos circulantes da leptospira, o que pode contribuir, eventualmente, para o dano vascular. Estudos experimentais em cobaios infectados já haviam demonstrado, por meio da injeção de carvão coloidal, que a membrana endotelial estava aparentemente alterada nas junções intercelulares. Mais recentemente, a diminuição da expressão imuno-histoquímica de CD34, que evidencia glicoproteínas, particularmente na porção luminal dos capilares da microcirculação pulmonar humana, concorre para a possibilidade de uma lesão primária da membrana celular e/ou de junções celulares.

Por todas essas considerações, a leptospirose pode ser considerada mais uma afecção sistêmica traduzida fundamentalmente por vasculopatia infecciosa do que uma doença de um órgão ou tecido. Durante a fase septicêmica, migração de microrganismos, toxina(s), enzimas e/ou produtos antigênicos liberados por lise do microrganismo aumentam a permeabilidade vascular, que deve ser vista como a manifestação mais precoce e mais constante da doença. Agressão às células dos diversos órgãos tem como base patogenética esses mesmos fatores que atuam, inicialmente, sobre a membrana celular, sendo a lesão agravada por eventual hipóxia causada por agressão aos vasos. A possibilidade de que coagulação

intravascular disseminada possa desempenhar algum papel na patogênese da leptospirose já foi aventada, mas não demonstrada de maneira convincente.

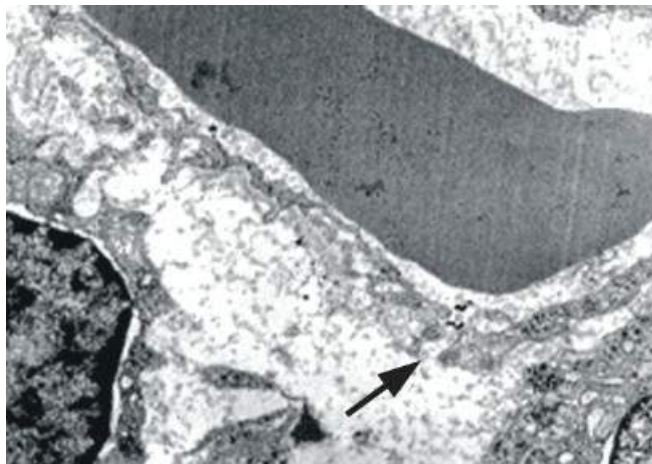



Figura 34.70 Aspecto ultraestrutural de alteração vascular na leptospirose experimental de cobaio. Capilar renal apresentando células endoteliais afastadas entre si e com citoplasma tumefeito. O pertuito formado entre elas, sinal de aumento de permeabilidade do vaso, está marcado por carvão coloidal (*seta*) injetado na circulação do animal. Notar ausência de inflamação, sugerindo ação tóxica na gênese do fenômeno.

Paracoccidioidomicose

Marcello Franco ■ Vera Lúcia Garcia Calich ■ Gil Benard

A paracoccidioidomicose (PCM), denominação consagrada em 1971 no Encontro Internacional realizado em Medellín (Colômbia), é micose profunda de grande interesse nos países da América Latina. Causada por fungo dimórfico, conhecido apenas em sua forma assexuada ou imperfeita, o *Paracoccidioides brasiliensis* (Splendore, 1912; Almeida, 1930), a doença tem ampla sinonímia, que inclui Blastomicose sul-americana, Blastomicose brasileira, Micose de Lutz-Splendore-Almeida e Granuloma paracoccidióidico.

Etiologia | Ecologia | Distribuição geográfica

O *P. brasiliensis* exibe dimorfismo térmico. No meio ambiente, apresenta-se na forma saprofítica de micélios (M), como hifas delgadas, com ocasionais clamidósporos e conídias. Em humanos, o parasito tem aspecto bastante característico: células arredondadas, leveduriformes (L), de dupla parede refringente, com ou sem gemulação simples ou múltipla, de 4 a 40 µm no seu maior diâmetro (*forma parasitária*) (Figura 34.71). Exosporulação múltipla é característica do fungo e ocorre por meio da formação de cromídios (massas de cromatina) na periferia do citoplasma, que depois atravessam pequenos pertuitos da parede celular, arrastando consigo porção do citoplasma e da membrana envolvente; o aspecto resultante é a figura típica em *roda de leme*, o que permitiu a Almeida estabelecer, entre outros dados, diferença entre o *P. brasiliensis* e o *Coccidioides immitis*.

Com os avanços recentes da biologia molecular, pode-se melhor compreender os aspectos taxonômicos e filogenéticos do *P. brasiliensis* e sua relação com os demais fungos patogênicos. Mesmo sem a demonstração de sua fase sexuada ou perfeita, demonstrou-se que o *P. brasiliensis* é um fungo *Ascomiceto*, pertencente à ordem *Onigenales,* família Ajelomicetaceae, juntamente com as espécies *Blastomyces dermatitidis*, *Emmonsia parvum*, *Histoplasma capsulatum* e *Lacazia loboi*, aqui também mencionadas por suas formas assexuadas. As espécies *Coccidioides immitis* e *C. posadasii* também pertencem à mesma ordem *Onigenales*. São, porém, biologicamente mais distantes dos membros da família Ajelomicetaceae, embora alguns textos mais antigos agrupem todos esses agentes em uma única grande família (Onigenaceae).

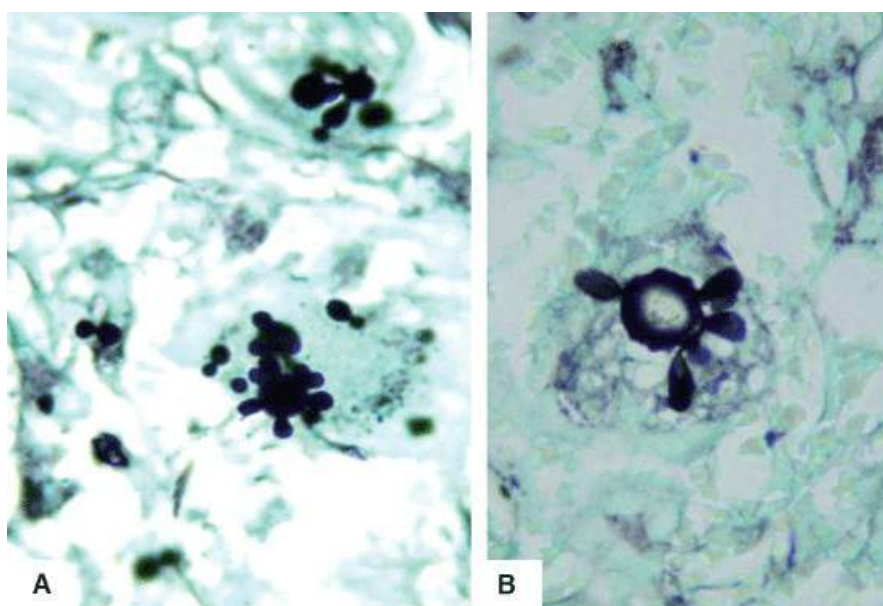



Figura 34.71 Aspectos morfológicos do *P. brasiliensis*. **A.** Reprodução por gemação simples e múltipla. **B.** Reprodução por brotamento múltiplo (Grocott).

Estudos moleculares com diferentes isolados de *P. brasiliensis* também mostram que o fungo engloba pelo menos quatro grupos geneticamente distintos, ou de espécies crípticas, sendo um deles muito divergente dos demais. Os genomas nuclear e mitocondrial dos três principais grupos genéticos do *P. brasiliensis* foram sequenciados e descritos (https://www.broadinstitute.org/annotation/genome/paracoccidioides_brasiliensis).O fungo possui cinco cromossomos. O tamanho do genoma nuclear varia de 45,7 a 60,9 Mb, e o número de genes, de 10.000 a 15.000, dos quais 11.000 já foram sequenciados. O número de núcleos por célula varia de dois a seis. A variação genética intraespécie pode resultar de rearranjo cromossômico, pois até o momento não foi observada reprodução sexuada do fungo.

São conhecidas várias sequências de DNA do fungo com potencial diagnóstico, como as localizadas em regiões codificadoras do DNA ribossômico e do gene codificador do antígeno gp43. Diversos protocolos de detecção molecular do fungo têm sido descritos, os quais são úteis tanto para diagnóstico de espécimes clínicos, inclusive amostras de biópsias parafinadas, como para detecção ambiental do patógeno no solo.

A utilização das técnicas *Multilocus Sequence Typing* e *Phylogenetic Species Recognition*, baseadas no método de concordância genealógica, demonstrou que o *P. brasiliensis* não é um agente monotípico, mas um complexo que inclui quatro espécies filogenéticas crípticas, relacionadas: espécie 1 (S1), a espécie de maior distribuição, presente em seis países da América do Sul; espécie 2 (PS2), presente no Brasil e na Venezuela; espécie 3 (PS3), restrita a casos clínicos na Colômbia, e *P. lutzii*, que existe predominantemente nas regiões Centro-Oeste, Sul e Norte do Brasil e no Equador. Embora o impacto clínico dessa diversidade genotípica não esteja ainda completamente definido, os dados sugerem que os pacientes infectados pelo *P. lutzii* (Pb01-*like*) podem ser negativos no teste de imunodifusão que detecta anticorpos contra o antígeno gp43. Os casos causados por essa espécie do fungo ocorrem na região Centro-Oeste do Brasil, incluindo os estados de Mato Grosso, Mato Grosso do Sul e Goiás; casos têm sido relatados também no norte do país. Essa nova espécie do fungo (*P. lutzii*) foi descrita apenas recentemente (Teixeira *et al.*, 2013). Já há caso fatal, com fungemia, em paciente oriundo da região Centro-Oeste do Brasil e em dois pacientes nativos da região Amazônica. Nas regiões Sul e Sudeste do Brasil, predomina a etiologia pelo *P. brasiliensis.*

Estudos bioquímicos da parede do *P. brasiliensis* revelam que a principal hexose presente na fase micelial é a α-1,3 glicana, enquanto na fase leveduriforme é a β-1,3 glicana. Os conhecimentos sobre o dimorfismo sugerem que os mecanismos bioquímicos responsáveis pela transformação dimórfica são simples e que estariam relacionados com um mesmo sistema enzimático alostérico, cuja especificidade, por ação da temperatura, pode ser desviada para a síntese preferencial de um ou de outro polissacarídeo.

Pouco se sabe sobre fatores de virulência do *P. brasiliensis*. Os níveis de α-1,3 glicana na parede celular do fungo parecem correlacionar-se com virulência, acreditando-se que esse polissacarídeo protegeria o fungo das defesas do hospedeiro. Há, porém, dados experimentais e bioquímicos que não apoiam essa hipótese. A expressão do gene *HSP* 70 (*heat shock protein*) é maior na forma miceliana e parece ser essencial na estabilização de outras proteínas necessárias para a completa transição morfológica. Em isolados de *P. brasiliensis*, cAMP exógeno inibe a transição da forma L para M, mantendo a forma patogênica do fungo. Recentemente, caracterizou-se uma protease (gp43) localizada principalmente na parede celular, que constitui um antígeno específico do *P. brasiliensis*. Essa protease pode representar um fator de virulência do fungo por facilitar a adesão, a invasão e a destruição dos tecidos do hospedeiro, além de inibir a fagocitose do fungo por macrófagos.

Como a paracoccidioidomicose não é doença de notificação compulsória, não é possível conhecer com segurança sua

prevalência. Dados epidemiológicos sobre a paracoccidioidomicose-infecção têm sido obtidos por meio de inquéritos com reação intradérmica à paracoccidioidina, enquanto o conhecimento sobre a paracoccidioidomicose-doença baseia-se em casuísticas publicadas em diferentes áreas endêmicas.

Estimativas prévias de incidência basearam-se no número de casos diagnosticados em vários centros especializados, no período entre 1940 e 1980. Com base nesses dados, estima-se incidência anual global de um a três casos por 100.000 habitantes em áreas rurais altamente endêmicas, ou incidência anual de quatro novos casos por milhão de habitantes. Entretanto, deve ser levada em conta a crescente urbanização dos países da América Latina nas últimas décadas. Estudo recente analisou 3.181 mortes por paracoccidioidomicose no Brasil, com base em 16 anos de estudo sequencial. A taxa anual de mortalidade foi de 1,45 por milhão de habitantes, representando a oitava causa mais comum de morte por doença infecciosa crônica e recorrente. Por essa razão, a doença é classificada como problema de saúde pública no Brasil.

A micose tem distribuição geográfica restrita ao continente americano, sendo circunscrita aos países latino-americanos situados entre 23° de latitude norte e 34,5° de latitude sul, desde o México até a Argentina. Embora sejam conhecidos os fatores climáticos e fisiográficos das áreas endêmicas em alguns países, ainda não foi possível a delimitação exata dessas áreas, porque muitos dados sobre a ecologia do *P. brasiliensis* continuam no terreno das hipóteses. A PCM está limitada à América Latina, e o maior número de casos provém do Brasil, seguido de Colômbia e Venezuela. Ocasionalmente, alguns casos são diagnosticados fora da América Latina, correspondendo, sem exceção, a pacientes que visitaram ou viveram por algum tempo em áreas endêmicas. Nas áreas endêmicas, 10 a 50% dos indivíduos são reatores à paracoccidioidina. Entretanto, em estudos mais recentes que utilizaram o antígeno imunodominante (e específico) de *P. brasiliensis* (gp43) houve redução significativa na porcentagem de intradermorreações falsamente positivas em áreas em que *Histoplasma capsulatum* é endêmico.

Seres humanos e animais que o circundam não parecem ser o *habitat* do *P. brasiliensis*, mas sim o solo de regiões endêmicas. Mesmo assim, apesar de numerosas tentativas, o fungo foi isolado, com certeza, em apenas três ocasiões do solo de áreas endêmicas da Argentina, Venezuela e Brasil. Estudos micológicos têm indicado a possibilidade de o fungo ter nicho aquático, faltando ainda comprovação desse fato.

Nos últimos anos, foi caracterizado um provável reservatório silvestre do *P. brasiliensis*, a partir do encontro do fungo no fígado e no baço de tatus da Amazônia, de regiões endêmicas de Botucatu (SP), de Ibiá (MG) e de Goiás, no Brasil, e de Medellín, na Colômbia, sem, contudo, apresentarem manifestações clínicas. Aparentemente, esses animais são portadores assintomáticos do fungo, porque a grande maioria não apresenta lesões nos órgãos em que o agente foi isolado (pulmões, linfonodos, fígado e baço).

Levantamentos com teste cutâneo de paracoccidioidina em gado, cavalos e ovelhas mostraram alta taxa de positividade. Foi também documentado que cães de áreas rurais exibem sorologia positiva para a micose. Assim, além de seres humanos, animais domésticos são também expostos ao fungo e podem desenvolver a infecção. Recentemente, foram publicados os dois primeiros casos de paracoccidioidomicose-doença em cães.

As condições ambientais consideradas favoráveis ao crescimento do *P. brasiliensis* na natureza estão resumidas no Quadro 34.4. Tais dados foram obtidos em estudos nos locais em que o fungo foi isolado do solo, em áreas endêmicas. As principais características são temperaturas moderadas e pouco variáveis, umidade relativamente alta, vegetação abundante, calor excessivo, áreas desérticas, ventos frequentes, desmatamento e ausência de rios.

Quadro 34.4 Fatores climáticos e fisiográficos favoráveis ao *P. brasiliensis**

Temperatura	17 a 24°C
Pluviometria (mm/ano)	900 a 1.800
Clima	Temperado a quente
	Moderadamente úmido
Vegetação	Florestas abundantes
Altitude	47 a 1.300 m
Rios	Abundantes
Solo	Ácido
Estação	Invernos curtos
	Verões chuvosos

*Segundo Restrepo, 1985.

Devido ao longo período de latência da doença e ao caráter migratório das populações das áreas endêmicas, o local em que a micose é diagnosticada não coincide obrigatoriamente com a área em que o doente se infectou. Criou-se, então, a denominação *reservárea* para designar as regiões onde o fungo tem seu *habitat* e onde o homem adquire a doença. Estudos das condições climáticas e fisiográficas de reserváreas mostram que elas são semelhantes às de áreas consideradas endêmicas.

■ História natural | Formas clínicas

Embora tenha sido isolado de tatus e de um cão, seres humanos parecem ser o principal hospedeiro afetado pelo *P. brasiliensis*. Como o fungo parece ter seu *habitat* natural no solo, em vegetais e, possivelmente, no meio aquático, os habitantes rurais constituem a população de maior risco. A infecção é adquirida por contato com propágulos da fase micelial do fungo, que cresce saprofiticamente na natureza. A grande maioria dos pacientes viveu no meio rural nos primeiros anos de vida, quando provavelmente adquiriram a infecção. No início dos estudos sobre a doença, admitiu-se que essas formas infectantes, denominados conídios, seriam levadas às mucosas da boca, da orofaringe ou anal por certos hábitos da população rural, tais como palitar dentes com gravetos, mascar folhas e fazer toalete anal com folhas. Os fungos penetrariam diretamente nos tecidos ou através de soluções de continuidade pré-existentes no tegumento. Estudos posteriores, no entanto, demonstraram que o *P. brasiliensis* não é encontrado como fungo endofítico em gramíneas levadas à boca e mascadas pela população de áreas endêmicas.

Mais tarde, numerosos dados clínicos e experimentais indicaram, como evento muito mais provável, que a infecção ocorre por inalação, com localização primária pulmonar. Tal interpretação ganhou notável consistência com a demonstração de que o *P. brasiliensis* produz grande número de esporos assexuados (conídios) quando cultivado em substratos pobres, como normalmente deve ocorrer em seu *habitat* natural. Esses diminutos esporos, medindo até 5 μm, atingem facilmente os alvéolos pulmonares de animais de experimentação, nos quais se transformam rapidamente em leveduras e causam lesões. Esses dados parecem ter esclarecido passos importantes da história natural da doença, confirmando a via inalatória como a mais provável e mais frequente forma de contaminação de humanos pelo fungo.

Em todas as casuísticas sobre a doença, afirmava-se que a maioria dos pacientes exerceu atividade agrícola nas duas primeiras décadas de vida, tendo, nessa época, provavelmente adquirido a infecção, embora as manifestações clínicas tenham surgido somente muitos anos depois. Quando os pacientes procuram atenção médica, já saíram da área endêmica, residindo em centros urbanos onde exercem outras atividades não ligadas ao trato do solo.

Para estabelecer-se e multiplicar-se em tecidos humanos, o fungo tem de se adaptar à temperatura de 37°C, assumindo a forma leveduriforme. Ainda não se conhecem todos os mecanismos envolvidos nessa transformação. O *P. brasiliensis* apresenta receptores para estrógenos, sendo os hormônios femininos capazes de inibir *in vitro* a transformação da fase micelial e dos conídios para a fase leveduriforme; esse mecanismo poderia ser uma das principais explicações para a conhecida resistência das mulheres à micose. A história natural e as formas clínicas da paracoccidioidomicose estão resumidas na Figura 34.72.

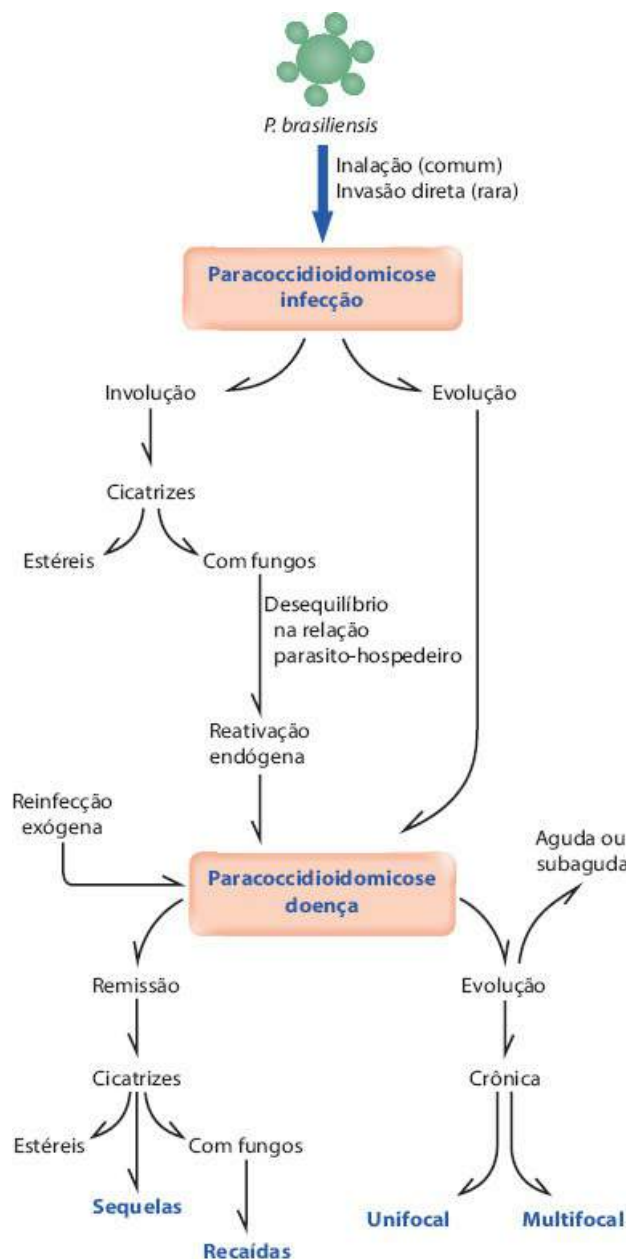



Figura 34.72 História natural e formas clínicas da paracoccidioidomicose.

O controle da infecção depende de resposta imunitária eficaz, associada geralmente ao tipo Th1, caracterizada pela síntese de citocinas que ativam macrófagos e linfócitos T CD4+ e CD8+, resultando na formação de granulomas compactos. Em contato com os tecidos, os fungos podem ser imediatamente destruídos ou superar as defesas locais do hospedeiro, passandoa multiplicar-se e causando as alterações iniciais – *foco* ou *lesão de inoculação*. Daí, os microrganismos são eventualmente drenados para os linfonodos regionais, nos quais estabelecem o *foco* ou *lesão linfático-satélite*. As lesões de inoculação e a linfática regional formam o *complexo primário*, muito mais frequente no pulmão e em linfonodos do hilo pulmonar, já que esta é a porta de entrada da maioria dos casos. A partir do complexo primário, pode ocorrer disseminação linfo-hematogênica, com formação de lesões em qualquer órgão do hospedeiro – *focos secundários*. Durante todo esse período, a grande maioria das pessoas infectadas não apresenta sinais ou sintomas da micose, caracterizando, dessa forma, a *paracoccidioidomicose-infecção*. Entretanto, ocorre sensibilização do hospedeiro, como mostra a positivação do teste intradérmico à paracoccidioidina.

A prevalência e a incidência da paracoccidioidomicose-infecção podem, portanto, ser avaliadas em inquéritos populacionais com a paracoccidioidina, que definem áreas de alta endemia e mostram que a taxa de positividade é muito mais elevada em zonas rurais do que em regiões urbanas (Quadro 34.5). Um fato importante pode ser inferido desses dados: o número de pessoas expostas ao fungo e que se infectam é muito maior do que o de indivíduos que desenvolvem a paracoccidioidomicose-doença, sugerindo que seres humanos são um hospedeiro resistente.

Existem também evidências diretas da ocorrência da paracoccidioidomicose-infecção, como: (1) detecção de nódulos fibrosos e/ou calcificados pulmonares ou em linfonodos-satélites, contendo fungos mortos ou quiescentes; (2) achado acidental de complexo primário pulmonar, com linfangite e adenopatia-satélite, em peça cirúrgica retirada por outra doença.

As lesões do complexo primário podem: (1) regredir com a destruição dos fungos e a formação de cicatrizes estéreis; (2) regredir com a permanência de fungos viáveis no interior das cicatrizes – *focos quiescentes*; (3) progredir, causando doença

clinicamente evidente.

Quando surgem manifestações clínicas, tem-se a *paracoccidioidomicose-doença*, que pode originar-se de três maneiras: (1) evolução direta, sem latência, de qualquer uma das lesões do complexo primário; (2) reativação de focos quiescentes do complexo primário (reinfecção endógena); (3) reinfecção exógena após infecção prévia.

O período de incubação é um dos aspectos mais obscuros da doença, já que nunca foram descritas epidemias. Além disso, o conhecimento incompleto do *habitat* do fungo não permite que se determine, com precisão, quando o paciente se contaminou. A partir da descrição de casos não autóctones (indivíduos que se contaminaram quando em visita ou permanência temporária em áreas endêmicas e que desenvolveram a doença, mais tarde, em países ou continentes em que a doença não ocorre), sabe-se que o período de incubação pode ser longo, variando entre 3 e 60 anos.

Quadro 34.5 Inquérito com paracoccidioidina (antígeno polissacarídico)*

País	População	Casos positivos (%)
Brasil	Rural	60,6
	Urbana	15,6
Venezuela	Rural	52,0
	Área não endêmica	6,1
Colômbia	Rural	9,6

*Segundo Londero, 1982.

As formas de apresentação da paracoccidioidomicose estão resumidas no Quadro 34.6. Uma vez estabelecida, a doença pode regredir (forma regressiva) ou evoluir em duas formas principais: (a) forma aguda ou subaguda; (b) forma crônica.

Forma aguda ou subaguda (tipo juvenil)

A partir da porta de entrada, que, em geral, passa despercebida, já que não se detectam lesões pulmonares nem os pacientes referem lesões tegumentares pregressas, a doença progride rapidamente, disseminando-se por via linfática e linfo-hematogênica, afetando órgãos principalmente do sistema fagocitário mononuclear: linfonodos, fígado, baço e medula óssea. O quadro clínico caracteriza-se por linfonodomegalia, hepatoesplenomegalia e disfunção da hematopoese, podendo simular doença linfomieloproliferativa. Dependendo da extensão e da disseminação da infecção, essa forma da micose pode ser subdividida em moderada ou grave. O subtipo moderado tende a envolver cadeias linfonodais mais localizadas, simulando linfoma; o comprometimento visceral no subtipo grave é disseminado, simulando leucemia.

A forma aguda da doença afeta jovens, não havendo diferença significativa de acometimento em relação ao gênero em crianças antes da puberdade; após a puberdade, aumenta progressivamente o predomínio de casos no gênero masculino, da mesma forma que na doença do adulto. Na maioria dos casos, a resposta imunitária humoral está preservada, com títulos elevados de anticorpos, contrastando com a depressão da imunidade celular. A histopatologia das lesões revela processo granulomatoso frouxo (ver adiante), com numerosos fungos em ativa multiplicação (Quadro 34.7).

Forma crônica (tipo adulto)

A doença instala-se e progride mais lentamente, tendendo a permanecer localizada. O paciente pode apresentar sinais e sintomas referentes apenas a um órgão ou sistema (*forma unifocal*) ou a mais de um órgão ou sistema (*forma multifocal*).

Quadro 34.6 Formas anatomoclínicas da paracoccidioidomicose
Forma regressiva
Forma aguda ou subaguda (formas moderada ou grave)
Com adenomegalia superficial
Com envolvimento abdominal ou digestivo
Com envolvimento ósseo
Com outras manifestações clínicas
Forma crônica (formas discreta, moderada ou grave)
Sequelas
Forma oportunista

Quadro 34.7 Características das formas aguda e crônica da paracoccidioidomicose

Forma aguda ou subaguda	Forma crônica
Indivíduos jovens	Indivíduos adultos
Afeta ambos os gêneros	Predominantemente do gênero masculino
Títulos altos de anticorpos	Títulos menores de anticorpos
Depressão da imunidade celular	Resposta imunocelular mais preservada
Granulomas exsudativos com grande número de fungos	Granulomas mais compactos e com menor número de fungos

Como, na maioria dos casos, a micose inicia-se nos pulmões, na forma crônica a doença pode permanecer localizada, com envolvimento lento e progressivo do órgão, determinando alterações clínicas e morfológicas restritas (*forma crônica unifocal pulmonar*). A infecção pode ainda disseminar-se pelas vias brônquica, linfática ou linfo-hematogênica, com lesões em outros órgãos e sistemas (*forma crônica multifocal*). Exemplos comuns são as formas linfático-pulmonar, tegumento-pulmonar e tegumento-adrenopulmonar.

Muito raramente, podem ocorrer formas cutâneo-mucosas isoladas (*forma unifocal tegumentar*). Esporadicamente, as lesões iniciam-se a partir da progressão de focos secundários e localizam-se mais frequentemente no sistema nervoso central, região ileocecal, órgãos genitais, suprarrenais e ossos. Nesses casos, os pacientes procuram atenção médica por comprometimento de um órgão ou sistema não relacionado com a porta de entrada (*forma unifocal extrapulmonar*). Dependendo dos achados clínicos e das condições gerais do paciente, as formas crônicas podem ser subclassificadas em discreta, moderada e grave.

A forma crônica da doença afeta indivíduos adultos, sobretudo do gênero masculino, preferencialmente entre 29 e 60 anos de idade (relação média M:F de 14,7:1, em 2.017 casos). A resposta imunitária e as lesões histológicas são variáveis, havendo tendência a títulos de anticorpos mais baixos do que na forma aguda, integridade da imunidade celular e granulomas epitelioides compactos (ver adiante), com poucos fungos, quanto mais localizado e discreto for o envolvimento.

Se não tratados, os pacientes, com qualquer uma das formas da micose, podem falecer. Com tratamento adequado, apresentam remissão do quadro. As lesões cicatriciais podem conter fungos viáveis (focos quiescentes) e determinar sequelas, como *cor pulmonale* crônico, doença de Addison, obstrução linfática mesentérica, estenose da traqueia e microstomia (estenose oral). Em condições favoráveis ao parasito, a doença pode sofrer reativação a partir de focos quiescentes, reiniciando o ciclo.

A classificação das formas clínicas da doença aqui descrita é simples e baseia-se em dados da história clínica, exame físico e estudo radiográfico dos pulmões. Assim, pode ser empregada por qualquer médico, com recursos mínimos de exames complementares. A avaliação da resposta imunitária anti-*P. brasiliensis* não é essencial para a classificação, embora contribua para melhor compreensão da patogênese da doença. Propedêutica mais aprofundada pode demonstrar, em especial em casos das formas unifocais, envolvimento silencioso de outros órgãos ou sistemas, como tem sido demonstrado ser comum em suprarrenais, intestinos, linfonodos, sistema nervoso central e cadeias linfonodais profundas.

Forma oportunista

Trata-se de forma da doença associada à imunossupressão (pacientes com câncer, linfomas/leucemias, receptores de transplantes de órgãos), como evidenciado em pacientes com infecção pelo HIV. Na maioria dos casos, representa reativação de foco quiescente, em decorrência de falência da vigilância imunitária, geralmente em indivíduos com baixo número de linfócitos T CD4+ circulantes (< 200 células/mm^3). Estima-se que pelo menos 200 casos dessa forma clínica tenham sido registrados no Brasil. Em algumas regiões, como Ribeirão Preto-SP, cerca de 5% dos pacientes com paracoccidioidomicose eram infectados pelo HIV. Nesse sentido, a paracoccidioidomicose pode ser considerada importante doença oportunista, e o diagnóstico da forma disseminada recomenda a pesquisa de infecção pelo HIV.

Achados microscópicos. As alterações histológicas da doença seguem os padrões observados nas micoses profundas e, de modo geral, não diferem essencialmente das encontradas em outras doenças granulomatosas epitelioides (ver Capítulo 4). Como se trata de infecção crônica, com surtos de exacerbação e quiescência, seus aspectos morfológicos variam de acordo com o momento em que os casos são examinados.

O granuloma paracoccidióidico tem padrão tuberculoide, sendo formado por células epitelioides e células gigantes multinucleadas, estas frequentemente numerosas, de tamanho variável, do tipo corpo estranho ou Langhans, podendo conter fungos no citoplasma, degenerados ou em reprodução (Figura 34.73). O granuloma apresenta dois polos: (a) granulomas compactos, bem definidos, que, quando confluentes, resultam na formação de nódulos epitelioides maiores; o

número de fungos é variável. Em torno da reação epitelioide, há fibrose e infiltrado com linfócitos, plasmócitos e, às vezes, eosinófilos; (b) granulomas frouxos, mal definidos, com poucas células epitelioides e células gigantes, em meio a edema e infiltrado de neutrófilos, plasmócitos, linfócitos, macrófagos e eosinófilos, permeando grande número de formas leveduriformes do parasito. Alguns achados são úteis no diagnóstico diferencial. Entre eles, a supuração central e a presença de plasmócitos e, eventualmente, de eosinófilos; essas características habitualmente não aparecem em outros granulomas infecciosos, como na tuberculose.

A evolução crônica e lenta da paracoccidioidomicose, ao lado de modificações introduzidas pela terapêutica específica, leva ao aparecimento de fenômenos proliferativos cicatriciais mais ou menos extensos. O granuloma é, em alguns pacientes, desmoplásico, fenômeno que, por si só, é um agravante das lesões causadas pelo fungo.

Além desse padrão produtivo-granulomatoso, o fungo pode causar *inflamação necrótico-exsudativa*. A necrose pode ser do tipo isquêmico, caseoso, gomoide ou supurativo e apresentar, na periferia, reação granulomatosa. Em geral, em meio à necrose, existe grande número de fungos. Ao lado desses achados, encontram-se também alterações cicatriciais. A formação de tecido de granulação, com posterior transformação em tecido fibroso cicatricial, inicia-se ao redor da reação granulomatosa ou de áreas de necrose e vai, progressivamente, substituindo e reparando o processo. A seguir, serão descritos alguns aspectos histopatológicos da doença nos órgãos comumente comprometidos.

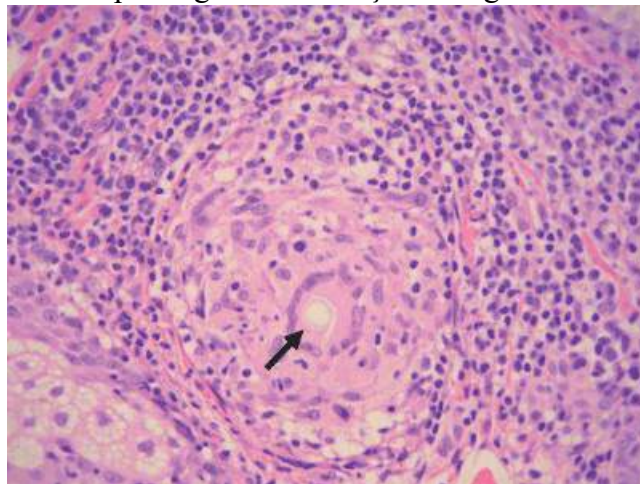



Figura 34.73 Paracoccidioidomicose. Granuloma em linfonodo. A *seta* indica o fungo.

Pulmões. Constituem a principal via de entrada do parasito e estão envolvidos na grande maioria dos pacientes (42 a 96%). As lesões iniciais e mais importantes ocorrem nos alvéolos. Observa-se inflamação mononuclear inespecífica e/ou granulomatosa intersticial, que tende a cicatrizar. São encontrados dois tipos de lesões intra-alveolares: (a) exsudativo (inflamação fibrinosa, fibrino-leucocitária ou leucocitária); (b) produtivo-granulomatoso. A forma extrema do tipo exsudativo é inflamação de padrão purulento, que destrói o parênquima pulmonar e forma, eventualmente, abscessos ou cavernas. No processo produtivo, a reação granulomatosa epitelioide segue os padrões gerais já descritos. As lesões tendem a confluir, constituindo nódulos (*lesões acinosas* ou *acinonodosas*). Pode haver necrose central nos nódulos, com eventual drenagem do material necrótico e formação de cavernas. O parênquima pulmonar é também comprometido por fibrose progressiva, quer devido à resolução espontânea ou terapêutica das lesões, quer devido a surtos de infecção secundária. Em consequência, pode ocorrer enfisema cicatricial. A gênese da fibrose parece envolver a participação de IL-8 (por ativação endotelial), de neutrófilos e do conjunto de citocinas inflamatórias, que inclui outras citocinas fibrogênicas, como TGF-β e TNF-a.

A evolução das lesões determina círculo vicioso de agressão e reparo que leva a hipertensão pulmonar e/ou insuficiência respiratória e *cor pulmonale*: inflamação ' fibrose ' distorção da arquitetura ' destruição do leito vascular arterial e capilar ' anóxia pulmonar e sistêmica, com diminuição das defesas locais, recrudescimento de lesões específicas e infecções secundárias, mais neoformação conjuntiva e, como consequência final, hipertensão pulmonar e *cor pulmonale* crônico.

Pele e mucosas. As lesões da pele são semelhantes às de mucosas. Observa-se, com frequência, hiperplasia epitelial, às vezes com aspecto pseudoepiteliomatoso, ao lado de inflamação inespecífica ou granulomatosa na derme, de intensidade variável. *Abscessos intraepiteliais* são frequentes e contêm número variável de fungos. A microscopia eletrônica de lesões da mucosa labial mostra fungos pequenos entre as células epiteliais e no seu citoplasma. Os microrganismos intracelulares ficam contidos em vacúolos limitados por membrana; às vezes, esses elementos têm as características de formas protoplasmáticas do fungo, mostrando-se desprovidos de parede celular. Tais achados sugerem que os parasitos são capazes de promover a separação de células epiteliais e nelas se alojar, podendo isso significar tanto mecanismo de penetração do fungo do meio externo nos tecidos profundos como, pelo contrário, forma de eliminação dos microrganismos.

Linfonodos. O tecido linfoide é frequentemente comprometido pelo *P. brasiliensis*, parecendo ser local favorável

para sua localização e multiplicação. Os fungos podem atingir os linfonodos pela via hematogênica ou, mais frequentemente, pela via linfática. Dependendo de fatores ligados ao fungo, ao hospedeiro e às condições imunitárias locais, a inflamação pode ser granulomatosa ou necrosante. A resposta granulomatosa pode ser: (1) difusa, constituída por infiltração macrofágico-epitelioide, contendo células gigantes, com número variável de fungos; (2) nodular, caracterizada pela formação de tubérculos ou pequenos nódulos epitelioides, circunscrevendo os fungos. O polo mais eficiente desse tipo de resposta é a chamada inflamação paracoccidióidica tipo sarcoídica, na qual há raros fungos e os tubérculos epitelioides são envolvidos por faixas concêntricas de tecido fibroso. No outro polo, surge necrose de extensão variada, ao redor da qual ocorre reação inflamatória granulomatosa. A necrose pode progredir rapidamente, com multiplicação de grande número de fungos. As áreas de necrose confluem e fluidificam-se por ação de enzimas líticas liberadas por neutrófilos e pela destruição celular, podendo assumir aspecto supurativo. Em geral, necrose extensa não é delimitada por fibrose, o que torna os linfonodos amolecidos; quando a fluidificação atinge a periferia do linfonodo, ocorre perilinfadenite, aderência aos tecidos vizinhos e eventual fistulização, com esvaziamento do conteúdo linfonodal necrótico no meio exterior.

Suprarrenais. São frequentemente comprometidas, por tropismo relacionado com condições propícias à multiplicação do fungo, como níveis locais elevados de corticoides. As lesões tendem a serem bilaterais, extensas e necrosantes, levando, não raramente, à insuficiência crônica dessas glândulas (doença de Addison, ver Capítulo 29). Histologicamente, observam-se áreas de necrose caseosa ou gomoide, mal delimitadas por reação granulomatosa. O número de fungos tende a ser grande. É frequente o achado de áreas mais ou menos extensas de fibrose cicatricial, ao lado de processo granulomatoso-necrosante ativo, indicando a natureza progressiva da doença, que acaba por destruir totalmente as glândulas.

O envolvimento de vários órgãos ou sistemas é muito mais comum do que o sugerido por dados clínicos ou exames complementares. A maior sensibilidade dos exames laboratoriais e de imagens, hoje disponíveis, tem documentado, por exemplo, frequência significativamente maior de lesões em pulmões, linfonodos, trato gastrointestinal e suprarrenais do que anteriormente se relatava.

Achados macroscópicos. Qualquer que seja a sua localização, quando a reação granulomatosa se torna confluente e volumosa, os conglomerados inflamatórios são visíveis, a olho nu, como nódulos de 0,5 a 3,0 cm de diâmetro. Esses nódulos dão o caráter granulomatoso macroscópico da doença, no sentido literal do termo. São típicos nas formas de disseminação hematogênica, quando ocorre a formação de granulomas miliares em numerosos órgãos, especialmente no sistema fagocitário mononuclear (baço, fígado, medula óssea e linfonodos), rins e pulmões. Em mucosas, os conglomerados aparecem vermelho-azulados por causa da congestão ao redor, conferindo aspecto peculiar à parte atingida, do qual derivam os termos *queilite*, *estomatite* e *glossite moriforme* (Figura 34.74); quando situados mais profundamente em mucosas, não afloram à superfície e, crescendo, produzem aumento volumétrico da parte atingida (*queilite hipertrófica*).

Figura 34.74 Paracoccidioidomicose (forma crônica). Lesões ulceradas no lábio inferior e na língua; na gengiva observa-se o nítido aspecto inflamatório granulomatoso do tipo *estomatite moriforme*. Notar ainda o mau estado de conservação dos dentes, frequentemente observado nesses pacientes.

Pele e mucosas. Na *pele*, o processo reacional localiza-se na derme, elevando a epiderme e produzindo, macroscopicamente, pequena pápula. A epiderme reage ao estímulo dérmico e prolifera, acentuando o caráter papular da lesão; nas formas extremas de proliferação epidérmica (hiperceratose e acantose), as lesões assumem aspecto verrucoso. Outro achado frequente são ulcerações, em consequência do envolvimento inflamatório progressivo da derme, que leva a perda de vitalidade da epiderme ou do epitélio de revestimento das mucosas. O epitélio necrosa e ulcera; o estágio seguinte do processo pode ser contaminação secundária das lesões, com supuração (Figura 34.75).

As lesões em *mucosas*, secundárias ao comprometimento linfonodal, podem apresentar-se como áreas de necrose que sofrem liquefação, com ou sem participação de neutrófilos.

Linfonodos. Tornam-se amolecidos, transformando-se em massas uni ou multiloculares, que se abrem na pele, deixando sair, aos cortes ou à pressão, substância semifluida, branco-amarelada ou acinzentada, frequentemente de aspecto purulento. Tal material necrótico é rico em *P. brasiliensis*. Lesões necrosantes com liquefação podem ser encontradas em outros órgãos; nos pulmões, provocam escavações semelhantes a cavernas da tuberculose. Áreas de necrose de caseificação podem não ser reabsorvidas, sendo envolvidas por proliferação fibrosa encapsulante (lesão fibro-caseosa), podendo ou não calcificar-se.

Pulmões. Em correspondência com as lesões histológicas, as alterações pulmonares detectadas em exames radiográficos geralmente são intersticiais e/ou alveolares. O exame macroscópico, tal como documentado por estudo radiográfico do tórax, pode revelar aspectos diferentes segundo o estágio da doença. Assim, pode ser encontrada a *forma miliar* ou *micronodular*, caracterizada pela heterogeneidade de dimensão das lesões (Figura 34.76). A confluência e o crescimento dos focos levam ao aparecimento de nódulos (*padrão nodular*). Comprometimento alveolar determina focos de condensação de aspecto broncopneumônico, em geral bilaterais e simétricos, predominando nas regiões peri-hilares, frequentemente comparados a asas de borboleta (*padrão pneumônico* ou *peri-hilar*) (Figura 34.77 A). O padrão cavitário (Figura 34.77 B), mais comum nos campos médios, caracteriza-se por lesões pequenas, irregulares e confluentes. Com a evolução do processo, surgem estrias e faixas densas de fibrose que se dirigem dos hilos para a periferia dos campos pulmonares, geralmente acompanhadas de enfisema pulmonar. Em resumo, as formas morfológica e radiológica clássicas de envolvimento pulmonar caracterizam-se por expansão das regiões hilares e do mediastino e por alterações pulmonares bilaterais que se irradiam do hilo para a periferia. O ápice e as bases tendem a estar preservados, eventualmente mostrando enfisema; alterações pleurais são raras.

Comprometimento pulmonar predominantemente peri-hilar foi interpretado como devido a disseminação do fungo a partir do parênquima pulmonar até os linfonodos regionais pelos linfáticos intersticiais peribrônquicos e perivasculares. Disseminação inicialmente centrípeta determinaria lesões granulomatosas e cicatriciais no interstício e linfonodos; mais tarde, a distorção causada pela fibrose pode determinar inversão do fluxo linfático, agora com disseminação centrífuga do processo, com as lesões irradiando-se dos hilos, ao longo dos brônquios, para o restante dos pulmões. Essa proposta, que encontra apoio em estudos experimentais, explica alguns aspectos até agora pouco claros da evolução da doença nos pulmões, como a aparente ausência de alterações radiológicas pulmonares nas fases mais precoces da micose e a tendência à bilateralidade das lesões, que parecem desenvolver-se a partir dos hilos alargados.

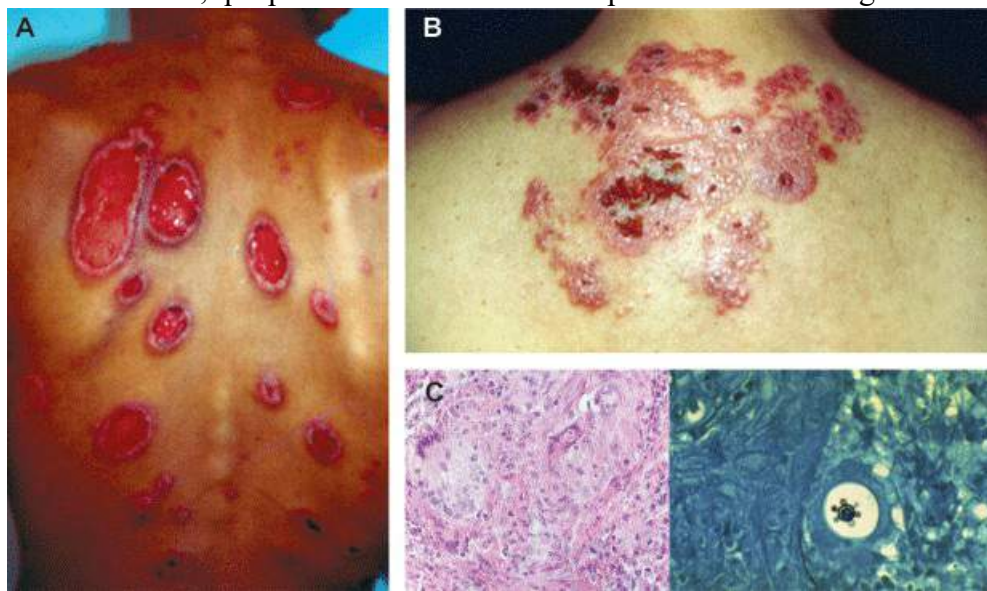



Figura 34.75 Paracoccidioidomicose cutânea. **A.** Lesões ulceradas, de bordas emolduradas e com fundo contendo tecido de granulação. **B.** Placa sarcoídica com erosões recobertas por crostas. **C.** Aspecto histológico da lesão, mostrando inflamação granulomatosa. Notar numerosos fungos livres ou no interior das células gigantes. No *detalhe*, notar o aspecto característico em "roda de leme" do *P. brasiliensis* (coloração de Grocott). (Cortesia do Prof. Antonio Carlos Martins Guedes, Belo Horizonte-MG.)

Lesões pseudotumorais. Seguem o padrão geral observado em outras afecções granulomatosas crônicas. O *paracoccidioma,* também denominado *blastomicoma*, é lesão pseudotumoral de tamanho variável, em geral grande e único no órgão afetado (sistema nervoso central, pulmões, rins etc.); pode haver ou não infecção em outros órgãos ou tecidos. O paracoccidioma é lesão expansiva, compressiva e encapsulada, tal como uma neoplasia. A lesão tem, no centro, áreas extensas de necrose com grande número de fungos, circundadas por áreas mais sólidas, constituídas por reação inflamatória granulomatosa e fibrose. Esse tipo de lesão apresenta crescimento localizado, circunscrito, sem tendência de ser infiltrante. De um lado, o processo leva a fibrose encapsulante e, de outro, torna difícil o acesso de sangue e, consequentemente, das defesas do hospedeiro ou de agentes terapêuticos, facilitando a progressão da necrose e

dificultando a destruição do parasito, com perpetuação do processo. Frequentemente, quer devido a esse aspecto, quer pelos sinais ou sintomas sugestivos de neoplasia, o paracoccidioma é ressecado cirurgicamente.

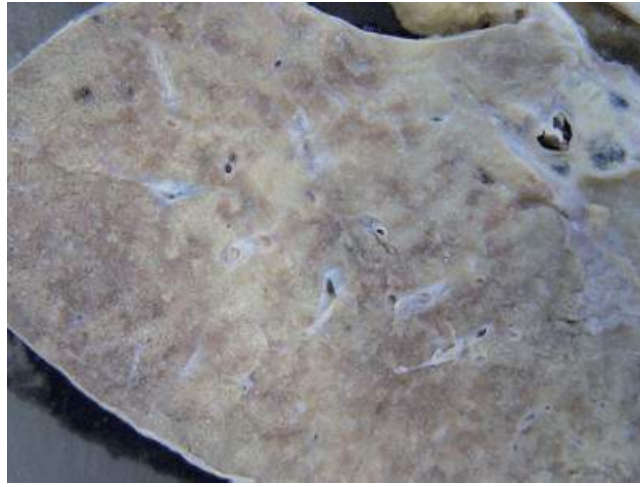



Figura 34.76 Paracoccidioidomicose. Disseminação hematogênica miliar no pulmão.

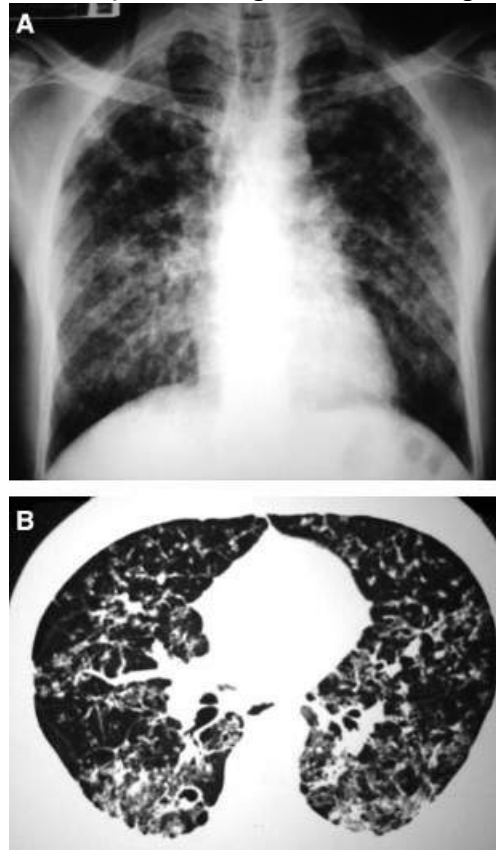



Figura 34.77 Paracoccidioidomicose. **A.** Radiografia do tórax mostra infiltrado intersticial bilateral, predominantemente na região peri-hilar (*padrão em asa de borboleta*). **B.** A correspondente tomografia computadorizada do tórax evidencia infiltrado intersticial com áreas de opacificação em vidro fosco, nódulos, espessamento septal e cavitação à direita.

Em outras formas de paracoccidioidomicose pseudotumoral, o processo inflamatório persistente e de longa evolução, associado a surtos de recrudescência, seguidos por fenômenos reparativos cicatriciais, acaba por criar grandes massas inflamatórias infiltrativas mal delimitadas, causando disfunção significativa do órgão afetado. Exemplo típico é o que ocorre no intestino, na transição ileocecal (Figura 34.78). A paracoccidioidomicose dessa região é, em geral, processo isolado que se desenvolve a partir de focos quiescentes da micose no tecido linfoide, quando da disseminação hematogênica pregressa da infecção. Tais casos podem ser considerados representativos da forma crônica unifocal; o processo inflamatório é exuberante e desmoplásico, formando massa úlcero-infiltrativa que se torna palpável, sugerindo neoplasia.

Figura 34.78 Paracoccidioidomicose. Forma pseudotumoral na região ileocecal.

Relação parasito-hospedeiro | Patogênese

Há vários dados sobre as inter-relações entre o parasito e o hospedeiro na paracoccidioidomicose (Quadro 34.8 e Figura 34.79). Quando entram em contato com o hospedeiro, as formas infectantes do fungo (esporos ou micélios) vindas do ambiente devem ser capazes de vencer as primeiras defesas, para então multiplicarem-se e transformarem-se nas formas leveduriformes, parasitárias. Como já comentado, os hormônios sexuais femininos parecem dificultar essa transformação, protegendo as mulheres contra a doença.

Como na maioria dos processos infecciosos, os fagócitos constituem importante linha de defesa na resistência natural contra o *P. brasiliensis.* A importância da atividade fagocitária ficou bem demonstrada em estudos de evolução da infecção experimental em animais por bloqueio do sistema fagocitário mononuclear. Nesses casos, formam-se extensas lesões necro-exsudativas, com grande número de fungos.

Estudos sobre quimiotaxia *in vitro* de leucócitos circulantes em pacientes com a doença mostram índices adequados de resposta, indicando que os fagócitos são capazes de chegar ao foco infeccioso. Apesar de o *P. brasiliensis* ativar o sistema complemento pela via alternada, os produtos desse sistema (C3a, C5a, C6, C7), reconhecidamente quimiotáticos para neutrófilos, não parecem desempenhar papel importante no afluxo dessas células para as lesões. Além disso, nem produtos produzidos pelo próprio fungo têm mostrado essa capacidade. Entretanto, *in vitro,* demonstrou-se que o próprio fungo é capaz de fixar e ativar o complemento pela via alternativa e que isto resulta em efeito opsonizante, facilitando sua fagocitose por macrófagos. Ao lado disso, componentes do sistema complemento fixam-se aos fungos em lesões teciduais e podem ter efeito lítico sobre os parasitos. No entanto, linhagens isogênicas de camundongos, com e sem deficiência de C5, apresentam a mesma suscetibilidade à infecção experimental pelo fungo, sugerindo papel protetor pouco importante desse componente do sistema complemento.

Quadro 34.8 Defesas do hospedeiro contra o P. brasiliensis
Naturais
Fagócitos
Quimiotaxia
Sistema complemento
Células NK
Resistência e suscetibilidade
Adquiridas
Imunidade humoral
Anticorpos
Complexos imunes
Imunidade celular

O fungo tem parede celular complexa com componentes de natureza polissacarídica, além de proteínas e lipídeos capazes de ativar os fagócitos por meio de receptores de membrana que reconhecem padrões moleculares de patógenos. Verificou-se que os vários componentes da parede do *P. brasiliensis* são capazes de ativar receptores da família *Toll* (TLR4, TLR2 e TLR9), receptores da família das lectinas, como o receptor para manose (MR) e lectina-1, que reconhece β-glicanos, além de

receptores da família das integrinas que interagem com o componente C3b do complemento (CR3). Acredita-se que o *P. brasiliensis*, nos alvéolos pulmonares, interaja inicialmente com macrófagos intra-alveolares, induzindo a liberação de mediadores que atraem neutrófilos ao foco.

Em modelos experimentais, macrófagos alveolares de hospedeiros geneticamente distintos têm grande diferença quanto à expressão de receptores que reconhecem padrões moleculares de patógenos, levando a respostas distintas na produção de citocinas e de óxido nítrico, este último com grande capacidade de inibir o crescimento fúngico. A ativação de macrófagos induz a liberação de citocinas, quimiocinas e mediadores lipídicos que regulam o processo inflamatório inicial dos hospedeiros contra o fungo. A ação conjunta desses mediadores induz alterações no endotélio dos vasos que permitem a adesão e a migração de neutrófilos para o foco da infecção, mediando a resposta inflamatória inicial contra o fungo.

O reconhecimento do fungo pelos mediadores da imunidade inata é fundamental para a contenção inicial do patógeno ou para facilitar o seu crescimento. Os fungos podem penetrar no interstício dos septos alveolares, através de soluções de continuidade do revestimento, junto aos pequenos focos de alveolite. É importante reforçar a possibilidade de o *P. brasiliensis* penetrar ativamente no revestimento epitelial e parasitar células epiteliais, escapando assim das defesas iniciais do hospedeiro e podendo atingir tecidos mais profundos. Nesse processo, a existência de receptores de laminina e de outros componentes da matriz celular no parasito parece ter papel importante. Os mecanismos de adesão à matriz extracelular e a células epiteliais do hospedeiro e de invasão celular, mediados por componentes do fungo (p. ex., antígeno gp43 e outras glicoproteínas), estão sendo mais avaliados e podem estar relacionados com diferenças na virulência de cepas.

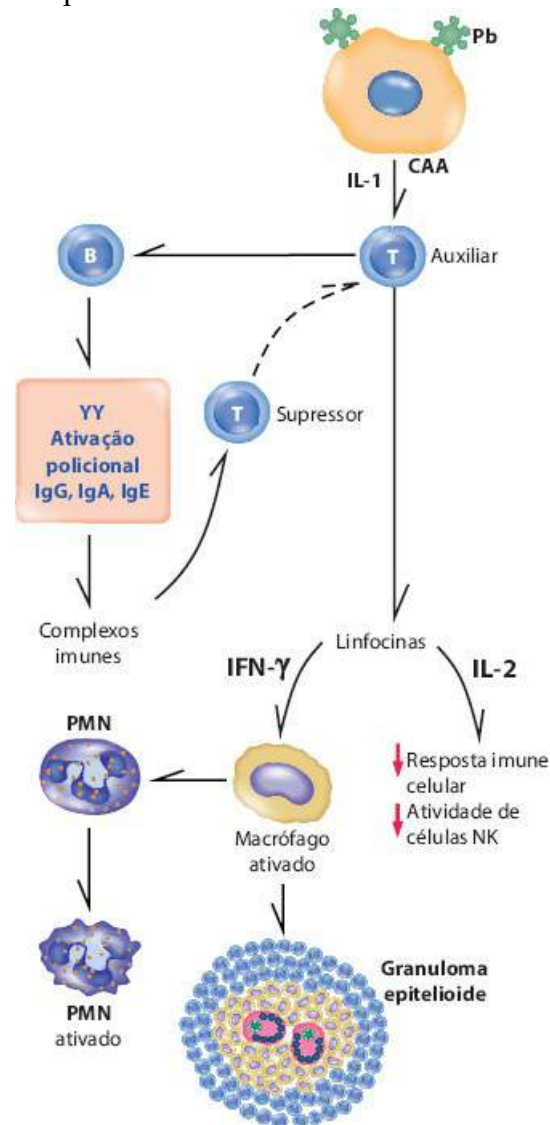



Figura 34.79 Alterações imunitárias e mecanismos de defesa do hospedeiro contra o *P. brasiliensis* (Pb). CAA = célula apresentadora de antígenos; " = redução; YY = imunoglobulinas.

Estudos *in vitro* mostram que células NK (*natural killer*) limitam o crescimento em cultura e a sobrevivência do *P. brasiliensis*, sugerindo papel defensivo dessas células nas fases iniciais da infecção. Nos pacientes, este mecanismo defensivo encontra-se reduzido.

Todos esses mecanismos de defesa estão diretamente ligados ao conceito de resistência e suscetibilidade do hospedeiro em relação ao parasito. A eficiência desses mecanismos, que conferem resistência ou suscetibilidade, são regulados geneticamente, particularmente em modelos experimentais: algumas linhagens de camundongos são resistentes (A/J) à infecção experimental, enquanto outras (B10D2/nSn, B10A e B10D2/oSn) são suscetíveis. A região H-2 não parece influenciar o

padrão de suscetibilidade, já que as linhagens A/J e B10A têm o mesmo haplótipo H-2 e são, respectivamente, resistente e suscetível ao *P. brasiliensis*. Estudos em humanos, ainda preliminares e mais voltados para antígenos de histocompatibilidade classe I, sugerem associação de suscetibilidade com alguns marcadores, como A9 e B13.

A resposta imunitária inata é importante para a contenção inicial do crescimento do fungo, mas também é de fundamental importância para determinar o tipo e a eficiência da resposta imunitária adaptativa que se estabelece em seguida. Durante a fase inicial da infecção, o fungo é também fagocitado por células dentríticas, que podem ou não matar o fungo, dependendo da sua ativação por mediadores inflamatórios locais. Após fagocitar e digerir o fungo, as células dentríticas mudam o seu estado de ativação, migram para os linfonodos de drenagem e apresentam peptídeos do fungo. Esses peptídeos são reconhecidos por linfócitos T por meio de receptores específicos para o fungo; tais linfócitos se diferenciam em células efetoras que podem conter ou não o crescimento fúngico. O grau de ativação das células dendríticas, assim como os mediadores que eles produzem, determinam o padrão de ativação de linfócitos T. Produção elevada de IL-12 induz a diferenciação preferencial de linfócitos Th1, a de IL-4 estimula linfócitos Th2, a de TGF-β associa-se a resposta Th3 ou a expansão de células T regulatórias (Treg) e a de IL-6 + TGF-β induz Th17. As respostas do tipo Th1 e Th17 são consideradas protetoras, enquanto as mediadas por linfócitos Th2 ou Th3 associam-se as formas graves da doença.

Linfócitos T regulatórios (Treg) têm participação importante no controle da resposta imunitária contra o *P. brasiliensis*. Tais células expressam o fator de transcrição Foxp3, que induz e regula a sua atividade supressora, produzem citocinas anti-inflamatórias (IL-10, TGF-β e IL-35) e granzimas e exercem função reguladora tanto da imunidade inata como da adaptativa. Por meio de contato direto (via molécula CTLA4) ou da ação de citocinas, essas células são capazes de inibir processos inflamatórios assim como o desenvolvimento e a função efetora da imunidade celular. Na PCM humana, número elevado de células Treg, com atividade supressora marcante, tem sido descrito nas lesões e no sangue periférico de pacientes com as formas graves da doença, sugerindo que tais células exercem efeito deletério na doença. Em modelos experimentais, verificou-se que a expansão das células Treg é controlada pela expressão de CD28, TLR4, TLR2, dectina-1 e pela enzima indoleamina 2,3-dioxigenase, que cataboliza a quebra do triptofano em mediadores da família das quinureninas, altamente eficientes na indução de células Treg e supressão da imunidade. Os modelos experimentais têm também permitido verificar que as células Treg exercem função tanto protetora como exacerbadora da paracoccidioidomicose (os efeitos dependem do número e da atividade funcional de linfócitos Treg). Assim, o efeito deletério é mediado pela função supressora da imunidade que permite o crescimento descontrolado do patógeno, enquanto a função protetora é mediada pelo controle do processo inflamatório que, quando excessivo, é até mesmo mais danoso do que o próprio crescimento fúngico. A expansão prejudicada de células Treg pode levar a respostas imunitárias descontroladas, inflamação excessiva e lesão tecidual acentuada. Assim, o balanceamento da resposta imunitária é fundamental para que a função imunitária seja suficiente para controlar a proliferação fúngica sem, entretanto, causar lesão tecidual extensa.

Nas micoses profundas, a imunidade celular constitui em geral o principal mecanismo de defesa do hospedeiro contra os fungos. As primeiras evidências de que na paracoccidioidomicose ocorre depressão generalizada da imunidade celular datam da década de 1970. Posteriormente, numerosos estudos confirmaram a correlação entre a gravidade da forma clínica e o grau de imunodepressão.

Os mecanismos responsáveis pela falência de linfócitos T em controlar o estabelecimento e a evolução da doença, mais importantes nas formas graves, não estão ainda totalmente esclarecidos. Com o tratamento, essa deficiência pode ser revertida. Vários fatores e mecanismos têm sido propostos para explicar a imunossupressão, entre eles a síntese excessiva de citocinas anti-inflamatórias, como IL-10 e TGF-β, que têm a propriedade de desativar macrófagos, fagócitos envolvidos na atividade fungicida que controla a carga fúngica tecidual. A síntese não regulada de óxido nítrico (NO), assim como a da enzima indolamina-dioxigenase (IDO), tem também sido implicada na patogênese da imunossupressão. Ambos ou seus produtos levam à eliminação direta ou indireta de linfócitos T. Na verdade, a anergia de linfócitos T deve ser controlada em vários níveis por mecanismos imunorregulatórios dependentes do processo de indução e ativação da resposta imunitária pelo fungo. Além de ativação desbalanceada de populações Th1 (IL-2, IFN-γ), Th2 (IL-4, IL-5, IL-10), Th3 (TGF-β) ou Th17 (IL-17), há indução de apoptose e expressão de moléculas desativadoras da resposta imunitária (como CTLA-4, de ***c****ytotoxic* ***T*** ***l****ymphocyte* ***A****ntigen-4*), que podem explicar a baixa reatividade ou a eficiência da resposta imunitária celular na doença. Por outro lado, estudos recentes, tanto em humanos como em animais de experimentação, mostram função mais complexa para linfócitos T CD8+: podem ser bons produtores de IFN-γ e, portanto, imunoprotetores.

Alguns estudos sugerem que, subjacente ao estado de imunossupressão, ocorre marcada desregulação do padrão de secreção de citocinas: falta ou diminuição considerável da secreção de citocinas do tipo Th1 (IL-2, IL-12, IFN-γ) associada à secreção normal ou aumentada de citocinas Th2/Th3 (IL-10, IL-5, IL-4, TGF-β). Na forma aguda/subaguda da doença, a resposta imunitária falha em controlar a proliferação do fungo devido a profunda depressão da resposta Th1, concomitantemente com resposta Th2 exacerbada. Na forma crônica, menos grave, a infecção é mais bem controlada, desde o início, com resposta Th2 menos pronunciada. De toda forma, em ambas as condições clínicas, em geral observa-se, em biópsias das lesões, predomínio de células produtoras de IL-10 e TGF-β sobre aquelas produtoras de citocinas do tipo Th1, o que possivelmente correlaciona-se com a formação de granulomas menos compactos e com maior número de fungos

aparentemente viáveis ou em gemulação, explicando a incapacidade do hospedeiro de controlar a proliferação do agente.

A resposta imunitária pode ser assim resumida: (1) IFN-γ (por ativação de macrófagos) e IL-12 estão relacionados com resistência do hospedeiro contra o fungo; (2) suscetibilidade ao fungo está associada a IL-4, IL-5, IL-10 e TGF-β, citocinas do tipo Th2 e Th3; (3) supressão da imunidade celular tem sido associada à expansão excessiva de células Treg; (4) outros estudos, entretanto, ainda não revelaram polarização Th1/Th2 nas formas regressivas (de resistência) ou progressiva (de suscetibilidade) da paracoccidioidomicose humana e experimental, indicando que outros mecanismos imunitários devem também ser importantes no controle da doença.

Nos órgãos linfoides de drenagem é onde ocorre a interação entre linfócitos T e B que determina a resposta humoral ao fungo, cuja intensidade reflete a gravidade da doença. Os pacientes apresentam níveis séricos aumentados de anticorpos anti-*P. brasiliensis* dos isótipos IgG, IgE e IgA, demonstrando ativação policlonal do sistema; além disso, os níveis de IgE e IgG são tão mais elevados quanto mais difusa e grave é a forma clínica da doença. Anticorpos anti-*P. brasiliensis*, apesar de não estarem relacionados com imunoproteção, têm grande utilidade no sorodiagnóstico da doença e no monitoramento da evolução e da resposta terapêutica. Até o momento, não há evidências de que anticorpos exerçam papel protetor na micose humana; em modelo experimental, recentemente documentou-se papel protetor de anticorpos dirigidos a uma glicoproteína de 70 kD, considerada também importante antígeno do fungo. O soro de pacientes é capaz de aumentar a capacidade de neutrófilos circulantes de fagocitar o fungo, relacionando-se essa ação com os níveis de anticorpos anti-*P. brasiliensis.* O mesmo fenômeno foi descrito para macrófagos peritoneais de camundongos. Tal atividade foi observada com soro inativado pelo calor (sem complemento), mas é ainda mais intensa com soro fresco. Os resultados sugerem que anticorpos exercem ação opsonizadora, sendo esta potencializada pelo sistema complemento. A importância de opsonização *in vivo* como mecanismo de controle da infecção pelos pacientes não está, entretanto, estabelecida. Em resumo, até o momento, pesquisas tanto clínicas como em animais de experimentação demonstram que a produção de anticorpos tem relação com a gravidade da doença. De um lado, apesar de existirem em alta concentração e terem possibilidade de exercer efeito defensivo na doença, há ainda poucos relatos descrevendo a ação protetora dos anticorpos anti-*P. brasiliensis*. De outro, quanto mais elevado é o nível de anticorpos, mais grave é a doença. Além disso, vários estudos mostram que o predomínio de uma classe ou isótipo de anticorpo anti-*P. brasiliensis* pode indicar o principal mecanismo de ativação de linfócitos T CD4+ que ocorre no hospedeiro. Assim, doença grave, em geral, está associada à síntese de isótipos regulados por linfócitos Th2 (IgE, IgG_1, IgG_{2b} em camundongos e IgE e IgG_4 em humanos), enquanto na doença menos grave predominam isótipos regulados por linfócitos Th1 e sua principal citocina, o IFN-γ (IgG_{2a} em camundongos e IgG_2 em humanos).

Recentemente, detectaram-se imunocomplexos no soro de pacientes com PCM, havendo correlação entre quantidade de complexos, atividade da doença e marcadores de depressão da imunidade celular.

A resposta inflamatória granulomatosa, com formação de granulomas epitelioides, é considerada a forma de reação tecidual mais evoluída e eficaz de defesa biológica contra microrganismos invasores (ver Capítulo 4). Várias evidências, diretas e indiretas, parecem indicar que o granuloma associado ao *P. brasiliensis* está intimamente relacionado com a resposta imunitária do hospedeiro. Assim, o granuloma paracoccidióidico representaria resposta tecidual específica contra antígenos do *P. brasiliensis,* visando destruí-lo, bloqueá-lo ou circunscrevê-lo, impedindo sua multiplicação. Essa reação granulomatosa seria ligada predominantemente à imunidade celular, podendo ser classificada como uma reação de hipersensibilidade do tipo IV (Th1), granulomatosa.

Antígenos do *P. brasiliensis* estimulam o aparecimento de linfócitos T sensibilizados, que afluem e concentram-se no sítio inflamatório e sintetizam e liberam diferentes citocinas (mediadoras dos fenômenos de hipersensibilidade retardada) que determinam, entre outros fenômenos: (a) edema e vasodilatação local (fatores inflamatórios); (b) quimiotaxia para leucócitos, especialmente monócitos e linfócitos (fatore**s** quimiotáticos); (c) inibição da migração macrofágica, com fixação das células no foco inflamatório; (d) ativação de macrófagos e sua diferenciação e maturação em células epitelioides (IL-1, IFN-γ, fatores ativadores de macrófagos); (e) ativação de fibroblastos, com aumento na síntese de colágeno (fatores estimuladores de fibroblastos); (f) multiplicação local de linfócitos (fatores de ativação e proliferação celular, IL-2, IL-15). Citocinas ampliam a capacidade local de defesa e medeiam a formação de todos os elementos principais da resposta granulomatosa epitelioide: (1) acúmulo local de macrófagos ativados, diferenciados, transformados em células epitelioides; (2) fusão de macrófagos, com formação de células gigantes multinucleadas; (3) fibrose e infiltrado linfomonocitário. Essa resposta tecidual engloba o agente etiológico que, no interior do granuloma, pode ser encontrado no espaço intercelular ou no citoplasma de macrófagos. A reação inflamatória pode ser eficiente e destruir o agente, com progressiva cicatrização do processo; se a inflamação não consegue impedir ou controlar a multiplicação do fungo, o agente e/ou seus antígenos persistem em grande quantidade nas lesões. Os parasitos podem ficar limitados ao centro do granuloma ou podem vencer a barreira inflamatória e difundir-se para os tecidos vizinhos, formando novos focos e ampliando a lesão.

As evidências diretas de que o granuloma paracoccidióidico está relacionado com a reação imunitária do hospedeiro provêm de dados da infecção humana e experimental. Em humanos, Fava Netto foi quem primeiro chamou a atenção para esse fato, quando classificou as formas clínicas da doença em dois grupos distintos, tendo, como um dos critérios, a resposta imunitária do paciente: (1) forma benigna, localizada, com manutenção da capacidade de resposta imunitária mediada por

células e quadro histológico correspondente a granuloma epitelioide compacto, com poucos fungos; (2) forma maligna, disseminada, anérgica, com inflamação pouco granulomatosa, tendendo a ser inespecífica, exsudativa, com áreas extensas de necrose e grande número de fungos, em ativa multiplicação.

Estudos em modelos experimentais, utilizando camundongos suscetíveis ou resistentes ou com genes da resposta imunitária inativados ou nocauteados, mostram a contribuição do padrão da resposta imunitária na organização dos granulomas: (a) resposta Th1 privilegia lesões organizadas contendo poucos fungos; (b) algumas citocinas da resposta Th2, como IL-10 mas não IL-4, favorecem a má organização das lesões, permitindo franca proliferação dos fungos (Figura 34.80). Camundongos deficientes nos genes de IFN-γ, IL-12 e receptor de TNF-α apresentam doença grave, disseminada, levando a morte precoce dos animais. As lesões inflamatórias são mal estruturadas e contêm grande número de fungos em ativo brotamento. Ao contrário, deficiência do gene que codifica IL-10 (citocina Th2) associa-se a doença menos grave, regressiva, com lesões pequenas, organizadas, contendo número reduzido de fungos. A função de IL-4 varia de acordo com o patrimônio genético do hospedeiro, podendo levar a doença mais ou menos grave. Esse dado demonstra que o paradigma Th1/Th2 não explica totalmente os mecanimos imunorregulatórios na PCM. Realmente, a descrição recente da função de linfócitos Th17, que controlam a migração e a atividade fungicida de neutrófilos, assim como da subpopulação de linfócitos Treg, que regula a expansão e a função da resposta imunitária, trazem novos subsídios para a compreensão da imunopatogenia da paracoccidioidomicose. A Figura 34.81 mostra a estrutura das lesões pulmonares de camundongos sem os genes de IL-12 e IL-4 e seus respectivos controles, corroborando o conceito de regulação da lesão granulomatosa pelo padrão de resposta imunitária desenvolvida pelo hospedeiro.

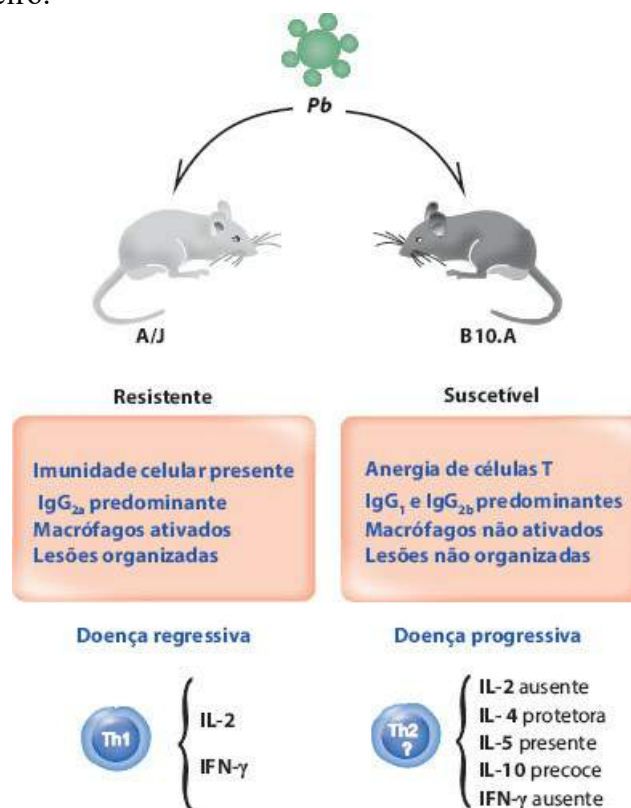



Figura 34.80 Imunidade adaptativa no modelo murino de paracoccidioidomicose.

As duas formas da micose têm sido classificadas nos polos hiperérgico (positivo) e anérgico (negativo) da doença. Esses dois polos reacionais foram reproduzidos experimentalmente no modelo de *inoculação intratesticular* do fungo em *hamsters*, nos quais se observou nítida correlação inicial entre doença localizada, integridade da resposta imunitária mediada por células e granulomas compactos com poucos fungos, com posterior imunodepressão grave, sistematização da doença e granulomas frouxos e ricos, com fungos em intensa multiplicação. O mesmo padrão de correlação tem sido documentado na infecção experimental de camundongos normais e atímicos; os animais atímicos apresentam alta mortalidade, em contraposição com os animais com sistema T intacto.

Como esse conjunto de dados aponta para o importante papel da imunidade celular na defesa contra o fungo, tem-se tentado utilizar agentes imunoestimulantes, predominantemente de linfócitos T, na infecção experimental e humana. Em *hamsters* tratados com levamisol, os resultados indicam restauração e manutenção parcial da resposta imunitária mediada por células, com evolução benigna da doença. Em camundongos, tratamento com IFN-γ ativa macrófagos alveolares e protege o hospedeiro contra o parasito. Em humanos, há tentativa de tratamento com β-1,3 glicana, como imunoestimulante, em associação com medicamento antifúngico. Esse polissacarídeo liga-se a lectinas, um dos receptores de imunidade inata de macrófagos que reconhecem estruturas conservadas de patógenos, podendo exercer efeito adjuvante por induzir moléculas coestimulatórias necessárias para ativação da resposta imunitária. Esses estudos pioneiros sobre a imunoterapia na

paracoccidioidomicose abrem a perspectiva de ampliar o arsenal terapêutico contra o fungo, modificando o padrão de resposta imunitária do próprio hospedeiro, tornando-o mais efetivo.

Para finalizar, devem-se enfatizar outros aspectos da relação parasito-hospedeiro na doença: (1) é bem estabelecido que as cepas do *P. brasiliensis* variam na sua virulência, fato que talvez possa ser uma das explicações para o encontro de tipos distintos da doença em uma mesma população ou em populações diferentes: formas mais localizadas produzidas por cepas menos virulentas e vice-versa; (2) diferentes regiões de um mesmo país ou da América Latina apresentam frequências distintas das formas clínicas da doença, predominando ora a forma pulmonar isolada, ora a disseminada juvenil. Esse achado pode ser interpretado como variação do agente ou de fatores ambientais e/ou do indivíduo (genéticos). É importante lembrar ainda que a paracoccidioidomicose afeta predominantemente a população rural da América Latina, que apresenta, em geral, baixa condição socioeconômica, deficiências nutricionais, alcoolismo crônico e tabagismo intenso. Essas condições preexistentes na população de risco são, com certeza, importantes no aparecimento e na evolução da doença.

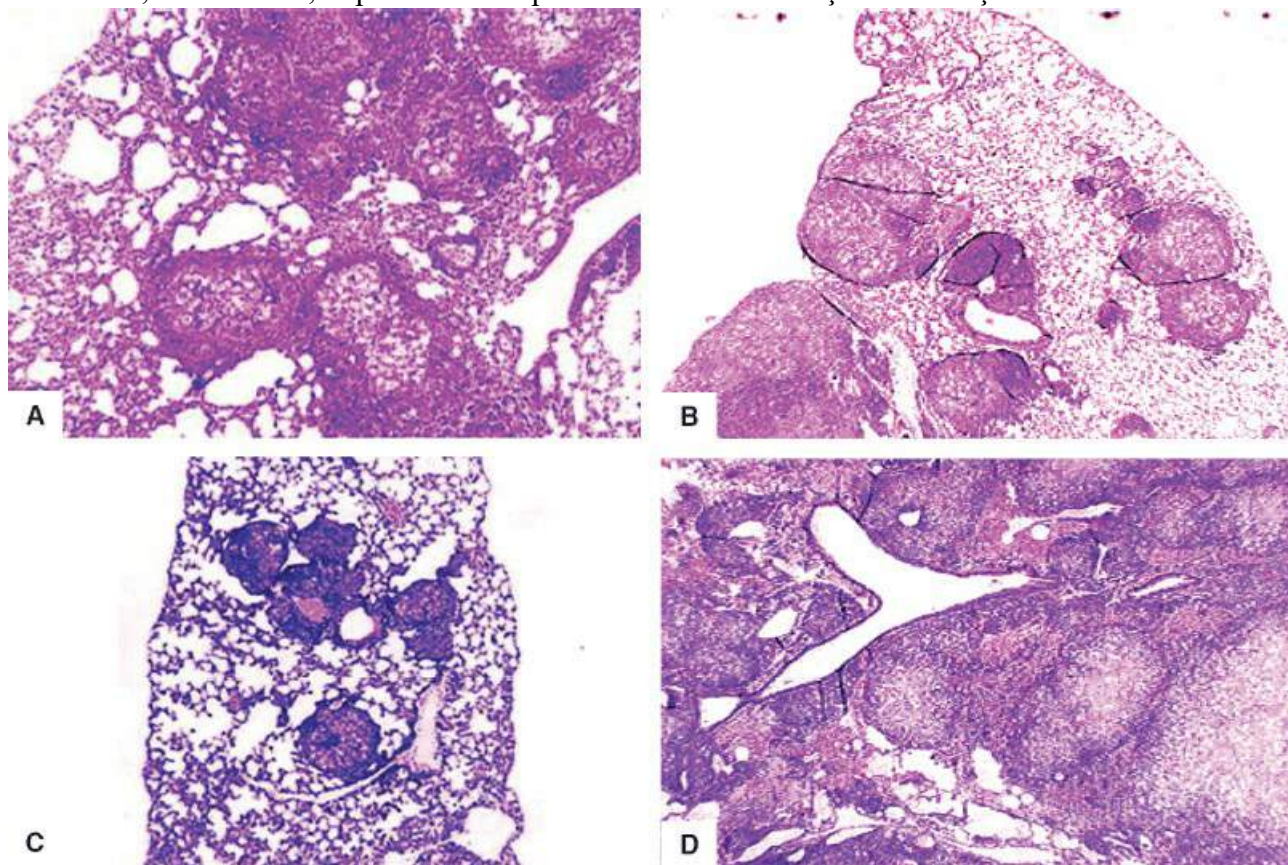



Figura 34.81 Paracoccidioidomicose. **A**e **B.** Lesões granulomatosas pulmonares em animais selvagens. **C.**Animal *knock-out* para IL-10, mostrando granulomas menores, mais organizados e com menor carga fúngica. **D.** Animal *knock-out* para IL-12, com granulomas maiores, confluentes, contendo numerosos fungos.

Malária

Carlos Eduardo Tosta ■ Maria Imaculada Muniz-Junqueira

A malária é a mais disseminada e letal das doenças parasitárias endêmicas em todo o mundo. É tão letal que pode matar em horas, e tão prevalente que, em algumas regiões endêmicas, é difícil encontrar uma criança que não tenha adoecido de malária já no primeiro ano de vida. Segundo dados da Organização Mundial da Saúde (2013), cerca de 3,4 bilhões de pessoas vivem em áreas de risco de transmissão da doença, compreendendo 104 países, sendo que entre 350 e 500 milhões de pessoas são acometidas pela doença a cada ano, o que resulta em quase um milhão de mortes anuais. Os países da África tropical e do Sudeste Asiático respondem por cerca de 80% dos casos clínicos, 90% dos casos de portadores e pela grande maioria dos casos letais. Mais da metade dos casos de malária nas Américas se concentra no Brasil, sendo que mais de 240 mil casos foram notificados no Brasil em 2012, com predomínio da infecção pelo *Plasmodium vivax*, e a quase totalidade foi proveniente da área conhecida como Amazônia legal, que inclui os estados do Amazonas, Pará, Acre, Roraima, Amapá, Rondônia, Tocantins, Mato Grosso e Maranhão.

Dezenas de espécies de plasmódios são capazes de infectar uma ampla faixa de espécies animais, como répteis, aves e mamíferos. Cinco espécies podem infectar humanos: *Plasmodium falciparum*, *P. vivax*, *P. malariae*, *P. ovale e P. knowlesi*, sendo as duas primeiras responsáveis por cerca de 95% de todos os casos. A infecção pelo *P. falciparum* pode acometer vários órgãos e é a que tem maior letalidade.

A transmissão da malária ocorre pela picada de mosquitos do gênero *Anopheles* (mais de 46 espécies transmissoras), considerados os únicos vetores dos casos humanos. Menos frequentemente, a infecção é transmitida por transfusão de sangue,

utilização de seringas contaminadas ou de mãe para filho por via transplacentária.

A grande maioria das mortes por malária ocorre nos casos de infecção pelo *P. falciparum*. A característica mais importante desta espécie é o sequestro de hemácias parasitadas na microcirculação, com aderência dos eritrócitos infectados a outros eritrócitos infectados ou não e ao endotélio vascular, ocasionando uma doença sistêmica capaz de causar morte por edema pulmonar, insuficiência renal aguda, acidose metabólica, insuficiência circulatória ou coma e, em crianças de áreas de intensa transmissão, anemia grave. Casos graves e letais ocasionados por *Plasmodium vivax* também têm sido descritos, e a possibilidade de aderência de eritrócitos parasitados ao endotélio vascular tem sido considerada também nesta espécie. O entendimento da natureza dos processos patológicos que ocorrem na malária permite melhor compreensão da patogênese e da evolução da doença, contribuindo, assim, para a redução de sua morbiletalidade.

Em geral, a doença se manifesta por febre alta, calafrios, sudorese, dores musculares, fraqueza e mal-estar geral e, se não adequadamente tratada, pode evoluir com anemia grave, acometimento de vários órgãos e morte. As manifestações clínicas e patológicas resultam, em grande parte, da multiplicação do plasmódio no interior dos eritrócitos. A cada 48 a 72 horas, os eritrócitos infectados se rompem e eliminam na circulação milhões de parasitos e seus produtos, causando quadro de febre, calafrio e anemia, característico da doença, além de ativar o sistema imunitário. O quadro clínico varia com a espécie do plasmódio, mas é influenciado também pelo grau de imunidade do hospedeiro e pelo tempo de evolução da infecção. Habitantes de áreas de alta transmissão da doença, como em algumas regiões da África, desenvolvem certo tipo de imunidade que os protege contra as manifestações clinicopatológicas mais graves da malária, embora continuem apresentando plasmódios na circulação e sujeitos a reinfecções. Quando o diagnóstico da malária ocorre precocemente e o tratamento é instituído corretamente, a doença costuma ter curso benigno e evoluir sem complicações. Entretanto, tratamento retardado ou inadequado aumenta o risco de evolução desfavorável.

Ciclo vital do plasmódio

Mais do que qualquer outro agente infeccioso, o plasmódio caracteriza-se por notável complexidade biológica. No mosquito, apresenta um ciclo de divisão sexuada, ou esporogônica, e, no hospedeiro humano, dois ciclos de divisão assexuada, ou esquizogônica, um nas células hepáticas e outro nos eritrócitos. Desse modo, são originadas 10 formas evolutivas distintas em humanos e cinco no mosquito, com diferentes características biológicas e antigênicas, além de diverso potencial patogênico. O conhecimento do ciclo vital do plasmódio é essencial para o correto diagnóstico da infecção e para o entendimento das características clínicas, patológicas e imunológicas da doença e para a orientação das intervenções terapêuticas.

Como mostra a Figura 34.82, a fêmea do *Anopheles*, ao picar humanos para sugar o sangue necessário para a maturação de seus ovos, introduz na circulação algumas dezenas ou centenas de *esporozoítos* que, em um período de 30 a 60 minutos, alcançam o fígado e penetram nos hepatócitos, onde se multiplicam. Após seis a 16 dias, dependendo da espécie de plasmódio, os hepatócitos infectados se rompem e cada um libera milhares de *merozoítos* na circulação. Nas infecções pelo *P. vivax* e pelo *P. ovale*, os esporozoítos, após penetrarem nos hepatócitos, podem originar formas capazes de permanecer quiescentes ("adormecidas") por tempo prolongado no órgão – os *hipnozoítos* – responsáveis pelas recaídas tardias da doença.

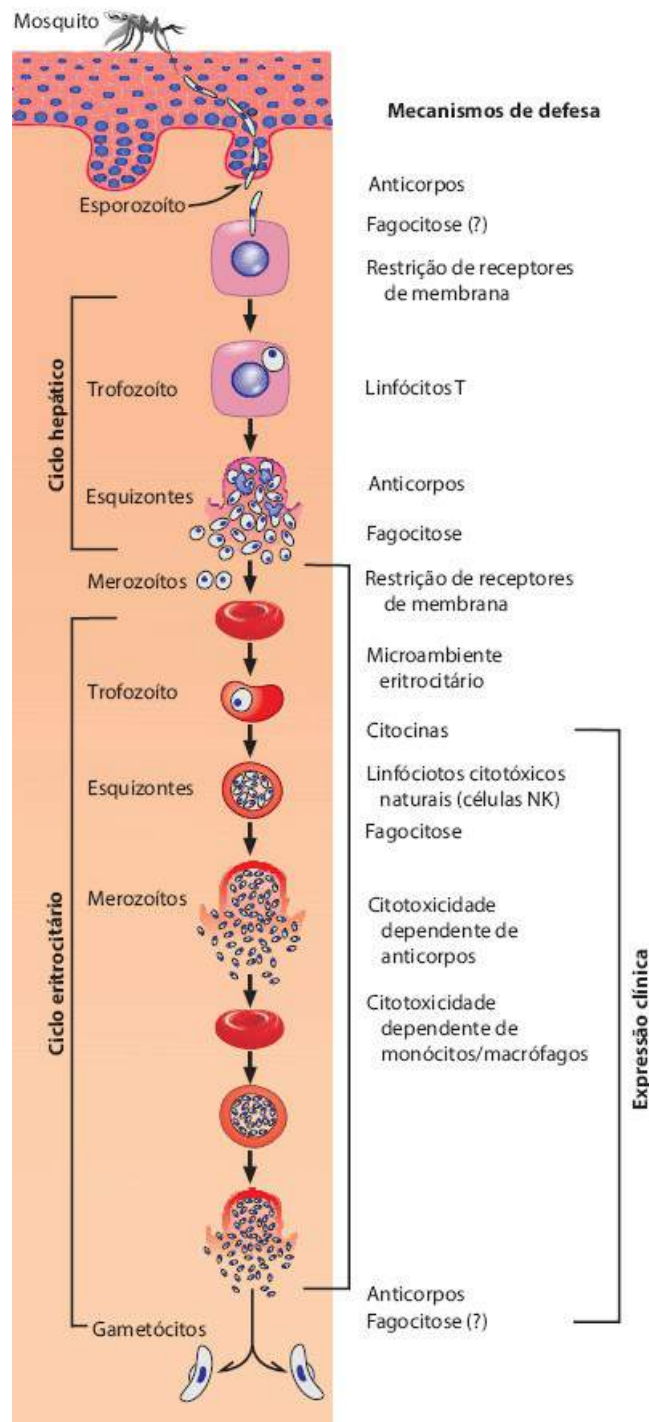



Figura 34.82 Ciclo vital do plasmódio no hospedeiro vertebrado e mecanismos de defesa.

Os merozoítos liberados no fígado penetram nos eritrócitos por meio de receptores de membrana, transformam-se em *trofozoítos* e sofrem divisão esquizogônica, dando origem aos *esquizontes* e estes aos *merozoítos*. Após 48 a 72 horas, a esquizogonia se completa, os eritrócitos se rompem e são lançados na circulação milhões de merozoítos que irão penetrar em novos eritrócitos, reiniciar o ciclo e expandir a população parasitária. Depois de alguns ciclos esquizogônicos eritrocitários, aparecem na circulação gametócitos femininos e masculinos que, ao serem ingeridos pelo mosquito durante o repasto sanguíneo, transformam-se em gametas, que se fertilizam e dão origem aos oocinetos, estes aos oocistos, dos quais se originam os esporozoítos que migram para as glândulas salivares do mosquito e, a partir daí, são inoculados no hospedeiro vertebrado no momento da nova picada. O ciclo do plasmódio no mosquito, da ingestão dos gametócitos à formação dos esporozoítos, dura de 10 a 14 dias, dependendo da espécie do plasmódio e do mosquito.

Interação parasito-hospedeiro | Resposta imunitária

A imunidade antimalárica é de lenta aquisição, necessitando de numerosas infecções; é somente parcialmente efetiva, pois não impede reinfecções; não é estéril, já que não é capaz de eliminar o parasito; é de curta duração, necessitando de reforços frequentes com o plasmódio por meio de reinfecções; e é específica para cada espécie, variante geográfica, isolado e estágio do ciclo de vida do parasito. Em áreas de intensa transmissão, as crianças tornam-se resistentes às formas graves da infecção em torno do quinto ano de vida, porém permanecem suscetíveis a episódios de malária febril não grave até o final da

infância e início da adolescência, quando há transição para um estado de resistência à sintomatologia da doença (imunidade parcial); adultos muito raramente apresentam malária clínica (premunição). Em contrapartida, em áreas de média ou baixa transmissão, como nas Américas, a suscetibilidade é universal.

O desenvolvimento de imunidade capaz de proteger contra as formas graves da doença é mais rápido, ocorrendo após apenas alguns episódios de infecção, porém a imunidade contra manifestações da doença demora anos. Embora a resistência às manifestações clínicas se desenvolva com a exposição cumulativa, a resistência à infecção raramente é alcançada, de modo que adultos que vivem em regiões altamente endêmicas apresentam frequentemente infecção assintomática com parasitos presentes no sangue circulante, mas sem manifestações clínicas, caracterizando um estado de adaptação parasito-hospedeiro.

Diferentes fatores concorrem para limitar ou impedir o crescimento do parasito no organismo humano. As duas formas extracelulares (esporozoítos e merozoítos), antes de infectarem as células-alvo, hepatócitos e eritrócitos, respectivamente, podem sofrer fagocitose por macrófagos, principalmente no local da picada ou ao atravessarem o baço e o fígado. Assim como acontece com outros agentes infecciosos, o plasmódio utiliza receptores específicos de membrana para invadir as células do hospedeiro. Esta característica dificulta ou impede a transmissão do parasito entre diferentes espécies (p. ex., plasmódios de humanos infectam algumas espécies de primatas, mas não infectam camundongos e vice-versa), ao mesmo tempo que funciona como elemento de seleção do tipo de célula infectada (p. ex., esporozoítos infectam hepatócitos e merozoítos, somente eritrócitos).

A ausência de receptores constitui, portanto, um fator de resistência. Merozoítos do *P. vivax* utilizam como receptor para penetrar nos eritrócitos uma molécula associada ao antígeno Fy do grupo sanguíneo Duffy. Assim, indivíduos da raça negra, cujos eritrócitos não expressam antígeno Fy, são geneticamente resistentes a essa espécie de plasmódio. O receptor para merozoítos do *P. falciparum* está associado às glicoforinas A e C da membrana de eritrócitos. Condições existentes no interior do eritrócito, como concentrações de sódio, ATP e desidrogenase da glicose-6-fosfato, podem dificultar o desenvolvimento intraeritrocitário do plasmódio. O principal nutriente do plasmódio durante a fase eritrocitária é a hemoglobina (HbA). A hemoglobina fetal (HbF) e as patológicas (HbS, HbC e HbE) funcionam como fatores de resistência por restringirem o crescimento do plasmódio no interior dos eritrócitos. Em esporozoítos, a proteína circunsporozoítica e a proteína de aderência relacionada à trombospondina (TRAP) reconhecem proteoglicanos na superfície de hepatócitos.

Os mecanismos de defesa contra esporozoítos dependem particularmente de alta concentração de anticorpos, particularmente antiesporozoítos, e da fagocitose pelos macrófagos. A defesa contra as formas hepáticas ocorre principalmente pela ação citotóxica dos linfócitos T CD8+ e pelo IFN-γ.

Os antígenos constituintes do plasmódio e os formados em consequência de seu metabolismo, que são liberados sobretudo após a ruptura dos eritrócitos ao fim de cada esquizogonia, causam intensa ativação do sistema imunitário. É no baço que as condições para a ativação imunitária são mais adequadas: aí se concentram uma enorme quantidade de eritrócitos parasitados, a principal fonte de antígenos, e um importante contingente de linfócitos T e B e de células apresentadoras de antígenos, como macrófagos e células dendríticas. Durante a infecção, todos os componentes do sistema imunitário são intensamente ativados. Os macrófagos e as células dentríticas, estimuladas pelos plasmódios e seus antígenos, produzem citocinas, como TNF-α e IL-12. Esta última estimula a produção de IFN-γ por células citotóxicas naturais (NK), como também contribui para a ativação de linfócitos T CD4+. Por ação de TNF-α, IFN-γ e imunocomplexos, os macrófagos produzem substâncias que até então não produziam ou passam a produzi-las em maior quantidade, aí incluindo enzimas, citocinas e radicais livres de oxigênio (peróxido de hidrogênio) e nitrogênio (óxido nítrico). Uma vez ativados por antígenos do plasmódio, linfócitos T produzem grande variedade e quantidade de citocinas, enquanto linfócitos B se diferenciam em plasmócitos e produzem anticorpos contra diferentes antígenos do plasmódio.

Ativação do sistema imunitário durante a infecção concorre para controlar a multiplicação dos parasitos e, em algumas circunstâncias, para reduzir as manifestações da doença. Apesar de conhecida uma variedade de respostas imunitárias desencadeadas pelas formas eritrocitárias do plasmódio, ainda não se dispõe de informações seguras sobre quais efetivamente protegem contra a infecção. Há evidências de que a imunidade depende da integridade da população de linfócitos T, de anticorpos capazes de aumentar a fagocitose e dificultar a entrada dos merozoítos nos eritrócitos e da atuação das células dendríticas e dos macrófagos como indutores da resposta imunitária. No entanto, é necessário destacar que a hiperativação desses mecanismos defensivos é que leva ao desenvolvimento das formas graves da doença.

A quase totalidade dos habitantes em áreas de média ou alta transmissão da doença refere múltiplos episódios de infecção. Entretanto, a prevalência da malária decresce à medida que aumenta a faixa etária, coincidentemente com maior número de contatos prévios com o agente infeccioso e o consequente desenvolvimento de imunidade. Para que os moradores de área endêmica adquiram imunidade antimalárica, há necessidade de contatos frequentes com o plasmódio durante vários anos (cerca de sete anos em área de média transmissão no Brasil). Outra característica da imunidade antimalárica é sua baixa efetividade, no sentido de evitar reinfecções embora concorra para abrandar ou mesmo extinguir as manifestações clínicas da doença. Quais as razões dessa baixa efetividade? Um dos fatores é o alto grau de polimorfismo antigênico do plasmódio, isto é, a existência, na natureza, de variantes antigenicamente distintas do parasito, resultantes do intercruzamento de gametócitos de diferentes origens, capazes de induzir respostas do sistema imunitário com diferentes especificidades. A resposta do

sistema imunitário contra uma variante não atua necessariamente contra outra variante, ou seja, pode não haver proteção cruzada. Outro fator que agrega complexidade à diversidade do plasmódio é a seleção de variantes antigênicas induzida pela própria resposta imunitária. Ao lado disso, a imunodeficiência causada pelo plasmódio dificulta o desenvolvimento de resposta imunitária efetiva.

A imunodeficiência associada à infecção malárica manifesta-se por aumento da suscetibilidade a alguns agentes infecciosos, agravamento das manifestações clínicas de condições patológicas concomitantes, redução da resposta a determinadas vacinas e facilitação do desenvolvimento de tumores, como o linfoma de Burkitt. As causas desse quadro não estão ainda completamente estabelecidas. É possível que a hiperativação do sistema imunitário induzida pelo plasmódio seja de tal ordem que cause desregulação da resposta, a ponto de levar à imunodeficiência. Uma das consequências desse estado seria o comprometimento da própria resposta imunitária contra o plasmódio, concorrendo assim para a pouca eficiência da imunidade antimalárica.

Comprometimento de órgãos e sistemas

Fígado

Alguns minutos após a picada do mosquito infectado, os esporozoítos que tiveram acesso aos capilares da derme alcançam o fígado e penetram nos hepatócitos, nos quais sofrem diferenciação que culmina com a esquizogonia e a formação de milhares de merozoítos que são liberados na circulação após a ruptura das células hepáticas. No entanto, como o número de hepatócitos destruídos é relativamente pequeno, a esquizogonia hepática não tem expressão clinicopatológica.

Comprometimento hepático pode ocorrer após o ciclo hepático do plasmódio, ou seja, durante a fase eritrocitária, e se manifesta por alterações de marcadores bioquímicos e hepatomegalia moderada e dolorosa, principalmente em crianças e em indivíduos não imunes infectados pelo *P. falciparum*. O hiperparasitismo que acontece nos casos de malária grave causa acúmulo de eritrócitos parasitados nos sinusoides hepáticos, seguido por fagocitose de parasitos e pigmento malárico (hemozoína) pelas células de Kupffer. Esses fatores e a consequente hipertrofia e hiperplasia das células de Kupffer podem levar a retardo da circulação local, hipóxia, degeneração dos hepatócitos e necrose centrolobular, além de congestão do órgão e hepatomegalia.

Na fase aguda pode haver hiperbilirrubinemia secundária à hemólise intravascular dos eritrócitos parasitados, à disfunção hepática e, ocasionalmente, também à hemólise decorrente de coagulação intravascular disseminada. Pode haver ainda anormalidades na coagulação sanguínea, possivelmente pela produção insuficiente de fatores de coagulação pelos hepatócitos, hipoalbuminemia e depuração deficiente de muitas substâncias, como alanina, lactato e substâncias antimaláricas pelo fígado.

Macroscopicamente, o fígado pode ter volume aumentado e apresentar coloração castanho-escura, quase negra, devido à retenção de hemozoína nas células sinusoidais (Figura 34.83 A e B). Ao microscópio, o órgão apresenta infiltrado mononuclear periportal (Figura 34.83 C), hipertrofia e hiperplasia das células de Kupffer, que aparecem carregadas de pigmento malárico (Figura 34.83 D e E), e restos de parasitos fagocitados. O aumento dos níveis séricos de bilirrubinas totais mostra relação direta com a hiperplasia das células de Kupffer carregadas de hemozoína, inflamação nos espaços portais e congestão sinusoidal.

As trabéculas hepáticas podem apresentar desarranjo estrutural, enquanto os hepatócitos mostram discreto edema, degeneração e necrose centrolobular. É possível que mediadores adrenérgicos atuem na gênese da necrose mediante vasoconstrição, já que a simpatectomia em animais de experimentação previne seu aparecimento. Nos casos de malária com parasitemia baixa ou moderada, as lesões dos hepatócitos são discretas e menos frequentes.

A malária não causa hepatopatia fibrosante (fibrose ou cirrose), embora em algumas regiões de alta transmissão da doença, especialmente a associada ao *P. falciparum*, tenha sido descrito aumento do tecido conjuntivo nos espaços portais, mas sem comprometimento do estroma intralobular nem subversão da arquitetura lobular.

Baço

O baço desempenha muitas funções importantes durante a infecção malárica. Antes de tudo, é o principal órgão de retirada da circulação de eritrócitos alterados durante o curso da doença, tanto os infectados quanto os não infectados pelo plasmódio, além de parasitos livres. Funciona ainda como local privilegiado de indução da resposta imunitária por macrófagos e células dendríticas e de ativação de linfócitos B e T. Indivíduos esplenectomizados que adquirem malária apresentam tendência a desenvolver parasitemia mais elevada devido à deficiente retirada da circulação dos eritrócitos parasitados. Contudo, existem relatos de evolução normal da malária em indivíduos esplenectomizados, o que indica que as funções do baço podem ser compensadas por outros órgãos, principalmente o fígado. De modo interessante, a esplenectomia protege camundongos infectados com *P. berghei* do desenvolvimento de malária cerebral, o mesmo ocorrendo quando os animais são depletados de linfócitos T CD4+ e CD8+, o que indica que tais células contribuem para o comprometimento do sistema nervoso na malária e que elas são estimuladas no baço. Assim, o órgão está envolvido tanto em mecanismos protetores como agressores na malária.

O baço é um dos órgãos mais frequente e precocemente acometidos na infecção pelo plasmódio. Na fase aguda, está moderadamente aumentado de volume, pesa 500 a 600 g, é mole, friável e sujeito a ruptura, até mesmo por pequenos

traumatismos. A cápsula é tensa, o parênquima abundante, difluente, vermelho-escuro até quase negro, conforme a intensidade da congestão e a quantidade de hemozoína retida. Histologicamente, apresenta hiperplasia de linfócitos na polpa branca e acentuada desorganização da arquitetura. Os macrófagos da polpa vermelha estão aumentados em número e tamanho; apresentam intensa atividade fagocitária, evidenciada pela presença, no citoplasma, de eritrócitos parasitados e não parasitados, parasitos livres, hemozoína e restos celulares. Hemozoína pode ser evidenciada também nos eritrócitos parasitados e nos neutrófilos (Figura 34.84).

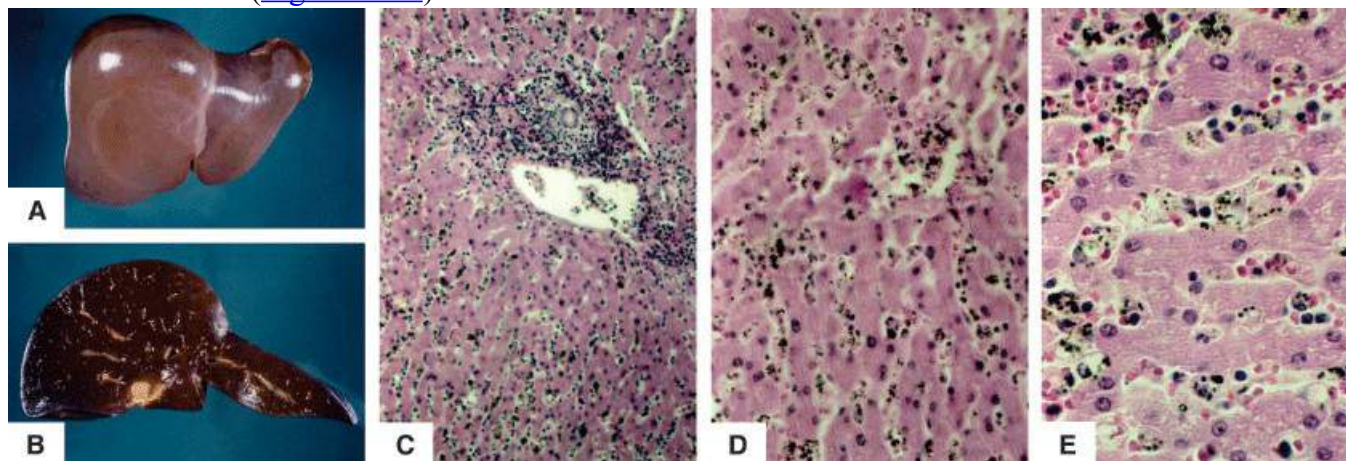



Figura 34.83 Fígado na malária pelo *P. falciparum.* **A**e **B.** Aspecto macroscópico, mostrando órgão com coloração castanho-escura. **C.** Intenso infiltrado mononuclear periportal. **D**e **E.** Células de Kupffer abarrotadas de pigmento malárico e restos de parasitos. (Cortesia da Profa. Fabiana Pirani Carneiro, Brasília-DF.)

Em infecções repetidas, como ocorre em áreas de alta transmissão na África, o baço pode alcançar grandes dimensões e peso (4.000 a 6.000 g) e apresentar consistência dura ou lenhosa e coloração escura. Microscopicamente, evidencia-se hipotrofia da polpa branca, com folículos linfoides geralmente depletados ou transformados em blocos hialinos. Na polpa vermelha, há hiperplasia de macrófagos seguida de neoformação conjuntiva, que acaba por transformar os cordões de Billroth em traves fibrosas, com acúmulo de hemozoína e hemossiderina. Tudo isso causa modificações estruturais com dilatação dos seios venosos, podendo o órgão adquirir aspecto angiomatoide. Além de se acumular nos macrófagos, a hemozoína localiza-se também nas trabéculas, podendo, por causa do bloqueio das vias linfáticas, levar à formação de cistos linfáticos. Infarto e periesplenite podem ocorrer durante a infecção e, em consequência, o baço pode aderir à parede abdominal, ao diafragma ou aos órgãos vizinhos.

Pulmões

Na infecção aguda tanto pelo *P. falciparum* quanto pelo *P. vivax*, podem surgir manifestações respiratórias, desde tosse, estertores e broncoespasmo, até quadro grave e, não raro, fatal, de edema pulmonar. Nesses casos, ocorre acentuado aumento do peso dos pulmões, que se apresentam congestos, edemaciados e, por vezes, com hemorragia. Microscopicamente, predomina o edema alveolar e intersticial, observando-se também congestão, espessamento dos septos alveolares, com eritrócitos parasitados e macrófagos contendo hemozoína, áreas focais de hemorragia intra-alveolar e membranas hialinas. O endotélio das arteríolas e capilares apresenta-se edemaciado, o que causa redução da luz capilar. Macrófagos contendo pigmento malárico acumulam-se nos vasos e no interstício. Eritrócitos parasitados podem ser encontrados aderidos ao endotélio capilar. Frequentemente, macrófagos e neutrófilos ativados são encontrados nos vasos e, provavelmente, desempenham papel na patogênese do acometimento pulmonar por meio da produção de citocinas. Observa-se também alteração dos pneumócitos do tipo 1 (Figura 34.85).

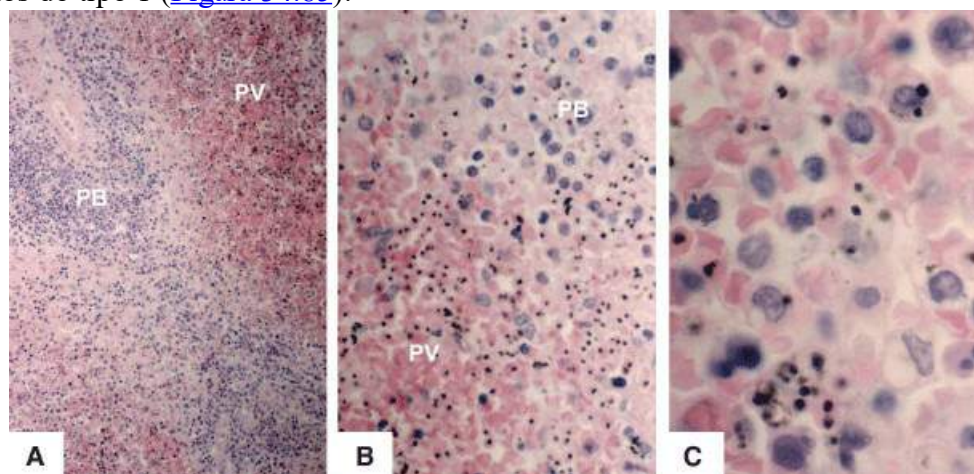



Figura 34.84 Baço na malária pelo *P. falciparum.* **A**e **B.** Junção entre a polpa branca (PB) e a polpa vermelha (PV), onde parte do sangue que chega ao órgão se torna extravascular. **C.** Ao atravessar a polpa vermelha, eritrócitos parasitados e não

parasitados, além de parasitos livres, são fagocitados por macrófagos. A congestão na polpa vermelha resulta da lentificação do fluxo sanguíneo extravascular pela obstrução das fendas interendoteliais, que permitem o retorno do sangue aos vasos. (Cortesia da Profa. Fabiana Pirani Carneiro, Brasília-DF.)

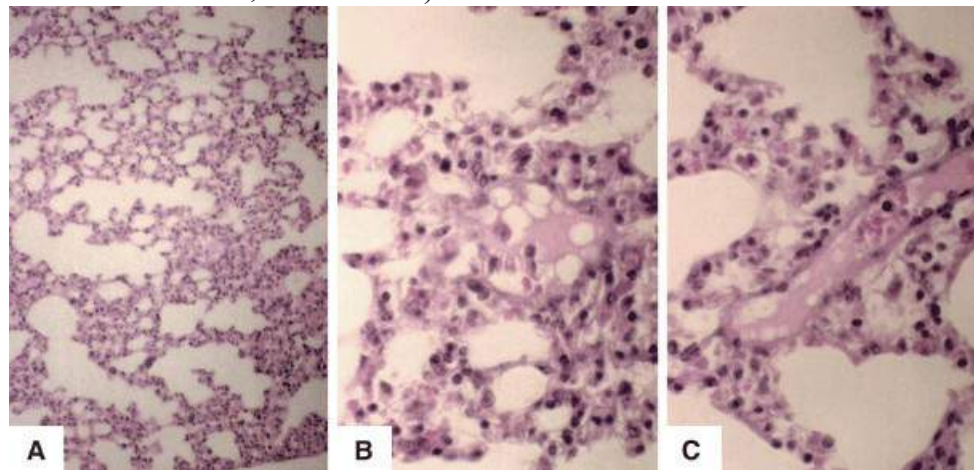



Figura 34.85 Pulmão de camundongo CBA infectado com *P. berghei* Anka. As lesões pulmonares são semelhantes às da malária humana por *P. falciparum:* espessamento e destruição dos septos interalveolares (**A**), infiltrado celular (neutrófilos, monócitos e linfócitos) nos septos e alvéolos (**B**e **C**), hiperemia e edema intra-alveolar (**C**) e macrófagos interalveolares abarrotados de hemozoína (**B**e **C**).

Rins

O comprometimento renal na malária pode afetar túbulos e glomérulos, com amplo espectro de manifestações: (a) necrose tubular aguda com insuficiência renal, lesão grave por causa das alterações hemodinâmicas associadas ao alto parasitismo dos eritrócitos, mais frequente na infecção pelo *P. falciparum*, mas que pode estar presente também em infecções por *P. vivax*; (b) glomerulopatia mediada por imunocomplexos, lentamente progressiva e associada à infecção crônica pelo *P. malariae* e, mais raramente, pelo *P. vivax*; (c) outras alterações, também associadas ao *P. falciparum*, como nefrite intersticial aguda e glomerulonefrite proliferativa aguda.

Quando existe acometimento renal na infecção pelo *P. falciparum*, os rins apresentam glomerulopatia com moderada hipercelularidade e, às vezes, espessamento irregular da membrana basal. O aumento da celularidade decorre principalmente do acúmulo de macrófagos contendo hemozoína, bem como aumento do número de células mesangiais. A inflamação aumenta a permeabilidade glomerular, que resulta na filtração de proteínas que se apresentam como material eosinofílico no espaço subcapsular e nos túbulos. Tais alterações são geralmente de pequena intensidade e desaparecem, sem deixar sequelas, dentro de quatro a seis semanas após cura da infecção (Figura 34.86). As alterações tubulares são mais importantes do que as glomerulares e podem levar à insuficiência renal aguda; nesses casos, as lesões podem ser discretas ou chegarem até a necrose tubular, comprometendo a maioria dos túbulos distais e alguns proximais. As alterações intersticiais incluem edema e infiltrado mononuclear.

As lesões renais na infecção pelo *P. malariae* são predominantemente glomerulares e, geralmente, não apresentam boa resposta à terapêutica antimalárica, mesmo com associação de corticosteroides e imunossupressores. As lesões, que se manifestam por síndrome nefrótica, devem-se à deposição de imunocomplexos formados por antígenos do plasmódio e seus anticorpos no mesângio e na membrana basal glomerular.

Sistema nervoso

A malária pelo *P. falciparum* pode ocasionalmente acometer a medula espinhal e os nervos periféricos, mas são as lesões encefálicas, principalmente as da substância branca, as mais frequentes, importantes e graves. As lesões cerebrais são muito heterogêneas, embora predominem alguns aspectos.

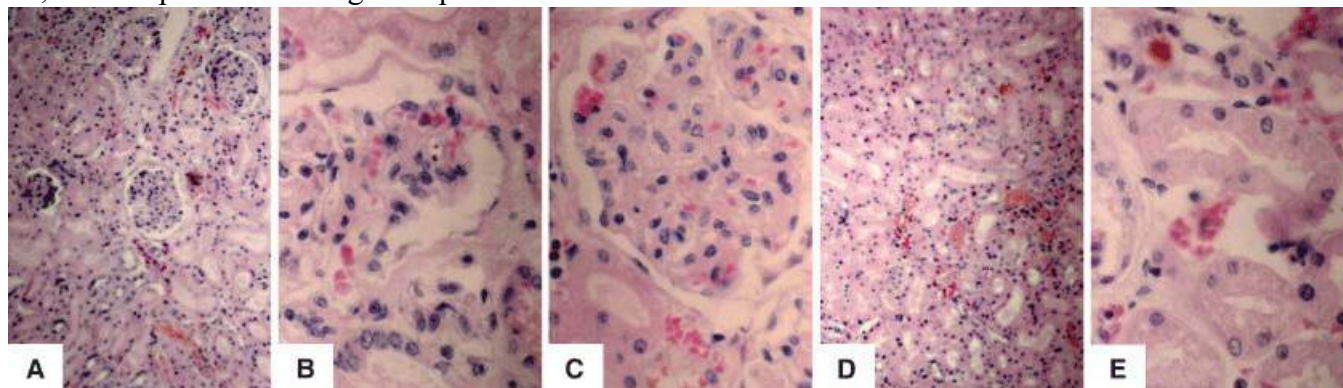



Figura 34.86 Rim na malária pelo *P. falciparum.* **A**a **C.** Os glomérulos apresentam hipercelularidade por proliferação de células mesangiais e infitrado mononuclear. **D.** Hiperemia. **E.** Degeneração do epitélio tubular. (Cortesia da Profa. Fabiana

Pirani Carneiro, Brasília-DF.)

Macroscopicamente, há aumento do volume e peso do encéfalo, congestão dos vasos das meninges, alargamento e achatamento dos giros e estreitamento dos sulcos. O tecido nervoso mostra edema, congestão e coloração cinza-azulada devido ao pigmento malárico, sendo evidentes hemorragias petequiais difusas, especialmente na substância branca (Figura 34.87 A e B), que ocorrem em cerca de 80% dos pacientes com comprometimento do sistema nervoso. Microscopicamente, a luz dos pequenos vasos, especialmente as vênulas pós-capilares, contém eritrócitos parasitados aderidos ao endotélio ou formando agregados com eritrócitos não parasitados (Figura 34.87 C a F). Monócitos contendo hemozoína e linfócitos podem ser ocasionalmente observados.

Cerca de 10 dias após o início da infecção, surgem pequenas hemorragias anulares, perivasculares (Figura 34.87 G e H). A lesão consiste em uma série de anéis concêntricos de eritrócitos ao redor de um vaso cerebral necrosado, que é envolvido por área de gliose. O anel mais externo mostra mistura de eritrócitos parasitados e não parasitados, hemozoína livre e monócitos, enquanto os anéis mais internos contêm eritrócitos não parasitados. Esse padrão histológico sugere que o vaso contendo eritrócitos sequestrados tenha se rompido e que a reperfusão descontrolada do local tenha forçado o extravasamento do conteúdo para o parênquima cerebral. Tanto o sequestro de eritrócitos parasitados nos pequenos vasos como as hemorragias perivasculares são mais frequentes na substância branca do que no córtex, o que pode ser explicado por diferenças anatômicas, funcionais e da expressão de moléculas de adesão existentes nos vasos de uma e de outra região. Encontram-se também áreas de edema perivascular e parenquimatoso, necrose perivascular e, mais raramente, os denominados granulomas ou nódulos gliais de Dürck (Figura 34.87 I). Estes são formados por uma zona central constituída por capilares trombosados, envolvidos por material necrótico e eritrócitos extravasados, ao redor dos quais se dispõem radialmente células gliais em proliferação. Esses granulomas são interpretados como parte de um processo de reparação, desencadeado provavelmente pelo extravasamento de sangue contendo eritrócitos parasitados, hemozoína, fibrina e componentes da reação inflamatória.

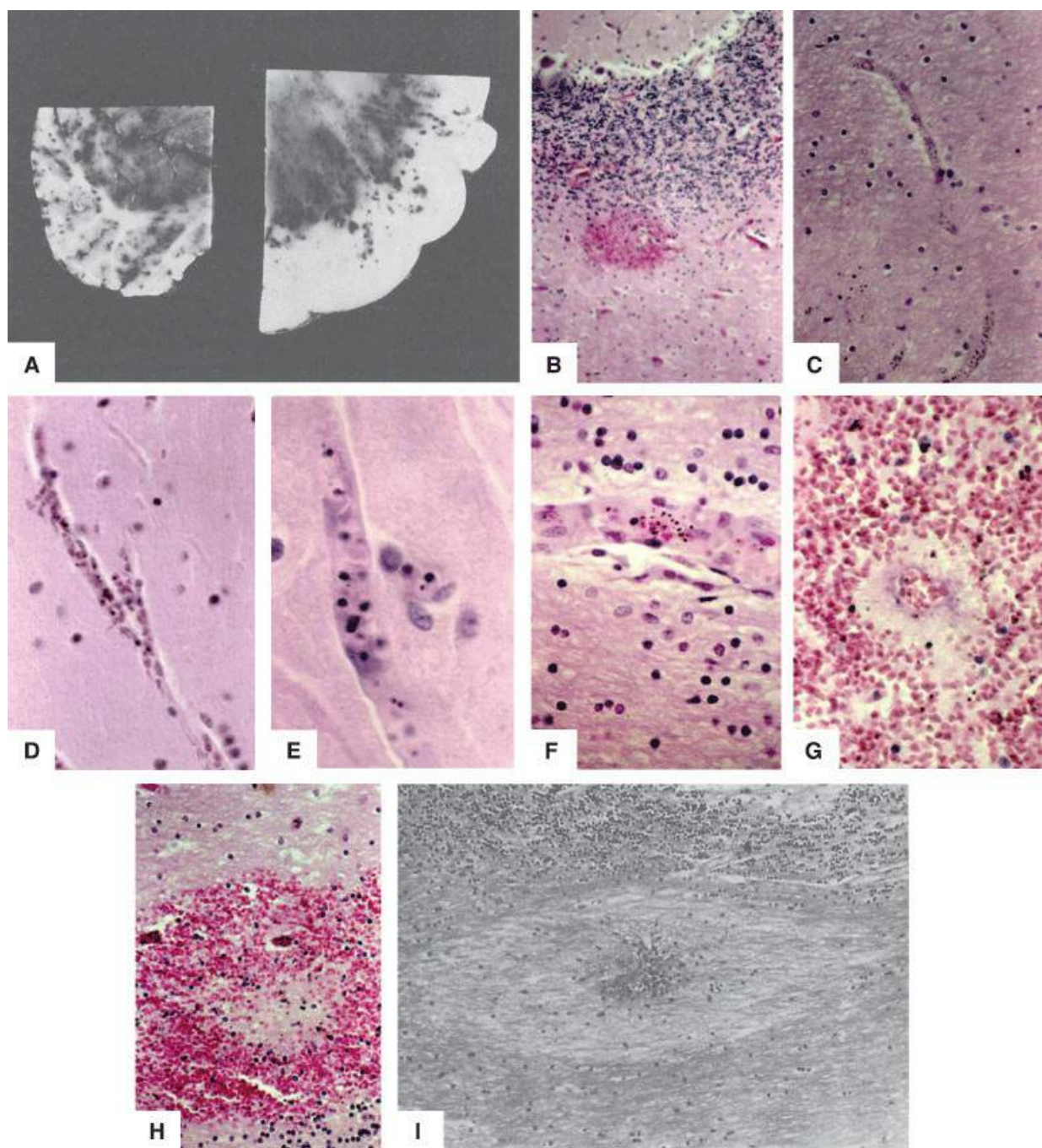



Figura 34.87 Alterações do sistema nervoso na malária aguda pelo *P. falciparum.* **A.** Cerebelo (*esquerda*) e cérebro (*direita*) apresentando numerosas hemorragias petequiais. **B.** Cerebelo com pequena hemorragia. **C**a **F.** Capilares repletos de eritrócitos parasitados ou não parasitados aderidos ao endotélio e restos de parasitos. **G**e **H.**Micro-hemorragias em anel (anéis concêntricos de hemácias em torno de vaso cerebral necrosado. **I.** Nódulo de Dürck no cérebro. (Cortesia das Profas. Waldete Cabral Moraes e Fabiana Pirani Carneiro, Brasília, DF.)

Comprometimento cerebral na malária vivax tem sido descrito, mas suas repercussões ainda não estão suficientemente esclarecidas.

Medula óssea

Na fase aguda, a medula óssea apresenta-se vermelho-acinzentada e hiperêmica, devido à intensa atividade hematopoética e ao pigmento malárico. Os sinusoides encontram-se repletos de eritrócitos parasitados e macrófagos, estes contendo hemozoína e com intensa atividade fagocitária. Há ainda acentuada hiperplasia das células da linhagem eritrocitária, mesmo na ausência de reticulocitose no sangue periférico; frequentemente, ocorre proliferação mielocítica (neutrófilos, eosinófilos e basófilos) e megacariocítica. Entretanto, nos casos graves de malária pelo *P. falciparum* a medula óssea pode apresentar acentuada depleção dos precursores mielocíticos e até 50% do tecido medular pode ser substituído por células da linhagem linfocitária, em diferentes estágios de maturação. Nos casos de hiperesplenismo, pode haver hiperplasia das células precursoras, mas com bloqueio da hematopoese.

Placenta

Cerca de 30% das placentas de gestantes de áreas de alta transmissão de malária mostram alterações histológicas atribuíveis à infecção, frequência que aumenta para 50% nos casos em que a doença se manifesta no momento do parto.

Macroscopicamente, a placenta não mostra características específicas, podendo apresentar menor peso. Na maioria dos casos, tem consistência esponjosa e coloração parda, sendo às vezes friável e pálida. Áreas esbranquiçadas de aspecto calcário são frequentemente observadas na decídua. Microscopicamente, as alterações principais encontram-se nos espaços intervilositários, que se apresentam infiltrados por eritrócitos parasitados, neutrófilos e macrófagos (Figura 34.88 A). Frequentemente, ocorrem necrose fibrinoide e espessamento da membrana basal (Figura 34.88 B), que podem resultar da deposição local de imunocomplexos. Hipóxia no espaço interviloso, com prejuízo na nutrição fetal, é sugerida pelo aumento significativo de nós sinciciais nas placentas infectadas. Endarterite obliterativa (Figura 34.88 C), encontrada em cerca de um terço dos casos, representa importante fator patogenético. Eritrócitos parasitados são vistos também na luz dos vasos da placa corial e dos troncos vilositários, bem como justapostos ao sinciciotrofoblasto (Figura 34.88 D).

Acredita-se que a maior frequência de malária em gestantes seja devida ao fato de a placenta funcionar como um local privilegiado de sequestro e desenvolvimento do plasmódio, podendo reter o parasito por muitos meses, provavelmente resguardando-o do efeito dos mecanismos de defesa do hospedeiro e da ação de medicamentos antimaláricos. Estudo de 100 placentas de gestantes de área endêmica de malária em Rondônia mostrou 24% de infecção placentária, enquanto somente 3% das grávidas apresentavam parasitos circulantes. Apesar de ser um local de desenvolvimento privilegiado do plasmódio, a placenta funciona também como barreira contra a infecção fetal. Isto explicaria a baixa frequência de malária congênita em áreas endêmicas (0,5 a 2,5%), enquanto o plasmódio é detectado em frequência muito maior em placentas. Mesmo quando o parasito atravessa a barreira placentária, outros fatores de defesa impedem seu desenvolvimento no feto. No referido estudo de Rondônia, o parasito foi detectado nos vasos fetais em 32 de 100 placentas examinadas. Apesar dessa alta frequência, nenhum caso de malária foi diagnosticado nos recém-nascidos.

Patogênese

A grande capacidade de multiplicação do plasmódio explica algumas das alterações patológicas que ocorrem na doença, isto porque cada esporozoíto, entre as dezenas ou centenas introduzidas pelo mosquito, dá origem a 30.000 a 40.000 merozoítos durante o ciclo hepático e, estes, a mais de dois bilhões de parasitos após quatro ciclos nos eritrócitos. Mesmo considerando que uma parcela destes seja destruída por fagocitose, ou não consegue penetrar em novos eritrócitos e continuar o ciclo, a destruição de eritrócitos pelo plasmódio em multiplicação é muito expressiva. Em casos graves da doença, pode haver perda de mais de dois milhões de eritrócitos/μL de sangue, ou seja, quase a metade de todos os eritrócitos do organismo, ao fim de uma semana de infecção. Entretanto, muitas das manifestações da doença não podem ser atribuídas exclusivamente à presença ou multiplicação do plasmódio, devendo-se também levar em consideração as características genéticas do parasito e do hospedeiro. Não é infrequente ocorrer agravamento da anemia mesmo quando a parasitemia é mínima ou nula. Além disso, pode surgir edema pulmonar letal mesmo após a cura parasitológica, isto porque o material antigênico produzido pelo plasmódio desencadeia, a partir da primeira semana de infecção nos primoinfectados, e mesmo antes, nos casos de reinfecção, uma série de reações do sistema imunitário capazes de causar ou agravar as manifestações clínico-patológicas da malária, inclusive as hematológicas, renais, pulmonares e encefálicas. A seguir serão discutidos os mecanismos patogenéticos responsáveis por essas alterações.

Alterações hematológicas

A anemia, manifestação frequente da malária, é causada por diferentes fatores. Como mostra o Quadro 34.9, a anemia resulta da destruição dos eritrócitos (pela prolfieração intraeritrocitária do plasmódio, por alterações da membrana ou por fagocitose), de alterações na eritropoese, do sequestro de eritrócitos ou de perda sanguínea devido à coagulopatia, que ocasionalmente se associa à infecção.

Ao penetrar no eritrócito, o plasmódio causa invaginação da membrana celular que, entretanto, mantém-se intacta. À medida que o parasito se desenvolve e seu metabolismo se torna mais ativo, ocorrem alterações do meio intracelular e da membrana do eritrócito causadas por proteases secretadas pelos merozoítos, que podem concorrer para a anemia. Têm sido descritas alterações nas concentrações de sódio e de ATP intraeritrocitários, produção de catabólitos tóxicos, modificações dos lipídeos da membrana e expressão de antígenos do plasmódio na membrana eritrocitária. O aumento da fragilidade osmótica dos eritrócitos na fase aguda poderia ser consequência tanto das alterações estruturais dessas células como da distensão da membrana causada pelo plasmódio em multiplicação.

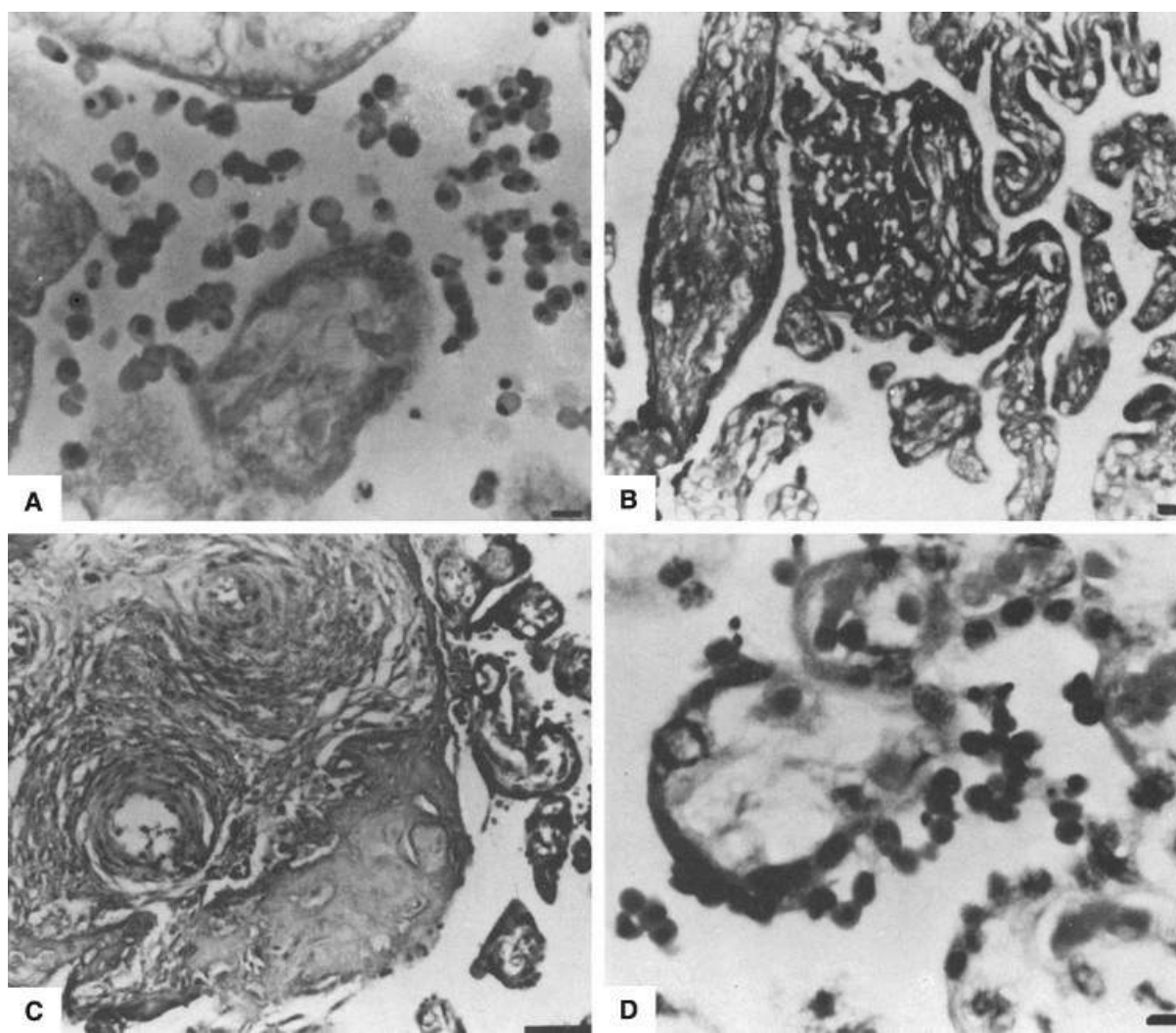



Figura 34.88 Alterações placentárias na malária aguda. **A.** Espaço interviloso contendo eritrócitos parasitados, pigmento malárico, neutrófilos e macrófagos ("intervilosite"). **B.** Espessamento intenso da membrana basal trofoblástica e necrose fibrinoide. **C.** Tronco vilositário com endarterite obstrutiva. Notar também necrose fibrinoide intravilositária. **D.** Eritrócitos parasitados aderidos ao sinciciotrofoblasto na infecção pelo *P. vivax*. (Cortesia da Dra. Maria Ophélia Galvão de Araújo, Brasília, DF.)

O paralelismo entre o aumento do baço, que na fase aguda da doença pode alcançar 20 vezes seu tamanho original, e a ocorrência e a intensidade da anemia fazem supor relação de causa e efeito entre esses eventos. De fato, a esplenomegalia se acompanha de estase sanguínea e esta induz hipóxia, que leva, por sua vez, à redução local da tensão parcial de oxigênio, necessidade de utilização anaeróbica da glicose, acúmulo de catabólitos ácidos e redução do pH no parênquima esplênico. Esse conjunto de alterações leva ao enrijecimento da membrana dos eritrócitos e redução da sua deformabilidade, o que contribui para a destruição precoce dessas células. A estase sanguínea ocasiona também aumento do tempo de contato dos eritrócitos parasitados e não parasitados com os macrófagos durante a travessia na polpa vermelha, aumentando a possibilidade de que sofram fagocitose ou destruição extracelular por ação de radicais de oxigênio e nitrogênio, proteases ou citocinas, como o TNF.

A nutrição e a oxigenação do baço são garantidas por um sistema "fechado" de circulação, como ocorre com todos os demais órgãos, em que o sangue circula sucessivamente por artérias, arteríolas, capilares, vênulas e veias. Ao lado disso, o baço possui ainda o sistema "aberto" de circulação, também encontrado na medula óssea, que permite que o órgão cumpra sua função de retirar da circulação células alteradas e microrganismos. Para isso, parte do sangue que chega ao órgão é "despejado" na periferia da polpa branca (zona marginal) e circula extravascularmente na polpa vermelha. Para retornar ao compartimento intravascular, as células sanguíneas precisam atravessar fendas interendoteliais de 0,2 a 0,5 μm (Figura 34.89 A). Os eritrócitos normais, altamente maleáveis, atravessam facilmente essas fendas; já os parasitados, por conterem uma partícula mais rígida – o plasmódio – têm dificuldade para cruzar as fendas interendoteliais (Figura 34.89 B). A travessia é demorada, as fendas ficam bloqueadas por algum tempo (Figura 34.89 C) e o sangue se acumula na polpa vermelha, causando estase e congestão.

Durante a passagem pelas fendas interendoteliais, pode haver extrusão do plasmódio do eritrócito, a exemplo do que ocorre com os núcleos dos normoblastos na medula óssea; neste caso, o eritrócito "desparasitado" retorna à circulação como célula sem o plasmódio, mas com alterações estruturais na membrana. Esta sequência de eventos foi descrita em infecções experimentais de ratos e camundongos. Entretanto, o encontro, mais recente, de eritrócitos não parasitados apresentando

antígeno do *P. falciparum* na membrana (RESA = *ring-infected erythrocyte surface antigen*) em indivíduos com baço intacto, mas não em esplenectomizados, indica que o processo de desparasitação esplênica também ocorre em humanos. O retardo no aparecimento da anemia após esplenectomia reforça a importância do papel do baço na patogênese da anemia. Eritrócitos jovens (reticulócitos), submetidos a "desparasitação" esplênica, transformam-se em células que apresentam franjas ou protuberâncias, correspondentes ao local da membrana por onde o plasmódio saiu, e recebem o nome de *ropalócitos* (do grego *ropalon* = protrusão + *cytos* = célula). Se o eritrócito submetido à desparasitação é uma célula adulta, com menor área de membrana celular do que a de reticulócitos, a desparasitação dá origem a *esferócitos*, eritrócitos que perdem a característica forma de disco bicôncavo e adquirem a morfologia esférica. Tanto os esferócitos quanto os ropalócitos, apesar de não mais conterem o plasmódio, apresentam vida média reduzida, concorrendo também para a anemia.

Quadro 34.9 Mecanismos patogenéticos da anemia associada à malária*

Mecanismo	Efeito
Aumento da destruição	
Ruptura de eritrócitos pós-esquizogonia	Lise intra e extravascular
Expressão de antígeno na membrana do EP[1]	Fagocitose, lise (?)
Ligação de anticorpo ou complemento a EP e ENP[2]	Fagocitose, lise (?)
Ativação de macrófagos	Fagocitose
Desparasitação esplênica de EP + eritrócitos anormais	Fagocitose (?), lise (?)
Estase esplênica + alteração da membrana de eritrócitos	Lise (?), fagocitose (?)
Aumento de permeabilidade da membrana de EP	Lise
Autoanticorpos (IgM anti-isomerase da triosefosfato)	Lise
Primaquina + deficiência de G6PD[3]	Lise intravascular
Alterações da eritropoese	
Redução de precursores eritroides	Hipoplasia eritroide
Redução de eritropoetina[4]	Hipoplasia eritroide
Defeitos na maturação de normoblastos[5]	Diseritropoese
Defeito na síntese de heme	Anemia hipocrômica
Deficiência de folato	Anemia megaloblástica
Alterações do *pool* de eritrócitos circulantes	
Sequestro de sangue no baço	Redução do *pool* circulante
Coagulopatia	Perda sanguínea
Insuficiência renal e/ou hiperidratação	Hemodiluição

*Variam com a espécie de plasmódio e com o hospedeiro. Diferentes mecanismos podem estar associados.

[1]EP = eritrócito parasitado; [2]ENP = eritrócito não parasitado; [3]G6PD = desidrogenase da glicose-6-fosfato; [4]pode estar aumentada (Buchard *et al. Am. J. Trop. Med. Hyg*., 53:547-551, 1995); [5]geralmente atribuídos à ação citocinas, como fator de necrose tumoral (TNF-α)

Utilizando-se eritrócitos marcados com cromo radioativo, é possível estimar que a queda de até 9% do hematócrito durante a infecção aguda resulta da destruição de eritrócitos não parasitados. Por que razão essas células são destruídas? Inicialmente, é necessário considerar que, em indivíduos infectados por plasmódio, eritrócitos não parasitados não podem ser considerados células completamente normais. Ao atravessarem o baço alterado pela infecção, os eritrócitos, parasitados ou não, sofrem modificações da membrana por causa da estase, o que concorre para reduzir a sua vida média. Além disso, como consequência do processo de extrusão do plasmódio dos eritrócitos durante sua passagem pelas fendas interendoteliais para retornarem à circulação venosa, os eritrócitos "desparasitados" passam a apresentar alterações estruturais que concorrem para reduzir sua sobrevida. Também contribui para a redução da vida média dos eritrócitos, parasitados ou não parasitados, a

existência de antígenos parasitários na membrana, anticorpos (principalmente IgG) e componentes do complemento (sobretudo C_3). Esses fatores podem facilitar a destruição precoce dos eritrócitos por fagocitose, particularmente pelos macrófagos esplênicos.

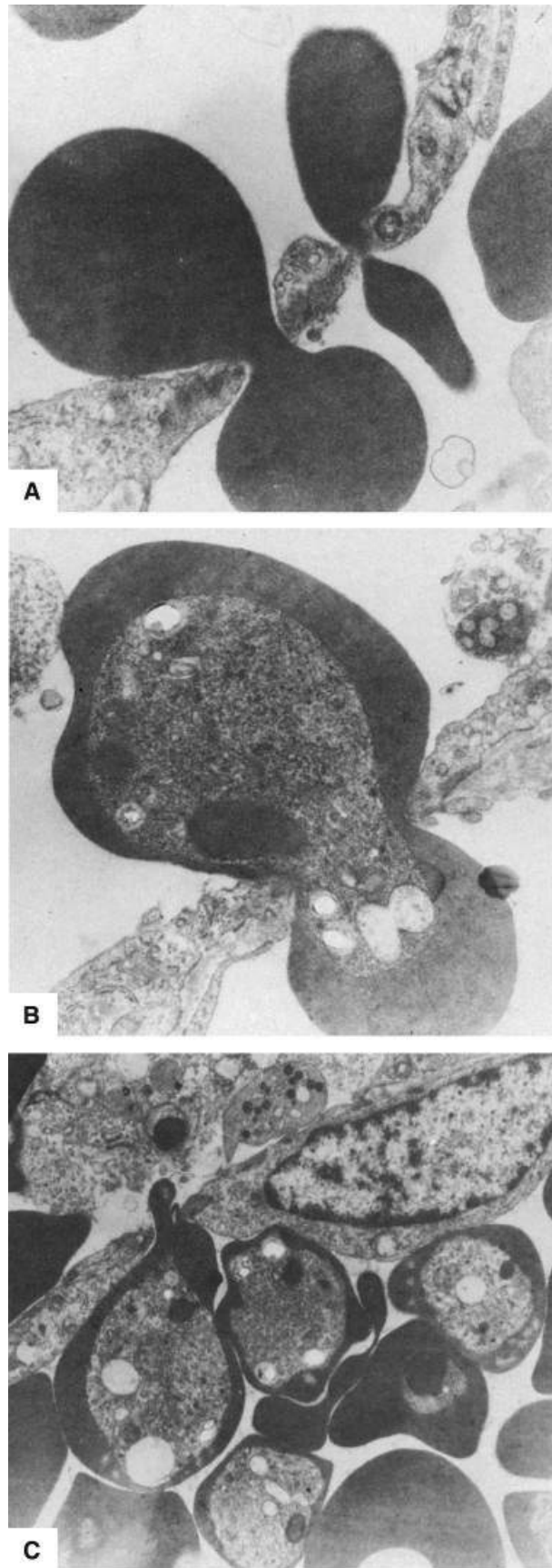



Figura 34.89 Baço de camundongo Balb/c inoculado com *P. berghei* Anka. **A.** Eritrócitos não parasitados atravessando livremente as fendas interendoteliais. **B.** O eritrócito parasitado tem maior dificuldade para atravessar o endotélio dos seios venosos. **C.** O bloqueio transitório das fendas interendoteliais pelos eritrócitos parasitados concorre para a estase sanguínea no baço.

Embora a produção medular de leucócitos e plaquetas durante a infecção aguda esteja dentro dos limites da normalidade, a eritropoese apresenta-se intensamente comprometida frente à intensidade da hemólise, apesar do aumento dos níveis séricos

de eritropoetina. É comum encontrar-se retardo na resposta da medula óssea à destruição de eritrócitos na malária. Assim, o aumento da eritropoese medular e da reticulocitemia só ocorre depois de alguns dias de infecção e é, frequentemente, insuficiente para compensar as perdas decorrentes da destruição de eritrócitos. Algumas citocinas parecem concorrer para a gênese das alterações da eritropoese associadas à malária. O TNF, por exemplo, que alcança níveis muitos elevados durante a infecção, pode inibir a eritropoese. Ratos injetados com altas doses de TNF durante uma semana desenvolvem anemia causada por hipoplasia eritroide medular e redução da vida média dos eritrócitos circulantes. Por outro lado, indivíduos infectados com *P. falciparum* apresentam anemia grave e baixos níveis de IL-10. A capacidade desta citocina de proteger contra a anemia associada à malária poderia ser consequência do seu efeito inibitório sobre a síntese do TNF e/ou sobre a ativação de macrófagos. IL-12 também parece exercer efeito protetor sobre a anemia; em modelo experimental, existe associação entre baixos níveis dessa citocina e eritropoese reduzida.

Adicionalmente, o plasmódio necessita de ferro para seu ciclo de vida e extrai este elemento ao inserir receptores semelhantes à transferrina na membrana do eritrócito, podendo assim causar deficiência adicional de ferro no hospedeiro, o que pode ser agravado quando o indivíduo já apresenta deficiência deste elemento, o que não é infrequente em áreas endêmicas da doença.

Plaquetopenia (< 150.000/μL) é frequente tanto na malária pelo *P. vivax* quanto pelo *P. falciparum*, mas mesmo nos pacientes com trombocitopenia grave (< 50.000/μL) tal quadro parece não ter repercussão clínica importante.

Alterações encefálicas

As alterações do encéfalo na malária constituem uma das manifestações mais graves da infecção pelo *P. falciparum*. Sua frequência varia de 0,01 a 16% dos casos de malária por essa espécie de plasmódio e pode representar de 25 a 80% dos casos fatais, dependendo da região geográfica. Em adultos, o quadro clínico do acometimento do sistema nervoso na malária de adultos geralmente se desenvolve progressivamente, em alguns dias, com febre e outros sinais inespecíficos; em crianças, as manifestações são mais precoces, podendo o quadro se manifestar com menos de dois dias de infecção. O comprometimento cerebral geralmente começa com convulsão generalizada, seguida de coma. Embora a mortalidade seja elevada nas formas graves da doença (15 a 20%), a maioria dos pacientes que sobrevivem ao coma não apresentam sequelas neurológicas (80 a 90% dos sobreviventes). Em crianças, no entanto, 10 a 20% das que sobrevivem apresentam sequelas neurológicas; mais frequentemente, espasticidade, ataxia, hemiplegia, alterações da fala, cegueira e epilepsia. Sequelas tardias incluem dificuldade cognitiva em um terço dos pacientes, além de déficits de atenção e memória associativa, que veem sendo identificadas no seguimento em longo prazo desses pacientes.

Os mecanismos envolvidos na patogênese da forma cerebral da malária são complexos e multifatoriais. Entre eles encontram-se: (a) sequestro de eritrócitos parasitados e não parasitados na microcirculação cerebral; (b) resposta inflamatória localizada e sistêmica com síntese aumentada de TNF e de outras citocinas, como IL-6), IL-8 e IFN-γ; (c) aumento da expressão de moléculas de adesão ao endotélio das vênulas pós-capilares; (d) maior produção de óxido nítrico e de radicais de oxigênio; (e) acidose metabólica.

Diferentemente de outras espécies de plasmódio que infectam humanos, o *P. falciparum* altera a superfície do eritrócito parasitado por trofozoítos maduros ou esquizontes, levando à formação de protrusões (*knobs*), onde se expressam antígenos do parasito (p. ex., *PfEMP1*). É da ligação desses antígenos com moléculas de adesão, presentes em células endoteliais, trofoblasto da placenta e eritrócitos não parasitados, que ocorre o fenômeno de citoaderência. A distribuição das moléculas de adesão nas células do hospedeiro não é uniforme, refletindo a heterogeneidade fenotípica e funcional do endotélio em diferentes órgãos ou em diferentes áreas do mesmo órgão. O nível de expressão dessas moléculas nos vasos de cada órgão pode variar, pois pode ser aumentada por ativação endotelial induzida por citocinas. O processo de aderência do *P. falciparum* ao endotélio de vênulas pós-capilares representa uma vantagem para o parasito, pois, além de permitir sua exposição a um microambiente com baixa concentração de oxigênio, necessária para o seu amadurecimento, reduz a circulação sanguínea das formas maduras do plasmódio, as mais vulneráveis à destruição durante a travessia pelo baço.

O processo de citoaderência na infecção pelo *P. falciparum* é muito complexo e envolve várias moléculas do parasito e do hospedeiro. No início, componentes do parasito, como a molécula glicofosfatidil-inositol, induzem aumento da produção de TNF e de outras citocinas pró-inflamatórias, como IL-6 e IL-8. Tais citocinas causam profunda alteração no endotélio vascular, incluindo aumento na expressão de moléculas de adesão, como *ICAM-1* e *PECAM-1*. Isso facilita o sequestro de eritrócitos contendo os estágios maduros do parasito, principalmente nas vênulas pós-capilares, por meio da interação com duas moléculas expressas na superfície do eritrócito parasitado: a *PfEMP1* (proteína de membrana do eritrócito parasitado pelo *P. falciparum*) e a *Pfalhesin* (forma modificada pelo parasito da proteína nativa de transporte de íons do eritrócito). Os receptores endoteliais para a *PfEMP1* são *ICAM-1* (CD54), *PECAM-1* (CD31), sulfato de condroitina A, sulfato de heparano e CD36, selectina E, selectina P, *VCAM-1* (molécula de aderência da célula vascular-1) e ácido hialurônico, enquanto a trombospondina funciona como receptor endotelial para a *Pfalhesin* em eritrócitos parasitados. Plaquetas e micropartículas (porções micrométricas de membrana plasmática eliminadas, com exposição do folheto externo, originadas de plaquetas e outras células) agem como uma ponte facilitando a aderência dos eritrócitos parasitados ao endotélio vascular por meio do CD36.

A aderência de eritrócitos parasitados às células endoteliais e a eritrócitos não parasitados, formando rosetas, pode reduzir o fluxo sanguíneo nas vênulas pós-capilares e ocasionar aumento da pressão sanguínea local, o que facilita o desenvolvimento de micro-hemorragias em anel, lesão anatômica característica da malária cerebral. Pode também estimular as células endoteliais e levá-las a destruição por apoptose. Por outro lado, a perda de proteínas da junção interendotelial causa ruptura da barreira hematoencefálica e passagem de líquido para o tecido nervoso, o que leva a edema cerebral (Figura 34.90) e concorre para a instalação do coma.

A barreira hematoencefálica é uma interface altamente especializada entre o espaço vascular e o parênquima cerebral e tem como função a regulação do transporte de células e líquidos para o tecido nervoso. As células endoteliais são fundamentais na formação da barreira hematoencefálica, e a adesão dos parasitos na superfície dessas células poderia afetar diretamente suas estrutura e funções e, subsequentemente, a atividade neuronal. Em material de necrópsia ou no liquor, existem sinais de disfunção da barreira hematoencefálica na malária cerebral, associada ao sequestro de eritrócitos parasitados, o que levaria à redistribuição das proteínas da junção intercelular e alteração do processo de sinalização intracelular. Um dos eventos iniciais na malária cerebral parece ser aumento discreto da permeabilidade a proteínas na barreira hematoencefálica. Entretanto, as evidências de que o edema cerebral associado à malária grave deve-se ao aumento generalizado da permeabilidade na barreira hematoencefálica ainda são controversas.

As lesões mediadas por linfócitos T CD8+ podem também resultar em extravasamento de citocinas, antígenos do plasmódio e outras moléculas lesivas através da barreira hematoencefálica para o parênquima cerebral. Tal fato pode ativar a micróglia e levar a ativação e apoptose de astrócitos. Obstrução vascular pode também resultar em hipóxia cerebral localizada e ocasionar redução do consumo de oxigênio local, como também podem ocorrer alterações no metabolismo da glicose por ação de citocinas.

As alterações da malária cerebral podem resultar também de resposta celular envolvendo acúmulo local de linfócitos T CD4+ auxiliares do tipo 1 (LTa1), com produção exacerbada de IFN-γ, citocinas pró-inflamatórias e ativação de linfócitos T CD8+ com atividade citotóxica dependente de perfurinas. Os macrófagos também têm sido implicados na indução de manifestações neuropatológicas. Estudos de cérebros de pacientes que morreram com malária cerebral mostram desmielinização e lesão neuronal concomitante com expressão de quantidade aumentada de proteínas do estresse por macrófagos cerebrais. Estudos morfológicos mostram ativação de células da micróglia quatro dias antes de os camundongos começarem a morrer de malária cerebral e sinais de ativação de macrófagos, como a expressão de moléculas do complexo principal de histocompatibilidade tipo 1, precedendo o aparecimento de leucócitos no cérebro.

Outros mecanismos têm sido considerados na imunopatogenia das formas graves da malária, causados pela produção aumentada de IFN-γ, que leva ao aumento da expressão da enzima heme-indoleamina 2,3-desoxigenase pelas células endoteliais da microvasculatura, que é a primeira enzima da via da quinurenina do metabolismo do triptofano. O aumento da expressão desta enzima aumenta a produção de metabólitos ativos que participam da resposta protetora tecidual. A lesão de astrócitos pode resultar em menor produção do ácido quinurênico, que é um neuroprotetor, levando à diminuição de sua relação com o ácido quinolínico, que é neurocitotóxico, o que também pode contribuir para alguns dos sintomas neurológicos da malária cerebral. O ácido quinolínico pode lesar neurônios e sua ação está relacionada com a geração de radicais de oxigênio e com a produção de substâncias tóxicas da via de peroxidação lipídica. Tem sido sugerido que as enzimas ciclo-oxigenase-2 (COX-2) e heme-oxigenase-1 podem também ser parte dos mecanismos que protegem o tecido do hospedeiro contra os efeitos tóxicos das citocinas e do estresse mediados pelos leucócitos induzidos pela infecção malárica.

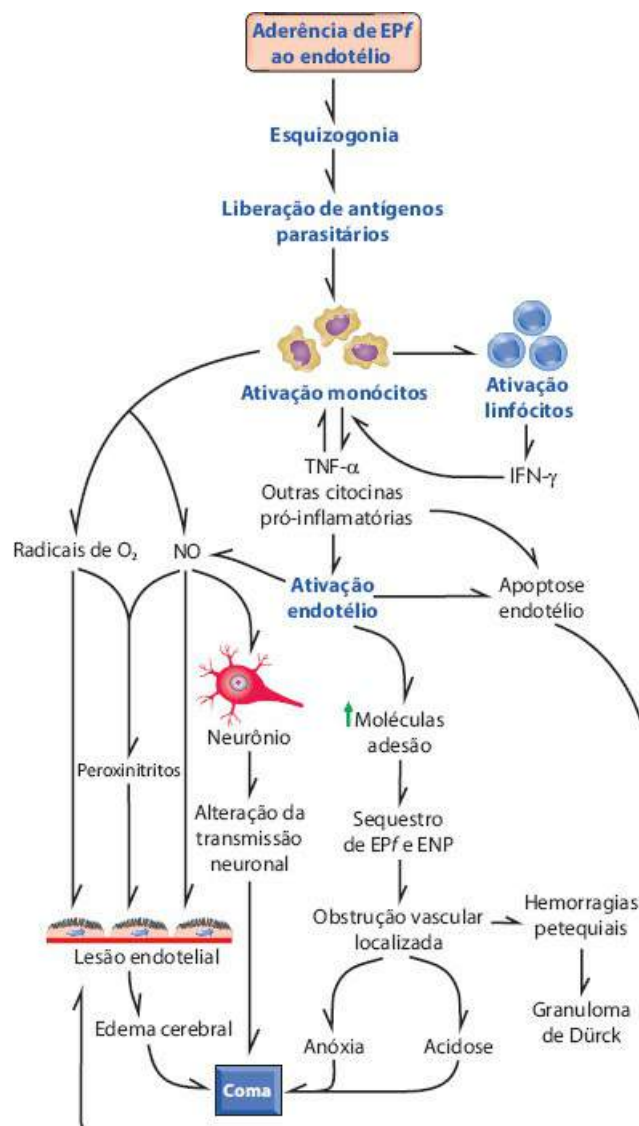



Figura 34.90 Mecanismos patogenéticos propostos para o acometimento encefálico na malária. EP*f* = eritrócito parasitado pelo *P. falciparum*; ENP = eritrócito não parasitado.

Algumas manifestações clinicopatológicas da malária cerebral, no entanto, não podem ser completamente explicadas pelo modelo acima descrito. Em alguns pacientes, não ocorre diminuição do fluxo sanguíneo cerebral detectável por ressonância magnética, como se esperaria caso o fenômeno obstrutivo vascular fosse o fator responsável pelas manifestações clinicopatológicas. Ao contrário, em alguns casos tem sido encontrado aumento do fluxo sanguíneo cerebral. As possíveis causas para o aumento do fluxo sanguíneo cerebral são vasodilatação arteriolar devido a convulsões, hipertermia, anemia, hipóxia, acidose e aumento da produção de óxido nítrico induzido pelo TNF, que causa vasodilatação.

Radicais de oxigênio e nitrogênio, como o ânion superóxido (O_2^{2}), hidroxila (OH^{2}), peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e óxido nítrico (NO), desempenham papel importante nas relações do plasmódio com o organismo humano. Metabólitos tóxicos de oxigênio são normalmente gerados no metabolismo celular, principalmente de fagócitos, e sua produção é significativamente aumentada durante a infecção. Se os mecanismos endógenos de defesa antioxidante são excedidos, pode ocorrer lesão dos componentes lipídicos da membrana celular, desnaturação de proteínas, desativação enzimática e alterações nos ácidos nucleicos, podendo resultar em mutação ou morte celular. Componentes teciduais extracelulares também podem estar alterados, incluindo ácido hialurônico e colágeno, o que resulta em comprometimento da integridade arquitetural dos tecidos.

O óxido nítrico é uma molécula livremente difusível através das membranas celulares, funciona como mediador e apresenta uma variedade de funções que incluem regulação do tônus vascular, transmissão neuronal e defesa antimicrobiana. Existem evidências de que o óxido nítrico poderia ser um dos mediadores finais em lesões induzidas por citocinas pró-inflamatórias, como o TNF. Dois sistemas enzimáticos atuam na produção de óxido nítrico e podem estar envolvidos na patogenia da malária. Um depende de cálcio e envolve a enzima óxido nítrico sintase constitutiva (cNOS), enquanto o outro envolve a enzima óxido nítrico sintase induzível (iNOS), que é ativada por citocinas, particularmente TNF, sendo esta provavelmente a mais importante na imunopatogênese da malária. Esta última via demora algumas horas para ser ativada, e a produção de óxido nítrico persiste por 36 a 48 horas depois de cessado o estímulo. Aumento de metabólitos do NO, no sangue e no liquor de pacientes com malária grave, pode ser interpretado como indicativo de seu papel patogênico. A análise por imuno-histoquímica de material de necrópsia de casos graves de malária revela a presença de iNOS em vários tecidos.

Algumas das manifestações clínicas associadas à malária cerebral, em especial o coma, parecem ser mediadas pelo NO.

Esta hipótese deriva do papel do NO como modulador na transmissão de sinais na sinapse neuronal. Quando um sinal é gerado na sinapse, aminoácidos, como o glutamato, são liberados e permitem a entrada de cálcio na célula pós-sináptica. O aumento do cálcio intracelular ativa a enzima cNOS, levando a aumento súbito na produção de NO intracelular, que por sua vez interrompe a entrada de cálcio na célula por reduzir grupos sulfidrilas dos canais de cálcio. Este mecanismo funciona como regulação negativa da condução sináptica após o estímulo. Na malária grave, a produção excessiva de TNF induz ativação da iNOS, para a qual não existem mecanismos de modulação negativa, podendo levar a aumento de até 1.000 vezes na produção do NO; o excesso de NO poderia manter a interrupção da condução sináptica por até 48 horas. A ação do NO na interrupção da transmissão sináptica é causa da perda de consciência induzida pelo álcool e por anestésicos, a qual é normalmente restabelecida quando o estímulo para a produção de NO é removido. Tem sido sugerido por alguns autores que uma das causas do coma na malária seria um mecanismo semelhante, sendo que o NO seria produzido pela via da iNOS estimulada pelo TNF e, após sua eliminação, o paciente se recuperaria do coma sem sequelas neurológicas. Entretanto, estudos que avaliaram a presença de iNOS no tecido nervoso de pacientes que faleceram de malária cerebral mostram resultados controversos: enquanto em alguns pacientes iNOS encontrava-se fortemente marcada, em outros a marcação foi muito discreta.

Outros possíveis mediadores têm sido considerados. Dependendo da via de síntese dos eicosanoides (ciclo-oxigenase-2 ou lipo-oxigenase-5), pode haver proteção ou lesão na malária cerebral, como observado pelo aumento da mortalidade e da inflamação cerebral em camundongos C57BL/6 geneticamente deficientes em lipo-oxigenase-5 quando infectados pelo *P. berghei* ANKA. O tratamento de pacientes com malária *falciparum* com rosiglitazona, que é um modulador da expressão do PPAR-γ, molécula que regula a via dos eicosanoides, aumenta a eliminação do plasmódio e diminui os marcadores da resposta inflamatória associados com resposta adversa cerebral, como a TNF, IL-6 e MCP1.

De tudo o que foi comentado, percebe-se que a variação na expressão patológica em indivídduos que morrem de malária e a variabilidade nas taxas de mortalidade indicam que a malária cerebral não é uma doença homogênea, mas possivelmente uma coleção heterogênea de componentes, com origens diferentes e que culminam com expressão clínica similar.

Embora os eventos iniciais que determinam o desenvolvimento da malária cerebral e as vias envolvidas na forma cerebral ainda sejam motivo de debate, ativação endotelial parece ter um papel central na patogênese da forma cerebral. Provavelmente, a interação entre vários fatores, como maior produção de citocinas inflamatórias, sequestro de eritrócitos parasitados na microcirculação e obstrução vascular, respondem pela variada expressão clinicopatológica observada na malária cerebral.

Alterações pulmonares

O envolvimento pulmonar na malária tem um amplo espectro de apresentações, desde manifestações discretas, que ocorrem em quase 20% dos pacientes, até quadro de comprometimento pulmonar grave, com alta mortalidade. Alterações pulmonares graves na malária pelo *P. falciparum* ocorrem em 3 a 10% dos indivíduos infectados e apresentam letalidade de aproximadamente 70%. O óbito pode acontecer poucas horas após a instalação do quadro e em qualquer etapa da infecção, mas em geral é mais tardio do que as demais complicações, podendo ocorrer quando a parasitemia já está diminuindo ou mesmo negativa.

O sítio primário de lesão na malária pulmonar é o endotélio dos capilares alveolares, a partir da aderência de leucócitos, particularmente neutrófilos. A importância dos neutrófilos nas lesões pulmonares provavelmente se explica pela alta frequência dessas células nos pulmões, sendo seu número cerca de três vezes maior do que o total de neutrófilos circulantes, localizando-se 95% deles no compartimento vascular e 4%, no intersticial e espaços alveolares. Nos pulmões, a marginação de neutrófilos se dá nos capilares alveolares.

Os eritrócitos parasitados aderidos ao endotélio dos capilares pulmonares estimulam, diretamente ou por meio de citocinas inflamatórias (TNF-α, IL-1 e IL-6), a expressão de moléculas de adesão, tanto nas células endoteliais, que passam a expressar ICAM-1, ICAM-2 e ELAM-1, como nos monócitos e neutrófilos, que passam a expressar Mac-1, LFA-1, entre outras (Figura 34.91). A aderência de leucócitos e de eritrócitos, parasitados ou não, ao endotélio pulmonar e a liberação de citocinas pró-inflamatórias causam ativação das células endoteliais e produção de radicais de oxigênio, óxido nítrico e proteases, o que provavelmente constitui o mecanismo desencadeador das lesões pulmonares.

Edema pulmonar não cardiogênico é a manifestação pulmonar mais grave da malária e pode estar associado à infecção pelo *P. falciparum, P. vivax* ou *P. ovale*. Os achados mais comuns nos casos graves incluem edema alveolar e intersticial, congestão, hemorragia intra-alveolar, membranas hialinas, eritrócitos parasitados, pigmento malárico, células gigantes nos septos alveolares e espessamento septal. As células endoteliais apresentam edema, reduzindo a luz capilar; os capilares alveolares podem estar obstruídos por leucócitos e eritrócitos, parasitados ou não. Macrófagos e neutrófilos com pigmento malárico são encontrados na luz dos capilares e no interstício.

Em alguns pacientes, o quadro evolui para a *síndrome de angústica (ou desconforto) respiratória aguda (SARA)*. Esta caracteriza-se por início agudo, $PaO_2/FiO_2 \leq 200$ mmHg, radiografia do tórax com infiltrado bilateral e pressão na artéria pulmonar ≤ 18 mmHg, sem evidência de sobrecarga no átrio esquerdo.

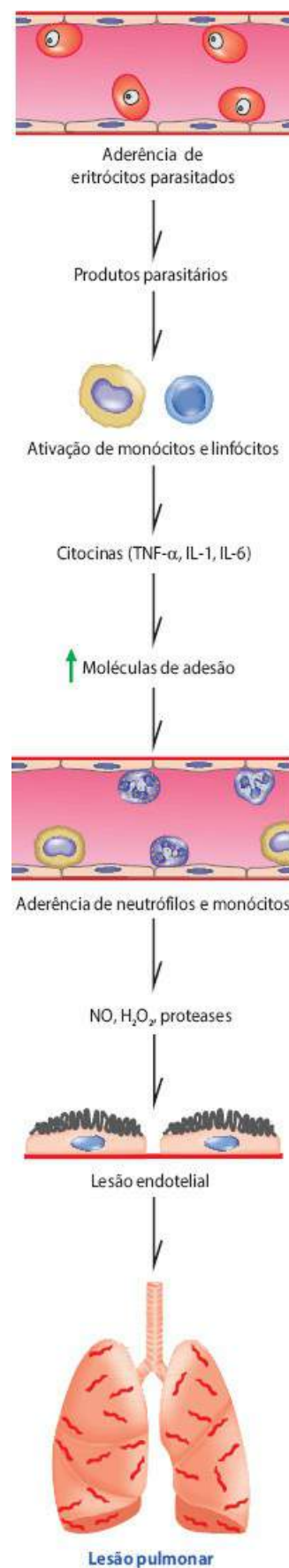



Figura 34.91 Mecanismos patogenéticos propostos para o acometimento pulmonar na malária.

Na vigência de acidose metabólica, que é muito frequente em crianças com malária, ocorrem manifestações clínicas (respiração do tipo acidótico, rápida e profunda), mas sem comprometimento orgânico do pulmão.

Outras lesões pulmonares incluem toxicidade associada ao medicamento antimalárico mefloquina, pneumonia bacteriana associada à malária (infecção pelo plasmódio pode cursar com imunodeficiência) ou pneumonia por aspiração pós-convulsão.

Comprometimento pulmonar tem sido descrito como uma das complicações clínicas mais frequentes da infecção pelo *P. vivax*.

Alterações renais

Em 20% a 70% dos indivíduos infectados com o *P. falciparum*, existe acometimento renal, cuja manifestação pode variar desde proteinúria discreta e autolimitada até insuficiência renal aguda e morte. Disfunção renal é mais frequente quando existem certas condições, como hiperparasitismo, acometimento cerebral, icterícia, hemoglobinúria e edema pulmonar. Por motivos ainda não esclarecidos, o comprometimento renal é raro em crianças africanas residentes em áreas de alta transmissão do *P. falciparum*, quando comparado à frequência em adultos de áreas de menor prevalência, como nas Américas e no Sudeste Asiático.

A lesão renal mais frequente e mais grave na malária, principalmente pelo *P. falciparum*, é necrose tubular aguda, que pode se associar a insuficiência renal aguda (IRA). IRA na malária, que ocorre em 1 a 4,8% das pessoas infectadas, é mais frequente em indivíduos não imunes e aparece em 25 a 30% dos casos de acometimento renal. É geralmente oligúrica e hipercatabólica e causada por baixa perfusão sanguínea nos rins, esta devido à associação de vários fatores como anemia, hipovolemia, sequestro de eritrócitos parasitados nos capilares renais, alterações vasculares decorrentes do acúmulo de monócitos e neutrófilos, além da ação de citocinas, como TNF. À lesão renal pode-se associar profunda alteração microcirculatória caracterizada por vasodilatação periférica, frequentemente associada com hemólise, rabdomiólise e coagulação intravascular. Por outro lado, o parasitismo dos eritrócitos interfere com a microcirculação renal e leva à isquemia de vasos peritubulares. A redução da deformabilidade dos eritrócitos torna o fluxo sanguíneo mais lento e aumenta a viscosidade do sangue, para o qual também contribuem o aumento das proteínas de fase aguda, como fibrinogênio. Entre os fatores relacionados às alterações hemodinâmicas, encontram-se TNF, radicais de oxigênio e óxido nítrico (Figura 34.92).

A hipovolemia explica outras alterações, como hipercatecolaminemia e níveis aumentados de atividade da renina plasmática, prostaglandinas e vasopressina. A perfusão tecidual prejudicada leva a acidose lática e acúmulo de radicais de oxigênio. Alterações na produção do hormônio antidiurético não têm sido confirmadas em estudos mais recentes.

A lesão glomerular associada à malária pelo *P. falciparum* é um quadro discreto e transitório e possivelmente muitas vezes não diagnosticado. Pode ocorrer em qualquer idade, sendo as crianças as mais frequentemente acometidas. Proteinúria discreta, micro-hematúria e cilindros são relatados em 20 a 50% dos casos. Síndromes nefrótica e nefrítica aguda são vistas ocasionalmente, mas hipertensão arterial é raramente observada. Os níveis séricos de complemento (C3 e C4) podem estar diminuídos durante a fase aguda. Diferentemente da nefropatia pelo *P. malariae*, o quadro observado com o *P. falciparum* é geralmente reversível de uma a duas semanas após a eliminação da infecção. A lesão glomerular é caracterizada por proliferação mesangial. A expansão da matriz mesangial é discreta e alterações da membrana basal são incomuns. Observam-se depósitos granulares de IgM e C_3 ao longo das paredes capilares e do mesângio, sendo antígenos do plasmódio neles detectados ocasionalmente. Nos túbulos observam-se edema, depósitos granulares de hemossiderina e graus variáveis de necrose tubular. Na luz tubular frequentemente observam-se cilindros de hemoglobina. O interstício encontra-se edemaciado e apresenta infiltrado de mononucleares moderado a intenso; nas vênulas observam-se aglomerados de eritrócitos parasitados. Um possível papel patogênico de citocinas foi sugerido a partir de estudo de modelo murino da malária, no qual se mostrou relação entre proteinúria e expressão de TNF-α, IL-1α, IL-6 e IL-10 nos glomérulos.

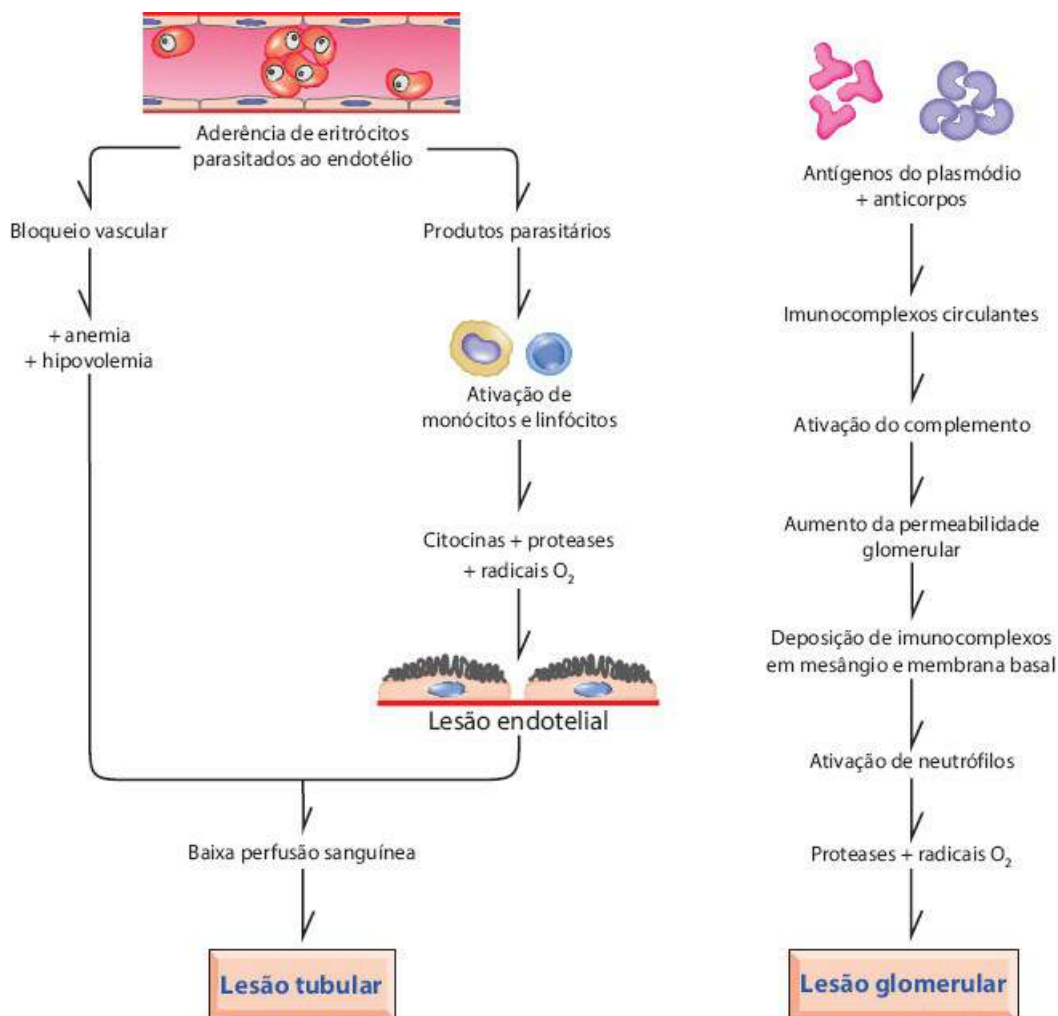



Figura 34.92 Mecanismos patogenéticos propostos para o acometimento renal na malária.

A nefropatia crônica associada à infecção pelo *P. malariae* ocorre principalmente em crianças de áreas endêmicas africanas, manifestando-se como síndrome nefrótica resistente aos corticosteroides; menos frequentemente, é encontrada em outras regiões geográficas. A doença é geralmente progressiva, independentemente do tratamento bem-sucedido da infecção malárica, culminando com insuficiência renal crônica em alguns anos. Predominam, na lesão glomerular, depósitos subendoteliais, vistos à microscopia de luz como espessamento da membrana basal. À imunofluorescência, observa-se padrão grosseiramente granular ao longo do endotélio capilar contendo IgG (principalmente IgG_3), IgM, componentes do complemento (C_3) e, em 25 a 33% dos casos, antígenos do plasmódio, principalmente quando pesquisado precocemente. Pode haver, menos frequentemente, depósitos de IgG_2. Lesão proliferativa, envolvendo principalmente o mesângio, é comumente vista em adultos. O aparecimento de lesão tubular depende da gravidade do comprometimento glomerular. Na evolução, as lesões inicialmente focais podem persistir e evoluir para esclerose segmentar, mas geralmente tornam-se difusas e progressivas, levando à esclerose global.

Esplenomegalia hiper-reativa da malária

A *esplenomegalia hiper-reativa da malária,* antes conhecida como *síndrome da esplenomegalia tropical*, é uma condição que, embora infrequente, tem sido descrita em diferentes áreas endêmicas de malária, em todos os continentes. Os mistérios que envolvem essa síndrome e as suas peculiaridades justificam sua apresentação. Caracteriza-se por esplenomegalia moderada ou acentuada, persistente, geralmente de curso progressivo, acompanhada de altos níveis séricos de anticorpos antiplasmódio, sobretudo IgM, mas também IgG, e de infiltrado linfocitário nos sinusoides hepáticos. O tratamento antimalárico prolongado costuma induzir regressão do quadro. Os indivíduos acometidos são jovens, apresentam frequentemente pancitopenia e costumam morrer precocemente por infecções secundárias ou por distúrbios da coagulação. A ocorrência da esplenomegalia hiper-reativa em algumas populações, mas não em outras submetidas às mesmas condições de transmissão de infecção pelo plasmódio, e sua prevalência preferencial entre membros de uma mesma família ou grupo étnico, sugerem influência de fatores genéticos. Pode-se especular que indivíduos com determinados perfis genéticos sejam capazes de alcançar um grau de equilíbrio com o plasmódio a ponto de permitir a sobrevivência prolongada do parasito no organismo, mas sem conseguir se livrar dele. O curso arrastado do quadro, a presença de anticorpos IgM antiplasmódio, geralmente em altos níveis, e a resposta à terapêutica antimalárica sugerem essa hipótese. Entretanto, a raridade com que se demonstra a presença do plasmódio nesses casos e a ausência de pigmento malárico nos macrófagos esplênicos fazem com que a etiologia malárica da esplenomegalia hiper-reativa possa ser colocada em dúvida.

A patogênese do quadro é ainda desconhecida. Os altos níveis de IgM parecem resultar de ativação policlonal de

linfócitos B, envolvendo possivelmente depleção de linfócitos T CD8. Tanto o número quanto a função supressora dessas células estão comprometidos em indivíduos com esplenomegalia hiper-reativa. Quando os linfócitos circulantes são cultivados com antígenos do plasmódio, ocorre intensa proliferação, o que não acontece quando são utilizados mitógenos ou antígenos não relacionados ao plasmódio. Isso indica que, qualquer que seja a etiologia da esplenomegalia hiper-reativa e sua patogênese, é possível que os indivíduos acometidos apresentem alteração dos linfócitos T supressores específicos para o plasmódio.

Malária associada ao *Plasmodium vivax*

No Brasil, a infecção pelo *P. vivax*, que responde por mais de 80% dos casos de malária, resulta na grande maioria dos casos em doença de evolução benigna e sem complicações. Entretanto, formas graves da infecção malárica por essa espécie de plasmódio têm sido descritas. A anemia e o comprometimento respiratório são as complicações mais comumente relatadas em áreas endêmicas. Outras complicações da infecção pelo *P. vivax* são malária cerebral, púrpura trombocitopênica, ruptura esplênica, rabdomiólise e insuficiência renal aguda.

O *P. vivax* infecta preferencialmente eritrócitos jovens (reticulócitos), e a parasitemia raramente excede 2%. Porém, induz resposta inflamatória com maior produção de citocinas do que o *P. falciparum*. Na infecção pelo *P. vivax*, ocorrem mais alterações estruturais e fragilidade dos eritrócitos, parasitados ou não, além de episódios de recaída, que contribuem para o risco de anemia grave.

Os mecanismos patogenéticos do comprometimento cerebral e pulmonar na infecção pelo *P. vivax* não estão totalmente esclarecidos. Tem sido sugerido sequestro de eritrócitos parasitados ao endotélio das vênulas pós-capilares, o que ainda não foi bem demonstrado, embora na infecção pelo *P. vivax* também ocorra aumento/da produção de citocinas pró-inflamatórias, particularmente TNF-α e IFN-γ (a relação IFN-γ/IL-10 está aumentada). Acomentimento pulmonar na infecção pelo *P. vivax* é frequente, levando a tosse na maioria dos pacientes; a forma pulmonar grave (SARA), no entanto, é rara. As alterações funcionais incluem obstrução do fluxo aéreo, ventilação e trocas gasosas deficientes e função fagocitária aumentada. Trombocitopenia na malária pelo *P. vivax* é relativamente frequente, mas em geral não apresenta expressão clínica.

Malária | Vasculite imunitária causada por plasmódio?

Durante a infecção pelo plasmódio, uma grande quantidade e variedade de componentes parasitários são lançados na circulação e podem atuar como antígenos, mitógenos, toxinas, mediadores inflamatórios e ativadores de funções celulares. As células sanguíneas e endoteliais, por estarem em contato direto com tais substâncias, são as que mais intensamente sofrem o impacto. No sangue, linfócitos, monócitos e neutrófilos são ativados e, além de atuarem na defesa contra o plasmódio, podem participar da patogênese da doença.

As células endoteliais funcionam como “estrutura de choque” na malária: são elas que recebem o impacto direto do efeito tóxico dos produtos do plasmódio liberados na circulação e as que sofrem diretamente as consequências do sequestro de eritrócitos parasitados e da aderência de leucócitos ativados e de seus produtos de secreção, como proteases, citocinas e radicais de oxigênio e nitrogênio. Alterações endoteliais são comuns nos principais órgãos afetados: no sistema nervoso, nos pulmões, nos rins e na placenta encontra-se vasculite. Esta não é necessariamente provocada diretamente pelo plasmódio, já que manifestações clinicopatológicas podem ocorrer durante a fase de declínio da parasitemia ou mesmo após cura parasitológica. A ausência de plasmódio no sangue periférico, contudo, não descarta a possibilidade de sua presença no sistema vascular de diferentes órgãos.

As relações causais entre ativação do sistema imunitário e alterações vasculares na malária não estão ainda suficientemente claras, exceto nos casos em que as lesões são desencadeadas pela deposição de imunocomplexos, como nas glomerulonefrites associadas ao *P. falciparum* ou ao *P. malariae* e, possivelmente, em alguns casos de comprometimento vascular cerebral. Nas demais situações, existem associações que podem não ser causais. Nesta categoria, inclui-se a relação entre elevação dos níveis séricos de TNF, citocina potencialmente citotóxica para o endotélio, e a morbiletalidade da malária pelo *P. falciparum*. A ausência de efeitos benéficos com a administração de anticorpo anti-TNF ou de inibidores da síntese dessa citocina em crianças com malária cerebral não descarta a possibilidade da ação patogênica do TNF na doença, já que nos casos relatados a lesão já estava estabelecida por ocasião da intervenção. Apesar dessas dificuldades, fruto do escasso entendimento do processo, as evidências disponíveis permitem sugerir que pelo menos parte das manifestações clinicopatológicas da doença grave decorra de vasculite consequente à ativação do sistema imunitário pelo plasmódio.

Patogênese da malária | Muitas dúvidas e poucas certezas

Enquanto não se desenvolverem métodos eficazes de profilaxia da infecção e de controle das manifestações clínicas da doença, cerca de 350 a 500 milhões de pessoas continuarão sofrendo de malária e quase um milhão continuarão morrendo a cada ano da doença. Os medicamentos atualmente utilizados para controlar a morbiletalidade da doença atuam exclusivamente sobre o plasmódio. Ainda se desconsidera na terapêutica a enorme responsabilidade do sistema imunitário na sua patogênese, isso porque, apesar dos importantes avanços alcançados, a compreensão dos mecanismos envolvidos ainda é incompleta e insuficiente. Questões críticas continuam aguardando respostas:

- Quais fatores dependentes do plasmódio, do hospedeiro e da interface parasito-hospedeiro determinam as manifestações clinicopatológicas da doença?

- ▪ Por que alguns indivíduos desenvolvem quadro discreto da doença, enquanto outros, em condições epidemiológicas comparáveis, apresentam manifestações graves ou letais?
- ▪ O que condiciona o estado de equilíbrio do sistema imunitário entre agressão ao parasito e agressão ao hospedeiro?

Para que essas questões sejam resolvidas e, assim, se possa beneficiar a enorme legião daqueles que sofrem com a malária, há necessidade de melhor conhecimento das interações do plasmódio com o organismo humano.

Síndrome da febre hemorrágica de etiologia viral

Marcelo Simão Ferreira

As febres hemorrágicas de etiologia viral constituem um grupo de doenças agudas febris nas quais hemorragias sobressaem entre as manifestações clínicas. Tais enfermidades ocorrem praticamente em todos os continentes, particularmente nas áreas tropicais da África, das Américas Central e do Sul e do Sudeste Asiático. Nos últimos anos, essas viroses foram enquadradas entre as infecções emergentes, juntamente com a síndrome da imunodeficiência adquirida, hepatite C e doença de Lyme, além de terem sido mais facilmente reconhecidas laboratorialmente em função do emprego de técnicas de biologia molecular, que permitem diagnosticar e caracterizar facilmente seus agentes etiológicos.

As febres hemorrágicas podem surgir em forma de surtos epidêmicos, às vezes de larga proporção, ou em forma de casos isolados, que devem chamar a atenção das autoridades sanitárias, em vista da possibilidade de ocorrência de epidemias futuras. A letalidade dessas infecções é variável, podendo ser baixa, como nos casos tratados de febre hemorrágica da dengue (1%), ou muito elevada, como na doença causada pelo vírus Ebola na África (80%). Nos últimos anos, diferentes formas de febres hemorrágicas e outras doenças relacionadas foram caracterizadas (hantavírus, Sabiá etc.) e numerosas epidemias foram notificadas em diferentes países. O Quadro 34.10 relaciona as principais doenças associadas a febre hemorrágica viral, seus agentes etiológicos, vetores e distribuição geográfica de cada doença.

Os vírus causadores de febres hemorrágicas pertencem a várias famílias e na sua maioria correspondem a arbovírus, que são agentes transmitidos por artrópodes (mosquitos, carrapatos); os mais importantes no Brasil são os flavivírus responsáveis pela dengue e pela febre amarela, os quais causam graves epidemias: o primeiro, em todo o território nacional, e o segundo, particularmente na região da Amazônia legal, embora, nos últimos anos, tenha havido epidemias e epizootias dessa virose nas regiões Sudeste, Centro-Oeste e Sul do país. O vírus Chikungunya (família Togaviridae) foi introduzido recentemente no Brasil e será abordado resumidamente no final deste tópico. Os arenavírus assumem grande importância como causadores de febre hemorrágica em vários países da América Latina (Bolívia, Argentina, Venezuela), mas no Brasil, com exceção de poucos casos de infecção pelo vírus Sabiá, isolado pela primeira vez de um caso fatal de febre hemorrágica ocorrido no estado de São Paulo, esses vírus não causam epidemias. Nos últimos anos, por outro lado, têm aparecido, de forma crescente, casos de infecção por hantavírus (família Bunyaviridae), patógenos descobertos nos anos 1990 no continente americano e que provocam uma doença respiratória aguda, a *síndrome cardiopulmonar por hantavírus*, cuja transmissão se faz por inalação de partículas virais existentes em excreções de roedores silvestres.

Quadro 34.10 Febres hemorrágicas humanas mais importantes, de acordo com agente etiológico, vetor e distribuição geográfica

Família	Vírus	Doença	Vetor	Distribuição
Togaviridae	Chikungunya	Chikungunya	Mosquitos	África, Ásia
Flaviviridae	Febre amarela	Febre amarela	Mosquitos	América do Sul, África
	Dengue	Febre hemorrágica da dengue	Mosquitos	Ásia, África, Américas do Sul e Central, Caribe e Oceania
	Doença da floresta de Kyasanur	Doença da floresta de Kyasanur	Carrapatos	Índia
	Febre hemorrágica de Omsk	Febre hemorrágica de Omsk	Carrapatos	Ex-União Soviética (Sibéria)
	Febre do Vale do Rift	Febre do Vale do Rift	Mosquitos	África

Bunyaviridae	CHF-Congo	Febre hemorrágica da Crimeia-Congo	Carrapatos	Ex-União Soviética, Bulgária, Iugoslávia, Paquistão, Iraque, África, Coreia, China, Japão e Manchúria
	Hantaan	Febre hemorrágica com síndrome renal, febre hemorrágica da Coreia, nefropatia epidêmica	Roedores	Ex-União Soviética, Escandinávia, Bulgária, Romênia, República Tcheca, Eslováquia
	Seoul			
	Sin Nombre	Síndrome pulmonar por hantavírus	Roedores	EUA
	Andes			Argentina
	Juquitiba			Brasil
Arenaviridae	Junin	Febre hemorrágica da Argentina		Argentina
	Machupo	Febre hemorrágica da Bolívia		Bolívia
	Guanarito	Febre da Venezuela	Roedores	Venezuela
	Sabiá			Brasil
	Lassa	Febre de Lassa		Nigéria, Libéria, Serra Leoa
Filoviridae	Marburg e Ebola	Doença de Marburg, febre hemorrágica africana	Morcegos	África

A seguir, será feita abordagem dos aspectos epidemiológicos, patogenéticos, clínicos e anatomopatológicos da dengue (em particular da sua forma hemorrágica), da febre amarela e das hantaviroses, por serem as febres hemorrágicas de maior importância no Brasil.

As alterações morfológicas desse grupo de doenças são incaracterísticas, de modo que o diagnóstico etiológico exige exames sorológicos e/ou a identificação viral a partir de amostras de sangue, de líquidos corporais ou de tecidos do paciente. A detecção dos vírus pode ser feita por imuno-histoquímica, por hibridação molecular com sondas de ácidos nucleicos ou PCR. As principais alterações morfológicas serão descritas a propósito de cada doença.

Dengue

Dengue clássica

A dengue, em suas variantes clássica e grave, é problema global de saúde pública, uma vez que aproximadamente dois terços da população mundial vivem em zonas infestadas por mosquitos transmissores da virose. À exceção da Europa continental, a dengue clássica ocorre de forma endêmica em todos os continentes, sendo sua maior incidência, na atualidade, em países asiáticos e nas Américas. A dengue é causada por quatro sorotipos do vírus dengue (DEN1, DEN2, DEN3 e DEN4), os quais são antigenicamente relacionados, embora não levem a imunidade protetora cruzada entre eles. Pessoas que vivem em áreas onde circulam os quatro sorotipos podem, durante sua vida, desenvolver quatro infecções diferentes, cada uma causada por um sorotipo. No Brasil, hoje, circulam os quatro sorotipos; o DEN4 entrou no país em 1982, foi em seguida identificado em Manaus e agora praticamente circula em todo o território nacional.

Epidemias de dengue clássica e grave têm sido descritas desde o século 19, mas o reaparecimento da doença nas Américas se deu em 1963, quando epidemias ocorreram na Venezuela e em várias ilhas do Caribe. Durante os anos 1970, houve extensas epidemias na Colômbia, Venezuela, Guianas, México e países da América Central. Na década de 1980, a doença eclodiu no Brasil e ainda atingiu a Bolívia, o Paraguai, o Equador e o Peru. Em 1986, o DEN1 chegou ao Rio de Janeiro, provocou surtos epidêmicos e propagou-se rapidamente para a maioria dos estados brasileiros. Na atualidade, quase todos os municípios do país encontram-se infestados pelo *Aedes aegypti*, o mosquito transmissor do vírus, ocasionando epidemias periódicas, particularmente nos meses chuvosos (janeiro a abril). Essa situação tornou-se ainda mais crítica após a introdução do sorotipo 3 no ano de 2001. O Quadro 34.11 mostra o número de casos de dengue clássica e hemorrágica, ocorridos no Brasil entre 1995 e 2013.

O ressurgimento da dengue nas Américas deve-se a vários fatores: (1) rápida urbanização sem adequado planejamento; (2) crescimento da população; (3) aumento de viagens aéreas internacionais, propiciando transporte de pessoas doentes e

mosquitos entre vários centros populacionais; (4) infraestrutura de saúde pública insuficiente na maioria dos países latino-americanos. Nos países desenvolvidos do hemisfério norte, casos importados de dengue têm sido frequentemente diagnosticados; em muitas áreas, como no sul dos EUA, a infestação pelo *Aedes albopictus*, outro transmissor da doença, é bastante elevada.

A transmissão dos vírus da dengue se faz pela picada das fêmeas de mosquitos do gênero *Aedes* (*Stegomya*). *Aedes aegypti*, o principal vetor urbano, é altamente adaptado às habitações humanas, nas quais procria em recipientes peridomiciliares (vasos, pneus vazios) contendo água limpa. O mosquito adquire a infecção ingerindo sangue de hospedeiro virêmico; rapidamente, o vírus invade todos os tecidos do inseto e multiplica-se nas glândulas salivares, das quais é transmitido por ocasião do repasto sanguíneo. São necessárias uma a duas semanas para que a fêmea do inseto se torne infectante para humanos, adquirindo capacidade de transmissão por toda a sua vida. Outras espécies do mosquito, como *Aedes albopictus* e as espécies do complexo *Aedes scutellaris*, também podem transmitir a flavivirose.

Quadro 34.11 Casos de dengue clássica e hemorrágica no Brasil, 1995-2013

Ano	Total de casos	Dengue grave
1995	137.308	114
1996	183.762	69
1997	249.239	46
1998	507.715	105
1999	184.064	72
2000	227.957	62
2001	382.480	825
2002	697.998	2.608
2003	281.005	913
2004	72.481	159
2005	150.827	530
2006	259.514	910
2007	475.496	1.586
2008	585.769	4.195
2009	393.583	2.251
2010	1.011.548	3.700
2011	764.032	2.802
2012	589.591	996
2013	1.452.489	1.297

Fonte: FUNASA, Ministério da Saúde.

A infecção pelos vírus da dengue causa um espectro de doença que vai desde formas frustras pouco sintomáticas até formas graves, hemorrágicas e fatais. Na dengue clássica, após período de incubação de três a 14 dias, inicia-se um cortejo sintomático caracterizado por febre, cefaleia, dor retro-orbital, náuseas, vômitos, mialgias, artralgias e *rash* cutâneo. Linfonodomegalia, faringite e hiperemia conjuntival costumam estar presentes. Achados laboratoriais incluem leucopenia, plaquetopenia e elevação das aminotransferases hepáticas. O quadro clínico é autolimitado (sete a 10 dias), sendo a doença raramente fatal. Complicações são incomuns, mas hemorragias, hepatite fulminante, síndrome de Guillain-Barré, miocardite, glomerulonefrite e meningoencefalite já foram descritas na dengue clássica. O diagnóstico da dengue clássica baseia-se no encontro de anticorpos IgM contra o vírus, por técnicas imunoenzimáticas (MAC-ELISA). A identificação do sorotipo requer isolamento viral em cultura de células do mosquito. Novas tecnologias (PCR, hibridação molecular) vêm sendo utilizadas para o diagnóstico, inclusive em tecidos.

Pouco se sabe sobre a patogênese da dengue clássica. O período febril é acompanhado de viremia, e o *rash*

maculopapular se desenvolve entre o segundo e o sexto dias; o mecanismo de aparecimento do *rash* não é claro, mas infecção viral direta das células endoteliais e deposição de imunocomplexos nos capilares cutâneos têm sido cogitadas para explicá-lo. Antígenos virais são detectados em células mononucleadas da pele, macrófagos pulmonares, hepatócitos, células de Kupffer, baço, coração, linfonodos e medula óssea. A glomerulonefrite encontrada em alguns pacientes deve-se à deposição de imunocomplexos nos glomérulos. Estudos preliminares indicaram que os vírus da dengue não cruzavam a barreira hematoencefálica, sendo as manifestações neurológicas associadas à infecção devidas a edema cerebral, a falência hepática e a anóxia cerebral; nos últimos anos, entretanto, demonstrou-se que os vírus podem ser isolados do liquor de pacientes com encefalopatia pela dengue, indicando que podem causar uma verdadeira encefalite, por envolvimento direto do sistema nervoso central. O vírus pode ser demonstrado por PCR feita no liquor ou diretamente no tecido cerebral. Há também relatos esparsos de focos de desmielinização perivenosa cerebral em pacientes com dengue e manifestações neurológicas.

Os vírus da dengue podem infectar células hematopoéticas na medula óssea, não tendo efeito citopático sobre tais células, embora a proliferação das mesmas na medula se torne bastante lenta. Isso poderia explicar a leucopenia observada na doença; outros estudos sugerem que pode haver destruição celular induzida pelo vírus na medula óssea ou inibição de células progenitoras mieloides. Lesão de hepatócitos parece resultar do efeito citopático do vírus, como ocorre na febre amarela.

Dengue grave

A dengue grave foi reconhecida na literatura médica como entidade clínica no final do século 19, tendo sido descritas, desde então, inúmeras epidemias no sul da Europa, Sudeste Asiático, Índia subcontinental e, a partir dos anos 1980, em vários países das Américas Central e do Sul. Em 1981, uma epidemia causada pelo sorotipo 2 assolou a ilha de Cuba, cuja população havia sido infectada pelo DEN1 poucos anos antes. Subsequentemente, ocorreram surtos epidêmicos na Venezuela, Colômbia, Brasil, Porto Rico, México, Nicarágua e Guianas. No Brasil, casos de dengue grave foram confirmados em várias cidades, como Rio de Janeiro (70% dos casos notificados), Fortaleza, Natal, Belo Horizonte e, recentemente, Uberlândia-MG (Quadro 34.11).

A dengue grave é uma doença primariamente de crianças, embora no Brasil também ocorra em adultos de todas as idades. Clinicamente, caracteriza-se por início súbito com febre e sintomas inespecíficos muito similares aos observados na dengue clássica; entretanto, entre o segundo e o sétimo dias de doença, o estado geral do paciente deteriora-se rapidamente, com sinais de falência circulatória aguda e manifestações hemorrágicas, as quais podem ocorrer em qualquer local do organismo (gastrointestinais, cutâneas, pulmonares, genitais etc.). O quadro clínico corresponde a uma síndrome de aumento da permeabilidade capilar, havendo, em muitos doentes, acúmulo de líquidos em cavidades (derrame pleural, ascite etc.). Hepatomegalia com elevação das aminotransferases séricas é bastante comum e, além disso, leucopenia, trombocitopenia e hemoconcentração são achados praticamente constantes. Com a hospitalização e a pronta reposição de fluidos, a letalidade é baixa (cerca de 1%), mas, na ausência de terapia adequada, a taxa de letalidade pode atingir cifras bastante elevadas. O quadro de dengue grave deve ser diferenciado do de outras doenças, como riquetsioses, leptospirose íctero-hemorrágica, meningococcemia, septicemias por Gram-negativos e outras febres hemorrágicas virais (arenaviroses, febre amarela etc.).

A patogênese da dengue hemorrágica não está totalmente elucidada. Estão implicadas ação lesiva direta do microrganismo e resposta imunitária exacerbada do hospedeiro contra antígenos virais presentes na superfície das células infectadas. Embora casos de dengue grave tenham sido encontrados em infecções primárias, causadas particularmente pelos vírus DEN2 e DEN3, é provável que a gravidade do quadro clínico da virose não seja determinada exclusivamente pelo tipo viral. Além disso, não há evidências consistentes de que idade, gênero, estado nutricional ou raça possam modular a apresentação da doença, embora na epidemia de Cuba tenha sido documentado risco reduzido de dengue grave em negros. Por outro lado, apesar da grande incidência de dengue grave em crianças no Sudeste Asiático, tal característica não é observada no Brasil, onde predomina em adultos. Condições preexistentes (p. ex., úlcera péptica gastroduodenal) podem favorecer a ocorrência de sangramento intenso durante a fase aguda.

Halsted (1970) propôs uma teoria que é hoje universalmente aceita para explicar a imunopatogênese da forma grave; é a *teoria de infecções sequenciais*, também conhecida como hipótese da *exacerbação imunitária*. Segundo ela, a primeira infecção causada por um sorotipo do vírus gera o aparecimento de anticorpos neutralizantes capazes de reação cruzada com outros sorotipos. Quando ocorre uma segunda infecção com um sorotipo heterólogo, aumenta o risco de se desenvolver doença mais grave, pois anticorpos heterólogos preexistentes reconhecem o segundo sorotipo viral, formando, com ele, imunocomplexos; estes acoplam-se a receptores FC na membrana celular de macrófagos, invadindo posteriormente essas células. Como os anticorpos são heterólogos, o vírus não é neutralizado, passando a replicar-se livremente no meio intracelular. Este fenômeno é conhecido como *exacerbação mediada por anticorpos*, porque as imunoglobulinas facilitam a entrada do vírus nas células mononucleadas; estas tornam-se ativadas e passam a produzir citocinas e mediadores da inflamação, como TNF-α, IL-1, IL-2, IL-6 e fator ativador de plaquetas, que aumentam da permeabilidade vascular, levando a hipovolemia e a choque. Infecção viral maciça de macrófagos ativa linfócitos T CD4+, T CD8+, mastócitos e linfócitos B, a qual resulta também na produção de citocinas, inclusive IFN-γ, IL-2, IL-4, IL-5, IL-6, IL-8, IL-10 e linfotoxinas. A cascata do complemento é ativada, e as frações C3a e C5a podem ter papel relevante no processo. Assim, o vírus induz a produção de citocinas e de outros mediadores que, em última instância, atuam sinergicamente no aumento da permeabilidade vascular,

consequente à disfunção endotelial, e no consumo dos fatores da coagulação (coagulação intravascular disseminada). A reposição vigorosa de fluidos nessa fase pode levar a rápida recuperação.

Alguns estudos mostram o papel potencial de mastócitos e basófilos na patogênese da doença; tais células são permissivas à infecção pelo vírus, resultando na produção de partículas virais e de citocinas vasoativas. Mostram também que os complexos vírus-anticorpos são muito mais potentes do que o vírus isolado em induzir ativação celular. Grandes quantidades de IL-6 e IL-1β são liberadas a partir dessas células, que podem ativar o endotélio vascular, modulando a expressão de moléculas de adesão (VCAM-1 e ICAM-1), além de alterar a morfologia das células endoteliais.

Hemorragias múltiplas, encontradas na maioria dos casos fatais, envolvem alterações vasculares, plaquetopenia e coagulação intravascular disseminada. As alterações em vasos implicam aumento da permeabilidade vascular, que resulta em perda de plasma e hemácias do compartimento intravascular. A plaquetopenia deve-se a: (1) infecção de megacariócitos pelo vírus, que provoca dano irreversível nessas células; (2) consumo decorrente da coagulação intravascular disseminada; (3) bloqueio da trombopoese medular, que ocorre por diminuição da síntese de trombopoetina, um hormônio estimulador da plaquetogênese produzido no fígado. A coagulação intravascular disseminada resulta da ativação do sistema do complemento; a presença de anafilatoxinas C3 e C5a no pico dessa ativação coincide com o início do choque e das perdas vasculares. Outros distúrbios da coagulação consistem em diminuição do fibrinogênio, deficiência do complexo protrombínico, tempo de tromboplastina parcial prolongado e aumento dos níveis dos produtos de degradação da fibrina.

A liberação de grande quantidade do fator ativador de plaquetas por macrófagos com infecção secundária heteróloga pode contribuir para a hemorragia, uma vez que esse fator pode induzir o consumo de plaquetas e aumentar a adesividade destas ao endotélio vascular, agravando a trombocitopenia. Anticorpos IgM no soro que dão reação cruzada com plaquetas têm sido demonstrados; esses autoanticorpos podem levar a lise plaquetária e estar envolvidos na coagulopatia dessa virose. Anticorpos dirigidos contra o antígeno NS1 do vírus podem ter reação cruzada com plaquetas e levar a sua destruição.

Na dengue clássica, observa-se eritema cutâneo que pode evoluir para *rash* maculopapular. Ocasionalmente, há hemorragias na pele e em mucosas. Biópsia de pele revela infiltrado mononuclear e edema perivascular, além de extravasamento de hemácias e depósitos de fibrina. Há ainda relatos de hepatite fulminante, síndrome de Guillain-Barré, miocardite, meningoencefalite e glomerulonefrite por imunocomplexos. A necrópsia de um caso de dengue clássica pelo DEN1 estudado pelos autores mostrou extensa necrose centrolobular e mediozonal, necrose tubular aguda, nefrite intersticial, hemorragias internas focais, edema pulmonar e ascite (Figura 34.93).

Na dengue grave, hemorragias podem estar presentes em quaisquer locais; em geral, são disseminadas e do tipo petequial. Em alguns casos, grande quantidade de sangue pode ocupar a luz do esôfago, estômago, intestinos e/ou vias respiratórias. Edemas cavitários serosos, às vezes sero-hemorrágicos, são frequentes. O retroperitônio é intensamente edemaciado.

O fígado em geral está aumentado de volume e exibe focos de necrose de coagulação centrolobular ou mediozonal (às vezes similar à da febre amarela), esteatose de hepatócitos e hiperplasia das células de Kupffer. Corpos apoptóticos e inclusões acidófilas intranucleares são frenquentemente encontrados nos hepatócitos. Raramente, tem-se discreta reação inflamatória. Os rins são aumentados de volume e apresentam cortical pálida e medular congesta. Ao exame microscópico, encontram-se glomerulonefrite proliferativa discreta (por deposição de imunocomplexos), além de proteínas e hemácias no espaço de Bowman e nas luzes tubulares e necrose tubular aguda. Nos pulmões, podem-se observar pneumonia intersticial (com exsudato de mononucleares), atelectasia, edema (intersticial e alveolar), hemorragia (Figura 34.94) e membranas hialinas. No encéfalo, pode haver edema e hemorragias focais (Figura 34.95). No coração, as lesões mais frequentes são hemorragias, em qualquer dos três folhetos; em pequeno número de casos, há miocardite e necrose miocárdica. O baço e os linfonodos exibem focos de necrose dos centros germinativos, intensa depleção linfoide na zona T, proliferação linfocitária na zona B e acentuada fagocitose de linfócitos e hemácias. Com dois a quatro dias da doença, a medula óssea está hipocelular, com depleção eritroide e granulocítica, tendendo depois a normalizar-se; nessa fase, os megacariócitos permanecem normais em número e forma. Do quarto dia em diante, aparece hiperplasia megacariocítica. Necrose hemorrágica das suprarrenais e necrose focal da hipófise ocorrem em alguns casos. Infecções bacterianas podem complicar as formas graves, em geral associadas a choque ou edema pulmonar.

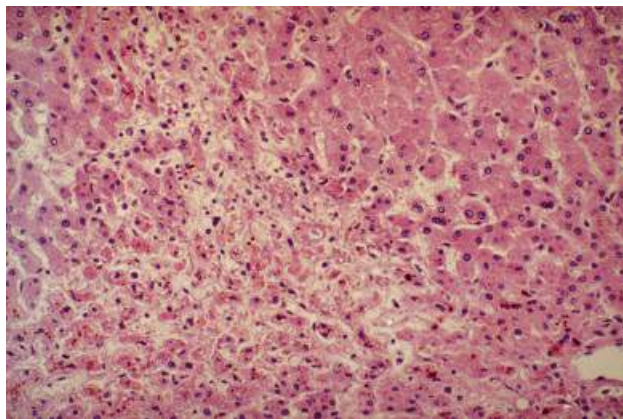



Figura 34.93 Dengue clássica. Necrose centrolobular e mediozonal.

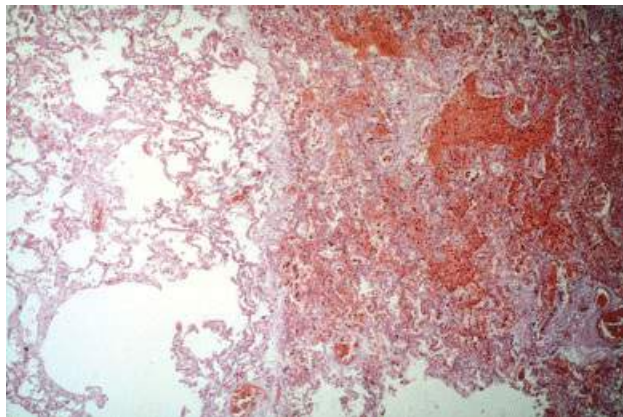



Figura 34.94 Dengue grave. Hemorragia extensa no parênquima pulmonar.

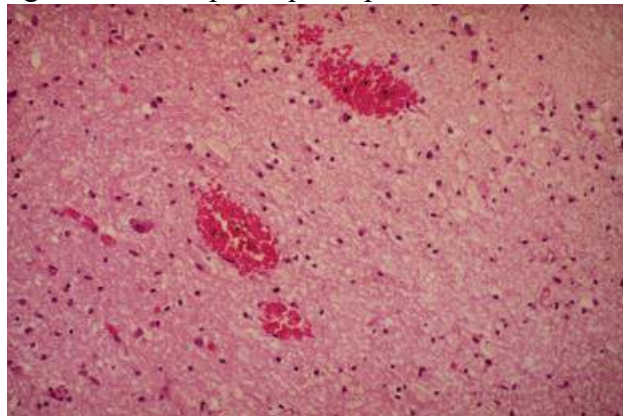



Figura 34.95 Dengue grave. Focos de hemorragia recente na substância branca encefálica.

Febre amarela

A febre amarela é uma arbovirose conhecida do homem há vários séculos. Provavelmente, originou-se na África ocidental, tendo sido trazida para as Américas no século 17. Naquela época, os mosquitos transmissores da doença (*Aedes aegypti*) foram transportados em vasos e potes da África para as colônias europeias no Caribe, onde explodiram as primeiras epidemias urbanas. Nos séculos seguintes, à medida que a doença se espalhava pelos países americanos, silenciosamente o ciclo urbano da enfermidade (*Aedes*-homem-*Aedes*) tornou-se também silvestre, passando a virose a ser transmitida no interior das florestas tropicais, agora por mosquitos pertencentes aos gêneros *Haemagogus* e *Sabethes*. A doença atingiu não só o homem, quando este explorou as florestas, mas também diversas espécies de primatas, ocasionando epizootias com alta letalidade. No século 20, a doença desapareceu gradativamente das grandes cidades americanas, persistindo apenas a transmissão silvestre do vírus. Hoje, a maioria das pessoas infecta-se por exposição ocupacional ou recreacional em florestas tropicais, particularmente na região amazônica. Na década passada, mais de 2.000 casos da doença ocorreram no Brasil, Bolívia, Colômbia, Equador e Peru. Na África, a arbovirose produz, há muitas décadas, várias epidemias de largas proporções, tanto em humanos quanto em primatas. Curiosamente, a letalidade nas epidemias africanas parece ser mais baixa quando comparada às descritas na América tropical.

O Brasil possui a maior área de transmissão da febre amarela do mundo, que corresponde a 74% do território nacional; no período de 1998-2008, houve considerável aumento do número de casos registrados devido à maior capacidade de detecção e agilidade na investigação de casos e surtos epidêmicos. Nesse período, 342 casos da doença foram notificados no Brasil, com maior ocorrência na região amazônica e no Centro-Oeste e Sudeste; em 2008, houve surtos epidêmicos no Rio Grande do Sul (18 casos) e em São Paulo (26 casos); a taxa de letalidade dos casos confirmados variou de 40 a 50%. Nos

anos seguintes, a incidência da doença caiu substancialmente, com apenas dois casos notificados em 2012/13. A disseminação do *A. aegypti* para grande parte dos municípios brasileiros trouxe o risco de reintrodução da forma urbana da doença, uma vez que indivíduos com febre amarela na fase virêmica (primeiros dois a três dias) estão constantemente em áreas urbanas, facilitando a contaminação dos mosquitos. Hoje, na América do Sul, particularmente na região amazônica, o vírus circula predominantemente em vários primatas silvestres (*Alouatta* sp., *Ateles* sp., *Aotus* sp. etc.), que se tornam virêmicos durante a doença e mantêm o ciclo no ambiente silvestre. Transmissão transovariana do vírus entre os mosquitos já foi documentada, contribuindo para a manutenção do agente na natureza.

A febre amarela produz um espectro de doença que varia desde formas discretas, inespecíficas, até formas fulminantes, fatais. As primeiras só podem ser reconhecidas na vigência de epidemias, quando sobressaem os casos muito graves. O início da doença é súbito, após três a cinco dias de incubação, com febre, cefaleia, mialgias e queda do estado geral. Um sinal clássico da enfermidade é a dissociação pulso-temperatura (sinal de Faget). O quadro pode persistir por dias, com recuperação completa. Nas formas graves, além das manifestações descritas e após um período de aparente melhora (cerca de 24 h), surgem vômitos, prostração, congestão conjuntival, icterícia, hepatomegalia e diátese hemorrágica, traduzida por hematêmese, melena, metrorragia, petéquias, equimoses, epistaxes e hemorragias gengivais. Insuficiência renal aguda e albuminúria maciça ocorrem com frequência. Hipotensão grave, taquicardia, oligúria, hipotermia, delírio, torpor e coma são sinais terminais da doença. A morte acontece, em geral, entre o sétimo e o 10º dias. Alguns doentes sobrevivem após uma crise grave, podendo a convalescença ser complicada por arritmias cardíacas (por miocardite causada pelo vírus), pneumonia bacteriana e parotidite supurativa. Icterícia pode persistir por até dois ou três meses. No quadro laboratorial, destacam-se leucopenia, elevação acentuada das aminotransferases hepáticas (até mais de 10.000 U/L), plaquetopenia (menos de 100.000/mm^3), sinais de coagulação intravascular disseminada e proteinúria maciça. O tratamento é de suporte e inclui medidas de controle das hemorragias, do choque e da insuficiência hepática. O período de viremia é curto e corresponde aos três ou quatro primeiros dias da doença. No período íctero-hemorrágico, surgem anticorpos IgM e IgG (detectados em geral por técnicas imunoenzimáticas – MAC-ELISA), que confirmam o diagnóstico da doença.

Diante de um doente com quadro de icterícia febril, insuficiência renal e hemorragias, é fundamental fazer o diagnóstico diferencial com doenças semelhantes, que, em geral, ocorrem simultaneamente na mesma região de onde o paciente procede ou na qual habita. Entre elas, incluem-se as formas graves de leptospirose, hepatite B fulminante, formas perniciosas de malária causadas por *P. falciparum* e septicemia por enterobactérias, acompanhadas de intensa colestase. Na Amazônia brasileira, a prevalência de portadores do vírus da hepatite B é muito alta, e com frequência ocorre superinfecção pelo vírus delta, levando a epidemias de hepatite fulminante, de alta letalidade. É o que acontece, por exemplo, na região de Lábrea e em Boca do Acre, no estado do Amazonas, onde durante vários anos ocorreram surtos da chamada “febre negra de Lábrea”, resultante de superinfecção do vírus delta em portadores do vírus da hepatite B. A diferenciação com quadros graves de febre amarela que, em última instância, são também formas de hepatite fulminante pode ser difícil; o isolamento dos vírus, as reações sorológicas e o estudo histopatológico do fígado podem identificar tais doenças.

Pouco se conhece sobre a patogênese da febre amarela. Alguns conhecimentos foram obtidos por inoculações experimentais do vírus em macacos *rhesus*. O fígado é o órgão-alvo do vírus. Nos hepatócitos, o vírus causa agressão direta e replica-se ativamente, podendo alimentar a viremia inicial. Outros sítios de replicação podem estar presentes, principalmente leucócitos mononucleados e células de Kupffer. Estudos experimentais mostram ainda que o vírus, após inoculação pelo mosquito, replica-se nos linfonodos regionais, invade a circulação e distribui-se para os órgãos ricos em tecido linfoide (linfonodos, fígado, baço etc.), que retroalimentam a viremia. No fígado, o vírus induz apoptose e necrose maciças de hepatócitos. A patogênese da disfunção renal também é incerta. Retenção nitrogenada progressiva é causada por necrose tubular aguda; deposição de imunocomplexos nos glomérulos parece ter papel relevante e pode explicar a albuminúria maciça. Partículas virais podem ser detectadas por imunofluorescência nas células glomerulares. A patogênese da diátese hemorrágica tem, provavelmente, duas origens: (1) deficiência na síntese de fatores da coagulação, causada pela insuficiência hepática aguda; (2) consumo desses fatores pela coagulação intravascular disseminada, encontrada na maioria dos casos fatais.

A febre amarela é doença que se previne por vacinação. A vacina contém uma amostra do vírus denominada 17D, atenuada, é segura e confere proteção por toda a vida do indivíduo.

Hemorragias petequiais ou mais extensas podem ser vistas na pele, nos pulmões, no coração, encéfalo, estômago, pâncreas e bexiga. Pode haver também derrames cavitários. O fígado é mole, friável, amarelado e, às vezes, diminuído de volume, com áreas de necrose.

Microscopicamente, inflamação hepática é escassa ou ausente e representada por focos de infiltrado mononuclear e neutrofílico, próximo de hepatócitos degenerados ou necróticos e nos espaços portais (Figura 34.96 A). As lesões mais marcantes são necrose mediozonal, apoptose e esteatose de hepatócitos. A necrose mediozonal (Figura 34.96 B) é inicialmente focal; com o tempo, os focos tendem a confluir. Pode-se chegar a necrose de todo o lóbulo; em geral, ao

menos uma camada de hepatócitos sobrevive em torno das veias centrolobulares e dos espaços portais. Apoptose de hepatócitos (Figura 34.96 C e D) aparece como corpos acidófilos de Councilman (ou de Councilman-Rocha Lima), que são citoplasmáticos e bem delimitados, esféricos ou ovoides, coram-se fortemente pela eosina e se constituem de organelas, lipídeos, pigmento ceroide e corpos residuais; com a morte celular, sofrem extrusão para os sinusoides, nos quais permanecem livres ou são fagocitados pelas células de Kupffer. Esteatose de hepatócitos é quase constante, multivacuolar e microvacuolar. Entre o sétimo e o 10º dias podem-se detectar inclusões intranucleares eosinofílicas, chamadas corpos de Torres. Material ceroide, em forma de grânulos amarelados ou ocre, é abundante em hepatócitos, macrófagos e células de Kupffer. Colestase é infrequente. O arcabouço reticulínico apresenta-se preservado, o que é essencial para que a regeneração do órgão seja completa após cura da infecção. Nos rins, encontram-se necrose tubular aguda de grau variado e esteatose do epitélio tubular; concreções basofílicas contendo cálcio e produtos de lise da hemoglobina podem ser vistas na luz de túbulos (Figura 34.97). No coração, encontram-se degeneração hidrópica e esteatose de miocardiócitos. O cérebro pode apresentar hemorragia (Figura 34.98), edema e discreta infiltração mononuclear nos espaços perivasculares. No baço e em linfonodos, ocorre depleção linfocitária.

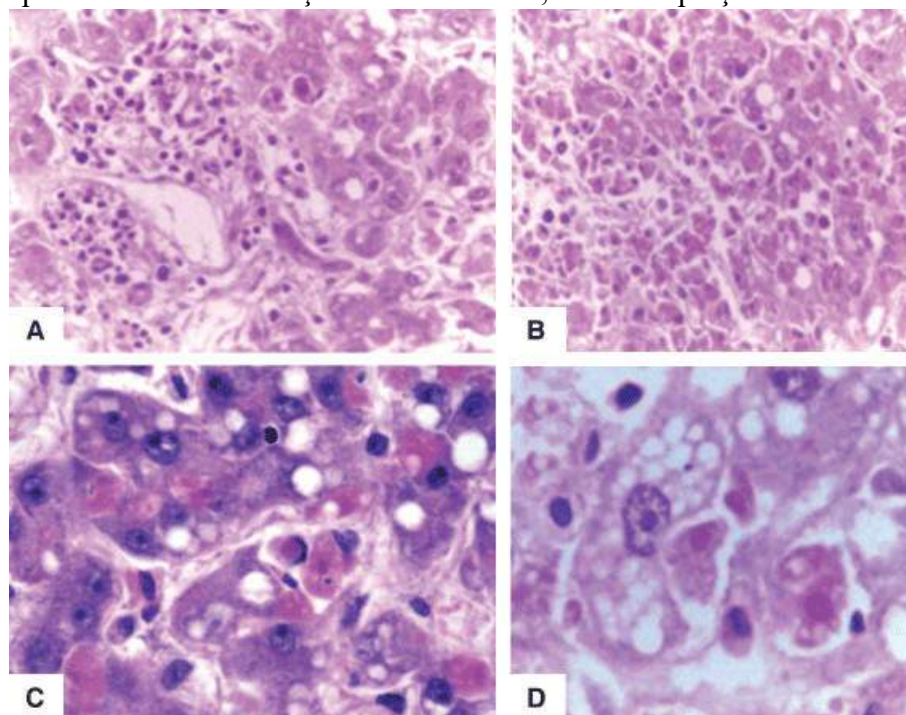



Figura 34.96 Febre amarela. Fígado. **A.** Infiltrado inflamatório discreto no espaço portal. **B.** Necrose e apoptose mediozonal. **C** e **D.** Numerosas figuras de apoptose e corpos apoptóticos na zona mediozonal do lóbulo.

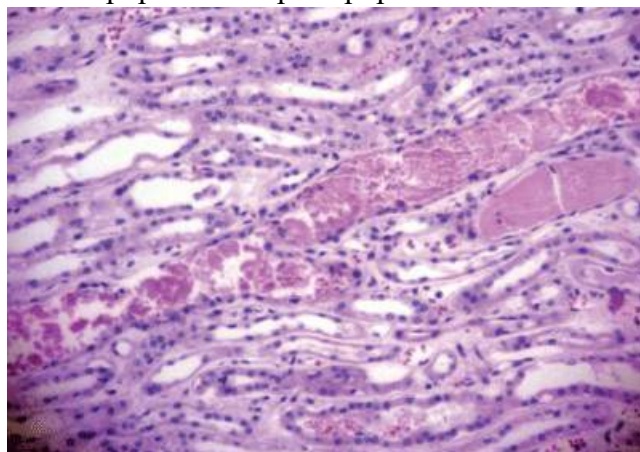



Figura 34.97 Febre amarela. Necrose tubular aguda e cilindros hemáticos e hialinos no interior de túbulos renais.

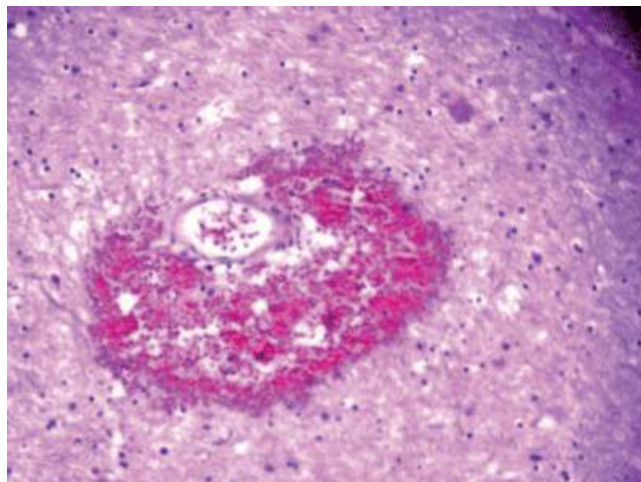



Figura 34.98 Hemorragia cerebral perivascular.

Hantaviroses

As hantaviroses têm distribuição mundial e constituem grave problema de saúde pública em muitos países. São transmitidas por roedores que apresentam infecção viral crônica inaparente e eliminam o patógeno nas fezes, na urina e na saliva, que constituem as fontes de infecção para humanos. O gênero Hantavirus (família Bunyaviridae) compreende cerca de 26 vírus diferentes que causam em humanos duas síndromes distintas, a *febre hemorrágica com síndrome renal (FHSR)* e a *síndrome pulmonar por hantavírus (SPH)*. A primeira ocorre na Ásia, em várias partes da Europa e no Brasil, particularmente na cidade de Recife; a segunda foi detectada nas três Américas, inclusive no Brasil. Calcula-se que a prevalência anual no mundo supere 200.000 casos, a maioria sob a forma de FHSR. A SPH foi descrita pela primeira vez em 1993, no sudoeste dos EUA, quando ocorreu uma epidemia de largas proporções, que teve elevada letalidade (> 50%).

Os reservatórios da maioria dos hantavírus são roedores pertencentes à família Muridae, que inclui as ratazanas (*Rattus norvegicus*), várias espécies de ratos silvestres europeus e asiáticos e, nas Américas, diversas espécies de roedores pertencentes à subfamília Sigmodontinae (Figura 34.99). Cada hantavírus parece ter um único reservatório natural. Com raras exceções, a inter-relação filogenética entre esses vírus e aqueles de seu hospedeiro predominante mostra notável concordância, o que sugere que esses patógenos não se adaptam em novos hospedeiros; possivelmente, esse fato se deve aos milhares de anos de coexistência. Se dois ou três hantavírus existem em uma mesma região geográfica, cada um circula em seu próprio hospedeiro, sem aparente influência de um sobre o outro.

Técnicas sorológicas e de biologia molecular permitiram a identificação de vários hantavírus em todo o mundo. Os mais conhecidos são: os vírus Hantaan (Coreia), Seoul (mundial), Puumala (Europa setentrional, Alemanha), Dobrava-Belgrado (Bálcãs, Rússia), Sin Nombre (EUA), Andes (Argentina), Oran (Argentina), Laguna Negra (Paraguai), Rio Mamoré (Bolívia), Juquitiba (Brasil), Araraquara (Brasil) e Castelo dos Sonhos (Brasil). A cepa Seoul é própria do *Rattus norvegicus*, causa FHSR e já foi identificada em Recife e Natal, no Nordeste do Brasil. Os hantavírus americanos causam SPH e estão ligados a várias espécies de roedores. Nos EUA, o roedor transmissor pertence ao gênero *Peromyscus* (espécie *maniculatus*), na Argentina ao *Oligoryzomys* (espécies *longicaudatus* e *flavescens*) e no Paraguai ao *Calomys* (espécie *laucha*). No Brasil, as espécies transmissoras pertencem a três gêneros diferentes: (a) *Necromys lasiurus*, encontrado na região central do Brasil, em áreas de cerrado; (b) *Oligoryzomys nigripes*, transmissor de SPH nos estados do Sul do país; (c) *Holochilus sciureus*, identificado como transmissor da virose no Maranhão. Os primeiros casos de SPH descritos no Brasil foram notificados em 1993 e, até dezembro de 2014, 1.726 casos dessa virose haviam sido confirmados, com taxa de letalidade de 46,5%. A maioria dos casos ocorreu nos estados das regiões Sudeste e Sul do Brasil, particularmente Paraná, Santa Catarina, São Paulo e Minas Gerais. A maior ocorrência de casos tem sido em épocas de seca e queimada de campos, fatores que favorecem a invasão dos domicílios rurais e periurbanos por roedores à procura de abrigo e alimento.

Figura 34.99 Hantavírus reconhecidos nas Américas associados a roedores pertencentes à subfamília Sigmodontinae.

A forma mais comum de aquisição dos hantavírus por humanos é por meio da inalação de partículas virais aerossolizadas a partir de fezes e urina depositadas por roedores em silos de grãos, construções rurais onde se guardam alimentos, garagens e outros ambientes fechados. Transmissão por mordedura de roedores também já foi descrita. Algumas atividades, como limpeza de construções rurais, dormir no chão de locais de armazenamento de cereais e habitar em casas com péssimas condições sanitárias e infestadas de roedores, têm sido ligadas à transmissão da doença. Recentemente, em epidemia ocorrida no sul da Argentina (Patagônia) documentou-se pela primeira vez a ocorrência de transmissão de pessoa para pessoa. O hantavírus causador do surto foi o *Andes*, e até mesmo médicos que cuidaram dos pacientes infectados pelo vírus adquiriram a doença por exposição mínima a secreções dos infectados. Esta observação, sem precedentes na literatura, necessita de confirmação laboratorial, com análise comparativa cuidadosa das sequências virais. Casos de transmissão inter-humana foram descritos também no Chile.

O quadro clínico das hantaviroses depende do tipo de vírus. Na FHSR, caracteriza-se por período inicial febril, calafrios e mal-estar, seguido de hipotensão acentuada e envolvimento renal com proteinúria maciça, oligúria e elevação progressiva de ureia e creatinina. Hemorragias podem ocorrer, principalmente nas conjuntivas e em outras mucosas, além de *rash* petequial. Sinais de aumento da permeabilidade capilar são evidentes na fase hipotensiva da doença. A mortalidade é relativamente baixa, variando de 1 a 10%, dependendo do tipo de vírus causador do processo.

Na SPH, o quadro clínico é diferente e concentra-se basicamente em manifestações pulmonares, não havendo envolvimento renal na grande maioria dos casos. Na fase inicial, ocorrem febre, cefaleia e mialgias, manifestações que duram quatro a seis dias, seguidos de hipotensão (podendo evoluir para choque), dispneia, taquicardia e tosse, com evolução rápida para edema pulmonar agudo. Manifestações digestivas, como dor abdominal, vômitos e diarreia, podem estar presentes. Hemorragia ocorre, em geral, apenas nos pulmões. Entre os dados laboratoriais, chamam a atenção: hemoconcentração (Ht > 50%), plaquetopenia (< 100.000/mm^3) e linfócitos atípicos no sangue periférico. Radiografia do tórax mostra infiltrado intersticial difuso, bilateral e consolidações por edema pulmonar. Ao contrário da FHSR, a letalidade é elevada e ultrapassa 50% em algumas casuísticas.

A confirmação diagnóstica de hantavirose é feita por testes sorológicos imunoenzimáticos (ELISA), detectando-se anticorpos IgM contra os vírus. O tratamento da FHSR e da SPH é de suporte. Na primeira, correção da hipotensão e tratamento hemodialítico são fundamentais; na segunda, suporte ventilatório adequado e uso precoce de aminas vasoativas e corticosteroides podem reduzir a letalidade de forma drástica.

Os mecanismos patogenéticos da infecção por hantavírus envolvem a resposta imunitária do hospedeiro. O vírus, por si só, não destrói células (exceto no fígado), e a infecção das células endoteliais não é a causa principal do aumento da permeabilidade vascular, apesar de estudos imuno-histoquímicos demonstrarem antígenos virais no interior das mesmas. Na FHSR, formam-se imunocomplexos que ativam o complemento, levam a destruição de plaquetas e ativam os sistemas de coagulação e fibrinolítico, que, em última instância, resulta em necrose tubular e glomerular. Infecção de células endoteliais pode causar edema do endotélio, extravasamento de hemácias e perda de fluidos para o retroperitônio, com pouca ou nenhuma

resposta celular.

A patogênese da SPH é similar, mas as alterações principais são restritas aos pulmões. Os pulmões possuem número substancial de linfócitos T CD8+, os quais são ativados na presença de antígenos virais e passam a produzir citocinas que atuam diretamente no endotélio ou ativam macrófagos a liberar substâncias que aumentam a permeabilidade capilar. Participam várias citocinas, como TNF-α, IL-1, IL-6, IL-12, IFN-γ, proteína 1 quimiotáxica para monócitos, fator ativador de plaquetas e leucotrienos. Os linfócitos atípicos vistos no sangue periférico são linfócitos T CD8+ ativados. Quando a ativação imunitária aguda diminui, o nível de citocinas cai, as células endoteliais retomam sua integridade e o paciente melhora, às vezes de forma surpreendentemente rápida. Estudos imuno-histoquímicos em pulmões de pacientes falecidos por infecção pelo vírus argentino Andes mostram grande quantidade de antígenos nos macrófagos alveolares e no endotélio capilar, o que pode explicar, pelo menos em parte, a transmissão inter-humana da doença.

Hemorragias focais são encontradas na pele, em mucosas (oral, conjuntival, do trato digestivo) e órgãos diversos (coração, pulmões, encéfalo e hipófise). No coração, hemorragia é especialmente comum na região subendocárdica do átrio direito. Alterações pulmonares são particularmente graves na síndrome pulmonar por hantavírus e consistem em edema acentuado (não cardiogênico), pneumonia intersticial (com infiltrado mononuclear discreto ou moderado), hemorragia (Figura 34.100), membranas hialinas e fibrina na luz alveolar. Durante a evolução, às vezes ocorre pneumonia bacteriana secundária. Na FHSR, os rins são aumentados de volume e exibem cortical pálida e medular hemorrágica. Microscopicamente, encontram-se nefrite tubulointersticial aguda, com moderado infiltrado mononuclear (às vezes com neutrófilos), edema, hemorragia e necrose tubular aguda. Tanto a necrose tubular quanto a hemorragia são especialmente marcantes na medular. Em 30% dos casos, o fígado exibe pequenos focos de necrose e apoptose de hepatócitos, circundada por hemorragia e esteatose. Pode haver edema acentuado do retroperitônio.

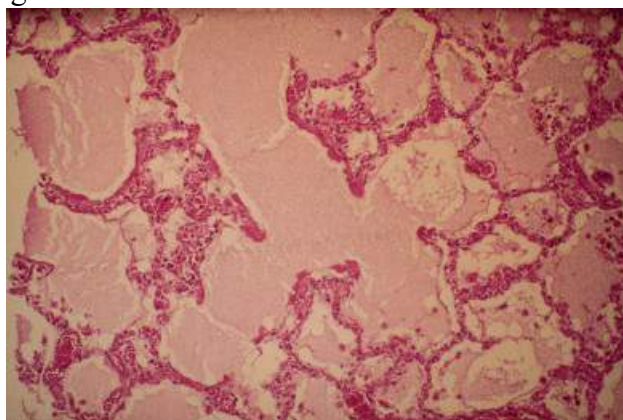



Figura 34.100 Síndrome pulmonar por hantavírus. Hemorragia e edema pulmonares.

Arenaviroses e outras febres hemorrágicas virais

Os arenavírus constituem um grupo de 14 vírus que possuem RNA de fita única, com envoltório membranoso lipídico contendo projeções na superfície e grânulos no interior, daí o nome "arena", que significa areia. Todos eles causam infecções persistentes em várias espécies de roedores. Sete vírus causam doença humana: os vírus da coriomeningite linfocítica, Lassa, Junin, Machupo, Guanarito, Sabiá e o vírus Whitewater Arroyo, descoberto no Sul dos EUA. No Brasil, além do Sabiá, vários outros arenavírus já foram isolados, como Paraná, Amapari e Flexal, mas apenas o Sabiá foi, até o presente, implicado na etiologia de infecção humana em condições naturais. Outro arenavírus, o Pichende, foi isolado de doença anúrica hemolítica em crianças e adultos sadios no Brasil.

A *coriomeningite linfocítica*, provocada por um arenavírus eliminado em excrementos de roedores, causa em humanos uma leptomeningite mononuclear benigna. Os roedores implicados na transmissão da virose são o camundongo comum (*Mus musculus*) e o *hamster* sírio (*Mesocricetus auratus*), hoje muito criados como animais de estimação.

A *febre de Lassa* é exclusiva do continente africano e tem sido registrada em toda a África ocidental, particularmente na Nigéria, no Senegal e em Serra Leoa. É transmitida por contato direto ou indireto (via alimentos ou água contaminada) com urina do roedor africano *Mastomys natalensis*. Transmissão nosocomial tem sido documentada por meio do contato com sangue ou secreções dos doentes internados. A maioria das infecções é benigna, seguindo curso natural com recuperação completa, sem sequelas. Uma minoria de casos desenvolve quadro grave, com febre elevada, mialgias, vômitos, dor de garganta, *rash* maculopapular e hipotensão intensa. A morte ocorre por choque hemorrágico e insuficiência renal. A doença dura cerca de duas semanas; 20% dos pacientes desenvolvem surdez como sequela temporária ou permanente. A enfermidade deve ser distinguida clinicamente de malária grave, leptospirose e septicemia. O diagnóstico é sorológico. O vírus pode ser eliminado na urina por mais de dois meses após a cura. O isolamento do vírus é necessário em todos os casos. A letalidade da

febre de Lassa gira em torno de 15 a 50%.

Os vírus Junin, Machupo e Guanarito causam as *febres hemorrágicas argentina, boliviana e venezuelana*, respectivamente. Tais vírus infectam diversas espécies de roedores, particularmente o *Calomys* na Argentina e na Bolívia e o *Sigmodon* na Venezuela. Nesses animais, os vírus podem ser isolados do sangue, da saliva e da urina. Humanos se infectam por inalação de aerossóis contaminados com excrementos, ingestão de alimentos ou água contaminados ou penetração do vírus em soluções de continuidade na pele. Transmissão inter-humana já foi documentada por meio do contato com sangue contaminado. O quadro clínico é bastante similar nas três moléstias e consiste em febre, mialgias, dor epigástrica, vômitos e hipotensão. Em geral, linfonodomegalia e petéquias generalizadas estão presentes. Há evidências de aumento da permeabilidade vascular com hemoconcentração acentuada. Vários tipos de hemorragia podem ocorrer (nasal, gengival, digestiva etc.), devendo-se a morte a choque hemorrágico. Nos exames laboratoriais, destacam-se leucopenia acentuada, trombocitopenia e alterações urinárias (proteinúria, cilindrúria e hematúria). Não há alterações liquóricas. A taxa de letalidade é variável e situa-se entre 10 e 20% dos casos.

A infecção pelo *vírus Sabiá* produz quadro clínico de febre hemorrágica muito similar ao causado por outros arenavírus. Foi descrito um caso de infecção pelo vírus Flexal, um arenavírus identificado também no Brasil, adquirido em laboratório, tendo o paciente apresentado quadro febril acompanhado de manifestações inespecíficas.

Outras febres hemorrágicas são relatadas em várias partes do mundo, como infecção pelo vírus Chikungunya (África, Ásia e Américas, ver adiante), febre do Vale do Rift (África), febre hemorrágica da Crimeia (Rússia), febre hemorrágica de Omsk (Sibéria), doença da floresta de Kyasanur (Índia) e infecções pelos filovírus Ebola e Marburg, que ocorrem na África. As infecções pelo vírus Ebola e Marburg merecem comentário à parte, embora não ocorram no Brasil. O vírus Marburg parece infectar primariamente macacos *Cercopithecus*, tendo sido os primeiros casos humanos descritos na Alemanha em técnicos de laboratório que manipularam sangue desses primatas infectados. Já o Ebola foi descrito em 1976, quando provocou epidemias no Sudão e no Zaire. A transmissão do vírus ocorre por contato pessoa a pessoa (por vezes mínimo) durante a fase aguda da doença. O contato indireto com sangue, agulhas contaminadas e outros fomitos também transmite a infecção. O vírus causa febre hemorrágica gravíssima, com envolvimento de múltiplos órgãos e elevada letalidade (> 80%). Febre, cefaleia, faringite, diarreia, dor abdominal, *rash* cutâneo e manifestações neurológicas são comuns. Necrose hepática extensa está presente em todos os casos graves. O diagnóstico se faz por isolamento viral a partir do sangue ou por técnicas sorológicas. Não há tratamento específico. Estudos recentes mostram que morcegos africanos podem servir como reservatórios da infecção. No atual surto epidêmico em três países africanos (Libéria, Costa do Marfin e Guiné), mais de 20.000 pessoas foram acometidas, com mais de 8.000 óbitos, até janeiro de 2015.

> Nas febres hemorrágicas sul-americanas, encontram-se hemorragias na pele, mucosas, serosas e, ocasionalmente, parenquimatosas (renal, pulmonar, encefálica etc.). Pode haver edemas encefálico e pulmonar (às vezes como parte de edema generalizado). O fígado exibe: (a) áreas focais de necrose de coagulação, sem distribuição zonal; (b) corpos apoptóticos em hepatócitos, células de Kupffer e sinusoides; (c) hiperplasia e hipertrofia de células de Kupffer; (d) eritrofagocitose; (e) inflamação mínima ou ausente. Caso haja choque e coagulação intravascular disseminada, surge necrose perivenular. Nos rins, encontram-se degeneração e necrose do epitélio tubular e cilindros na luz tubular. Os pulmões mostram pneumonia intersticial aguda, com infiltração mononuclear nos septos alveolares e membranas hialinas. Necroses focais podem ser detectadas em linfonodos, baço e medula óssea. Nos casos da febre hemorrágica argentina, relataram-se ainda meningoencefalite, derrame pleural e broncopneumonia bacteriana secundária. Na febre de Lassa, podem-se observar graus variados de necrose de hepatócitos e necrose focal das suprarrenais e do baço, com pouca reação inflamatória. Há edema pulmonar, laríngeo e facial, derrames serosos e hemorragias. Nas febres hemorrágicas pelos vírus Ebola e Marburg observam-se, à necrópsia: (a) hemorragias disseminadas na pele, em mucosas e vísceras; (b) necrose extensa no fígado, no baço e nos rins, associada a escassa inflamação; (c) edema intersticial pulmonar. Na febre hemorrágica da Crimeia-Congo, observam-se hemorragias cutâneas, mucosas e viscerais associadas a linfadenopatia, hepatomegalia e edema pulmonar. Focos de necrose estão presentes no fígado (associados a corpos de Councilman, sem inflamação) e polpas branca e vermelha do baço. Na doença da floresta de Kyasanur, existem hemorragias, adenopatia (cervical ou generalizada), edema cerebral e sinais inflamatórios no fígado (raramente com necrose focal e corpos de Councilman), pulmões, pleuras e miocárdio.

Febre Chikungunya

O vírus Chikungunya (que significa “aqueles que se dobram”, em dialeto originário da Tanzânia) é um alfavírus de origem africana transmitido ao homem também por mosquitos do gênero *Aedes* (*A. aegypti* e *A. albopictus*). A doença ocorre no continente africano, na Ásia e agora nas Américas, tendo sido introduzido no Brasil em 2014. Até o mês de novembro daquele ano, cerca de 2.600 casos da doença foram notificados no Amapá, inicialmente, na Bahia (município de Feira de Santana e

outros), em Minas Gerais e no Mato Grosso do Sul. Espera-se que esse número aumente.

A doença é mais comum em adultos, e o quadro clínico pode ser dramático. Com período de incubação de apenas dois a três dias, o início da sintomatologia é abrupto. Febre e artralgias intensas são acompanhadas de calafrios, cefaleia, hiperemia conjuntival, anorexia, náuseas e dor abdominal. Poliartrite ocorre na maioria dos casos, afetando pequenas articulações com menor acometimento das maiores. Na defervescência, cerca de dois a três dias depois, em 40 a 50% dos casos surge *rash* cutâneo maculopapular no tronco e nos membros, podendo sofrer descamação. Hemorragias não são comuns, mas petéquias na pele e epistaxe podem ocorrer na evolução da doença.

As alterações laboratoriais consistem em leucopenia, plaquetopenia discreta e elevação das aminotransferases. A taxa de letalidade é baixa (cerca de 1/1.000 casos), mas em algumas epidemias a taxa de letalidade é de até 5%, principalmente em pacientes com comorbidades. Embora raras, podem ocorrer complicações, como encefalite, retinite, miocardite, hepatite e polirradiculoneurite, todas ocasionais. As manifestações gerais resolvem-se em geral em sete a 10 dias, mas artrite crônica com dor persistente e edema articular mantêm-se por até três anos em cerca de 12% dos pacientes. O diagnóstico diferencial deve ser feito com outras arboviroses, como dengue, mayaro e oropouche. O diagnóstico é confirmado por sorologia (ELISA IgM e IgG) ou por biologia molecular (PCR).

Pouco se conhece sobre o quadro anatomopatológico, uma vez que a doença só raramente é fatal. À semelhança da dengue, o vírus estimula fortemente a imunidade celular, levando à produção de numerosos mediadores pró-inflamatórios e citocinas (IFN-α e IFN-β, IL-4 e IL-10) que modulam a resposta imunitária. A interação de monócitos com outras células do sangue é intensa. Tais células, maciçamente infectadas pelo vírus, migram para a sinóvia, onde promovem inflamação local, o que pode explicar a persistência de sintomas articulares mesmo após o desaparecimento da viremia. Os monócitos/macrófagos infectados são também responsáveis pela disseminação viral em outros locais do organismo, como sistema nervoso central e globo ocular. A recuperação está associada a uma vigorosa resposta imunitária que confere proteção a reinfecções por toda a vida.

O tratamento da fase aguda da doença é apenas sintomático, com a utilização de analgésicos, antitérmicos, anti-inflamatórios e hidratação adequada. Vacinas estão em desenvolvimento, com resultados promissores.

▸ Leitura complementar

■ Doença de Chagas

ADAD, SJ *et al.* Contribuição ao estudo da anatomia patológica do megaesôfago chagásico. *Rev. Inst. Med. Trop., S. Paulo*, *33*:443, 1991.

ADAD, SJ *et al.* Neuron count reevaluation in the myenteric plexus of chagasic megacolon after morphometric neuron analysis. *Virchows Archiv., 438*:254-258, 2001.

ADAD SJ *et al.* The significantly reduced number of interstitial cells of Cajal in chagasic megacolon (CM) patients might contribute to the pathophysiology of CM. *Virchows Arch., 461*: 385-92, 2012.

ANDRADE, DV *et al.* Acute Chagas disease: new global challenges for an old neglected disease. *PLoS Negl. Trop. Dis, 31;8(7)*:e3010, 2014.

BOGLIOLO, L. As causas anatômicas da insuficiência cardíaca congestiva na cardiopatia chagásica crônica estudadas comparativamente com as causas anatômicas da insuficiência cardíaca noutras cardiopatias. Partes I e II. *Arq. Bras. Cardiol.*, *29*:419, 479, 1976.

BRENER, Z *et al.* Immunological control of *Trypanosoma cruzi* infection and pathogenesis of Chagas' disease. *Int. Arch. Allergy Immunol.*, *114*:103, 1997.

BRENER, Z *et al. Trypanosoma cruzi e doença de Chagas*. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2ª ed., 2000.

CANÇADO, JR *et al. Cardiopatia chagásica*. Belo Horizonte: Fundação Carlos Chagas, 1985.

CARLIER, Y *et al.* Infección congénita por *Trypanosoma cruzi*: desde los mecanismos de transmisión hasta una estrategia de diagnóstico y control. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, *38*: Supl. II, 2005.

CHAGAS, C. Nova entidade mórbida do homem. Resumo geral de estudos etiológicos e clínicos. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, *3*:109, 1911.

CONSENSO BRASILEIRO EM DOENÇA DE CHAGAS. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop*., *38*: Sup. III, 2005.

COURA, JR. Transmission of chagasic infection by oral route in the natural history of Chagas disease. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 39 Suppl 3*:113-7, 2006.

DIAS, JCP *et al. Clínica e terapêutica da doença de Chagas. Uma abordagem prática para o clínico geral*. Rio de Janeiro: Fiocruz, 1997.

DIAS, JCP. Doença de Chagas. *In*: BRISOLA MARCONDES, C (org.). *Doenças transmitidas e causadas por artrópodes*. São Paulo: Atheneu, 2009. p. 157-184.

HIGUCHI, ML *et al.* Pathophysiology of the heart in Chagas' disease: current status and new developments. *Cardiovasc Res., 60*:96-107, 2003.

HIGUCHI, ML, KAWAKAMI, J, IKEGAMI, R *et al*. Do archaea and bacteria coinfection have a role in the pathogenesis of

chronic chagasic cardiopathy? *Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 104 (Suppl I)*: 199-207, 2009.
JABARI, S *et al*. Partial, selective survival of nitrergic neurons in chagasic megacolon. *Histochem. Cell Biol., 135*: 47-57, 2011.
KALIL, J *et al.* Autoimmunity in Chagas disease cardiomyopathy: Fulfilling the criteria at last? *Parasitology Today*, *12*:396, 1996.
KÖBERLE, F. Chagas' disease and Chagas' syndromes: the pathology of American trypanosomiasis. *Adv. Parasit. 6*:63-116, 1968.
LOPES, ER *et al.* Heart weight and type of death in the patient with chronic Chagas' disease. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 12*:293-7, 1970.
MACEDO, AM *et al. Trypanosoma cruzi*: genetic structure of populations and relevance of genetic variability to the pathogenesis of Chagas disease. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, *99*:1-12, 2004.
MARTINS-MELO, FR *et al.* Prevalence of Chagas disease in pregnant women and congenital transmission of Trypanosoma cruzi in Brazil: a systematic review and meta-analysis. *Trop Med Int Health, 19(8)*:943-57, 2014.
OPAS/OMS. Estimación cuantitative de la enfermedad de Chagas en las Américas. Washington. Documento OPS/HDM/CD425 a 0628, p. 2006.
OPAS. Guia para vigilância, prevenção, controle e manejo clínico da doença de Chagas aguda transmitida por alimentos. Rio de Janeiro: PANAFTOSA-VP/OPAS/OMS, 2009. (Série de Manuais Técnicos, 12)
ROCHA, A *et al.* Pathology of patients with Chagas' disease and acquired immunodeficiency syndrome. *Am. J. Trop. Med. Hyg*., *50*:261, 1994.
ROSSI, MA, TANOWITZ, HB, MALVESTIO, LM *et al.*Coronary microvascular disease in Chronic Chagas Cardiopmyopathy including an overview on history, pathology, and other proposed pathogenic mechanisms. *PLoS Negl. Trop. Dis., 4(8)*:e674, 2010.
SILVEIRA, AB *et al.* Neurochemical coding of the enteric nervous system in chagasic patients with megacolon. *Dig. Dis. Sci. 52*: 2877-83, 2007.
TAFURI, WL *et al.* Myenteric plexus lesions in the esophagus, jejunum and colon of chronic chagasic patients. Eletron microscopy study. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 13*:76-91, 1971.
TAFURI, WL. Patogenia da doença de Chagas. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo*, *29*:194, 1987.
ZINGALES, B *et al.* A new consensus for *Trypanosoma cruzi* intraspecific nomenclature: second revision meeting recommends TcI to TcVI. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz*, *104*: 1051-1054, 2009.
WHO. Report on neglected tropical diseases. WHO, 2014. http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs340/en/

■ Esquistossomose mansônica

ABATH, FGC, MORAIS, CNL *et al.* Imunopathogenic mechanisms in schistosomiasis: what can be learnt from human studies. *Trends Parasitol., 22*: 85-91, 2006.
ANDRADE, ZA, ANDRADE, SG. Pathogenesis of schistosomal pulmonary arteritis. *Am. J. Trop. Med. Hyg., 19*:305-310, 1970.
ANDRADE, ZA, BINA, JC. A patologia da forma hépato-esplênica da esquistossomose mansoni em sua forma avançada. *Mem. Inst. Oswaldo Cruz, 78*:285-305, 1983.
ANDRADE, ZA, CHEEVER, A. Alterations of the intrahepatic vasculature in hepatosplenic schistosomiasis mansoni. *Am. J. Trop. Med. Hyg., 20*: 425-432, 1971.
BARSOUM, R. The changing face of schistosomal glomerulopathy. *Kidney Int., 66*:2472-2484, 2004.
BINA, JC, PRATA, A. Regressão da hepatoesplenomegalia pelo tratamento específico da esquistossomose. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 16*: 213-218, 1983.
BOGLIOLO, L. The anatomical picture of the liver in hepatosplenic schistosomiasis mansoni. *Ann. Trop. Parasitol., 51*:1-14, 1957.
BUTTERWORTH, AE, DUNNE, DW *et al.* Human immunity to *Schistosoma mansoni*: observations on mechanisms, and implications for control. *Immunol Invest., 21*:91-407, 1992.
CALDAS, IR, CAMPI-AZEVEDO, AC, OLIVEIRA, LF *et al*. Human schistosomiasis mansoni: Immune responses during acute and chronic phases of the infection. *Acta Trop., 108*: 109-117, 2008.
CHITSULO, L, ENGELS, D *et al*. The global status of schistosomiasis and its control. *Acta Trop., 77*: 41-51, 2000.
COLLEY, DG, BUSTINDUY, AL, SECOR, EW *et al*. Human schistosomiasis. *Lancet, 383*:2253-64, 2014.
DA SILVA, LC, CHIEFFI, PP, CARRILHO, FJ. Schistosomiasis mansoni – Clinical features. *Gastroenterol. Hepatol., 28*:30-39, 2005.
DESSIN, AJ, HILLAIRE, D, ELWALI, N *et al.* Severe hepatic fibrosis in *Schistosoma mansoni* infection is controlled by major *locus* that is closely linked to the interferona-g receptor gene. *Am. J. Human Genetics, 65*:709-721, 1999.
DUNNE, DW, PEARCE, EEJ. Immunology of hepatosplenic schistosomiasis mansoni: a human perspective. *Microbes Infect., 1*:553-60, 1999.

GRYSEELS, B, POLMAN, K *et al.* Human schistosomiasis. *Lancet, 368, 9541*:1106-18, 2006.
JESUS, AR, MAGALHÃES, A *et al.* Association of type 2 cytokines with hepatic fibrosis in human *Schistosoma mansoni* infection. *Infec. Immunity, 72*: 3391-97, 2004.
JESUS, AR, SILVA, A *et al*. Clinical and immunologic evaluation of 31 patients with cute schistosomiasis mansoni. *J. Infec. Dis.,185*: 98-105, 2002.
LAMBERTUCCI, JR. Revisiting the concept f hepatosplenic schistosomiasis and its challenges using traditional and new tools. *Rev Soc Bras Med Trop, 47(2)*: 130-6, 2014.
NUSSENZVEIG, I, DE BRITO, T *et al.* Human Schistosoma mansoni-associated glomerulopathy in Brazil. *Nephrol. Dial. Transplant., 17*:4-7, 2002.
PEARCE, EJ, MACDONAL, AS. The immunobiology of schistosomiasis. *Nat. Rev. Immunol., 2*:499-511, 2002.
PITELLA, JEH. Neuroschistosomiasis. *Brain Pathol., 7*:649-662, 1997.
PRATA, A, ANDRADE, ZA. Fibrose hepática de Symmers sem esplenomegalia. *O Hospital 63*: 617-618, 1963.
SADIGURSKY, M, ANDRADE, ZA. Pulmonary changes in schistosomal *cor pulmonale*. *Am. J. Trop. Med. Hyg., 31*: 779-784, 1981.
SYMMERS, MB. Note on a new form of liver cirrhosis due to the presence of the ova of *Bilharzia haematobia*. *J. Path. Bac., IX*:227-239, 1904.
WHO EXPERT COMMITTEE ON THE CONTROL OF SCHISTOSOMIASIS. Public health impact of schistosomiasis: disease and mortality. *Bull. W.H.O, 71 (6)*: 657-662, 1993.
WYNN, TA, THOMPSON, RW *et al*. Immunopathogenesis of schistosomiasis. *Immun. Rev., 201*: 156-167, 2004.

■ Leishmaniose tegumentar

BACELLAR, O, FARIA, D, NASCIMENTO, M *et al.* Interleukin 17 production among patients with American cutaneous leishmaniasis. *J. Infect. Dis., 200*:75-78, 2009.
BARRAL, A, GUEREIRO, J, BONFIM, G *et al*. Lymphadenopathy as the first sign of human cutaneous infection by *Leishmania braziliensis. American J. of Trop. Med. and Hyg.*, *53*:256-259, 1995.
BITTENCOURT, AL, ANDRADE, ZA. Aspectos imunopatológicos na leishmaniose cutaneomucosa. *O Hospital*, *71*:975-984, 1967.
BITTENCOURT, AL, BARRAL, A. Evaluation of the histopathological classification of American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *Memórias do Instituto Oswaldo Cruz*, *86*:51-56, 1991.
BITTENCOURT, AL, BARRAL-NETO, M. Leishmaniasis. *In*: DOERR, W, SEIFERT, G. *Tropical medicine*, 2. ed. vol 2. Berlim: Springer, 1995, p. 597-651.
BITTENCOURT, AL, FREITAS, LAR. Leishmaniose tegumentar difusa. Aspectos anatomopatológicos. *Medicina Cutânea Ibero-Latino-Americana*, *11*:265-270, 1983.
BRYCESON, ADM. Diffuse cutaneous leishmaniasis in Ethiopia 1. The clinical and histopathological features of the disease. *Transactions of The Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene*, *63*:708-737, 1969.
CALVOPINA, M, GOMEZ, EA, UEZATO, H *et al*. Atypical clinical variants in New World cutaneous leishmaniasis: disseminated, erysipeloid, and recidiva cutis due to Leishmania (V.) panamensis. *Am. J. Trop. Med. Hyg., 73*:281-284, 2005.
CARVALHO, EM, BARRAL, A, COSTA, JML *et al.* Clinical and immunopathological aspects of disseminated cutaneous leishmaniasis. *Acta Tropica*, *56*:315-325, 1994.
CARVALHO, EM, CORREIA FILHO, D, BACELLAR, O *et al.* Characterization of the immune response in subjects with self-healing cutaneous leishmaniasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, *53*:273-377, 1995.
GUIMARAES, LH, MACHADO, PR, LAGO, EL *et al.* Atypical manifestations of tegumentary leishmaniasis in a transmission area of Leishmania braziliensis in the state of Bahia, Brazil. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg., 103*:712-715, 2009.
MAGALHÃES, AV, MORAES, MAR, RAICK, NA *et al.* Histopatologia da leishmaniose tegumentar por *Leishmania braziliensis braziliensis* 1. Padrões histopatológicos e estudo evolutivo das lesões. *Re. Inst Med Trop S Paulo*, *28*:253-262, 1986.
ROMERO, GAS, GUERRA, MVF, PAES, MG, MACEDO, VO. Comparison of cutaneous leishmaniasis due to *Leishmania (Viannia) braziliensis* and *L. (V.) guyanensis* in Brazil: Clinical findings and diagnostic approach. *Clinical Infectious Diseases*, *32*:1304-1312, 2001.
SOUSA, AQ, PARISE, ME, POMPEU, MML, COELHO FILHO, JM, VASCONCELOS, IAB, LIMA, WO, OLIVEIRA, EG *et al*. Bubonic leishmaniasis: a common manifestation of *Leishmnaia (Viannia) braziliensis* infection in Ceara, Brazil. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, *53*:380-385, 1995.
WALTON, BC. American cutaneous and mucocutaneous leishmaniasis. *In*: PETERS, W, KILLICK-KENDRICK, R. *The Leishmaniasis in Biology and Medicine*, vol. II. Clinical aspects and control. London: Academic Press, 1987, p. 636-664.
http://www.who.int/leishmaniasis/en/
http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/atlas_lta.pdf
http://www.who.int/leishmaniasis/leishmaniasis-life-cycle.swf

http://www.who.int/leishmaniasis/leish-sandfly.swf

■ Leishmaniose visceral (calazar)

ALVAR, J. Leishmaniasis and AIDS coinfections: the Spanish example. *Parasitol. Today*, *10*:160-163, 1994.

ANDRADE, ZA. A patologia da leishmaniose visceral (calazar). Tese. Faculdade de Medicina da Universidade Federal da Bahia. *Arq. Bras. Med. Nav.*, *19*:79-204, 1958.

ANTINORI, S, SCHIFANELLA, L, CORBELLINO, M. Leishmaniasis: new insights from an old and neglected disease. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis, 31(2)*:109-18, 2012.

BACELLAR, O, BRODSKYN, C, GUERREIRO, J *et al.* Interleukin-12 restores interferona-gamma production and cytotoxic responses in visceral leishmaniasis. *J. Infect. Dis.*, *173*:1515-1518, 1996.

BADARÓ, R, DUARTE, MIS. *In*: VERONESI, R, FOCACCIA, R. *Tratado de Infectologia*. São Paulo: Atheneu, 1996.

BADARÓ, R, JONES, TC, CARVALHO, EM *et al.* New perspectives on a subclinical form of visceral leishmaniasis. *J. Infect. Dis.*, *154*:1993-2011, 1986.

BECKER, I, SALAIZA, N, AGUIRRE, M, DELGADO, J, CARRILLO-CARRASCO, N *et al*. Leishmania lipophosphoglycan (LPG) activates NK cells through toll-like receptor-2. *Mol Biochem Parasitol. 130*:65-74, 2003.

BRADLEY, DJ, TAYLOR, BA, BLACKWELL, J *et al.* Regulation of leishmania populations within the host. III. Mapping in the *locus* controlling susceptibility to visceral leishmaniasis in the mouse. *Clin. Exp. Immunol.*, *37*:7-14, 1979.

CERF, BJ, JONES, TC, BADARÓ, R *et al.* Malnutrition as a risk factor for severe visceral leishmaniasis. *J. Infect. Dis.*, *156*:1030-1033, 1987.

CORBETT, CEP, DUARTE, MIS, BUSTAMANTE, SE. Regression of diffuse intralobular liver fibrosis associated with visceral leishmaniasis. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, *49*:616-624, 1993.

DE VEER, MJ, CURTIS, JM, BALDWIN, TM *et al*. MyD88 is essential for clearance of Leishmania major: possible role for lipophosphoglycan and Toll-like receptor 2 signaling. *Eur. J. Immunol., 33*:2822–2831, 2003.

DUARTE MI, DE ANDRADE HF, JR, TAKAMURA, CF *et al.* TGF-beta and mesenchymal hepatic involvement after visceral leishmaniasis. *Parasitol. Res., 104(5)*:1129-36, 2009.

DUARTE, MIS, CORBETT, CEP. Histopathological and ultrastructural aspects of interstitial pneumonitis of experimental visceral leishmaniasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, *78*:683-688, 1984.

DUARTE, MIS, CORBETT, CEP. Histopathological patterns of the liver involvement in visceral leishmaniasis. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, *29*:131-136, 1987.

DUARTE, MIS, MATTA, VLR, CORBETT, CEP *et al.* Interstitial pneumonitis in human visceral leishmaniasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, *83*:73-76, 1989.

DUARTE, MIS, SILVA, MRR, GOTO, H *et al.* Interstitial nephritis in human Kala-azar. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, *77*:531-537, 1983.

ENGWERDA, CR, MURPHY, ML, COTTERELL, SE *et al.* Neutralization of IL-12 demonstrates the existance of discrete organ-specific phases in the control of Leishmania donovani. *Eur. J. Immunol.*, *28*:669-680, 1998.

FLANDIN, JF, CHANO, F, DESCOTEAUX, A. RNA interference reveals a role for TLR2 and TLR3 in the recognition of Leishmania donovani promastigotes by interferon-gamma-primed macrophages. *Eur J Immunol, 36*:411-420, 2006.

GHALIB, HW, PIUVEZAM, MR, SHEIKY, YAW *et al.* Interleukin-10 production correlates with pathology in human *Leishmania donovani* infections. *J. Clin. Invest.*, *92*:324-329, 1993.

GHALIB, HW, WHITTLE, JA, REED, SG *et al.* IL-12 enhances Th1 type responses in human leishmania donovani infection. *J. Immunol.*, *154*:4623-4629, 1995.

GOTO, H, PRIANTI, MG. Immunoactivation and immunopathogeny during active visceral leishmaniasis *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo, 51(5)*:241-246, 2009.

HOWARD, MK, OGUNKOLADE, W, BRYCESAN, RN *et al.* A DNA probe for human visceral leishmaniasis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, *86*:35-36, 1992.

KROPF, P, FREUDENBERG, MA, MODOLELL, M, PRICE, HP, HERATH, S *et al.* Toll-like receptor 4 contributes to efficient control of infection with the protozoan parasite Leishmania major. *Infect. Immun., 72*:1920-1928, 2004.

LAINSON, R, SHAW, JJ. Evolution classification and geographic distribution. *In*: PETERS, W, KILLICK-KENDRICK, R (eds.). *The leishmaniasis in biology and medicine*. London: Academic Press, p. 1-120, 1987.

LUZ, KG, TUON, FF, DUARTE, MI *et al.* Cytokine expression in the duodenal mucosa of patients with visceral leishmaniasis. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop., 43(4)*:393-5, 2010.

MUIGAI, R, SHAUNK, S, GATEI, DG *et al.* Jejunal function and pathology in visceral leishmaniasis. *Lancet*, *2*:476-479, 1983.

MURRAY, HW. Endogenous interleukin-12 regulates acquired resistance in experimental visceral leishmaniasis. *J. Infect. Dis.*, *175*:1477-1479, 1997.

RODRIGUES DA SILVA, J, DE PAOLA, D. O problema das fibroses hepáticas na leishmaniose visceral americana. *Rev. Ass. Med. Brasil.*, *4*:8-21, 1958.

SCHLEICHER, U, LIESE, J, KNIPPERTZ, I, KURZMANN, C, HESSE, A *et al*. NK cell activation in visceral leishmaniasis requires TLR9, myeloid DCs, and IL-12, but is independent of plasmacytoid DCs. *J. Exp. Med., 204*:893-906, 2007.

SEIXAS DUARTE, MI, TUON, FF, PAGLIARI, C, KAUFFMAN, MR, BRASIL, RA. Human visceral leishmaniasis expresses Th1 pattern *in situ* liver lesions. *J. Infect., 57*: 332-337, 2008.

SCHöNIAN, G1, MAURICIO, I, CUPOLILLO, E. Is it time to revise the nomenclature of Leishmania? *Trends Parasito., 26(10)*:466-9, 2010.

TAHER, JH, Y, AL-MULLA HUMMADI, MK *et al.* Lymphocyte phenotyping, using cluster-of-differentiation (CD) markers, in young Iraqi children with visceral leishmaniasis. *Annals of Tropical Medicine & Parasitalogy, 103*:671-677, 2009.

TUON, FF, AMATO, VS, BACHA, HA *et al.* Toll-like receptors and Leishmaniasis. *Infect. Immunity,* 866-872, 2008.

WHITAKER, SM, COLMENARES, M, GOLDSMITH PESTANA, K, MCMAHON-PRATT, D. Leishmania pifanoi proteoglycolipid complex P8 induces macrophage cytokine production through toll-like receptor 4. *Infect. Immun., 76*:2149-2156, 2008.

■ Toxoplasmose

DUBEY, JP, LAGO, EG, GENNARI, SM, SU, C, JONES, JL. Toxoplasmosis in humans and animals in Brazil: high prevalence, high burden of disease, and epidemiology. *Parasitology, 139(11)*:1375-424, 2012.

DUBEY, JP. *Toxoplasmosis of animals and humans*. Boca Raton: CRC Press, 2009.

DUPONT, CD, CHRISTIAN, DA, HUNTER, CA. Immune response and immunopathology during toxoplasmosis. *Semin. Immunopathol., 34(6)*:793-813, 2012.

LUFT, JB, REMINGTON, JS. Toxoplasmosis encephalitis in AIDS. *Clin. Infec. Dis., 15*:211-222, 1992.

MONTOYA, JG, REMINGTON, JS. Management of Toxoplasma gondii infection during pregnancy. *Clin. Infect. Dis., 47(4)*:554-66, 2008.

PORTER, SB, SANDE, MA. Toxoplasmosis of the central nervous system in the acquired immunodeficiency syndrome. *N. Engl. J. Med*., *327*:1643-1648, 1992.

REMINGTON, JS, MCLEOD, R, WILSON, CB, DESMONTS G. Toxoplasmosis in REMINGTON, JS, KLEIN, JO, WILSON, CB & BAKER, CJ. eds, *Infectious diseases of the fetus and newborn infant.* 7th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2006. pp. 918-1041.

SAXÉN, E, SAXÉN, L, GRÖOMROOS, P. Glandular toxoplasmosis: a report on 23 histologically diagnosed cases. *Acta Path. Microbiol. Scand.*, *44*:319-328, 1958.

SUZUKI, Y. Host resistance in the brain against *Toxoplasma gondii*. *J. Infec. Dis*, *185*:S58-S65, 2002.

WEISS, L, KIM, K. *Toxoplasma gondii*: *The model Apicomplexan*. London: Academic Press, 2007.

YAROVINSKY F. Innate immunity to Toxoplasma gondii infection. *Nat. Rev. Immunol., 14(2)*:109-21, 2014.

■ Leptospirose

ABDULKADER, RCRM, SILVA, MV. The kidney in leptospirosis. *Pediatr. Nephrol., 23*: 2111-2120, 2008.

ANDRADE, L, RODRIGUES JUNIOR, AC, SANCHES, TRC, SOUZA, RB, SEGURO, AC. Leptospirosis leads to dysregulation of sodium transporters in the kidney and lung. *Am. J. Physiol. Renal. Physiol.,* 292: F586-F592, 2007.

BHARTI, AR, NALLY, JE, RICALDI, JN *et al.* Leptospirosis: a zoonotic disease of global importance. *Lancet Infect. Dis.*, *3*: 757-771, 2003.

DE BRITO, T, AIELLO, VD, DA SILVA, LFF *et al*. Human hemorrhagic pulmonary leptospirosis: Pathological findings and pathophysiological correlations. *Plos One,* 8: e71743, 2013.

DOLHNIKOFF, M, MAUAD, T, BETHLEM, EP, CARVALHO, CRR. Pathology and pathophysiology of pulmonary manifestations in leptospirosis. *Braz. J. Infect. Dis*., *11*: 142-148, 2007.

FAINE, S, ADLER, B, BOLIN, C, PEROLAT, P. *Leptospira and leptospirosis*. 2. ed., Melbourne, Australia: MediSci, 1999.

NALLY, JE, CHANTRANUWAT, C, WU, XY *et al.* Animal model: alveolar septal deposition of immunoglobulin and complement parallels pulmonary hemorrhage in a guinea pig model of severe pulmonary leptospirosis. *Am. J. Pathol.*, *163*: 1115-1127, 2004.

NASCIMENTO, ALTO, KO, AI, MARTINS, EAL *et al.* Comparative genomics of two *Leptospira interrogans* serovars reveals novel insights into physiology and pathogenesis. *J. Bacteriol.*, *186*: 2164-2172, 2004.

NASCIMENTO, ALTO, VERJOVSKI-ALMEIDA, S, VAN SLUYS, MA *et al.* Genome features of *Leptospira interrogans* serovar Copenhageni. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, *37*: 459-478, 2004.

REN, SX, FU, G, JIANG, XG *et al.* Unique physiological and pathogenic features of *Leptospira interrogans* revealed by whole-genome sequencing. *Nature*, *422*:888-893, 2003.

■ Paracoccidioidomicose

BAGAGLI, E, SANO, A, COELHO, KI *et al.* Isolation of *Paracoccidoides brasiliensis* from armadillos (*Dasypus novemcynctus*) captured in an endemic area of paracoccidioidomycosis. *Am. J. Trop. Med. Hyg*., *58*:505-512, 1998.

BENARD, G, FRANCO, M. Paracoccidioidomycosis. *In*: MERZ, WG, HAY, RJ (eds.). *Topley & Wilson's microbiology and*

microbial infections, 10. ed. Medical Mycology. London: Hodder Arnold, 2005, p. 541-59.

BENARD, G, ROMANO, CC, CACERE, CR, JUVENALE, M, MENDES-GIANNINI, MJ, DUARTE, AJ. Imbalance of IL-2, IFN-gamma and IL-10 secretion in the immunosuppression associated with human paracoccidioidomycosis. *Cytokine*, *13*:248-252, 2001.

CALICH, VLG, COSTA, TA, FELONATO, M *et al*. Innate immunity to *Paracoccidioides brasiliensis* infection. *Mycopathologia, 165*:223-236, 2008.

CALICH, VLG, PINA, A, MAÍRA, F *et al*. Toll-Like Receptors and Fungal Infections. The role of TLR2, TLR4 and MyD88 in Paracoccidioidomycosis. *FEMS Immunol. Med. Microbiol., 53*:1-7, 2008.

CALICH, VLG, KASHINO, SS. Cytokines produced by susceptible and resistant mice in the course of *Paracoccidioides brasiliensis* infection. *Braz. J. Med. Biol. Res.*, *31*:615-623, 1998.

CALVI, SA, SOARES, AM, PERAÇOLI, MT *et al*. Study of bronchoalveolar lavage fluid in paracoccidioidomycosis: cytopathology and alveolar macrophage function in response to gamma interferona; comparison with blood monocytes. *Microbes Infect*., *5*:1373-1379, 2003.

CAMARGO, ZP, FRANCO, MF. Current knowledge on pathogenesis and immunodiagnosis of paracoccidioidomycosis. *Rev. Iberoam. Micol*., *17*:41-48, 2000.

CANO, LE, KASHINO, SS, ARRUDA, C *et al*. Protective role of gamma interferona in experimental pulmonary paracoccidioidomycosis. *Infect. Immun*., *66*:800-806, 1998.

COSTA, TA, BAZAN, SB, FERIOTTI, C *et al*. In pulmonary paracoccidioidomycosis IL-10 deficiency leads to increased immunity and regressive infection without enhancing tissue pathology. *PLoS Neglect. Trop. Dis, 7(10)*: e2512, 2013. doi:10.1371/journal.pntd.0002512.

DEJARDINS, CA *et al*. Comparative genomic analysis of human fungal pathogens causing paracoccidioiomycosis. *PLoS Genetics, 7*: 1-16, 2011.

FARIAS, MR, CONDAS, LAZ, BOSCO, SMG *et al*. Paracoccidioidomycosis in a dog: case report of generalized lymphadenomegaly. *Mycopathologia,* 172:147-752, 2011.

FELIPE, MSS, ANDRADE, RV, ARRAES, FBM *et al.* Transcriptional profiles of the human pathogenic fungus *Paracoccidioides brasiliensis* in mycelium and yeast cells. *J. Biol. Chem*., *280*:24706-24714, 2005.

FERIOTTI, C, LOURES, FV. ARAÚJO, EF, COSTA, TA, CALICH, V:LG. Mannosyl-Recognizing Receptors induce a M1-Like phenotype in macrophages of susceptible mice whereas a M2-Like phenotype in resistant mice to a fungal infection. *PLoS One, 8(1)*:e54845, 2013. Doi 0371/journal.pone.0054845.

FRANCO, M, PERACOLI, MT, SOARES, A *et al*. Host-parasite relationship in paracoccidioidomycosis. *Curr. Top. Mycol*., *5*:115-149, 1993.

FELONATO, M, PINA, A, ARAUJO, EF *et al*. Anti-CD25 treatment depletes Treg cells and decreases disease severity in susceptible and resistant mice infected with *Paracoccidioides brasiliensis. PLoS One, 7(11)*:e51071, 2012. doi: 10.1371/journal.pone.0051071.

LOURES, FV, ARAÚJO, EF, FERIOTTI, C *et al*. Dectin-1 induces M1 Macrophages and prominent expansion of CD8+IL-17+ cells in pulmonary paracoccidioidomycosis. *J. Infec. Dis. 209*: 1017-1027, 2014.

MARQUES, SA. Paracoccidioidomicose: atualização epidemiológica, clínica e terapêutica. *An. Bras. Dermatol., 78: 135-150,* 2003.

MARQUES-DA-SILVA,SH, RODRIGUES, AM, HOOG, GS *et al*. Case report: occurrence of *Paracoccidioides lutzii* in the Amazon region: description of two cases. *Am. J. Med. Hyg., 87*: 710-714, 2012.

MOSCARDI-BACCHI, M, SOARES, A, MENDES, R, MARQUES, S, FRANCO, M. *In situ* localization of T lymphocyte subsets in human paracoccidioidomycosis. *J. Med. Vet. Mycol*., *27*:149-158, 1989.

MOTA, NG, REZKALLAH-IWASSO, MT, PERAÇOLI, MT *et al*. Correlation between cell-mediated immunity and clinical forms of paracoccidioidomycosis. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg*., *79*:765-772, 1985.

MATUTE, RA, McWEM, JG, PUCCIA, R *et al*. Cryptic speciation and recombination in the fungus *Paracoccidioides brasiliensis* as revealed by gene genealogies. *Mol. Biol. Evol.,* 23: 65-73, 2006.

NEWORAL, EP, ALTEMANI, A, MAMONI, RL *et al*. Immunocytochemical localization of cytokines and inducible nitric oxide synthase (iNOS) in oral mucosa and lymph nodes of patients with paracoccidioidomycosis. *Cytokine, 21*:234-241, 2003.

NUCCI, M, COLOMBO, AL. Mycology and epidemiology of paracoccidoiomycosis. *Curr. Fung. Infect. Rep., 3:* 15, 2009.

PAGLIARI, C, SOTTO, MN. Dendritic cells and pattern of cytokines in paracoccidioidomycosis skin lesions. *Am. J. Dermatopathol*., *25*:107-112, 2003.

PINA, A, DE ARAUJO, EF, FELONATO, M *et al*. Myeloid dendritic cells (DCs) of mice susceptible to paracoccidioidomycosis suppress T cell responses whereas myeloid and plasmacytoid DCs from resistant mice induce effector and regulatory T cells. *Infect. Immun., 81(4)*:1064-77, 2013.

POPI, AF, LOPES, JD, MARIANO, M. GP43 from *Paracoccidioides brasiliensis* inhibits macrophage functions. An evasion

mechanism of the fungus. *Cell Immunol., 218*:87-94, 2002.

RESTREPO, A, SALAZAR, ME, CANO, LE *et al*. Estrogens inhibit-mycelium-to-yeast transformation in the fungus *Paracoccidioides brasiliensis*: implications for resistance of females to paracoccidioidomycosis. *Infect. Immun., 46*:346-353, 1984.

SAN-BLAS, G, NIÑO-VEGA, G, ITURRIAGA, T. *Paracoccidioides brasiliensis* and paracoccidioidomycosis: molecular approaches to morphogenesis, diagnosis, epidemiology, taxonomy and genetics. *Med. Mycol., 40*: 225-242, 2002.

SHIKANAY-YASUDA, MA *et al*. Consenso em paracoccidoiodomicose. *Rev.Soc.Bras.Med.Tropical, 39:* 297-310, 2006.

SILVA, CL, SILVA, MF, FACCIOLI, LH *et al*. Differential correlation between interleukin patterns in disseminated and chronic human paracoccidioidomycosis. *Clin. Exp. Immunol., 101*:314-320, 1995.

TABORDA, CP, JULIANO, MA, PUCCIA, R *et al*. Mapping of the T-cell epitope in the major 43-kilodalton glycoprotein of *Paracoccidoides brasiliensis* which induces a Th1 response protective against fungal infection in BALB/c mice. *Infect. Immun., 66*:786-793, 1998.

TEIXEIRA, MM, THEODORO, RC, CARVALHO, MJA *et al*. Phylogenetic analysis reveals a high level of speciation in the *Paracoccidioides* genus. *Mol. Phylog. Evol.*, 52: 273-283, 2009.

THEODORO, RC, TEIXEIRA, MM, FELIPE, MSS *et al* Genus *Paracoccidioides:* species recognition and biogeographic aspects. *Plus One,* 7: e37694, 2012.

■ Malária

ANSTEY, NM *et al*. The pathophysiology of vivax malaria. *Trends Parasitol., 25*: 220-227, 2009.

BOULOS, M *et al*. Comprometimento pulmonar na malária. *Rev. Inst. Med. Trop. São Paulo, 35*:93-102, 1993.

CHOTIVANICH, K *et al*. Central role of the spleen in malaria parasite clearance. *J. Infect. Dis., 185*:1538-1541, 2002.

CLARK, IA *et al*. The biological basis of malarial disease. *Int. J. Parasitol., 27*:237-249, 1997.

CRANE, GG. Hyperreactive malarious splenomegaly (tropical splenomegaly syndrome). *Parasit. Today, 2*:4-9, 1986.

COSTA, FTM, LOPES, SCP, ALBRECHT, L *et al*. On the pathogenesis of *Plasmodium vivax* malaria: Perspectives from the Brazilian field. *Int J. Parasitol., 42*: 1099-1105, 2012.

CROMPTON, PD, MOEBIUS, J, PORTUGAL, S *et al*. Malaria Immunity in man and mosquito: Insights into unsolved mysteries of a deadly infectious disease. *Annu. Rev. Immunol., 32*:157-87, 2014.

DEITSCH, KH, WELLEMS, TE. Membrane modifications in erythrocytes parasitized by *Plasmodium falciparum*. *Mol. Biochem. Parasit., 76*:1-10, 1996.

DOROVINIZIS, K, SCHMIDT, K, HUYNH, H *et al*. The neuropathology of fatal cerebral malaria in Malawian children. *Am. J. Pathol., 178*: 2146-2158; 2011.

ENGWERDA, CR *et al*. The importance of the spleen in malaria. *Trends Parasitol., 21*:75-80, 2005.

GHOSH, K, GHOSH, K. Pathogenesis of anemia in malaria: a concise review. *Parasitol. Res., 101*:1463-1469, 2007.

GRAU, GER, CRAIG, AG. Cerebral malaria pathogenesis: revisiting parasite and host contributions. *Future Microbiol., 7*: 291-302, 2012.

HUNT, NH *et al*. Immunopathogenesis of cerebral malaria. *Int. J. Parasitol.*, 36: 569-82, 2006.

MARSH, K *et al*. The pathogenesis of severe malaria in African children. *Ann. Trop. Med. Parasit., 90*:395-402, 1996.

MEDANA, IM, TURNER, GD. Human cerebral malaria and the blood–brain barrier. *Int. J. Parasitol., 36*: 555-568,2006.

MENDIS, KN, CARTER, R. Clinical disease and pathogenesis in malaria. *Parasit. Today, 11*:2-16, 1995.

MILLER, LH, ACKERMAN, HC, SU, X-Z, WELLEMS, TE. Malaria biology and disease pathogenesis: insights for new treatments. *Nat. Med., 19*: 156-167, 2014.

MILNER, JR. DA, WHITTEN, RO, KAMIZA, S *et al*. The systemic pathology of cerebral malaria in African children. *Front. Cell Infect. Microbiol., 4*: 104; 2014.

MISHRA, SK, DAS, BS. Malaria and acute kidney injury. *Seminars in Nephrology,* 28: 395-408, 2008.

NEWTON, CR *et al*. Pathophysiology of fatal falciparum malaria in African children. *Am. J. Trop. Med. Hyg., 58*:673-683, 1998.

RASTI, N *et al*. Molecular aspects of malaria pathogenesis. *FEMS Immunol. Med. Microbiol., 41*:9-26, 2004.

STORM, J, CRAIG, AG. Pathogenesis of cerebral malaria- inflammation and cytoadherence. *Front Cell Infect. Microbiol, 4*: 100. 2014 doi: 0.3389/fcimb.2014.00100.

TAYLOR, WRJ, WHITE, NJ. Malaria and the lung. *Clin. Chest Med., 23*:457-468, 2002.

TOSTA, CE, HERMANS, MA. Atypical reticulocytes in rats with malaria as a possible consequence of the pitting function of the spleen. *Ann. Trop. Med. Parasitol., 75*:363-365, 1981.

TURNER, G. Cerebral malaria. *Brain Pathol., 7*:569-582, 1997.

URBAN, BC *et al*. Fatal *Plasmodium falciparum* causes specific patterns of splenic architectural disorganization. *Infect Immun., 73*:1986-1994, 2005.

WARRELL, DA. Cerebral malaria: clinical features, pathophysiology and treatment. *Ann. Trop. Med. Parasit., 91*:875-884, 1997.

WHITE, NJ, HO, M. The pathophysiology of malaria. *Adv. Parasit.*, *31*:83-173, 1992.
WHITE, NJ, PUKRITTAYAKAMEE, S, HIEN, TT *et al*. Malaria. *Lancet*, *383*: 723-735, 2014.
WORLD HEALTH ORGANIZATION. Severe falciparum malaria. *Trans. R. Soc. Trop. Med. Hyg.*, *94 (Supl 1)*:1-90, 2000.

■ Síndrome da febre hemorrágica de etiologia viral

BHAMARAPRAVATI, N, TUCHINDA, P, BOONYAPAKNAUIK, V. Pathology of Thailand hemorrhagic fever: a study of 100 autopsy cases. *An. Trop. Med. Parasital.*, *61*:500-510, 1967.
FERREIRA, MS. Hantaviroses. *Rev. Soc. Bras. Med. Trop.*, *36*:81-96, 2003.
FERREIRA, MS, NISHIOKA, SA, SANTOS, TL *et al.* Hantavirus pulmonary syndrome in Brazil: clinical aspects of three new cases. *Rev. Inst. Med. Trop. S. Paulo*, *42*:41-46, 2000.
FISCHER-HOCH, SP, McCORMICK, JB. Lassa Fever. *In*: STRICKLAND, GT. *Hunter's tropical medicine and emerging infectious diseases*, 8. ed. Philadelphia: Saunders, 2000, p. 275-279.
GIBBONS, RV, VANGHN, DW. Dengue: an escalating problem. *BMJ*, *324*:1563-1567, 2002.
GUBLER, DJ. Epidemic dengue and dengue hemorrhagic fever: a global public health problem in the 21st century. *Emerg. Infect*., *1*:1-14, 1998.
HALSTEAD, SB. Emergence mechanisms in yellow fever and dengue. *Emerg. Infect*., *2*:65-79, 1998.
HUTCHINSON, KL, ROLLIN, PE, PETERS, CJ. Pathogenesis of a North American Hantavirus, Black Creek Canal virus, in experimentally infected *Sigmodon hispidus*. *Am. J. Trop. Med. Hyg.*, *59*:58-65, 1998.
ISAACSON, M. Viral hemorrhagic fever hazards for travelers in Africa. *Clin. Infect. Dis*., *33*:1707-1712, 2001.
KHAN, AS, KSIAZEK, TG. Diseases caused by Hantaviruses. *In*: STRICKLAND, GT. *Hunter's tropical medicine and emerging infectious diseases*, 8. ed. Philadelphia: Saunders, 2000, p. 288-293.
KOURI, G, GÚZMAN, MG. Dengue: an update. *Lancet*, *2*:33-41, 2002.
MILLS, JN, MCKEE Jr., KT. South American hemorrhagic fevers. *In*: STRICKLAND, GT. *Hunter's tropical medicine and emerging infectious diseases*, 8. ed. Philadelphia: Saunders, 2000, p. 279-281.
MONATH, TP. Yellow fever and dengue – the interactions of virus, vector and host in the reemergence of epidemic diseases. *Sem. Virol*., *5*:133-145, 1994.
NOLTE, KB, FEDDERSEN, RM, FOUCAR, K, ZAKI, SR *et al.* Hantavirus pulmonary syndrome in the United States: a pathological description of a disease caused by a new agent. *Hum. Pathol*., *26*:110-120, 1995.
NUNES-ARAÚJO, FR, FERREIRA, MS, NISHIOKA, SD. Dengue fever in Brazilian adults and children: assessment of clinical findings and their validity for diagnosis. *Ann. Trop. Med. Parasitol.*, *97*:415-419, 2003.
PETERS, CJ. Hantavirus pulmonary syndrome in the Americas. *Emerg. Infec.*, *2*:17-64, 1998.
SCHMALJOHN, CS, HYELLE, B. Hantaviruses: a global disease problem. *Emerg. Infect. Dis.*, *3*:95-104, 1997.
SIMPSON, SQ. Hantavirus pulmonary syndrome. *Heart & Lung*, *27*:51-57, 1998.
SOLOMON, T. Viral haemorrhagic fevers. *In*: COOK, GC, ZUMLA, AI. *Manson's tropical diseases*, 21. ed. Edinburgh: Saunders Elsevier, 2003. p. 773-93.
TSAI, T. Yellow fever. *In*: STRICKLAND, GT. *Hunter's tropical medicine and emerging infectious diseases*, 8. ed. Philadelphia: Saunders, 2000, p. 272-275.